

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



BATIN TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
PROPOFOLÜN NRF2 VE TİYOL-DİSÜLFİT ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Sema Nur ÖZTEN

UZMANLIK TEZİ

Aralık 2025

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

BATIN TRAVMASI OLUŞTURULAN RATLARDA
PROPOFOLÜN NRF2 VE TİYOL-DİSÜLFİT ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Sema Nur ÖZTEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Hamit YOLDAŞ

Aralık 2025

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 21
Konu : Kararlar

28.2/2025

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Batın travması oluşturulan ratlarda propofolün Nrf2 ve Tiyoil-Disülfid üzerine etkisi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Effect of propofol on Nrf2 and thiol-disulfide in rats with abdominal trauma.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Hamit YOLDAŞ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Sema Nur ÖZTEN, Doç.Dr.Ayhan ÇETİNKAYA, Doç.Dr.Murat ALIŞIK, Prof.Dr.İsa YILDIZ, Prof.Dr.Abdullah DEMİRHAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2025/15	Tarih (Date): 19.02.2025
	Doç.Dr.Hamit YOLDAŞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 36 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr. İdris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Seyit Ali KAYIŞ (Başkan Yardımcısı)	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. ÖZGÜR Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr. Üyesi Canan AKÜNAL (Üye)	Nöroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Ömer Faruk BOYLU (Üye)	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Veteriner Hekim Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Veteriner Hekim Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC.Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Aran Apt.18/1BOLU	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi için sunduğum “ Batın travması oluşturulan ratlarda propofolün Nrf2 ve tiyol-disülfid üzerine etkisi ” adlı çalışmamın yazılmasındaki tüm aşamalarında bilimsel ve etik kuralların ihlal edilmediğini, çalışmamız için başka kaynaklardan yararlanılması halinde atıfta bulunulduğunu, veriler üzerinde bir tahrifat yapılmadığını, tezin tüm bölümleri ya da bazı kısımlarının daha önceden bulunduğum üniversitede veyahut başka bir üniversitede tez çalışması olarak yapıp sunulmadığını beyan ederim.



TEŞEKKÜR

Tezimin belirlenmesi ve tamamlanması sürecinde emek, yardım ve hoşgörüsü ile bana destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hamit YOLDAŞ'a

Tezimin hazırlanmasında, model oluşturma ve laboratuvar aşamasında her türlü desteği sağlayan Doç. Dr. Ayhan ÇETINKAYA'ya

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan bütün laboratuvar ekibine,

Eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek sağlayan Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Akcan AKKAYA'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah DEMİRHAN'a, Prof. Dr. Murat BİLGİ'ye, Prof. Dr. İsa YILDIZ'a, Prof. Dr. İbrahim KARAGÖZ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Kasım İlker İTAL'e,

Zorlu uzmanlık eğitimim sürecinde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyeni-teknikeri, hemşire, sağlık memuru, sekreter, personel ve hastane çalışanlarına,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Sema Nur ÖZTEN

BOLU-2025

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. TRAVMA	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Tarihçesi.....	4
2.1.3. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Mekanizması.....	6
2.2. BATIN TRAVMALARI.....	6
2.2.1. Penetran Batın Travmaları.....	6
2.2.2 Künt Batın Travmaları:	7
2.3. TRAVMAYA SİSTEMİK YANIT	8

2.4. TRAVMANIN İNFLAMASYONA ETKİSİ	9
2.5. OKSİDATİF STRES	9
2.5.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	10
2.5.2. Proteinler Üzerine Etkileri	11
2.5.3. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	12
2.5.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	12
2.6. SERBEST RADİKALLER	13
2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	14
2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar	15
2.7.2. Non-enzimatik Antioksidanlar	17
2.7.3. Tiyo/Disülfid Dengesi	18
2.7.4. Nrf2 Sinyal Yolu	20
2.8. GENEL ANESTEZİ	22
2.8.1. Genel Anestezi Yöntemleri	22
2.8.2. Genel anestezinin evreleri ve klinik bulguları	23
2.8.3. İntravenöz Anestezikler	24
2.8.4. Propofol	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. DENEYİN YAPILIŞI	30
3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Deney Uygulama Protokolleri	30
3.1.2. Batın Travma Modeli:	31
3.1.3. Menopoz Oluşturulması:	32
3.1.4. Anestezi Derinliğini Ölçmek İçin Kullanılan Parametreler	32
3.1.5. Deney Grupları	33
3.1.6. NRF2 ve Tiyo/Disülfid Seviyelerinin Belirlenmesi	34

4.BULGULAR	36
4.1. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
4.2. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.....	39
4.3. Dişi Batın Travması- Dişi Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması.....	41
4.4. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfit, Disülfit/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması	43
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7.KAYNAK	53

KISALTMALAR

¹O₂	: Singlet Oksijen
ACLS4	: Asil-CoA Sentetaz Uzun Zincirli Aile Üyesi 4
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BRH	: Bağırsak İskemi-Reperfüzyon Hasarı
CAT	: Katalaz
CHAC1	: Glutatyona Özgü Gama-Glutamilsiklotransferaz 1
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Desen
DS	: Dinamik Disülfür
ED50	: Etkili Dozun %50
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
GABA-A	: Gamma Aminobütirik Asit
GCL	: Glutamat Sistein Ligaz
GPX4	: Glutasyon Peroksidaz 4
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-R	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz

H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO-1	: Hem Oksijenaz 1
HOCl	: Hipoklorid Asit
HOCl	: Hipoklorik Asit
HQ•	: Semikinon Radikali
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
IL	: İnterlökin
KBT	: Künt Batın Travması
Keap1	: Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1
LO•	: Alkoksil Radikali
LOO•	: Peroksil Radikali
LOOH	: Lipidhidroperoksit
MDA	: Malondialdehit
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NQO1/NAD(P)H	: Kinin Oksidoredüktaz 1
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör
NT	: Doğal Tiyol
O₂•	: Süperoksit Radikali
OH•	: Hidroksil Radikali

OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PBT	: Penetran Batın Travması
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökositler
PTGS2	: Prostaglandin-Endoperoksit Sentaz 2
R-NH-X	: N halojenli Aminler
R-O	: Fenoksi Radikali
R-OH	: Fenol Hidroksil Grubu
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SH	: Tiyo
SH/SS	: Tiyo/Disüfit
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SS	: Serbest Disüfit
TAS	: Toplam Antioksidan Durum
TIVA	: Total İntavenöz Anestezi
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü α
TOS	: Toplam Oksidan Durum
TT	: Toplam Tiyo
VIMA	: Volatile İndüksiyon ve İdame Anestezisi
$\mu\text{mol/L}$	: Mikromol/Litre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Partikülleri, Oksidanlar)	13
Tablo 2. Deney Grupları.....	30
Tablo 3. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyo, Total Tiyo, Disüfit, Disüfit/Native Tiyo Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyo, Total Tiyo, Disüfit, Disüfit/Native Tiyo karşılaştırılması.....	39
Tablo 5. Dişi Batın travması- Dişi Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyo, Total Tiyo, Disüfit, Disüfit/Native Tiyo Karşılaştırılması.....	41
Tablo 6. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyo, Total Tiyo, Disüfit, Disüfit/Native Tiyo Karşılaştırılması.....	43

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1. Travma Aleti	31
Şekil 2. Batın travması oluşturulması	32
Şekil 3. İntraperitoneal propofol verilmesi	33
Şekil 4. İntrakardiyak kan örneği alınması.....	34
Şekil 5. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı	38
Şekil 6. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı.....	40
Şekil 7. Dişi Batın Travması- Dişi Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı.....	42
Şekil 8. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı	44
Şekil 9. Erkek, Dişi ve Menopoz Gruplarında Batın Travması ve Konrrol Grubuna göre NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı.....	45

ÖZET

Künt batın travması, abdominal organlarda oksidatif hasar ve inflamatuvar yanıtı tetikleyen önemli bir travma türüdür. Bu süreçte hücrel savunmanın temel bileşenlerinden olan redoks dengesinin önemli göstergeleri arasında yer alan tiyol/disülfid homeostazı ile Nrf2 travmanın şiddeti ve sistemik etkilerinin değerlendirilmesinde anlamlı biyobelirteçlerdir. Antioksidan özellikleri bilinen propofol, travma sonrası oksidatif stres yanıtını azaltabileceği düşünülen farmakolojik ajanlardan biridir. Ancak propofolün travmanın erken dönemindeki etkileri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada deneysel künt batın travması oluşturulan ratlarda propofol uygulamasının serum tiyol/disülfid dengesi ile Nrf2 düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız travmaya rağmen serum tiyol/disülfid ve Nrf2 parametrelerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığını ve propofol uygulamasının da bu biyobelirteçlerde belirgin bir farklılığa neden olmadığını gösterdi. Bu sonuçlar, travmanın şiddetinin sistemik oksidatif stres yanıtını başlatmak için yetersiz olabileceğini ya da propofolün potansiyel antioksidan etkilerinin erken dönemde serumdan ziyade doku düzeyinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamış olması ise propofol metabolizmasının bu modelde cinsiyete duyarlı olmadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışma propofolün künt batın travması sonrası erken oksidatif stres yanıtı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermekte ve daha belirgin sonuçların elde edilebilmesi için doku analizleri ile desteklenmiş ileri dönem çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

ABSTRACT

Blunt abdominal trauma is a significant type of injury that triggers oxidative damage and an inflammatory response in abdominal organs. In this process, thiol/disulfide homeostasis, a key indicator of redox balance—a fundamental component of cellular defense—along with Nrf2, are meaningful biomarkers for assessing the severity and systemic effects of the trauma. Propofol, known for its antioxidant properties, is a pharmacological agent considered to potentially mitigate the oxidative stress response following trauma. However, the early-stage effects of propofol following trauma have not yet been fully characterized. This study aimed to evaluate the effects of propofol administration on serum thiol/disulfide balance and Nrf2 levels in rats subjected to experimental blunt abdominal trauma.

Our findings indicated that despite the trauma, no significant change occurred in the serum thiol/disulfide and Nrf2 parameters, and propofol administration also did not lead to a discernible difference in these biomarkers. These results suggest that the severity of the trauma might have been insufficient to initiate a systemic oxidative stress response, or that the potential antioxidant effects of propofol may manifest at the tissue level rather than in the serum during the early period. The lack of a significant difference between sexes supports the notion that propofol metabolism is not gender-sensitive in this model.

In conclusion, the study demonstrates a limited effect of propofol on the early oxidative stress response following blunt abdominal trauma and highlights the need for further studies, supported by tissue analyses, at later stages to obtain more pronounced results.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Künt batın travmaları cilt bütünlüğü bozulmadan meydana gelen travmalardır. Genellikle kesici, sivri aletlerle veya ateşli silahlarla oluşan ve küçük bir alana çok fazla güç uygulamak suretiyle deri bütünlüğünün bozulduğu travmalar ise penetran batın travmalarıdır. Karın travma hastalarının yaklaşık %80'i künt travma nedenlidir ve bu künt travmaların %50-75'i motorlu araç kazaları nedeniyle oluşmaktadır (Ong, Png and Chan, 1994).

Travmanın patofizyolojisinde apoptoz, oksidatif stres ve inflamasyon bulunmaktadır. Travma sonrasında oluşan iskemi, proinflamatuvar bir süreç başlatır ve hücrel antioksidan savunma sistemleri zayıflar. Parankimal hücreler, lökositler ve endotel hücrelerince serbest oksijen radikalleri (SOR) yapımı artar. Bu sırada hasarlı mitokondrilerde alternatif yollar veya oksijen yetersizliği olduğunda oksijenin kısmi indirgenmesi yoluyla da SOR meydana gelebilir (Rana *et al.*, 2006).

Yapılan araştırmalarda cerrahi işlemler ve ciddi doku travması sırasında inflamasyon markerlarından TNF- α , batın ve kafa travmalarında Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IL-1 β , IL-6 ve malondialdehit (MDA) serum seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (Tao, Xu and He, 2022). Bununla birlikte beyin travmalarında Nrf2 'nin, beyin hasarına karşı korunmada önemli bir rol aldığı görülmüştür (Wu and Liu, 2016). Ayrıca beyin ve batın travmalarının oksidatif stres parametrelerini de artırdığı gözlemlenmiştir (Rana *et al.*, 2006).

Oksidatif stres; reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge bozukluğudur (Halliwell, 1994). Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin global sonucu irreversible hücre nekrozudur. İç organlardaki travmatik veya cerrahi yaralanmalar, akut faz proteinlerinin yapımı ve

inflamatuvar mediatörlerin oluşumu gibi homeostatik cevapların oluşumuna neden olmaktadır (Gutteridge, 1995).

Lipid peroksidasyonu ve bu reaksiyonun ürünleri ile oluşturulan fibrozun, hayvan modellerinde antioksidanların kullanımı ile azaltıldığı gösterilmiştir(Tahan *et al.*, 2004). Antioksidanlar endojen ve ekzojen olmak üzere ikiye ayrılırlar (Donaldson, 2004). Major enzimatik antioksidanlar ise direkt olarak reaktif oksijen türlerinin nötralize edilmesine neden olurlar (Coskun *et al.*, 2023). Bu mekanizmalardan bir tanesi de tiyol disülfid mekanizmasıdır.

Tiyoller, karbon atomuna bağlı sülfhidril (-SH) grubu içeren, vücutta oluşan herhangi bir oksidatif stres durumuna engel olan antioksidan organik bileşiklerdir. Oksidatif stresle beraber oluşan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilirler. Oksidatif stres etkisiyle bu denge disülfid lehine kayar, tiyoller azalır. Reaksiyon neticesinde serbest disülfid (-S-S) bağları oluşur. Ortaya çıkan kovalent disülfid bağları geri indüklenebilir. Böylelikle dinamik tiyol/disülfid dengesi oluşur (Ck ve L, 2000). Bu mekanizmanın yanı sıra hem oksidatif stres hem de inflamasyonun patofizyolojisinde rol oynayan Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2) lerde bulunmaktadır (Liu *et al.*, 2023)

Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2) hücre içerisinde proteinleri kodlayan genler ve detoksifikasyondan sorumlu enzimlerin antioksidan ekspresyonunu sağlayan nükleer transkripsiyon faktörüdür. Bu mekanizma hücrenin korunması ve sağ kalımı açısından önemli rol oynar. Nrf2'nin düzenlenmesi hücreleri serbest radikal hasarları, oksidatif stres, apoptozisten korunmayı sağlamakta ve hücrel sağkalımı artırmaktadır (Kaspar, Niture and Jaiswal, 2009).

Propofol anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile kullanılan kısa etkili bir intravenöz ajandır (Butterworth *et al.*, 2021). Doz bağımlı olarak radikalleri temizleyebilmektedir. Anestezik dozlarda lipid peroksidasyonuna engel olan bütillenmiş hidroksitoluen, bütillenmiş hidroksianisol ve endojen antioksidan olan alfa tokoferole benzeyen

antioksidan etkisi vardır (Gülçin, Alici and Cesur, 2005)İn vitro bir çalışmada propofolün mitokondri, karaciğer mikrozomları, beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (De La Cruz *et al.*, 1999). Propofol, terapötik dozda kullanıldığında, iskemi- reperfüzyona bağlı lipid peroksidasyonunu azaltır (Dikmen *et al.*, 2005).

Yaptığımız araştırma neticesinde gördüğümüz kadarıyla batın travmalarında propofolün NRF-2 ve tiyol-disülfid metabolizmaları üzerindeki etkisine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmada batın travması oluşturulan ratlarda propofolün NRF-2 ve Tiyol-disülfid mekanizması üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TRAVMA

2.1.1. Tanımı

Travma kelime kökenini Yunanca'dan gelen “Troma” yani “yara” kelimesinden almaktadır. Çoğunlukla Anglosakson kültüründe kullanılan injury” kelimesi ise travma ile eş anlamlı olan ve “haksızlık” veya “hata” anlamına gelen Latince kökenli bir kelimedir. ABD hukuk terminolojisinde ise travma, mekanik bir gücün neden olduğu yaralanmadır (Taviloğlu, 2002). Türk Dil Kurumu verilerinde ise travma, “Bir doku veya organ yapısını, biçimini bozan ve dıştan mekanik bir tepki sonucu oluşan bölgesel yara” olarak tanımlanmaktadır (Türk Dil Kurumu, 2024).

2.1.2. Tarihçesi

Travmaya ait ilk yazılı kaynaklara Mısır'da milattan önce 3000- 1600 yılları arasında yazıldığı tahmin edilen, Edwin Smith papirüsünde rastlanmıştır. Bu yazıtta 48 travma hastasından bahsedilmiştir. Milattan önce 2500 ve 1500 yılları arasında Sushnuta adlı Hintli hekim yaklaşık 100 adet cerrahi alet tanımlayarak, kopan kulakların dikilmesini ve rekonstrüksiyonunu tanımlamıştır. Antik Yunan zamanında Hipokrat'ın travma hastaları hakkında tanımlamalarına rastlanmıştır (Moore, Feliciano and Mattox, 2020).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Travma, dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüm gelişmelere rağmen halen 0-44 yaş arasındaki insanlarda en sık ölüm nedenidir. Batın travmalarının toplumdaki sıklığı ile ilgili literatürlerde net bir bilgi yoktur. Fakat dünyada birçok ülkede travma merkezlerinin kurulmasıyla beraber bu merkezlere başvuran vakaların insidansları belirtilmektedir (Tintinalli *et al.*, 2016).

