



**Alınış tarihi (Received):** 12.08.2024

**Kabul tarihi (Accepted):** 17.08.2024

## **Laparotomi Uygulanan Sıçanlarda Kalkon-İmid Kullanımının Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**

**Leyla AYDOĞAN<sup>1</sup>\*, Köksal DEVECİ<sup>2</sup>, Meliha Burcu GÜRDERE<sup>3</sup>,  
Mehmet Fatih DAŞIRAN<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Tokat, Türkiye

<sup>2</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>3</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

<sup>4</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

\*Sorumlu yazar: leyla.aydogan@gmail.com

**ÖZET:** Bu çalışmada, yeni sentezlenmiş olan kalkon-imid türevinin laparotomi uygulanan sıçanlarda oksidatif stres üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 48 adet sağlıklı erkek wistar albino sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlardan kontrol grubuna herhangi bir deneysel işlem uygulanmamıştır. 1. ve 2. Şam grubuna %1 oranında DMSO intraperitoneal yolla verilip sıçanlar sırasıyla 7. ve 14. günde sakrifiye edilmiştir. Diğer gruplarda batin duvarı laparotomi ile açılmış ve 25-50 mg/kg-kalkon uygulanmış ve 7. ve 14. günün sonunda sakrifiye edilmiştir. Sıçanların serumlarında Total Antioksidan Seviyenin (TAS) ve Total Oksidan Seviyesinin (TOS) ölçümü yapılmış ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır. Grupların serum TAS, TOS ve OSİ düzeyleri karşılaştırılmış ve serum TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular bize, yara iyileşmesinin erken evrelerinde, bir flavanoid türevi olan kalkon-imid lokal kullanımının sistemik oksidatif stres üzerine bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler** – Kalkon, Oksidatif Stres, TAS, TOS, OSİ

## **Evaluation of The Effect of Chalcone-Imide Use on Oxidative Stress in Rats Undergoing Laparotomy**

**ABSTRACT:** The aim of this study was to evaluate the effect of a newly synthesised chalcone-imide derivative on oxidative stress in laparotomised rats. Forty-eight healthy male wistar albino rats were used in the study. No experimental procedure was applied to the control group of these rats. In the 1st and 2nd sham groups, 1% DMSO was administered intraperitoneally and the rats were sacrificed on the 7th and 14th day, respectively. In the other groups, the abdominal wall was opened by laparotomy and 25-50 mg/kg chalcone was administered and rats were sacrificed at the end of the 7th and 14th days. Total Antioxidant Status (TAS) and Total Oxidant Status (TOS) were measured in the serum of rats and oxidative stress index (OSI) was calculated. Serum TAS, TOS and OSI levels of the groups were compared and no significant difference was found between serum TAS, TOS and OSI values. These findings suggest that local use of chalcone-imide, a flavanoid derivative, has no effect on systemic oxidative stress in the early stages of wound healing.

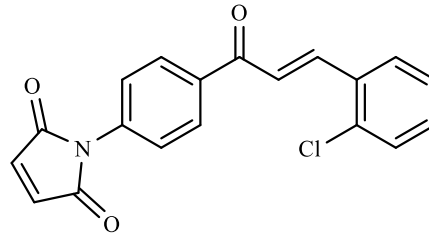
**Keywords** – Chalcone, Oxidative Stress, TAS, TOS, OSI

### **1. Giriş**

Serbest radikaller, organizmada çeşitli eksojen ve endojen faktörlere bağlı olarak oluşabilir (Halliwell, 1996). Hücre içindeki reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikal düzeylerinin artışı, hücre hasarının başlıca nedenlerinden biridir. Özellikle iskemi sonrası gerçekleşen reperfüzyon süreci, ROS seviyelerindeki artış nedeniyle iskeminin yol açtığı hücre hasarını daha da şiddetlendirir ve bu durum, hücre ortamında daha fazla hasarın oluşmasına neden olur (Valdez ve ark., 2000). Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile

hücrelerin bu radikalleri temizleme kapasitesi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir (Pizzino ve ark., 2017). Oksidatif süreçler esnasında nötrofiller ve makrofajlar, patojenlerin eliminasyonu için büyük miktarda reaktif oksijen türleri (ROT) üretirler. Bununla birlikte, bu fagositik hücrelerden salınan ROT'ler, çevre dokularda doku hasarına neden olarak ilave yaralanmalara yol açabilir (Bayır, 2005).