Amerika Birleşik Devletleri genelinde her yıl 41 milyon acil servis ziyaretine ve 2,3 milyon hastaneye yatışa neden olmaktadır (Tintinalli *et al.*, 2016). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2024 yılında toplam 266 bin 854 adet trafik kazası meydana gelmiştir. Bu kazalarda toplam 6 bin 352 kişi hayatını kaybederken, 385 bin 117 kişi yaralanmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2025). Trafik kazaları, yaralanmaların %17'sinde ve ölümlerin ise %60'ında neden olarak ilk sırada yer almıştır (Liman, Taştepe and Doğan, 2006).

Toplumda, 14 yaş ve altında ölümlerin %50'si, 15-24 yaş arası ölümlerin %80'i; 5-35 yaş arasındaki kişilerde ölümlerin %65'i travma sebebiyle olmaktadır. Bununla beraber, özellikle bu yaş gruplarında travma morbiditenin yine önemli bir nedenidir. Literatürdeki verilere göre, her yıl nüfusun %25'i farklı şekil ve derecelerde yaralanmaktadır. Bu hastaların %50'si hastaneye başvururken başvuranların da %12'sine hospitalizasyon gerekir. Yatan hastaların da %15'inde ciddi travma mevcut olup bu hastaların %3'ü mortal seyrederken, %8'inde ise kalıcı sakatlık oluşur (Kihtir, 1995).

Batın travmaların epidemiyolojiye bakıldığında; baş, boyun ve toraks travmalarından sonra 4.sırada gelen mortalite nedenidir. Travmaya bağlı ölümlerin %10'undan batın travmaları sorumlu tutulmaktadır (Taviloğlu, 2002). Künt batın travması (KBT), acil servise gelen batın travmalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturur (Ong, Png and Chan, 1994; Diercks *et al.*, 2011). KBT hastalarının %50-75'ini motorlu taşıt kazaları oluştururken; %15'ini direkt batın travmaları ve yaklaşık %10'unu ise yüksekten düşmeler oluşturmaktadır (Davis, Cohn and Nance, 1976).

KBT, genellikle multipl travma ile birlikte ve multipl travma hastalarında yaklaşık %15'inde batın yaralanması olduğu belirtilmiştir (Sampson, Colquhoun and Hennessy, 2006). KBT hem tanısı zor hem de genellikle ekstra abdominal sistemlerde ciddi yaralanmalara neden olduğu için penetran batın travmalarından (PBT) daha yüksek mortalite riskine sahiptir.

KBT’de en sık yaralanan solid organ karaciğer ve dalak iken; en sık yaralanan içi boş organ ince barsaklardır (Isenhour and Marx, 2007).

2.1.4. Mekanizması

Travma multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Bu faktörler arasında mekanik (trafik kazaları, darp, ateşli silah yaralanması, yüksekten düşme, vb.), kimyasal (alkali ve asit yanıklar), termal yanıklar ve psikolojik sebepler bulunmaktadır. Fiziksel travmalar da kendi içinde sınıflara ayrılabilir. Fiziksel travmalara bölgesine göre kafa travması, toraks travma, servikal travması, batin ve ekstremitte travması şeklinde sınıflandırılacağı gibi; oluş şekillerine göre PBT ve KBT şeklinde; etkilenen vücut bölgesine göre lokal ve multi travma şeklinde sınıflandırılabilir (Taviloğlu, 2002; Isenhour and Marx, 2007).

2.2. BATIN TRAVMALARI

Abdominal travma, karın bölgesine gelen bir darbe veya yaralanma sonucu iç organlarda oluşan hasardır. Künt veya penetran yaralanma olarak ikiye ayrılır. Künt travmalar, çoğunlukla karın duvarı üzerine gelen kuvvetli darbeler nedeniyle oluşur ve bu durum iç organlara ciddi zarar verebilir. Abdominal travmalar, özellikle hayati organlara hasar verdiğinde acil müdahale gerektirir (Walls, 2018). Künt abdominal travmaların en yaygın nedenleri; trafik kazaları, spor yaralanmaları, düşmeler ve şiddet olaylarıdır (Jansen, Yule and Loudon, 2008). Penetran travmalar ise ateşli silah yaralanmaları veya bıçaklanma gibi dış cisimlerin vücuda girerek iç organlara direkt olarak zarar verdiği durumlardır (Badger *et al.*, 2009).

2.2.1. Penetran Batin Travmaları

Penetran abdominal travma, acil karar verme gerekliliği ve aynı zamanda resüsitasyon ihtiyacının olabilmesi klinisyen için zorluk oluşturabilir. Penetran travma, künt travmadan daha

az görülür ve tüm travma vakalarının %15'inden daha azını oluşturur (Søreide, 2009). Penetran abdominal travmanın en yaygın türleri, bıçaklanma veya ateşli silah yaralanmaları gibi şiddet olayları nedeniyle oluşur. Ateşli silah yaralanmaları, mermi tarafından dokulara aktarılan kinetik enerji sebebiyle mortal seyretme eğilimindedir (Martin *et al.*, 2019).

Penetran abdominal travmanın şiddeti, ağrısı olan stabil hastalardan, aktif kanaması olan hemodinamik olarak instabil hastalara kadar geniş bir alanı kapsar. Üst abdominal yaralar, diyaframı delerek göğüse doğru ilerleyebildiklerinde ciddi bir tehdit oluşturur (Shrestha *et al.*, 2015). Anterior abdominal bölgedeki penetran yaralanmalar, içi boş organ yaralanmalarından dolayı peritonite neden olabilir ve/veya solid organlara zarar verebilir. Sırt ve yan bölgelerdeki yaralanmalar, peritonit neden olmadan retroperitoneal organlara zarar verebilir (Butt, Zacharias and Velmahos, 2009).

2.2.2 Künt Batın Travmaları:

Künt batın travmaları, koruyucu kemik yapıları tarafından tamamen korunmayan abdominal organların doğrudan travmaya maruz kaldığı durumlarda oluşur. Karaciğer, böbrekler ve dalak gibi solid organlar, bu tür travmalarda en sık yaralanan organlardır. Bu yapılar yüksek enerjili travmalarının etkisiyle, çeşitli derecelerde hasarlanabilirler. Künt batın travmaları organ kontüzyonu, hematoma, lacerasyon ve rüptür gibi farklı türlerde hasarlara neden olabilirler (Gamanagatti *et al.*, 2015).

KBT çoğunlukla çoklu travmalarla beraberdir ve çoklu travma hastalarının yaklaşık %16-17'sinde karın travması olduğu saptanmıştır (Sampson, Colquhoun and Hennessy, 2006). KBT tüm yaş gruplarında en çok sakatlığa ve ölüme neden olan yaralanmadır. Bütün travma ölümlerinin %10'una karın travması neden olmaktadır (Boulanger and McLellan, 1996). KBT'de batın içi organ yaralanmaları sıklık sırasına göre karaciğer, dalak, mezenter ve ince bağırsak olarak bildirilmektedir.(Shkrum and Ramsay, 2007).

2.3. TRAVMAYA SİSTEMİK YANIT

Yaralanmaya verilen sistemik yanıt, hemostatik, inflamatuvar, endokrin ve nörolojik sistemler arasındaki etkileşimlerden oluşur. İnflamatuvar sitokinlerle aktive olan endotel daha gözenekli bir hal alır ve bu durum doku hasarı mediyatörlerinin hücreler arası boşluğa erişmesini sağlar. Travma ile oluşan sistemik yanıt enfeksiyonla mücadelenin azalmasıyla da ilişkilidir ve bu da sepsise ve yıkıcı inflamatuvar yanıtın aktifleşmesine neden olur. Doku hasarı, enfeksiyon olmadığında inflamatuvar yanıtı oluşturan Hasarla İlişkili Moleküler Desenlerin (DAMP'ler) hücre dışına salınmasına neden olur. DAMP'ler, bağışıklık sistemi ve tamamlayıcı hücrelerini uyarak organ ve endotel hasarına ve immünopareziye neden olabilirler. Organ hasarı daha fazla DAMP salınımına neden olarak, sürekli inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonu sağlayan kısır bir döngüye neden olur. DAMP'ler komplemanın güçlü aktivatörleridir ve C3a ve C5a'nın hızlı oluşumuna neden olurlar. İnflamatuvar hücrelerin ve komplemanın aktivasyonu, interlökinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve salınımını sağlar (Lord *et al.*, 2014).

Yaralanma sonrası salgılanan kortizolün güçlü bir anti-inflamatuvar etkisi olup, adaptif bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu azaltır ve lenfositlerde apoptozu tetikler. Ayrıca, kortizol kemik iliğinden ve dokulardaki 'marjinal havuzdan' güçlü bir şekilde nötrofil salınımını sağlar (Davis *et al.*, 1991). Yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinler, nötrofillerin aktivitesini artırarak hasarlı endotel boyunca göç etmelerini sağlamaktadır. Burada, nötrofilin proteazlar (nötrofil elastaz gibi) ve reaktif oksijen türleri de dahil olmak üzere yıkıcı etkilerini sağlıklı dokuya hasar vermek için kullanırlar (Reino *et al.*, 2012). Salgılanan bu sitokinler arasında TNF (tümör nekrozan faktör), IL-1 (interlökin), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 sayılabilir. Sitokinlerin yara iyileşmesini arttırmak, ateş, akut faz reaktanlarını uyarmak ve

apoptozisi (hücre ölümü) azaltmak gibi etkileri vardır (Alexander, Proctor, and American College of Surgeons, 1993).

2.4. TRAVMANIN İNFLAMASYONA ETKİSİ

Travma esnasında adenin nükleotid katabolizmasıyla beraber hücre içine hipoksantin artar. Bu sırada endotelde bazı biyoaktif ajanların (tromboksan A2, endotelin) ve proinflamatuvar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) üretimi artarken, diğer bazı biyoaktif ajanların (prostosiklin, nitrik oksit) ve koruyucu ürünlerin (trombomodulin, yapısal nitrikoksit sentaz) yapımı azalır. Böylelikle travma neticesinde oluşan iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku hasarlanabilirliğini arttıran proinflamatuvar bir süreç başlatır. Etkilenen yapılarda çoğunlukla nötrofil infiltrasyonu oluşur. Parenkimal hücreler, lökositler ve endotel hücreleri tarafından SOR üretimi artar. Bu sırada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizliği veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesiyle de SOR oluşabilir. Hücrel antioksidan savunma sistemleri de iskemi nedeniyle zayıflar. Hasar oluşumunda başlıca dört komponentten söz edilebilir bunlar; serbest oksijen radikalleri, kompleman, endotel, polimorf nüveli lökositlerdir (PMNL) (Akkuş, 2000).

2.5. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde enerji üretimi nedeniyle oksijenin kullanılması, dış ortamın kirliliği ve bu kirliliğin giderek artışıyla beraber günümüzde hastalıkların nedeni, ilerleyişi ve sonucu üzerindeki etkileri açısından detaylı bir şekilde araştırılmaktadır. Oksijen türevlerinin artışı ve/veya bunların toksik etkilerine karşı organizma tarafından oluşturulan antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği inflamatuvar reaksiyonlardan kansere kadar uzanan birçok hastalığın patogenezinde yer almaktadır (Yates, 1990).

Atomlarda elektronlar orbital denilen uzaysal bölgede çiftler halinde yer alırlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar oluşmakta ve moleküler yapı meydana gelmektedir. Atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal denir. “Oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen partikülleri (ROP)” de denen bu moleküller başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girebilirler (Yu, 1994). Organizmada herhangi bir patolojik olay sonucunda veya normal fizyolojik şartlarda oluşan serbest radikaller ile bunların etkisini tersine çeviren antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stresi oluşturur. Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (Kaur and Perkins, 1991). Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidan stresin en tipik belirtisidir (Mercan, 2004).

2.5.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Oksidanların en önemli hedeflerinden biri membran lipidleridir. Serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşime girmek için doğal bir bariyer olan hücre membranını geçmek zorundadırlar. Membranın lipid peroksidasyonunun neticesinde bütünlüğünün bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bu reseptörlere bağlanan enzimler inaktive olurlar.

Lipid peroksidasyonu, yağların özellikle poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif oksijen bağımlı yıkımına neden olan bir zincir reaksiyonudur. Hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla lipid peroksidasyonu başlamaktadır (Datta *et al.*, 1992). Yağ asidi hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla lipid radikaline dönüşür. Yapıda molekül içi çift bağların yer değiştirmesi ve sonrasında moleküler oksijenle reaksiyonundan lipid peroksit radikali oluşur. Bu reaksiyon sonucu yeni lipid radikalleri oluşurken, kendileri de lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedirler.

Lipid hidroperoksitleri yıkılmasıyla beraber biyolojik olarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerini oluştururlar. Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonun en önemli ürünüdür. MDA üç ya da daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda oluşur. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda bulunur, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermesine rağmen yağ asidi oksidasyonunun kantitatif ya da spesifik bir indikatörü değildir (Young and Parthasarathy, 1994). Lipid peroksidasyonu ile oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Sinir lifleri çevresindeki myelin kılıfın peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara yol açarken akciğer surfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona neden olmaktadır. Serbest radikaller bütün biyomoleküller içinde en fazla lipitleri etkiler. Membranlarda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle çok hızlı reaksiyona girerler.

2.5.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Serbest radikaller proteinlere serbest radikal birikimi yaparak hasar verirler. Doymamış bağ ve sülfüt içeren moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesi yüksektir bu nedenle triptofan, fenilalanin, metionin, tirozin, histidin gibi aminoasitleri olan proteinler serbest radikallerle kolay reaksiyona girerler. Bunun neticesinde özellikle sülfür ve karbon merkezli radikaller oluşur. Bu reaksiyon sonucu çok sayıda disülfid bağı bulunduran albümin ve immünglobulin gibi proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yapamazlar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalar oluşabilir. Bu oluşum protein fonksiyonlarında bozulmalara neden olabileceği gibi, immün sistemi aktive edebilecek antijenik değişiklikler de neden olabilir. Hücre fonksiyonlarında önemli bir yere sahip olan Ca-ATPaz ve Na-K ATPaz enzimleri de içerdikleri tiyol gruplarının SOR ile kolayca oksidasyona uğraması neticesinde aktivitelerini büyük önemli ölçüde

kaybederler, bu ise hücre içi ve dışı elektrolit dengesinin bozulmasına neden olur (Kim and Yu, 1989).

2.5.3.Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyonun neden olduğu serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. ROS, DNA polimerazı inhibe ederek karsinogenez, hücre yaşlanması ve hücre ölümüne yol açarlar (Kumar *et al.*, 2005). Hidroksil radikali (OH•) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere neden olurlar. Aktive olmuş nötrofillerden oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂) membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşır DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilirler.

2.5.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu ile hidrojen peroksit gibi peroksitler ve okzoaldehitler oluşurlar. Bu durum özellikle diyabet ve sigara içiminin de etkisinin olduğu kronik hastalıkların patogenezinde önemli bir yer almaktadır. Yine serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı durumlarda koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet hastalığı gibi hastalıklar oluşmaktadır. İnflamatuvar eklem hastalıklarında da sinovial sıvıya geçen lökositler ve ekstrasellüler sıvıya salınan hidrojen peroksit hyalüranoik asidi parçalayarak oksidatif hasara neden olmaktadır (Freeman and Crapo, 1982).

2.6. SERBEST RADİKALLER

Canlılarda oksijenin her zaman her yerde var olması ve moleküler oksijenin elektronları kolayca kabul etmesi, oksijen merkezli serbest radikalleri bu biyolojik sistemlerde en fazla karşılaşılan radikal türleri haline getirmiştir.

Tablo 1. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Partikülleri, Oksidanlar)

Radikaller	Radikal olmayanlar	Diğerleri
Süperoksit radikali (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Singlet oksijen (1O_2)
Hidroksil radikal (OH^-)	N halojenli aminler ($R-NH-X$)	Ozon
Peroksil radikal (LOO^-)	Lipidhidroperoksit ($LOOH$)	Azot dioksit
Alkoksil radikal (LO^-)	Hipoklorik asit ($HOCl$)	
Semikinon radikali ($HQ\bullet$)		

Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik etkilere neden olabilir fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak isimlendirilmez. Bu sebeple reaktif oksijen partikülleri terimi süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi radikal olmayanlar için ortak kullanılır. Bu maddeler oksidanlar olarak da isimlendirilir (Devillier and Bessard, 1997).

Süperoksit radikali oksijenin kendisine bir elektron vermesiyle redüksiyonu neticesinde oluşur. Süperoksit radikalının belirgin özelliği H_2O_2 kaynağı olmasıdır ve doğada çoğunlukla redüktiftir. Süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalitik olarak H_2O_2 'e indirgenir. H_2O_2 düşük toksisiteye sahip olup reaktif olmayan bir üründür ancak oksidandır kolayca hücrel membranlara penetre olabilir. Özellikle ortamda metal iyonları (demir, bakır) bulunduğunda O_2^- ve H_2O_2 ferrik demiri ferröz hale getirerek, serbest oksijen radikallerinden en reaktif ve hasar verici etkiye sahip olan OH radikalini oluşturmak için kolayca parçalanabilir. Bu reaksiyon “Fenton Reaksiyonu” denir (McCord, 1993).

Organik sistemlerde antioksidan fonksiyonları etkileyen en önemli biyolojik moleküllerden birisi redükte glutatyondur (GSH). Glutatyonla beraber glutatyon bağımlı sistem glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) ve süperoksit dismutaz (SOD); toksik serbest radikalleri etkin bir şekilde toplarlar (Southorn and Powis, 1988). Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi anabolik ve katabolik işlemler esnasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu esnada SOR'lar oluşur. Organizmada serbest radikaller hem radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisi ile hem de normal metabolizmanın yan ürünü olarak, endojen ve eksojen kaynaklardan oluşabilmektedir (Kaur and Perkins, 1991).

Endojen kaynaklar; Mitokondriyal elektron transport sistemi, fagositoz, otooksidasyon, oksidan enzimlerin reaksiyonları, iskemi-reperfüzyon, prostaglandinlerdir.

Eksojen Kaynaklar; Hava kirliliği, sigara dumanı, kimyasal maddeler (çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar, asbest), antineoplastik ilaçlar (nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin), glutation tüketen ilaçlar (Asetaminofen, kokain), radyasyon, stres, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), alkol, yüksek kalorili diyet, sebze ve meyvelerden fakir diyet, aşırı demir ve bakır alınması sayılabilir (Akkuş, 2000).

2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

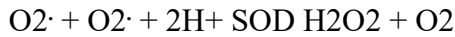
Reaktif oksijen türlerinin oluşmasını ve oluşturdukları hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar” denilen birçok savunma mekanizması vardır. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemleri ile oksidatif strese karşı koymaktadır. Savunma sisteminde ilk aşamada enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etki etmektedir. Eğer serbest radikaller nötralize edilemezlerse vücutta ciddi hasarlara yol açarlar. Bu hasarlar genellikle hücre membran bütünlüğünün bozulması, membran lipit ve proteinlerinin denatürasyonu, nükleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu ve immün sistemin supresyonudur.

Organizmada oksidan ürünlere karşı savunma sistemi ilk olarak serbest radikal reaksiyonlarının sonlandırılması sonrasında bu reaksiyonlarının sınırlandırılması ve son olarak oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu şeklinde etki eder.

Antioksidanlar toplayıcı etkisiyle serbest oksijen radikallerini tutar veya daha zayıf bir moleküle çevirir. Antioksidan enzimler bu şekilde çalışırlar. Bastırıcı etkiyle serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktarır aktivitelerini azaltır veya inaktif hale dönüştürür. A vitamini ve flavanoidler buna örnektir. Zincir kırıcı etkiyle serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engellerler. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu şekilde etki gösterirler. Onarıcı etkisi ise serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasarı tamir etmesidir (Akkuş, 2000).

2.7.1. Enzimatik Antioksidanlar

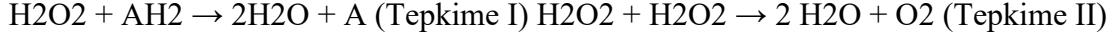
Süperoksit Dismutaz (SOD): SOD bir metalloproteinaz enzimi olup oksijen kullanan bütün organizmalarda yaygın olarak bulunur. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.



SOD, hücreleri serbest radikallerin zararlarından lipid peroksidasyonunu inhibe ederek korur. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde rol oynar. Hücrenin ve özellikle de DNA'nın radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korunmasını sağlar (Petkau, 1986; Ceballos-Picot *et al.*, 1992; Akkuş, 2000).

Katalaz: Katalaz, tetramerik bir enzim olup yapısında 4 hem grubu içerir. Kan, karaciğer, böbrek, kemik iliği ve muköz membranlarda fazla miktarda bulunmaktadır. H₂O₂ üretim hızı düşük olduğunda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H₂O₂ üretim hızı yüksek

olduğunda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (Aebi, 1984).



Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Glutasyon peroksidaz içerisinde 4 selenyum bulunan tetramerik yapıli sitozolik bir enzimdir. Membran lipitleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur ve hidrojen peroksitin indirgenmesini sağlar. GSH-Px, solunum patlaması (oksijen tüketiminde hızlı artış ve süperoksit radikali oluşması) sonrasında fagositik hücrelerin zarar görmelerine engel olur. Eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px etkisinin azalması, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (Murrell, Francis and Bromley, 1990; Spallholz, 1990).

Glutasyon Redüktaz (GSH-R): Redükte glutasyon (GSH), GSH-Px etkisiyle hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesiyle okside glutasyon (GSSH)'a dönüşmektedir. Organizmada bulunan glutasyon deposu sınırlı olduğu için okside glutasyonu yeniden kullanmak için GSH-R'ın katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutatyonla dönüştürmek gerekmektedir (Akkuş, 2000).

Glutasyon-S-Transferaz (GST): GST, iki protein alt birimi bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu sağlamaktadır. Lipit hidroperoksitlerine karşı bağımsız GSH aktivitesine yol açarlar. Alkilleyici ajanların etkisinden bazı protein ve makromolekülleri korurlar. Tüm bunlar mutajenik ve kanserojenik etkisi olan zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'lerin etkili olduğunu göstermektedir.

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Elektron transport zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, süperoksidi detoksifiye eder. Fizyolojik şartlarda sürekli devam eden sıradan bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu sağlanır ve bol miktarda enerji

üretir. Ancak, süperoksit üretimi genellikle bu enzimin kapasitesini aştığından diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerini engellerler (Miquel, Fleming and Economos, 1982).

2.7.2. Non-enzimatik Antioksidanlar

C Vitamini (Askorbik Asit): Suda çözünen antioksidan vitaminlerdendir. Lipit peroksidasyonu yapan radikalleri engelleyerek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Kemotaktik yanıtı artırır ve oksidatif patlamayla beraber oluşan oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. C vitamini, organizmada antioksidan etkisine ek olarak Fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek süperoksit radikalini oluşturur. Bu etkisinden dolayı askorbik asit aynı zamanda pro-oksidadır. Ancak bu durum sadece düşük konsantrasyonlarda olur, yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan etkisi vardır.

A Vitamini (β -Karoten): β -karoten, yağda çözünen bir antioksidan vitamindir. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerde interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak engelleyebilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olduğundan peroksit radikallerinin oluşmasına engel olur.

E Vitamini (α -Tokoferol): α -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. Membran lipitlerindeki yağ asitlerini SOR'ların saldırılarına karşı korumak en önemli görevidir. Tokoferol antioksidan etkisini ancak yüksek oksijen konsantrasyonlarında sağlayabilir. Bundan dolayı yüksek oksijen konsantrasyonuna sahip olan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir.

Seruloplazmin: Seruloplazmin plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmında görev alan akut faz proteinidir. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri oluşmadan Fe (II)'yi

Fe (III)'e oksitler. Seruloplazmin lipid peroksidasyonunu demir ve bakır bağımlı olarak engel olur.

Albümin: Albümin demiri de zayıf, bakırı ise kuvvetli bir şekilde bağlar. Albumine bağlı olan bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir. Ayrıca miyeloperoksidaz türevi bir non-radikal reaktif oksijen ürünü olan hipoklorid asit (HOCl)'i hızlı bir şekilde yok eder.

Sitokinler: Hücreler arası etkileşimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salgılanan, enflamasyon ve immün sistemin neredeyse bütün fazlarında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin inflamatuvar sistem üzerindeki etkileri hem uyarıcı hem de inhibisyon yönündedir. Başlıca sitokinler; interleokinler ve interferonlardır.

Diğerleri: Polifenoller/flavanoidler, transferin/laktoferrin, ürik asit (ürat), bilirubin, melatonin, glutatyon (GSH), mannitol, ubikinon (koenzim Q), allopurinol/oksipurinol, sistein/asetilsistein, haptoglobin, adenosin trifosfat, hemopeksin, lipoik asit, histidin, selenyum (Lunn, Dale and Beutler, 1979; Sies, Stahl and Sundquist, 1992; Liebler, 1993; Akkuş, 2000; Padayatty *et al.*, 2003)

2.7.3. Tiyol/Disülfid Dengesi

Protein tiyol grupları plazmadaki ana antioksidanlardır (Kükürt *et al.*, 2021). Plazma tiyol havuzu, albümin tiyollerinden ve glutatyon, sistein, sisteinilglisin, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden meydana gelir (Otal *et al.*, 2021). Tiyoller (-SH), kükürt ve hidrojen atomları içeren düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin ve proteinlerin yapısında bulunan sülfidril gruplarından oluşan organik bileşiklerdir. Tiyol, hücrel oksidatif stresi önlemede ve hücrel redoks dengesinin korunmasında kritik bir rol oynar (Erel and Erdoğan, 2020). Tiyoller, kararsız serbest radikalleri azaltarak elektron

vericileri olarak görev alır; bu nedenle, çok güçlü antioksidanlardır (Osik, Zelentsova and Tsentalovich, 2021).

Disülfidler (-SS-), iki tiyol grubu arasındaki dinamik, redoks-duyarlı kovalent bağlardır (Erel and Erdoğan, 2020). Tiyollerin disüfidlere oksidasyonu üç farklı yolla oluşabilir. İlk reaksiyon tiyollerin disüfidlere dönüşümü kendiliğinden gerçekleşmesi ile olur. İkincisi tiyoller ve iki elektron oksidan arasındaki reaksiyon, tiyollerle disülfürlerin oluşumuna neden olacak kararsız bir bileşik olan sülfonik asit üretmesidir. Sonuncusu ise oksidasyon sonrasında tiyol radikallerinin oluşumunun disüfidler oluşumuna yol açmasıdır. Disüfidler, disülfür bağlarının kopmasında görev alan bir enzim olan redüktaz ile katalize edilen bir reaksiyon sonucu tiyollere dönüştürülür (Erel and Neselioglu, 2014; Yüksel and Ülfer, 2019).

İnsan hayatı oksijen ve aerobik süreçlerle devam eder ve insan organizması metabolizmasının zararlı yan ürünleri olarak reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur (Yi and Khosla, 2016). Protein sentezi ve mitokondriyal metabolizma gibi metabolik süreçler esnasında çeşitli moleküllerden oluşan süperoksit anyon radikalleri (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($-OH$) gibi reaktif oksijen türleri hücreler tarafından üretilir (Halliwell and Gutteridge, 1984). Hücrelerin antioksidan kapasitesi ROS'un oksidatif etkilerini nötralize eder ve oksidan stresle yapılan bu mücadele homeostazı sağlar (Yi and Khosla, 2016). Tiyol/disüfide dengesi, tiyol ve disüfide seviyelerini temsil eder ve proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesidir. Protein fonksiyonunun düzenlenmesi, proteinlerin sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz oksidasyonunu önlemesi, protein yapısının stabilizasyonu, şaperon fonksiyonu, enzim etkilerinin düzenlenmesi ve transkripsiyon dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal olaylarla bağlantılı önemli bir parametredir (Chen *et al.*, 2008). Tiyol/disüfide dengesi, vücuttaki oksidatif stres seviyesini gösteren önemli bir biyobelirteçtir. Normal fizyolojik koşullarda tiyol ve disüfidler arasında belirli bir denge mevcutken, artmış oksidatif yüküyle beraber bu dengeyi

disülfidler lehine kayar. Antioksidan savunma mekanizmalarının etkisiyle yeniden tiyoller yönüne bir dönüşüm gerçekleşebilir(Jones, 2002). Bu sebeple tiyol/disülfid dengesi, organizmadaki oksidatif/antioksidan olaylar hakkında kapsamlı bilgi verir. Sağlıklı bireylerde tiyol/disülfid dengesi belirli bir aralıkta olmalıdır. Dinamik tiyol/disülfid dengesinde disregülasyonun bulunması çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır, bunlara örnek olarak diabetes mellitus, gestasyonel diyabet, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ailesel akdeniz ateşi, hipertansiyon, inflamatuvar barsak hastalıkları ve preeklamsi sayılabilir (Erel and Erdoğan, 2020).

Özellikle akut travma sonrası oksidatif stresin artmasıyla tiyol/disülfid homeostazının bozulduğu ve tiyol düzeylerinin travmanın şiddetiyle ilişkili olarak yüksek duyarlılık ve özgüllükle azaldığını görülmektedir. Doğal tiyol düzeyi travmanın şiddetinin bağımsız bir öngörücüsü olduğundan, düşük tiyol düzeyleri hastaların erken değerlendirilmesinde prognostik bir öneme sahiptir (Buyukaslan *et al.*, 2019).

Son dönemlerde, disülfür seviyelerinin ölçümleri Erel ve Neselioglu'nun geliştirdiği yeni bir otomatik metotla analiz edilmiştir. Bu metotta, tiyol (doğal/native tiyol olarak isimlendirilir) seviyeleriyle beraber, disülfür seviyeleri de ölçülmüştür ve doğal tiyol ve disülfür seviyelerinin toplamına toplam tiyol denilmiştir. Tiyol/disülfid dengesini ölçmek, doğal tiyol (-SH) (NT), dinamik disülfür [-SS-] (DS) ve toplam tiyol (-SH+-SS-) (TT) seviyelerini ve dinamik “-SH/-SS-” homeostazını değerlendirmeyi içerir ve elde edilen sonuçlar bize oksidatif stresin yönü ve şiddeti konusunda bilgi vermektedir (Erel and Erdoğan, 2020).

2.7.4. Nrf2 Sinyal Yolu

Reaktif oksidanlar, oksidanlara karşı oluşturulan yanıtın yeterli olmasını sağlamak için bir dizi yolak tarafından düzenlenen antioksidan savunma sistemleri ile dengelenir. Oksidan

sinyallemesi ve antioksidan savunmasında tekrarlayan sistemlerden biri de reaktif sistein tiyol bazlı redoks sinyallesidir(Ma, 2013). Hücrel antioksidan savunma sisteminin başlıca düzenleyicilerinden birisi Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör (Nrf2)'dir. Nrf2, temel olarak oksidatif stres, inflamasyon ve toksik ajanlara karşı hücrel yanıtı düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (Kensler, Wakabayashi and Biswal, 2007).

Nrf2 fizyolojik koşullarda sitoplazmada Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1 (Keap1) ile kompleks oluşturur. Keap1, Nrf2'nin ubiquitin-proteazom sistemi yardımıyla yıkımını sağlayarak, Nrf2'nin nükleer translokasyonunu azaltır (Itoh *et al.*, 1999). Bu mekanizma, normal hücrel şartlarda Nrf2'nin düşük bazal seviyelerde kalmasına neden olur. Oksidatif stres veya elektrofilik ajanların etkisiyle Keap1'de kritik sistein rezidülerinde yapısal değişiklikler oluşur. Bunun neticesinde Keap1–Nrf2 etkileşimi azalır, Nrf2 serbest kalarak nükleusa transloke olur. Nükleer Nrf2, antioksidan ve sitoprotektif genlerin ekspresyonunu antioksidan duyarlı elementin bölgelerine bağlantı kurarak uyarır (Ma, 2013).

Nrf2'nin aktive ettiği başlıca genler arasında Hemoksijenaz-1, NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1), glutamat sistein ligaz ve SOD2 sayılabilir. Hemoksijenaz-1 (HO-1), hem katabolizmasında görev alır, anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. NAD(P)H kinin oksidoredüktaz 1 (NQO1), serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Glutamat sistein ligaz , glutatyon biyosentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Bu genlerin etkisiyle Nrf2, oksidatif stresin hücrel düzeyde azaltılmasını ve redoks homeostazisinin korunmasına neden olur (Taguchi and Yamamoto, 2017).

Deneyisel ve klinik çalışmalar, travma ve iskemi-reperfüzyon süreçlerinde Nrf2'nin aktive olduğunu göstermiştir. Nrf2 aktivasyonu, doku hasarını sınırlayan ve inflamatuvar yanıtı modüle eden bir adaptif mekanizma olarak değerlendirilir. Travma sonrası oksidatif stresin yoğunluğu, Nrf2 yanıtının etkinliği ile doğrudan ilişkilidir (Wu *et al.*, 2022). Nrf2'nin oksidatif

stres ve inflamasyon üzerindeki düzenleyici rolü, onu farmakolojik olarak hedeflenebilir bir yolak hâline getirmiştir. Çeşitli farmakolojik ajanların, özellikle de antioksidan özellik gösteren ilaçların, Nrf2 aktivasyonunu uyarak hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (Shinjo *et al.*, 2018). Bu nedenle travma modellerinde Nrf2'nin rolünün aydınlatılması, yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından büyük önem taşır.