Flavonoidler, çeşitli bitkisel ürünlerde bulunan ikincil metabolitler olup hem antioksidan hem de anti-inflamatuar etkiler gösterirler (Pietta, 2000; Yao ve ark., 2004). Kalkonlar, flavonoid ailesine ait olup, 1,3-diaril-2-propen-1-on yapısına sahip kimyasal bileşiklerdir. Bu bileşiklerin güvenli etki profilleri, oral kullanım potansiyelleri ve sentezlerinin kolay olması, kalkonları farmakolojik araştırmalarda önemli bir hedef haline getirmiştir. Araştırmalar, kalkonların anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, sitotoksik, analjezik, antipiretik, antianjinal, antihepatotoksik, antimalaryal ve antialerjik özellikler sergilediğini ve bu bileşiklerin geniş bir terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Kim ve ark., 2008; Mohamed ve ark., 2012). Kalkonlar, biyoaktif doğal ürünler ve farmasötiklerde yaygın olarak bulunmakta olup, büyük terapötik potansiyelleri nedeniyle ilaç geliştirme alanında en popüler yaklaşımlardan biri haline gelmiştir (Iqbal ve ark., 2014; Narwal ve ark., 2017). Çalışmamızda kullandığımız yeni sentezlenmiş olan kalkon-imid (*E*)-1-(4-(3-(2-klorofenil)akriloil)fenil)-1H-pirol-2,5-dion bir kalkon türevidir (Şekil 1) (Kocyigit ve ark., 2018). Doğal olarak bulunan kalkonların çoğunda aril halkalarında polihidroksil gruplar bulunmaktadır. Bu fenolik gruplar, kalkonların veya kalkon bakımından zengin bitki ekstraktlarının antioksidan özellikleri nedeniyle ilaç veya gıda olarak potansiyel kullanımını araştırmıştır (Narwal ve ark., 2024). Bu bilgilerden yola çıkarak, amacımız yeni sentezlenen bir kalkon türevi olan kalkon-imidin laparotomi uygulanan sıçanlarda sistemik oksidatif stres üzerine etkisini araştırmaktır.



**Şekil 1.** (*E*)-1-(4-(3-(2-klorofenil)akriloil)fenil)-1H-pirol-2,5-dion'un kimyasal yapısı

**Figure 1.** Chemical structure of (*E*)-1-(4-(3-(2-chlorophenyl)acryloyl)phenyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

## 2. Materyal ve Yöntem

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Araştırma Birimi (DETAB) Laboratuvarında, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak deney hayvanları bakım ve kullanım kurallarına bağlı kalınarak ve çalışma için yerel etik komite izni alınarak yapıldı. Yara iyileşmesi aşamasında kullanılan kalkon-imid bileşiğinin sentezi Organik Sentez ve Kataliz Laboratuvarı tarafından gerçekleştirildi (Kocyigit ve ark., 2018).

### 2.1. Hayvan Grupları

Çalışmada, 220-250 g ağırlığında sağlıklı erişkin minimum 4 aylık erkek sıçanlar (n= 49) kullanıldı. Bütün hayvanlar standart laboratuvar diyeti ile beslendi. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar yapılacak işlemlere göre 7 gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna herhangi bir deneysel işlem uygulanmadı.

Grup 2 (1.Şam grubu): Çözücü olarak kullanılan DMSO %1 oranında sıçanlara IP (intraperitoneal) yolla verildi.

Grup 3 (2.Şam grubu): Çözücü olarak kullanılan DMSO %1 oranında sıçanlara IP (intraperitoneal) yolla verildi.

Grup 4: Batın duvarı laparotomi ile açıldı ve 25 mg/kg kalkon uygulandı.

Grup 5: Batın duvarı laparotomi ile açıldı ve 50 mg/kg kalkon uygulandı.

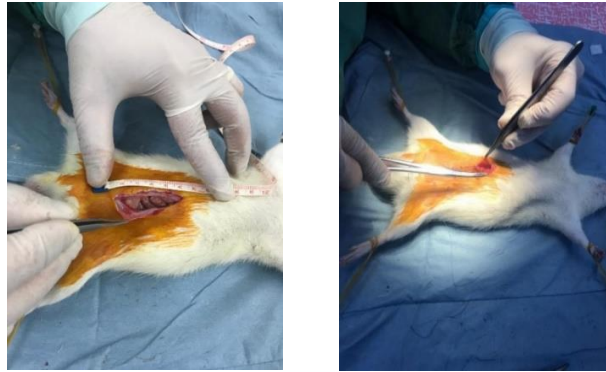
Grup 6: Batın duvarı laparotomi ile açıldı ve 25 mg/kg kalkon uygulandı.

Grup 7: Batın duvarı laparotomi ile açıldı ve 50 mg/kg kalkon uygulandı.