2.8. GENEL ANESTEZİ

Anestezi kelimesi Yunanca kökenli olup ilk kez Yunanlı filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır. *An* (olumsuzluk) eki ve *Estezi* (duyu, his) terimlerinin birleşmesi ile duyarsızlık, hissizlik anlamı oluşur. Genel anestezi, algılamada bozulma ve davranışlarda gelişen bilinçsiz geçici değişiklikler olarak tanımlanabilir. 1846'da William Morton'un dietil eteri Boston'da kullanması cerrahi işlemler esnasında ilaçla indüklenen anestezinin ilk bilimsel uygulaması kabul edilmiştir. Sonrasında ilk kez 1790'larda Humphry Davy tarafından önerilmiş olan nitroz oksidin anestezi özelliklerinin başarılı ile uygulanmıştır. Modern anestezinin tarihi intravenöz barbitürat, tiopentalin kullanılmaya başlanmasıyla beraber 1930'lara dayanmaktadır. On yıl sonrasında ise iskelet kası gevşemesini sağlamak amacıyla anestezide kürar kullanımı başlamıştır (Katzung, 1995 ; Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010 ; Butterworth, Mackey and Wasnick, 2021).

2.8.1. Genel Anestezi Yöntemleri

Genel anestezi: Bilincin reversibl şekilde kaybı, amnezi, duyuusal ve otonom reflekslerin inhibisyonu, tüm vücutta analjezi ve bir miktar kas gevşemesinin de beraber olduğu fizyolojik bir durumdur (G. Morgan, Mikhail and Murray, 2008). Meydana gelen depresyon durumu sırasıyla; kortikal ve psişik merkezlerden başlayarak, subkortikal merkezler, bazal gangliyonlar, serebellum, spinal kord ve son olarak medullar merkezleri etkiler. Kullanılan

anestezik ajanların bu etkileri ortaya çıkarma derecesi ilaç, doz ve klinik kullanımlarına bağlıdır (Katzung, 1995).

2.8.2. Genel anestezinin evreleri ve klinik bulguları

Majör işlemler için anestezi protokolleri genellikle inhalasyon ve intravenöz anestezi ajanlarının beraber kullanımını kapsar. Etkileri genellikle solunum, refleks aktivite ve kas tonusu üzerinedir. Santral sinir sisteminin baskılanma derinliğine göre anesteziklerin etkisini 4 döneme ayırabiliriz. Bunlar;

a. Amnezi ve analjezi evresi: Anestezi indüksiyonu ile başlayıp bilinç kaybına oluşana kadar süren dönemdir. Hastada önce amnezi, sonra analjezi meydana gelir.

b. Deliryum (Eksitasyon) evresi: İstemli reaksiyonlar ve bilinç kaybolur. Dışarıdan yapılan uyarılar nedeniyle eksitasyon ve istemsiz reaksiyonlar oluşabilir.

c. Cerrahi anestezi evresi: Bu evrede öncelikle solunum düzenli hale gelir. Solunumun durması, pupillerin dilate olması ve ışığa reaksiyon vermemesi ile bu evre biter (Katzung, 1995).

d. Medullar depresyon evresi: Solunum durmuş, kaslar gevşemiş, pupiller iyice dilate olmuş ve refleks aktivitesi tamamen kaybolmuştur. Aşırı dozda kullanılması kardiyovasküler kollapsa neden olur. İndüksiyondan sonra anestezik ajanlar sistematik bir şekilde en üstten başlayıp medüller merkezleri deprese eder. Burada talamik ve subtalamik etkileşme vardır ve anestezi bu dönemin 2. ve 3. planlardaki derinlikte tutularak sürdürülmelidir (Katzung, 1995; Liu, Singh and White, 1997; Miller, 2010 ; Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010; Butterworth, Mackey and Wasnick, 2021).

Genel anesteziye, anestezi indüksiyon ve idamesinde sadece inhalasyon ajanlarının kullanıldığı VIMA (Volatile induction and maintenance anesthesia); sadece intravenöz ajanların kullanıldığı TIVA (Total intravenöz anestezi) ve intravenöz ve inhalasyon ajanlarının beraber kullanılması ile uygulanabilir (Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010).

2.8.3. İntravenöz Anestezikler

Anestezi sağlamak için intravenöz olarak birçok ilaç tek başına veya diğer ilaçlarla beraber uygulanabilmektedir. Barbitüratlar (tiyopental), ketamin, benzodiazepinler (midazolam, diazepam), propofol, opioid analjezikler, etomidat, nöroleptikler intravenöz kullanılan ajanlardır (Miller, 2010).

İdeal bir intravenöz anestezik ajanın hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme yapabilmesi, analjezik etki sağlayabilmesi, vital fonksiyonlara minimal etki etmesi, birikici etkisinin olmaması, inaktif metabolitlere ayrışması, hipersensitivite, enjeksiyon yapılan yerde ağrı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin olmaması, travma ve cerrahi strese uygun yanıt oluşturması, stabil bir solüsyon halinde olması, oksidatif-antioksidatif durumu hastanın lehi yönünde olması istenir. Ancak henüz bütün şartları sağlayan böyle ideal bir intravenöz anestezik ajan bulunmamaktadır. Bu ilaçlara karşı meydana gelen istenmeyen etkilerin bir kısmı, ilacın kendisine bağlı beklenen reaksiyonlar iken, bir kısmı da beklenmedik şekilde ve ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle oluşabilir (Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010; Butterworth, Mackey and Wasnick, 2021).

2.8.4. Propofol

Propofol 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve bunların hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunmuş ve 1977'de Kay ve Rolly tarafından ilk kez anestezi

indüksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır (Aun, 1999). Anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile uygulanan kısa etkili bir intravenöz ajandır (Butterworth *et al.*, 2021).

%1 propofol, %10 soya fasulyesi yağı, %2,25 gliserol, %1,2 saf yumurta lesitini ile bakteri üremesini yavaşlatan %0,005'lik disodyum edetat (EDTA) veya %0.025 sodyum metabisülfitten meydana gelir (G Morgan, Mikhail and Murray, 2008). Bu formülasyon izotonik yapıda nötral pH'ya sahip (pH=7), sudaki pKa değeri 11 ve rengi süt beyazıdır. Işığa duyarlı değildir ve oda ısısında stabil kalır (Miller, 2005). Propofol yağdaki çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca aşabilir ve bu da etkisinin hızlı başlamasına yol açar. 2–2,5 mg/kg'lık dozu bir kol-beyin dolaşım zamanında bilinç kaybını sağlayabilir. Bu dozun etkisi ile bilinç kaybı 3–10 dakika sürer (Kayhan, 2004; Tüzüner, 2010). Dilüe solüsyonlarının hazırlanması gerektiği durumlarda sadece %5 dekstroz ile seyreltilmelidir çünkü çözücüdeki değişiklikler propofolde bozulmaya farmakokinetik etkilerinde değişikliğe yol açabilir (Miller, 2005). Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı sağladığından, uygulanması esnasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (Sneyd, 2004).

Propofolün %50-70'i karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından, glukronik asit ve sülfat ile konjugasyona uğrayarak böbreklerden atılabilecek suda çözünebilen bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %2'si feçesle ve %1'i idrarla değişmeden atılır. Propofolün metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir (Miller, 2005).

Propofol farklı anestezi yöntemlerinde intravenöz indüksiyon ajanı olarak kullanılmaktadır. Genel anestezi için bolus dozu sonrasında infüzyon şeklinde O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle beraber kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamak amacıyla ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır (Aun, 1999). Propofolu bolus dozda uygulandığında ED₅₀'si 1-1,5 mg/kg'dır. Hipnozün süresi doza bağımlı olarak değişir.

2-2,5 mg/kg iv bolus dozda yapıldığında bir kol-beyin dolaşımı süresinde (yaklaşık 1 dk) hipnoza neden olur, pik etkisi 90-100 sn'de olmaktadır, 5-10 dakika boyunca hipnoz sağlar. Propofolün başlangıçtaki yarılanma ömrü ortalama 2 -8 dakikadır (Sneyd, 2004; Miller, 2005)). Propofol subhipnotik dozda uygulandığında sedasyon ve amnezi sağlar (Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010). Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında ve yaş ilerledikçe propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır.

Propofol primer olarak hipnotik olup etki mekanizması henüz net değildir. Eldeki veriler gamma aminobütirik asit (GABA-A) reseptörünün β alt ünitesine bağlanmasıyla aktif hale gelen klor kanallarının fonksiyonunu değiştirerek sinaptik geçişe engel olması ile etki ettiğini düşündürmektedir (Sneyd, 2004; Miller, 2005). Hipokampustaki GABA-A reseptörlerine etki ederek prefrontal korteks ve hipokampustaki asetilkolin salınımını inhibe ederek sedatif etkiye ve α -2 reseptör sistemi ile de indirekt sedatif etkiye neden olur. Propofolün barbitüratlardan farklı olarak antianaljezik etksi yoktur (Tüzüner, Alkış ve Yılmaz, 2010). Propofol sodyum kanallarının kapı mekanizmasının modülasyonu ile glutamat reseptörlerinin subtipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) da yaygın inhibisyon yapması ile santral sinir sistemi etkilerine de katkı sağlar (Miller, 2005).

Propofolün farmakokinetik özellikleri yaş, altta yatan hastalıklar, ağırlık ve eşlik eden tedavi gibi birçok faktörlerle değişebilir. Erkekler daha düşük dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir, ancak eliminasyon yarılanma ömürleri cinsiyetle değişmez. Eliminasyon yarılanma ömrünü etkileyen faktör total vücut yağ dokusu miktarıdır. Genç hastaların klirens hızları artmıştır ve daha büyük santral kompartman volümüne sahiptirler (Sneyd, 2004 ; Miller, 2005). Vuyk ve arkadaşları, 65-91 yaş arası hastalarda yaptıkları çalışmada cinsiyetin propofol farmakokinetiği üzerine etkisini incelemiş ve kadınlar ile aynı kan propofol düzeyini elde etmek için erkeklere %10 daha az propofol verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Vuyk *et al.*, 2001).

Çocukların santral kompartıman volümü daha geniş olduğundan çok daha hızlı bir klirens sahiptirler. Karaciğer hastalıklarında eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar ancak klirens değişmez. Renal hastalıklarda propofolün farmakokinetiği değişmez. Propofol, barbitüratlara benzer şekilde solunum sistemini etkiler. İndüksiyon dozu sonrasında apne oluşur. Apnenin insidansı ve süresi, kullanılan ilacın indüksiyon hızına, miktarına premedikasyon için kullanılan ajana ve beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarından etkilenir (Sneyd, 2004 ; Miller, 2005).

Propofol, özellikle normokarbi veya hipokarbi durumlarında hipotansiyona karşı gelişen arteriel barorefleks cevabı bozar. Kalp hızı ve kalp debisindeki değişiklikler çoğu zaman geçicidir ve sağlıklı kişilerde önemsiz kabul edilir. Fakat yaşlı hastalarda, okülokardiyak refleks ile ilişkili ameliyat olacak hastalarda veya negatif kronotropik ilaç tedavisi alanlarda asistol oluşmasına bile neden olabilir. Miyokardın oksijen tüketimi ve koroner kan akımı azalmakta ve bazı hastalarda koroner sinüs laktat üretimi artmaktadır. Bu durum miyokardın oksijen desteği ve gereksinimi arasındaki uyumsuzluğu gösterir (G. Morgan, Mikhail and Murray, 2008).

Propofol malign hipertermiyi tetiklemediği için riskli hastalarda tercih edilebilecek anestezi ajandır. Emülsiyon halinde hazırlanan şekli hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonlardan etkilenmez. Bununla beraber lipid emülsiyonu in vitro şartlarda trombosit agregasyonunu azaltır. Kullanılan formülüyle bağlantılı olarak propofolün neden olduğu anafilaksi vakaları bildirilmiştir. Birden fazla ilaca alerjisi olan hastalarda, propofol kullanılırken dikkat edilmelidir (Sneyd, 2004).

Propofol aynı zamanda area postrema'daki serotonini azalmasına neden olarak düşük hipnotik dozlarda uygulandığında antiemetik etkiye sahiptir (Tüzüner, Alkış and Yılmaz, 2010). Yüksek infüzyon dozlarında EEG'de burst supresyona neden olmaktadır. Bispektral

indeks değerleri doza bağlı olarak azalır. Serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır. Verilen doza bağlı olarak hem konvülzan hem anti konvülzan etki gösterir (Reddy *et al.*, 1993; Miller, 2009). Serebral oto regölasyon anestezi boyunca devam eder (Bao *et al.*, 1998; De Cosmo *et al.*, 2005). Bundan dolayı travmatik kafa yaralanmalarında, status epileptikusta, delirium tremens ve septik hastalarda kullanımı artmaktadır (De Cosmo *et al.*, 2005).

Yapılan çalışmalarda propofölün karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği ayrıca aynı etkinin anoksi-reoksijenasyona maruz kalan rat beyin dokusunda da olduğu bildirilmiştir (Bao *et al.*, 1998; De La Cruz *et al.*, 1998). Propoföl doz miktarına göre radikalleri temizleyici etkisi vardır. Anestezik dozlarda verildiğinde lipid peroksidasyonunu engelleyen bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen ve endojen antioksidan olan alfa tokoferole benzeyen antioksidan etkiye sahiptir (Gölin, Alici and Cesur, 2005). Antioksidan etkisini yapısındaki fenol hidroksil grubunun (R-OH) ortamdaki serbest radikallerle (X) reaksiyona girmesi ve fenoksi radikali (R-O) oluşturmasıyla gösterir (Murphy *et al.*, 1992). Propofölün antioksidan etkinliğinin doz bağımlı olup 10 µg/mL'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında bu etkisinin gözlenmediği gösterilmiştir (Green, Bennett and Nelson, 1994). Propoföl lipid peroksitlerinin oluşumunu engeller ve malondialehit (MDA) oluşumunu önler (De La Cruz *et al.*, 1999). Propofölün antioksidan etkinliğini gösteren bir başka çalışmada ise oksijen radikallerinin etkisiyle oluşan lipid peroksidasyonunun ara ürünü olan MDA miktarındaki azalma, serbest oksijen radikallerindeki azalmayı indirek olarak gösterir. Propoföl, terapötik dozda kullanıldığında, iskemi- reperfüzyona bağlı lipid peroksidasyonunu azaltır (Dikmen *et al.*, 2005)

Propofol ile anestezi indüksiyonu sırasında yan etkiler oluşabilir. Bunlar enjeksiyon yapılırken ağrı, myoklonus, apne, arteryel kan basıncında düşme ve çok sık olmasa da propofolün enjekte edildiği vende tromboflebit şeklindedir (Tüzüner, 2010).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.DENEYİN YAPILIŞI

Bu deneysel çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 19.02.2025 tarih ve 2025/15 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Aynı zamanda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2025-TUP-004 proje numarası ile de desteklenmiştir. Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır.

3.1.1. Grupların Oluşturulması ve Deney Uygulama Protokolleri

Çalışmada kullanılan deney hayvanları BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma, her biri 200-250 gram Wistar albino cinsi 2-4 aylık erkek-dişi sıçanlar üzerinde deneysel olarak yapıldı. Hayvanlar çalışma başlayıncaya kadar ve çalışma süresince BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, tek tek, sabit bir sıcaklık ($24 \pm 2^{\circ} \text{C}$) ve nemi ($\%55 \pm 15$) bulunan bir ortamda tutuldu. Sıçanların, deneyden önce standart sıçan yemi ve suyuna serbestçe erişmelerine izin verildi. Deneye başlamadan önce 36 adet rat 6 gruba ayrıldı.

Tablo 2. Deney Grupları

DENEY GRUPLARI			
	ERKEK	DİŞİ	MENOPOZ
KONTROL	6	6	6
BATIN TRAVMASI	6	6	6

3.1.2. Batın Travma Modeli:

Sıçanlara, ketamin 90 mg/kg ve ksilazin 10 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanıp sedatize edildi.



Şekil 1. Travma Aleti

Anestezisi altında platform üzerinde (Şekil.1) 40 cm yükseklikte sabit 200 gram ağırlığın 0.784 joule enerji oluşturacak şekilde bir düzeneyle platform üzerindeki bu ağırlık, ratların sağ üst kadrana gelecek şekilde düşürülerek künt travma uygulandı (Yılmaz, Yılmaz ve İlhan, 2020).



Şekil 2. Batın travması oluşturulması

3.1.3. Menopoz Oluşturulması:

Menopoz modeli gruplarında bulunan hayvanlar ketamin/ ksilazin 90/10 mg/kg dozunda intramuskular yoldan anesteziye alındı. Batın traş ve sterilizasyonu sağlandıktan sonra 2 cm lik kavun dilimi insizyon yapıldı ve overler ekarte edilerek kanamayı durdurmak için 4/0 katküt iplikle ligasyonla overler çıkartılarak cilt 3/0 ipek iplikle dikildi.

3.1.4. Anestezi Derinliğini Ölçmek İçin Kullanılan Parametreler

Refleksler başta olmak üzere kas tonusu, vücut sıcaklığı, nabız bunlardan birkaçıdır. Anestezi derinleşirken sırayla kaybolan refleksler; cilt ve parmak kısırtma yanıtları, çene veya iskelet kas tonusunun izlenmesidir.

Kas tonusu: Bir sedatif yokluğunda ketamin gibi kataleptik bir ilaç almadıkça anestezinin derinliği azalırken kas tonusu da azalır. Kas tonusunu test etmek için alt çene veya ekstremiteler çekilir. Rijit tonus anestezi derinliğinin yeterli olmadığını gösterir.

Kardiyovasküler fonksiyonu ve vücut sıcaklığını izlemek: Hayvanın anestezisi derinleşirken solunum ve kardiyak debi azalır; kanın oksijenasyonu ve doku perfüzyonu

bozulur. Sonuçta kan basıncı ve sıcaklık azalır. Bunun gibi kalp atım sayısında ve kan basıncında artma hayvanın ağrı hissettiğini ve anestezinin hafiflediğini gösterir.



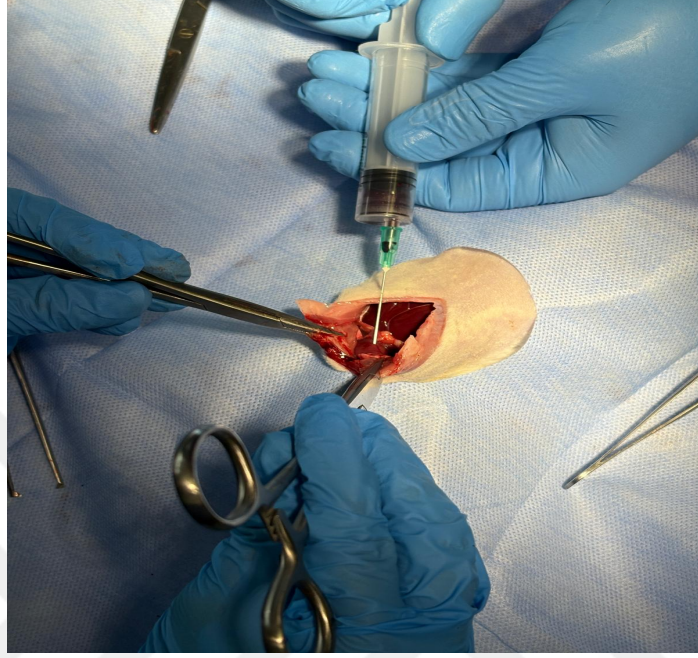
Şekil 3. İntraperitoneal propofol verilmesi

3.1.5. Deney Grupları

A) Kontrol Grubu (Erkek-Dişi-Menopoz) (n=3*6): Kontrol grubunda yer alan 3 gruba (menopoz grubu da dahil) 10 mg/kg ip propofol anestezisi verilerek 60 dakika boyunca anestezisi derinliği (5,10,20,30dk.larda) periyodik olarak takip edildikten sonra hayvanlardan intrakardiyak ponksiyon ile 5 ml kan alınarak sakrifiye edildi. Kanlar, 1500 g'de 10 dak. santrifüj edildikten sonra protokole göre NFR2 ve tiyol disülfid parametrelerine bakıldı.

B) Batın Travma Grubu (Erkek-Dişi-Menopoz) (n=3*6): Batın Travması sonrası 3 gruba (menopoz grubu da dahil) 10 mg/kg ip propofol anestezisi verilerek 60 dakika boyunca anestezisi derinliği (5,10,20, 30dk.larda) periyodik olarak takip edildikten sonra intrakardiyak

ponksiyon ile 5 ml kan alınarak sakrifiye edildi. Alınan kanlar, 1500 g'de 10 dak. santrifüj edildikten sonra protokole göre NRF2 ve tiyol disülfid parametrelerine bakıldı.



Şekil 4. İntrakardiyak kan örneği alınması

3.1.6. NRF2 ve Tiyol/Disülfid Seviyelerinin Belirlenmesi

Deneklerden alınan kan örnekleri, serum ayrıştırıcı tüplere (jel içeren) alındı. Kan örnekleri, alındıktan sonra en geç 30 dakika içinde 10 dakika 1500 g'de santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Ayrılan serum örnekleri Eppendorf tüplerine aktararak uzun süreli depolama ve biyomarker stabilitesini korumak amacıyla -80°C derin dondurucuda test gününe kadar saklandı. Test gününden bir gün önce, çalışılacak serum örnekleri -80°C 'den çıkarılarak $+4^{\circ}\text{C}$ 'de (buzdolabında) stabilizasyon için bekletildi.

Test gününde, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilen serum örnekleri analize başlanmadan yaklaşık 1 saat önce laboratuvar tezgahında oda sıcaklığına ($20-25^{\circ}\text{C}$) alınarak yavaşça çözdürüldü. Bu aşamada hızlı çözdürme (ısıtma gibi) yöntemlerinden kaçınıldı. Analizden hemen önce, örnekler yavaşça vortekslenerek veya pipetaj yapılarak homojenize edildi.

NRF2, kantitatif analiz için yaygın kabul gören ve yüksek hassasiyetli Sandviç/Kompetitif ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler, kullanılan ticari ELISA kitlerinin (BT Lab, Çin) üretici firma önerileri doğrultusunda, dilüsyon oranları, inkübasyon süreleri, yıkama adımları ve inkübasyon sıcaklıkları gibi tüm aşamalara titizlikle uyularak gerçekleştirildi. ELISA reaksiyonu sonucu oluşan renk değişimi bir mikro plaka okuyucu cihazı kullanılarak absorbans değerleri okundu. Okunan absorbans değerleri, kit ile sağlanan standart eğri kullanılarak ilgili biyobelirtecın serumdaki konsantrasyonu hesaplandı.

Erel ve Neşelioğlu (Erel and Neselioglu, 2014) tarafından tarif edilen yöntemle tiyol disülfıt dengesi parametrelerinin düzeyleri belirlendi. Tüm ölçümler, kullanılan ticari kitlerin (RelAssay, Türkiye) üretici firma önerileri doğrultusunda, dilüsyon oranları, inkübasyon süreleri, yıkama adımları ve inkübasyon sıcaklıkları gibi tüm aşamalara titizlikle uyularak gerçekleştirildi. Özetle, yöntemle tiyol disülfıt dengesi parametreleri belirlenmesinde birbirine paralel iki ölçme işlemi yapıldı. İlk aşamada serumda tiyol düzeyleri ölçüldü ve native tiyol olarak kaydedildi. İkinci aşamada ise serumda bulunan disülfıtlerin sodyum borohidrat ile de nativ tiyollere indirgenmesi sonrası tekrar ölçüm yapıldı ve bu değerler toplam tiyol olarak kaydedildi. Toplam tiyol ile native tiyol değerleri arasındaki farkın yarısı disülfıt düzeyleri olarak hesaplandı. Toplam tiyol, native tiyol ve disülfıt düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ birimi ile verildi. Ayrıca, disülfıt/native tiyol yüzde oranı hesaplandı.

4.BULGULAR

Çalışmada yer alan NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (IQR; 25th-75th percentile) değerleri verildi.

Batın travması -Kontrol grubu gruplamasına NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol değerlerinde normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2024 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

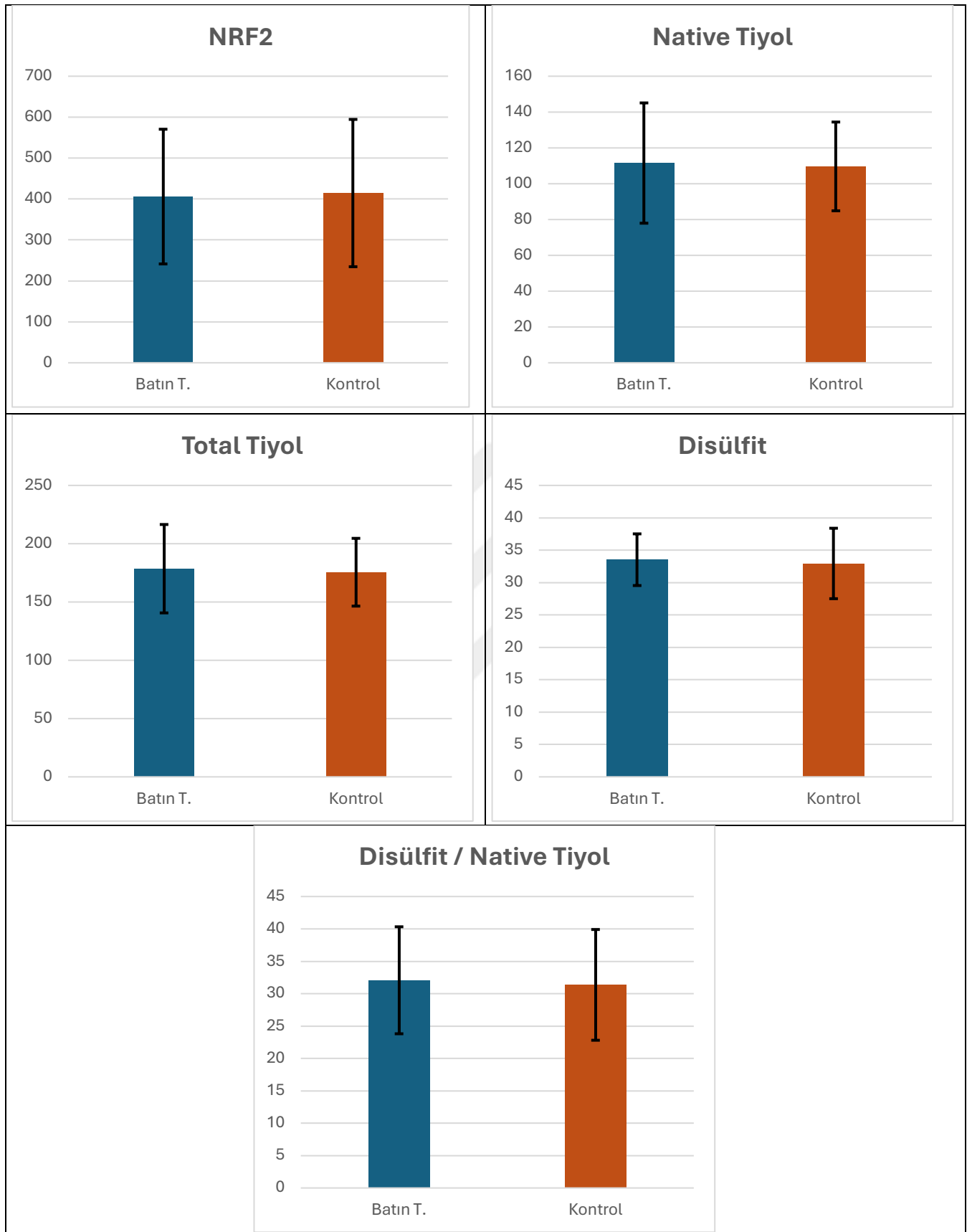
4.1. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması

Batın travması -Kontrol gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Karşılaştırılması

	Batın Travması	Kontrol Grubu	Test istatistiği	
	(n=18)	(n=18)		
	Ort±SS	Ort±SS	z; t	p
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)		
	405,97±164,54	414,59±179,93		
NRF2 (ng/L)	370,45	395,39	z=0,206	0,839
	(312,46-436,79)	(320,49-431,22)		
Native Tiyol	111,51±33,58	109,64±24,78	z=0,443	0,673
(µmol/L)	98,63 (87,81-130,20)	99,59 (93,56-125,80)		
Total Tiyol	178,56±37,92	175,54±29,07		
(µmol/L)	159,50	165,33	z=0,221	0,839
	(151,81-204,01)	(161,65-187,72)		
Disülfid	33,53±3,99	32,95±5,44	z=0,380	0,719
(µmol/L)	34,69 (32,29-36,37)	33,60 (30,73-35,95)		
Disülfid /	32,07±8,26	31,36±8,55	t=0,253	0,802
NativeTiyol	31,05 (25,26-37,72)	31,44 (24,81-34,87)		

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem T Testi



Şekil 5. Batın Travması -Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı

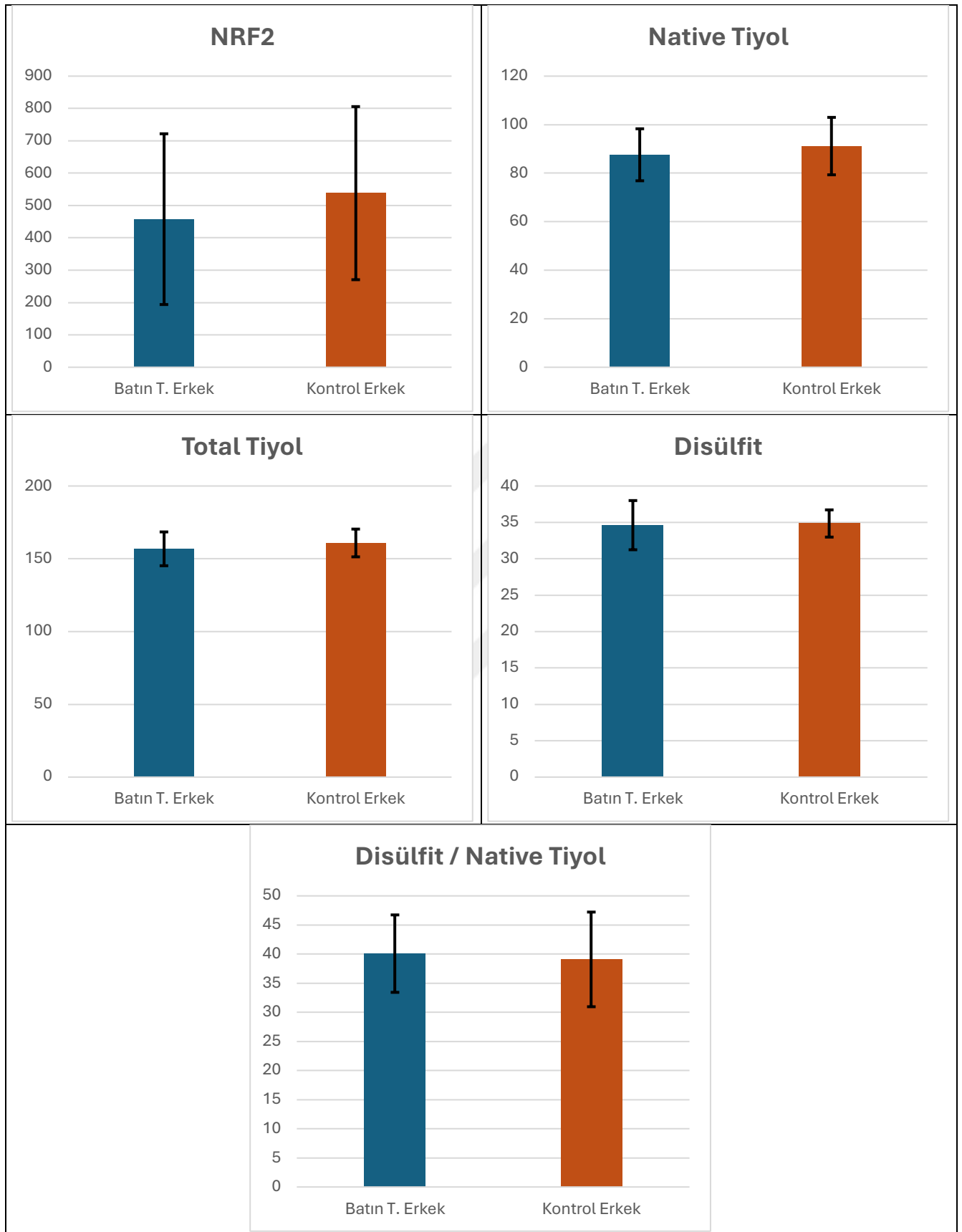
4.2. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması

Erkek batın travması- erkek kontrol gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol karşılaştırılması

	Erkek Batın	Erkek Kontrol	Test istatistiği	
	Travması	Grubu		
	(n=6)	(n=6)		
	Ort±SS	Ort±SS	z; t	p
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)		
NRF2 (ng/L)	457,81±263,98	538,22±267,60		
	382,61	494,96	z=0,961	0,394
	(295,30-468,61)	(409,54-565,15)		
Native Tiyol (μmol/L)	87,58±10,72	91,16±11,84		
	84,34 (79,79-94,27)	93,40 (93,12-98,65)	t=0,549	0,595
Total Tiyol (μmol/L)	156,83±11,62	160,86±9,54		
	152,02	162,37	t=0,656	0,527
	(151,41-160,55)	(161,65-165,46)		
Disülfid (μmol/L)	34,62±3,38	34,85±1,87		
	36,19 (32,74-36,60)	34,85 (34,26-35,95)	t=0,141	0,891
Disülfid / NativeTiyol	40,08±6,65	39,09±8,13		
	40,95 (34,72-45,13)	36,97 (34,87-38,42)	t=0,231	0,822

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem T Testi



Şekil 6. Erkek Batın Travması- Erkek Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiylol, Total Tiylol, Disulfide, Disulfide/Native Tiylol Dağılımı

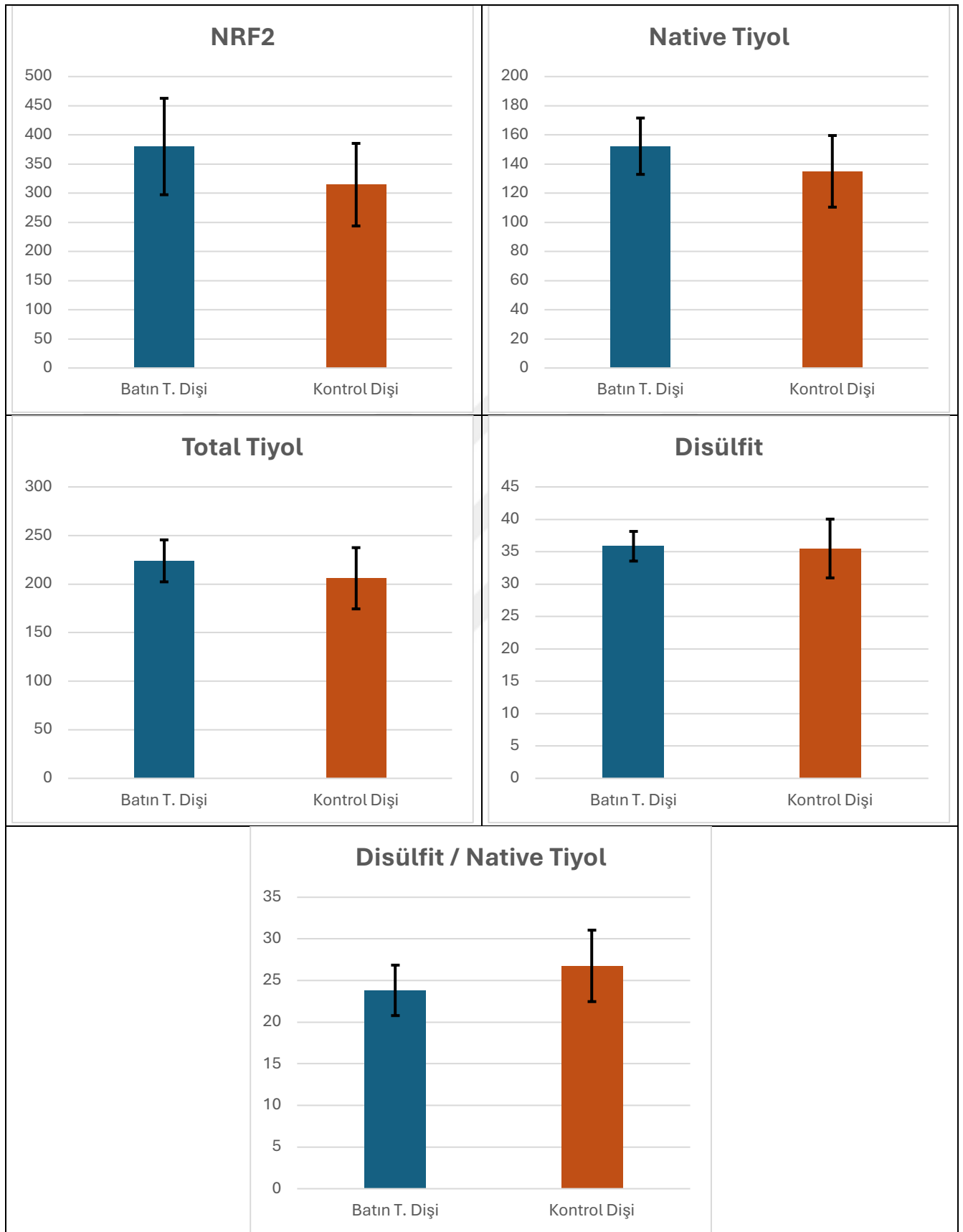
4.3. Dişı Batın Travması- Dişı Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfıt, Disülfıt/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması

Dişı batın travması- dişı kontrol gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfıt, Disülfıt/Native Tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Dişı Batın travması- Dişı Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfıt, Disülfıt/Native Tiyol Karşılaştırılması

	Dişı Batın Travması	Dişı Kontrol Grubu	Test istatistiği	
	(n=6)	(n=6)	z; t	p
	Ort±SS Medyan (IQR)	Ort±SS Medyan (IQR)		
NRF2 (ng/L)	379,97±82,72	314,52±70,84	z=1,212	0,240
	368,07	320,49		
	(320,49-395,52)	(269,57-364,50)		
Native Tiyol (µmol/L)	152,21±19,34	134,97±24,58	t=1,350	0,207
	156,61	132,94		
	(130,20-163,50)	(125,80-149,62)		
Total Tiyol (µmol/L)	223,88±21,61	205,96±31,53	t=1,149	0,277
	226,79	201,94		
	(204,01-233,40)	(187,72-222,97)		
Disülfıt (µmol/L)	35,84±2,29	35,49±4,54	t=0,165	0,872
	35,19 (34,74-37,73)	35,27 (30,96-38,26)		
Disülfıt / NativeTiyol	23,82±3,03	26,76±4,29	t=1,370	0,201
	22,48	24,71		
	(21,94-25,26)	(24,51-28,53)		

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem T Testi



Şekil 7. Dişi Batın Travması- Dişi Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı

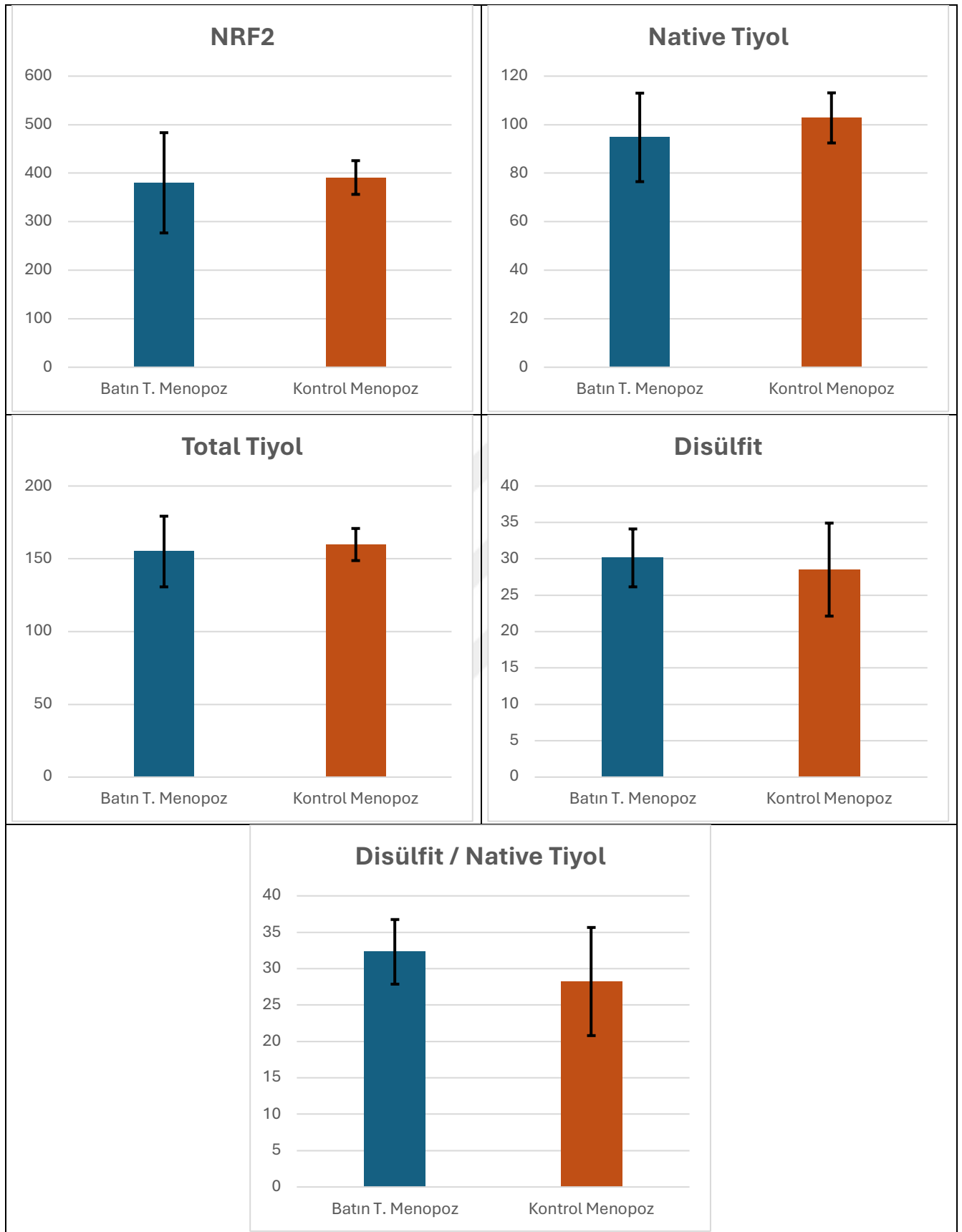
4.4. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Değerlerinin Karşılaştırılması

Menopoz batın travması- menopoz kontrol gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

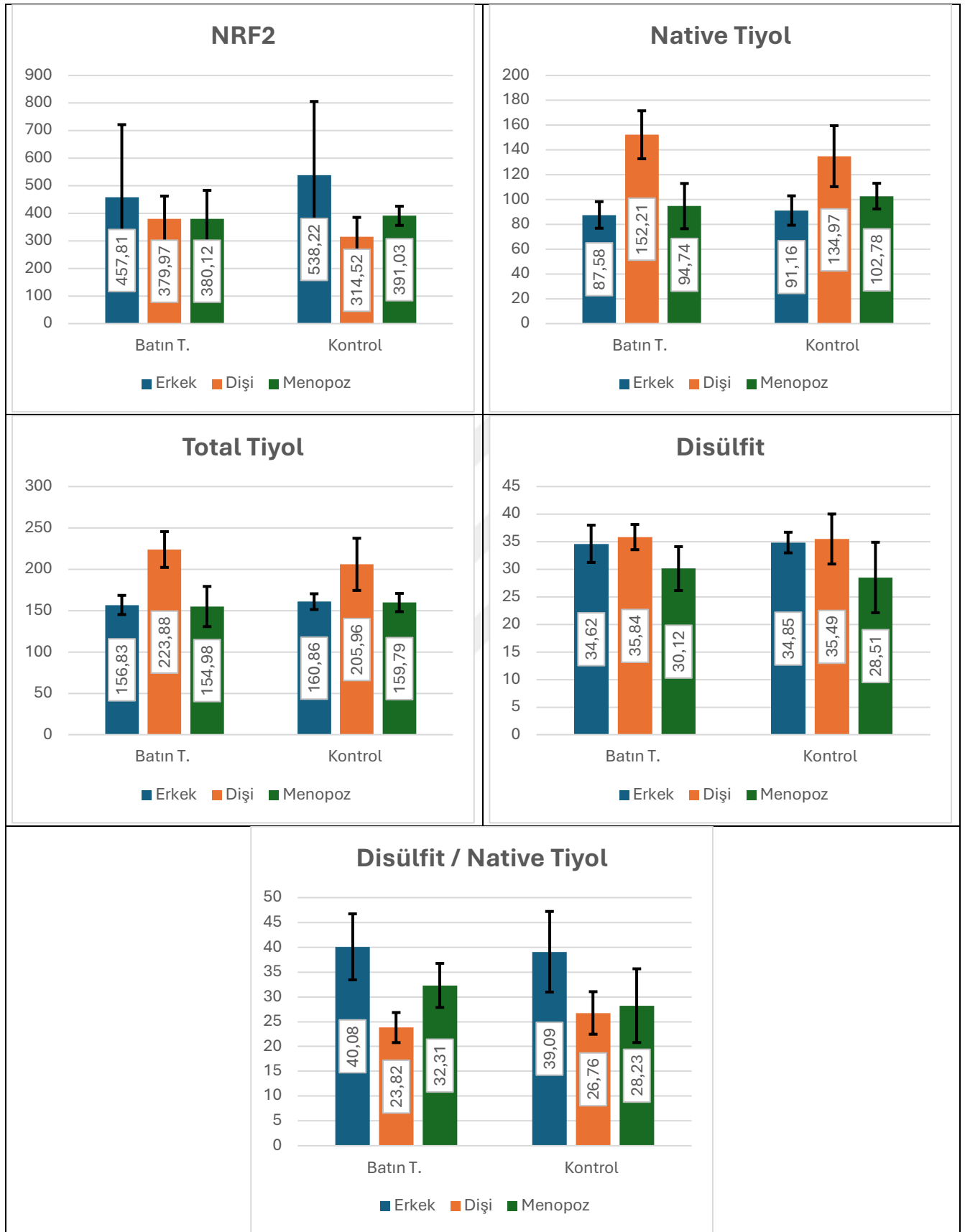
Tablo 6. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Karşılaştırılması

	Menopoz Batın	Menopoz Kontrol	Test istatistiği	
	Travması	Grubu		
	(n=6)	(n=6)		
	Ort±SS	Ort±SS	z; t	p
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)		
NRF2 (ng/L)	380,12±103,34 397,48 (312,46-436,79)	391,03±34,76 398,04 (364,50-414,87)	z=0,160	0,937
Native Tiyol (μmol/L)	94,74±18,24 92,99 (87,93-103,00)	102,78±10,33 102,24 (94,41-109,77)	t=0,939	0,370
Total Tiyol (μmol/L)	154,98±24,29 155,75 (150,67-158,46)	159,79±11,04 158,96 (149,69-170,13)	t=0,442	0,668
Disülfid (μmol/L)	30,12±3,98 30,79 (27,12-33,16)	28,51±6,39 29,98 (28,39-33,27)	t=0,524	0,612
Disülfid / NativeTiyol	32,31±4,44 33,09 (28,05-35,59)	28,23±7,43 31,19 (27,49-31,54)	t=1,155	0,275

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem T Testi



Şekil 8. Menopoz Batın Travması- Menopoz Kontrol Gruplarının NRF2, Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol Dağılımı



Şekil 9. Erkek, Dişi ve Menopoz Gruplarında Batın Travması ve Kontrol Grubuna göre NRF2, Native Tirol, Total Tirol, Disulfite, Disulfite/Native Tirol Dağılımı

5.TARTIŞMA

Patofizyolojisinde oksidatif stres ve inflamasyonun rol oynadığı künt batın travmaları, kesici, delici aletlerle veya ateşli silahlarla oluşan penetran travmaların aksine, deri bütünlüğünün bozulmadığı travmalardır (Ong, Png and Chan, 1994). Propofol intravenöz olarak uygulanan anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyon amacı ile kullanılan kısa etkili bir ajandır (Butterworth *et al.*, 2021). Yapılan çalışmalarda propofolün karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında oksidatif stresle indüklenen lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Bao *et al.*, 1998; De La Cruz *et al.*, 1998). Bu çalışmada, künt batın travması oluşturulan ratlarda propofol uygulamasının Nrf2 ve tiyol/disülfid homeostazı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Deneysel travma modelimizde hem dişi hem de erkek gruplarda, travma oluşturulmasına karşın tiyol/disülfid homeostazı parametrelerinde (native tiyol, total tiyol, disülfid) ve Nrf2 seviyelerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca propofol uygulamasının aynı parametreler üzerinde hem kontrol hemde travma modeli gruplarında benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu sonuç, travmanın şiddeti ve süresinin sistemik oksidatif stres yanıtını başlatmak için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yıldırım ve ark. (Yıldırım *et al.*, 2022) ratlarda mezenterik iskemi modeli kullanarak tiyol/disülfid dengesini değerlendirdikleri çalışmada, 3. ve 6. saatte serum total ve doğal tiyol düzeylerinde azalma, disülfür düzeylerinde ise belirgin artış saptamışlardır. Deneysel çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarda tiyol/disülfid dengesinin travma şiddetiyle ilişkili olduğu göstermişlerdir. Öztörün ve ark. (Öztörün *et al.*, 2021) travmalı çocuklarda tiyol/disülfid dengesini araştırmış ve çoklu travma grubunda native tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde ateşli silah yaralanmalarında yapılan bir araştırmada tiyol seviyelerinin azaldığı ve disülfid/tiyol oranlarının

arttığı görülmüştür (Buyukaslan *et al.*, 2019). Bu sonuçlar, travmanın akut dönemde güçlü bir oksidatif strese yol açtığını göstermektedir. Buna karşın, kafa travmalı çocuklarda yapılan başka bir araştırmada tiyol düzeylerinin arttığı ve disülfid düzeylerinin azaldığı görülmüştür. (Giden *et al.*, 2018). Bu farklılık, travmanın lokalizasyonuna bağlı olarak gelişen redoks yanıtlarındaki varyasyonlardan kaynaklanıyor olabilir. Zira kafa travması, kan-beyin bariyeri ve merkezi sinir sisteminin özgün oksidatif yanıt mekanizmaları nedeniyle sistemik travmadan farklı bir sonuç doğurabilir. Ayrıca ratlarda kullanılan mezenterik iskemi modeli, batın travması sonrası gelişen iskemi-reperfüzyon hasarını taklit edebilmektedir. Uzun süreli iskemi modellerinde belirgin redoks dengesizliği gözlenirken, bu çalışmada oluşturulan travma modelinde enerji belirgin ve sistemik bir oksidatif stres yanıtı oluşturmamış olabilir.

Tiyol-disülfid homeostazını yaş, cinsiyet ve semptom şiddetine göre COVID-19 sonrası değerlendirilen klinik bir çalışmada kadınlarda tiyol düzeylerinin, erkeklerde ise disülfid düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Özgöçer, Çelik and Ceylan, 2024). Benzer biçimde Choudhry ve ark'nın (Choudhry, Bland and Chaudry, 2006) yaptığı bir çalışmada, travma-kanama yanıtında kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkiler oluşturduğunu, erkek cinsiyet steroidlerinin ise bağışıklık fonksiyonlarını baskılayabildiğini öne sürmüştür. Bu çalışmada cinsiyet grupları arasında benzer sonuçlar bulunmakla birlikte, dişi ratlarda tiyol düzeylerinin daha yüksek, erkeklerde disülfid oranlarının daha fazla olması literatürdeki bu eğilimi desteklemektedir. Cinsiyetler arası farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, çalışmamızın deneysel rat modelinde gerçekleştirilmesi ve oksidatif patofizyolojik yanıtların farklı mekanizmalar aracılığıyla gelişebileceği hipoteziyle ilişkilendirilebilir.

Deneysel literatürde Nrf2'nin travma ve inflamasyon modellerinde koruyucu rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Jin *et al.*, 2009; Mao *et al.*, 2012; Hu *et al.*, 2018) Mao ve ark. Nrf2 eksikliği olan farelerde omurilik yaralanması sonrası nöronal ölüm ve motor

disfonksiyonun arttığını bildirmiştir. 2009'da travmatik beyin hasarı modeli yapılan bir araştırmada ise, Nrf2 eksikliğinin apoptoz ve beyin ödemi artırıldığı ifade edilmiştir. Fareler üzerine yapılan başka bir çalışmada da travmatik akciğer hasarı modelinde Nrf2 aktivasyonunun Keap1 ifadesini baskılayarak inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Hu *et al.*, 2018). Bunun yanı sıra farklı birçok klinik çalışmada da Nrf2 ve travma üzerine yapılan çalışmalara rastlamak mümkündür. Zhao ve ark.'larının (Zhao *et al.*, 2016) 2016 da yaptığı araştırmada ameliyata bağlı kanaması olan ve resüsitasyon tedavisine tabi tutulan hemorajik şokta, insan lökositlerinde Nrf2 ekspresyonunun arttığı bildirmiştir. Başka bir klinik çalışmada da TBH sonrası insan yaralı beyin dokusunda Nrf2 ve Nrf2 tarafından düzenlenen gen ürünleri, NAD(P)H kinin oksidoredüktaz 1 ve glutatyon S-transferaz ekspresyonunu araştırılmıştır (He *et al.*, 2019). Çalışma sonucunda Nrf2'nin nükleer seviyesinin yaralı beyin dokularında önemli ölçüde arttığını, sitoplazmik Nrf2 seviyesinin ise belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada ise Nrf2 düzeylerinde travma/propofol uygulamasının anlamlı bir etki göstermemesi, literatürde rapor edilen koruyucu Nrf2 yanıtlarıyla ilk bakışta çelişki gibi görünse de bazı çalışmaların Nrf2 yanıtının zamanlama, doku tipi ve travma şiddetine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini bildirdiği dikkate alınmalıdır. (Dong *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2022). Nrf2 sinyalinin aktivasyon zamanı (erken vs geç), ölçülen biyomateryalin (serum vs doku homogenatı, nükleer Nrf2 vs total Nrf2) ve travma modelinin özellikleri sonuçları doğrudan etkiler. Bu nedenle serum NRF2'sinin özellikle izole, düşük/orta şiddetli künt batın travması modellerinde tek başına erken dönem sistemik yanıtı yakalamakta hassasiyet sınırlamaları olabilir.

Nrf2 aktivasyonunun östrojen tarafından desteklendiği ve ovariektomi sonrası Nrf2 ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir (Ishii and Warabi, 2019). Bu çalışmada menopoz modeli dahilinde anlamlı fark saptanmamış olsa da hormon düzeylerinin ölçülmemiş olması bu ilişkinin ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir.

Propofolün oksidatif stres üzerindeki etkileri literatürde farklı modellerde değerlendirilmiştir. Lee v ark.'larının (Lee, 2012) 2012'de yaptığı araştırmada, köpeklerde yapılan bir çalışmada anestezi indüksiyonunda propofol ve tiyopental kullanılarak plazma oksidan-antioksidan profiline olan etkileri değerlendirilmiştir. Plazma toplam oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyelerinin her iki grupta da zamanla anlamlı şekilde arttığı görülürken plazma toplam antioksidan durum (TAS) seviyelerinin her iki grupta da zamanla azaldığı bildirilmiştir. Liu ve ark. (Liu *et al.*, 2016) yaptığı çalışmada travmatik beyin hasarı sonrası propofolün proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. 2024 yılında yapılan başka bir çalışmada propofolün Nrf2/HO-1 eksenini aktive ederek sepsis kaynaklı beyin hasarını azalttığını ve aynı zamanda oksidatif stres belirteçleri (MDA, demir, CHAC1, PTGS2, ACLS4) düzeylerinin azaldığı; buna karşın GSH, GPX4, xCT, Nrf2 ve HO-1 düzeylerinin arttığı ifade edilmiştir (Zhou *et al.*, 2024). Bu çalışmada serumda ölçülen Nrf2 düzeylerinde fark saptanmamış olması, doku içi aktivasyonun sistemik yansımalarının erken dönemde belirginleşmemesi, diğer çalışmalarda oksidatif stres için (MDA, PGX gibi) farklı biyomarkerlar ile ölçümün gerçekleştirilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Propofolün farklı bir travma durumunda oksidatif stres üzerine olan klinik bir çalışmaya da rastlamak mümkündür. Kliniğimizde Kılıcıoğlu ve ark (Kılıcıoğlu *et al.*, 2022) yaptığı bir çalışmada ise kafa travması oluşturulan ratlarda tiyopental ve propofol infüzyonunun apoptotik hücre ölümünü azalttığını ve travma belirteçlerinde düşüşe neden olduğunu gösterilmiştir. Bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarı, büyük cerrahi işlemlerden ve travmadan sonra ortaya çıkabilecek ciddi bir klinik sendromdur. Bu konuyla ilgili Huang ve ark. (Huang *et al.*, 2024) 2024 yılında *Frontiers in Pharmacology* dergisinde yayımlanan çalışmalarında propofolün bağırsak iskemi-reperfüzyon hasarını belirgin şekilde azalttığını bildirmiştir. Araştırmada propofol uygulamasının, bağırsak mukozasında immün hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı ayrıca hücre apoptoz sayısını ve oksidatif stres

belirteçlerini azalttığı ve doku bütünlüğünü koruduğunu göstermiştir. Bu bulgular, propofolün batin organlarında gelişen oksidatif stres ve inflamasyona karşı koruyucu bir rol üstlenebileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada propofol uygulaması sonrasında serum Nrf2 ve tiyol/disülfid düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olsa da, Huang ve ark.'nın intestinal modelde bildirdiği sonuçlar, propofolün etkilerinin doku düzeyinde ortaya çıktığını, sistemik biyobelirteçlerde bu değişikliğin erken dönemde saptanamayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, batin travması sonrası propofolün potansiyel koruyucu etkilerinin daha net değerlendirilebilmesi için bağırsak ve karaciğer dokularında Nrf2, HO-1 ve oksidatif stres parametrelerinin inceleneceği ileri çalışmalar gereklidir.

Propofolün farmakodinamiği ve farmakokinetiğinin cinsiyetler arasındaki farkıyla ilgili birden fazla çalışma vardır. Mukai ve ark'larının (Mukai *et al.*, 2015) yaptığı bir çalışmada propofolün karaciğer mikrozomları tarafından glukuronidasyonunun kinetik profilinin insanlar, maymunlar, sıçanlar ve fareler arasında belirgin şekilde farklı olduğunu göstermişlerdir. Karaciğer mikrozomlarının in vitro klirens değerlerine insanlarda bakıldığında dişilerde daha fazla iken sıçanlarda cinsiyetler arasında fark olmadığı görülmüştür. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada kadınların erkeklere kıyasla propofol anestezisinden daha hızlı uyandığı ve daha yüksek farkındalık insidansına sahip olduğunu tanımlamışlardır. Bu durumun propofol metabolizmasının kadınlarda daha hızlı olmasından kaynakladığı düşünülmüştür (Choong *et al.*, 2013)). Başka bir klinik çalışmada ise genel cerrahi planlanan hastalarda cinsiyetin propofol farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilediği görülmüştür (Vuyk *et al.*, 2001). Bu çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı fark olmaması ratların propofol metabolizmasının insanlardaki gibi cinsiyete duyarlı olmadığını ve travmanın vücut fonksiyonlarını etkileyerek potansiyel cinsiyet farklılıklarını maskeleyebileceğini göstermektedir. Bu sonuç, hayvan modellerinin insan sonuçlarına aktarılması konusundaki sınırlılıklara dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızın sınırlamaları değerlendirilecek olursa;

- Propofol uygulaması yapılmayan sadece batın travmalı bir grubun olmaması,
- Serumdan alınan değerlendirmelerin yanı sıra karaciğer enzimleri ve idrar biyokimya parametrelerinin değerlendirilmemesi
- Biyokimyasal olarak sadece oksidatif stres parametrelerinin yanısıra histopatolojik doku takibinin yapılmaması,
- Oksidatif stres değerlendirilmesinde tiyol disülfid yanı sıra total oksidan seviye, total antioksidan seviye ve spesifik bazı parametrelere (GPX, MDA Katalaz vb) yer verilmemesi,
- Oksidatif bir parametre olmanın yanı sıra aynı zamanda proinflamatuvar bir biyobelirteç olan Nrf2'nin yanı sıra IL-1b, TNF-alfa Interferon Gama gibi parametrelerinde değerlendirilmemesi çalışmamızın sınırlılıkları olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, elde edilen bulgular propofolün travma sonrası oksidatif stres ve hücreyel yanıtlar üzerindeki etkilerinin zamana, travma şiddetine ve değerlendirilen biyolojik materyale bağlı olarak değişebilen karmaşık bir biyolojik mekanizmaya dayandığını göstermektedir.

Propofolün literatürde bildirilen antioksidan ve sitoprotektif etkilerinin olması ancak bu çalışmada serum düzeyinde tiyol/disülfid homeostazı ve Nrf2’de anlamlı bir değişiklik saptanmaması bu yanıtların erken dönemde sistemik dolaşıma yansımamış olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle propofolün oksidatif stres yanıtını modüle etme potansiyeli, özellikle doku düzeyli incelemelerde ve farklı travma modellerinde daha belirgin biçimde ortaya konabilir.

Mevcut bulgular, propofolün travma sonrası oksidatif dengesizliklerin yönetiminde teorik olarak umut vadeden bir ajan olduğunu ancak bu etkinin serum biyobelirteçleri üzerinden değerlendirilmesinin sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Gelecek çalışmalarda; bağırsak ve karaciğer gibi doğrudan etkilenen organlarda Nrf2/HO-1, MDA, GPX, katalaz gibi oksidatif stres belirteçleri ile proinflamatuvar sitokinlerin birlikte değerlendirilmesi; travma şiddeti ve zamanlamasının sistemik yanıt üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ve cinsiyet/hormonal durum gibi biyolojik değişkenlerin kontrollü olarak ele alınması önerilmektedir.

Bu doğrultuda, propofolün travma sonrası oksidatif stres yönetimindeki potansiyel rolünün daha kapsamlı ve sistematik çalışmalarla desteklenmesi, klinik uygulamalara yönelik güçlü bilimsel kanıtların oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAK

Aebi, H. (1984) “Catalase in vitro”, *Methods in Enzymology*, 105, ss. 121-126. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).

Akkuş, İ. (2000) *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. 1. Baskı. İstanbul: Mimoza.

Alexander, R.H., Proctor, H.J., ve American College of Surgeons (ed.) (1993) *Advanced trauma life support program for physicians: ATLS*. 5th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons.

Aun, C.S. (1999) “New i.v. agents”, *British Journal of Anaesthesia*, 83(1), ss. 29-41. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/bja/83.1.29>.

Badger, S.A. vd. (2009) “Management of liver trauma”, *World Journal of Surgery*, 33(12), ss. 2522-2537. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0215-z>.

Bao, Y.P. vd. (1998) “Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance”, *British Journal of Anaesthesia*, 81(4), ss. 584-589. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/bja/81.4.584>.

Boulanger, B.R. ve McLellan, B.A. (1996) “BLUNT ABDOMINAL TRAUMA”, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 14(1), ss. 151-169. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0733-8627\(05\)70242-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8627(05)70242-X).

Butt, M.U., Zacharias, N. ve Velmahos, G.C. (2009) “Penetrating abdominal injuries: management controversies”, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17, s. 19. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-19>.

Butterworth, J. f., Mackey, D.C. ve Wasnick, J.D. (2021) “Anestezi Uygulaması”, içinde Işık Berrin (çev.) *MorganşMikhail Klinik Anesteziyoloji*. 1. bs. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, ss. 1-5.

Butterworth, J.F. vd. (2021) Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 6th ed. Çeviren H. Cuhruk. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.

Buyukaslan, H. vd. (2019) "Serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis in gunshot injuries", *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 45(1), ss. 167-174. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0900-9>.

Ceballos-Picot, I. vd. (1992) "Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes", *Clinical Chemistry*, 38(1), ss. 66-70.

Chen, W. vd. (2008) "Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 48(5), ss. 1375-1380. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.08.033>.

Choong, E. vd. (2013) "Sex difference in formation of propofol metabolites: a replication study", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 113(2), ss. 126-131. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12070>.

Choudhry, M.A., Bland, K.I. ve Chaudry, I.H. (2006) "Gender and susceptibility to sepsis following trauma", *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 6(2), ss. 127-135. Erişim adresi: <https://doi.org/10.2174/187153006777442422>.

Ck, S. ve L, P. (2000) "Thiol homeostasis and supplements in physical exercise", *The American journal of clinical nutrition*, 72(2 Suppl). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.653S>.

Coskun, F. vd. (2023) "Serum Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor-2 (NRF2) as an Indicator of Oxidative Stress is Related to Coronary in-Stent Restenosis", *European Journal of*

Therapeutics, 29(2), ss. 103-109. Erişim adresi: <https://doi.org/10.58600/eurjther.20232902-35.y>.

Datta, C. vd. (1992) "Effects of organophosphorus insecticide phosphomidon on antioxidant defence components of human erythrocyte and plasma", *Indian Journal of Experimental Biology*, 30(1), ss. 65-67.

Davis, J.J., Cohn, I. ve Nance, F.C. (1976) "Diagnosis and management of blunt abdominal trauma", *Annals of Surgery*, 183(6), ss. 672-678. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/00000658-197606000-00009>.

Davis, J.M. vd. (1991) "Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions", *The Journal of Trauma*, 31(6), ss. 725-731; discussion 731-732.

De Cosmo, G. vd. (2005) "Sedation in PACU: the role of propofol", *Current Drug Targets*, 6(7), ss. 741-744. Erişim adresi: <https://doi.org/10.2174/138945005774574425>.

De La Cruz, J.P. vd. (1998) "Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain", *Brain Research*, 800(1), ss. 136-144. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00516-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00516-2).

De La Cruz, J.P. vd. (1999) "The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients", *Anesthesia and Analgesia*, 89(4), ss. 1050-1055. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199910000-00043>.

Devillier, P. ve Bessard, G. (1997) "Thromboxane A2 and related prostaglandins in airways", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 11(1), ss. 2-18. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1997.tb00163.x>.

Diercks, D.B. vd. (2011) “Clinical policy: critical issues in the evaluation of adult patients presenting to the emergency department with acute blunt abdominal trauma”, *Annals of Emergency Medicine*, 57(4), ss. 387-404. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.01.013>.

Dikmen, B. vd. (2005) “Propofol remifentanil anestezisi ile sevofluran anestezisinin insan eritrositlerindeki oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkileri”, *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*, 3. Erişim adresi: <https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/c6e1cace-b6bd-4b91-928b-1c1cb98e5481/propofol-remifentanil-anestezisi-ile-sevofluran-anestezisinin-insan-eritrositlerindeki-oksidan-ve-antioksidan-sistem-uzerine-etkileri> (Erişim: 17 Ağustos 2025).

Donaldson, M.S. (2004) “Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet”, *Nutrition Journal*, 3, s. 19. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-19>.

Dong, W. vd. (2019) “Dynamic cell type-specific expression of Nrf2 after traumatic brain injury in mice”, *The European Journal of Neuroscience*, 50(2), ss. 1981-1993. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14399>.

Erel, O. ve Neselioglu, S. (2014) “A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis”, *Clinical Biochemistry*, 47(18), ss. 326-332. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026>.

Erel, Ö. ve Erdoğan, S. (2020) “Tiyol-disülfür homeostazında biyokimyasal ve klinik asperger sendromlarıyla entegre bir yaklaşım cts”, *Türk Tıp Bilimleri Dergisi*, 50(10), ss. 1728-1738. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3906/sag-2003-64>.

Freeman, B.A. ve Crapo, J.D. (1982) “Biology of disease: free radicals and tissue injury”, *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 47(5), ss. 412-426.

Gamanagatti, S. vd. (2015) “Blunt Abdominal Trauma: Imaging and Intervention”, *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 44(4), ss. 321-336. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.02.005>.

Giden, R. vd. (2018) “The Relationship Between Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis with Head Trauma in Children”, *Clinical Laboratory*, 64(1), ss. 163-168. Erişim adresi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170816>.

Green, T.R., Bennett, S.R. ve Nelson, V.M. (1994) “Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129(1), ss. 163-169. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1240>.

Gutteridge, J.M. (1995) “Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage”, *Clinical Chemistry*, 41(12 Pt 2), ss. 1819-1828.

Gülçin, İ., Alici, H.A. ve Cesur, M. (2005a) “Determination of in Vitro Antioxidant and Radical Scavenging Activities of Propofol”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(3), ss. 281-285. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1248/cpb.53.281>.

Gülçin, İ., Alici, H.A. ve Cesur, M. (2005b) “Determination of in Vitro Antioxidant and Radical Scavenging Activities of Propofol”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(3), ss. 281-285. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1248/cpb.53.281>.

Halliwell, B. (1994) “Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?”, *Lancet* (London, England), 344(8924), ss. 721-724. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92211-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92211-x).

Halliwell, B. ve Gutteridge, J.M. (1984) “Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy”, *Lancet* (London, England), 1(8391), ss. 1396-1397. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91886-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91886-5).

He, Y. vd. (2019) “Expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 following traumatic brain injury in the human brain”, *Neuroreport*, 30(5), ss. 344-349. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001205>.

Hu, L.-Y. vd. (2018) “Expression of Nrf2-Keap1-ARE signal pathway in traumatic lung injury and functional study”, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(5), ss. 1402-1408. Erişim adresi: https://doi.org/10.26355/eurev_201803_14486.

Huang, Z. vd. (2024) “Attenuation of intestinal ischemia-reperfusion-injury by anesthetics: a potentially protective effect of anesthetic management in experimental studies”, *Frontiers in Pharmacology*, 15. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367170>.

Isenhour, J.L. ve Marx, J. (2007) “Advances in Abdominal Trauma”, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 25(3), ss. 713-733. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.06.002>.

Ishii, T. ve Warabi, E. (2019) “Mechanism of Rapid Nuclear Factor-E2-Related Factor 2 (Nrf2) Activation via Membrane-Associated Estrogen Receptors: Roles of NADPH Oxidase 1, Neutral Sphingomyelinase 2 and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)”, *Antioxidants*, 8(3), s. 69. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3390/antiox8030069>.

Itoh, K. vd. (1999) “Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain”, *Genes & Development*, 13(1), ss. 76-86. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1101/gad.13.1.76>.

Jansen, J.O., Yule, S.R. ve Loudon, M.A. (2008) "Investigation of blunt abdominal trauma", BMJ: British Medical Journal, 336(7650), ss. 938-942. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39534.686192.80>.

Jin, W. vd. (2009) "Role of Nrf2 in protection against traumatic brain injury in mice", Journal of Neurotrauma, 26(1), ss. 131-139. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0655>.

Jones, D.P. (2002) "Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance", Methods in Enzymology, 348, ss. 93-112. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(02\)48630-2](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(02)48630-2).

Kaspar, J.W., Niture, S.K. ve Jaiswal, A.K. (2009) "Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress", Free Radical Biology & Medicine, 47(9), ss. 1304-1309. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035>.

Katzung, B.G. (1995) Temel ve Klinik Farmakoloji. 6. baskı. İstanbul: Barış kitapevi.

Kaur, H. ve Perkins, J. (1991) "The Free Radical Chemistry of Food Additives", içinde O.I. Aruoma ve B. Halliwell (ed.) Free Radicals and Food Additives. London, ss. 17-35.

Kayhan, Z. (2004) "İntravenöz anestezi", içinde Klinik Anestezi. 3. bs. istanbul: Logos Yayıncılık.

Kensler, T.W., Wakabayashi, N. ve Biswal, S. (2007) "Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway", Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 47, ss. 89-116. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>.

Kılıccıoğlu, Y. vd. (2022) "Comparison of cerebral effects of thiopental and propofol infusion in traumatic brain injured rats", Northwestern Medical Journal, 2(2), ss. 65-74. Erişim adresi: <https://doi.org/10.54307/NWMJ.2022.14622>.

Kiştir, T. (1995) Travma Cerrahisi. İstanbul: Ulusal Tıp.

Kim, J.W. ve Yu, B.P. (1989) “Characterization of age-related malondialdehyde oxidation: the effect of modulation by food restriction”, *Mechanisms of Ageing and Development*, 50(3), ss. 277-287. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(89\)90105-x](https://doi.org/10.1016/0047-6374(89)90105-x).

Kumar, V. vd. (2005) Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Kükürt, A. vd. (2021) “Thiols: Role in Oxidative Stress-Related Disorders”, içinde Accenting Lipid Peroxidation. IntechOpen. Erişim adresi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.96682>.

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), ss. 663-665. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0221>.

Liebler, D.C. (1993) “Antioxidant reactions of carotenoids”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 691, ss. 20-31. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26154.x>.

Liman, Ş.T., Taştepe, A.İ. ve Doğan, R. (2006) Travma. İstanbul: MN Medikal & Nobel.

Liu, F. vd. (2016) “Propofol administration improves neurological function associated with inhibition of pro-inflammatory cytokines in adult rats after traumatic brain injury”, *Neuropeptides*, 58, ss. 1-6. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.03.004>.

Liu, H. vd. (2023) “Downregulated Phosphoglycerate Kinase 1 Attenuates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Reversing Neuroinflammation and Oxidative Stress through the Nuclear Factor Erythroid 2 Related Factor 2/ARE Pathway”, *Neuroscience*, 524, ss. 94-107. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.05.019>.

Liu, J., Singh, H. ve White, P.F. (1997) “Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation”, *Anesthesia and Analgesia*, 84(1), ss. 185-189. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/00000539-199701000-00033>.

Lord, J.M. vd. (2014) “The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment”, *Lancet* (London, England), 384(9952), ss. 1455-1465. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5).

Lunn, G., Dale, G.L. ve Beutler, E. (1979) “Transport accounts for glutathione turnover in human erythrocytes”, *Blood*, 54(1), ss. 238-244.

Ma, Q. (2013) “Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity”, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 53, ss. 401-426. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>.

Mao, L. vd. (2012) “Disruption of Nrf2 exacerbated the damage after spinal cord injury in mice”, *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(1), ss. 189-198. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31821bf541>.

Martin, M.J. vd. (2019) “Evaluation and management of abdominal gunshot wounds: A Western Trauma Association critical decisions algorithm”, *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 87(5), ss. 1220-1227. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002410>.

McCord, J.M. (1993) “Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance”, *Clinical Biochemistry*, 26(5), ss. 351-357. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(93\)90111-I](https://doi.org/10.1016/0009-9120(93)90111-I).

Mercan, U. (2004) “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi”.

Miller, R. (2005) “Intravenous Nonopioid Anesthetics”, içinde J. Reves vd. (ed.) Miller’s Anesthesia. 2005. bs. Philadelphia: Churchill Livingstone.

Miller, R. (2009) “Miller’s Anesthesia”, içinde Intravenous anesthetics. 2009. bs. Philadelphia: Churchill Livingstone.

Miller, R. (2010) Miller anestesi. 6. baskı. İzmir: Güven Kitapevi (Modern inhalasyon anesteziplerinin metabolizma ve toksisitesi).

Miquel, J., Fleming, J. ve Economos, A.C. (1982) “Antioxidants, metabolic rate and aging in Drosophila”, Archives of Gerontology and Geriatrics, 1(2), ss. 159-165. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90016-4](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90016-4).

Moore, E., Feliciano, D. ve Mattox, K. (2020) Trauma, Ninth Edition. 9th edition. New York: McGraw-Hill Medical.

Morgan, G., Mikhail, M. ve Murray, M. (2008) “Klinik Anesteziyoloji”, içinde Klinik Farmakoloji (İnhalasyon anestezipleri). 4. bs. Ankara: Öncü Basımevi.

Morgan, G, Mikhail, M. ve Murray, M. (2008) “Nonvolatil anestezi ajanlar”, içinde Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Ankara: Öncü Basımevi.

Mukai, M. vd. (2015) “Species and sex differences in propofol glucuronidation in liver microsomes of humans, monkeys, rats and mice”, Die Pharmazie, 70(7), ss. 466-470.

Murphy, P.G. vd. (1992) “The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol)”, British Journal of Anaesthesia, 68(6), ss. 613-618. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/bja/68.6.613>.

Murrell, G.A., Francis, M.J. ve Bromley, L. (1990) “Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals”, *The Biochemical Journal*, 265(3), ss. 659-665. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1042/bj2650659>.

Ong, C.L., Png, D.J. ve Chan, S.T. (1994) “Abdominal trauma--a review”, *Singapore Medical Journal*, 35(3), ss. 269-270.

Osik, N.A., Zelentsova, E.A. ve Tsentalovich, Y.P. (2021) “Kinetic Studies of Antioxidant Properties of Ovoidiol A”, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(9), s. 1470. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3390/antiox10091470>.

Otal, Y. vd. (2021) “Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(2), ss. 743-748. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3906/sag-1904-55>.

Özgöçer, T., Çelik, H. ve Ceylan, M.R. (2024) “Dynamic Thiol-Disulfide Homeostasis Post-COVID-19 Depends on Age, Gender, and Symptom Severity”, *Cureus*, 16(10), s. e72097. Erişim adresi: <https://doi.org/10.7759/cureus.72097>.

Öztorun, C.İ. vd. (2021) “Evaluation of dynamic/thiol disulphide balance and ischaemia modified albumin in children with trauma”, *International Journal of Clinical Practice*, 75(11), s. e14713. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14713>.

Padayatty, S.J. vd. (2003) “Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention”, *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1), ss. 18-35. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>.

Petkau, A. (1986) “Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase”, *Cancer Treatment Reviews*, 13(1), ss. 17-44. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(86\)90012-5](https://doi.org/10.1016/0305-7372(86)90012-5).

Rana, S.V. vd. (2006) “Study on oxidative stress in patients with abdominal trauma”, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 291(1-2), ss. 161-166. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s11010-006-9210-y>.

Reddy, R.V. vd. (1993) “Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol”, *Anesthesia and Analgesia*, 77(5), ss. 1008-1011. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00023>.

Reino, D.C. vd. (2012) “Activation of Toll-Like Receptor 4 Is Necessary for Trauma Hemorrhagic Shock-Induced Gut Injury and Polymorphonuclear Neutrophil Priming”, *Shock*, 38(1), s. 107. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318257123a>.

Sampson, M.A., Colquhoun, K.B.M. ve Hennessy, N.L.M. (2006) “Computed tomography whole body imaging in multi-trauma: 7 years experience”, *Clinical Radiology*, 61(4), ss. 365-369. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.12.009>.

Shinjo, T. vd. (2018) “Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells”, *PLoS ONE*, 13(4), s. e0196191. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196191>.

Shkrum, M.J. ve Ramsay, D.A. (2007) *Forensic pathology of trauma: common problems for the pathologist*. Totowa, N.J: Humana Press (Forensic science and medicine).

Shrestha, B. vd. (2015) “Damage-control resuscitation increases successful nonoperative management rates and survival after severe blunt liver injury”, *The Journal of Trauma and*

Acute Care Surgery, 78(2), ss. 336-341. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000514>.

Sies, H., Stahl, W. ve Sundquist, A.R. (1992) “Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 669, ss. 7-20. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb17085.x>.

Sneyd, J.R. (2004) “Recent advances in intravenous anaesthesia”, *British Journal of Anaesthesia*, 93(5), ss. 725-736. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/bja/aei253>.

Søreide, K. (2009) “Epidemiology of major trauma”, *British Journal of Surgery*, 96(7), ss. 697-698. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1002/bjs.6643>.

Southorn, P.A. ve Powis, G. (1988) “Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions”, *Mayo Clinic Proceedings*, 63(4), ss. 381-389. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)64861-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)64861-7).

Spallholz, J.E. (1990) “Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system”, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 262, ss. 145-158. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0553-8_12.

Taguchi, K. ve Yamamoto, M. (2017) “The KEAP1–NRF2 System in Cancer”, *Frontiers in Oncology*, 7, s. 85. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00085>.

Tahan, V. vd. (2004) “Melatonin reduces dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats”, *Journal of Pineal Research*, 37(2), ss. 78-84. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00137.x>.

Tao, L., Xu, H. ve He, Q. (2022) “Potential influences of expression levels of MFGE8 and HMGB1 on the intestinal mucosal barrier function and inflammatory response after blunt

abdominal injury in rats”, *Acta Cirurgica Brasileira*, 37(3), s. e370303. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1590/acb370303>.

Taviloğlu, K. (2002) “Travmaya genel yaklaşım”, içinde Genel Cerrahi. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, ss. 297-315.

Tintinalli, J.E. vd. (ed.) (2016) *Tintinalli’s emergency medicine: a comprehensive study guide*. Eight edition. New York: McGraw-Hill Education.

Türk Dil Kurumu (2024) *Travma Tanımı, Güncel Türkçe Sözlük*. Erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/?kelime=travma> (Erişim: 19 Ağustos 2025).

Türkiye İstatistik Kurumu (2025) *Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri, 2024*. 54056. Ankara. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Karayolu-Trafik-Kaza-Istatistikleri-2024-54056>.

Tüzüner, F. (2010) “İntravenöz anesteziikleri ve verilim sistemleri”, içinde Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. bs. Ankara.

Tüzüner, F., Alkış, N. ve Yılmaz, A.A. (2010) *Anezteyi yoğun bakım ağrı*. Ankara: MN Medikal Nobel Tıp Kitap Sarayı (İnhalasyon anesteziikleri ve uygulamaları).

Vuyk, J. vd. (2001) “Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion”, *British Journal of Anaesthesia*, 86(2), ss. 183-188. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/bja/86.2.183>.

Walls, R.M. (2018) “Rosen’s emergency medicine. 2”, içinde R. Hockberger ve M. Gausche-Hill (ed.). Philadelphia, PA: Elsevier (Concepts and Clinical Practice).

Wu, A.-G. vd. (2022) “Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response in Traumatic Brain Injury: Therapeutic Perspectives of Phytochemicals”, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), s. 1015791. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1155/2022/1015791>.

Wu, G. ve Liu, Z. (2016) “Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) Mediates Neuroprotection in Traumatic Brain Injury at Least in Part by Inactivating Microglia”, *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, ss. 2161-2166. Erişim adresi: <https://doi.org/10.12659/msm.896568>.

Yan, X.-J. vd. (2022) “Utility of serum nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a potential prognostic biomarker of severe traumatic brain injury in adults: A prospective cohort study”, *Frontiers in Neurology*, 13, s. 1013062. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1013062>.

Yates, D.W. (1990) “ABC of major trauma. Scoring systems for trauma.”, *BMJ: British Medical Journal*, 301(6760), ss. 1090-1094. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6760.1090>.

Yıldırım, M.A. vd. (2022) “Role of thiol-disulfide hemostasis in early diagnosis of acute mesentery ischemia: An experimental study”, *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*, 28(4), ss. 403-410. Erişim adresi: <https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.44025>.

Yi, M.C. ve Khosla, C. (2016) “Thiol--Disulfide Exchange Reactions in the Mammalian Extracellular Environment”, *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 7, ss. 197-222. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-080615-033553>.

Yilmaz, N., Yilmaz, A.F. ve Ilhan, Y.S. (2020) “Resveratrol ameliorates hepatic injury and modulates hepatic biomarkers of regeneration, apoptosis and survival in a rat model of blunt

hepatic trauma”, Bratislavske Lekarske Listy, 121(7), ss. 512-515. Erişim adresi: https://doi.org/10.4149/BLL_2020_084.

Young, S.G. ve Parthasarathy, S. (1994) “Why are low-density lipoproteins atherogenic?”, The Western Journal of Medicine, 160(2), ss. 153-164.

Yu, B.P. (1994) “Cellular defenses against damage from reactive oxygen species”, Physiological Reviews, 74(1), ss. 139-162. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.139>.

Yüksel, M. ve Ülfer, G. (2019) “Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with pityriasis rosea”, Cutaneous and Ocular Toxicology, 38(4), ss. 338-343. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1616748>.

Zhao, H. vd. (2016) “Protective role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in the hemorrhagic shock-induced inflammatory response”, International Journal of Molecular Medicine, 37(4), ss. 1014-1022. Erişim adresi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2507>.

Zhou, Y. vd. (2024) “Propofol Mitigates Sepsis-Induced Brain Injury by Inhibiting Ferroptosis Via Activation of the Nrf2/HO-1axis”, Neurochemical Research, 49(8), ss. 2131-2147. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04163-3>.