7. ve 14. gün sonunda sıçanlardan kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildi.

## 2.2. Cerrahi İşlemler

Steril koşullar altında gerçekleştirilen cerrahi tekniklerde tüm denekler cerrahi girişimden önceki 12 saat boyunca aç bırakıldı. Deneklere 90 mg/kg subkutan ketamin-ksilazin anestezisi uygulanarak karın ön duvarı tıraşlanıp povidoniod ile temizlendi. Ardından steril örtü ile kapatılıp ksifoidden başlayan 3 cm'lik orta hat insizyonu ile batın açıldı ve kalkon uygulandı. Şam gruplarına aynı işlemlerden sonra laparotomi yapıldı ve %1 DMSO uygulandı. İşlem sonrası laparotomi ve şam gruplarında batın 3/0 ipek ip ile devamlı olarak kapatılarak işleme son verildi (Şekil 2).

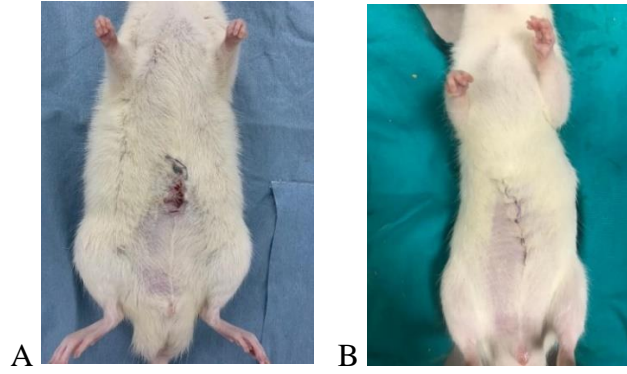


Şekil 2. Karın ön duvarı açılarak kalkon uygulaması yapılan sıçanlar

Figure 2. Rats to which chalcone was applied by opening the anterior abdominal wall.

## 2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

7. günün sonunda ilk grupların ve 14. günün sonunda da diğer grupların çalışması sonlandırıldı. Tüm araştırma gruplarında biyokimyasal incelemeler için intrakardiyak olarak yaklaşık 5 mL kan alınarak hayvanlara ötenazi yapıldı. Kan örnekleri plazmaları elde edilerek -80 °C'de saklandı (Şekil 3).



**Şekil 3.** 7. günün (A) ve 14. günün (B) sonunda anestezisi altında intrakardiyak yolla kanları alınarak feda edilen sıçan örnekleri.

**Figure 3.** Figure 3: Rats were sacrificed after taking their blood intracardially under anesthesia at the end of the 7th day (A) and 14th day (B)

#### 2.4. Toplam Antioksidan Kapasitenin (TAK) ve Toplam Oksidan Seviyesinin (TOS) Ölçümü

Sıçanların serumlarında Toplam Antioksidan Seviyesinin ve Toplam Oksidan Seviyesinin ölçümü, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 'Beckman Coulter Unicell DxC 800 Synchron Clinical System' cihazında çalışıldı. TAS ve TOS ölçümleri spektrofotometrik yöntem ile Total Antioxidant Status Assay Kit (RelAssay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, Lot no: AK20113A) ve Total Oxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye, Lot no: AK20125O) kullanılarak yapıldı. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) ise TOS değeri ile TAS değerinin oranı olan "TOS/TAS" formülü ile hesaplandı.

#### 2. 5. İstatistiksel Analizler

Sonuçların istatistiksel analizi, SPSS 21.0 for Windows yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin parametrik test varsayımlarını sağlaması durumunda, tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunulmuştur. Gruplar arasındaki ortalama farklarının anlamlılığı, ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. ANOVA sonuçlarının ardından, gruplar arasındaki farklılığın hangi grubun etkisiyle ortaya çıktığını belirlemek amacıyla Tukey'in HSD (Honest Significant Difference) testi uygulanmıştır. Ayrıca, deneyin başlangıç ve bitiş noktalarındaki grup içi zaman farklarını incelemek için Paired t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık,  $p < 0,05$  seviyesinde değerlendirilmiştir.

### 3. Bulgular ve Tartışma

Grupların serum TAS, TOS ve OSI seviyeleri karşılaştırıldığında; gruplar arası serum TAS, TOS ve OSI değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1). Grupların oksidatif stres parametreleri çoklu karşılaştırma ile karşılaştırıldı. Gruplar arası ortalama TAS, TOS ve OSI değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Grupların TOS değerleri değerlendirildiğinde özellikle kalkon-imid verilen grup-1, grup-3 ve grup-4' de yer alan sıçanlardan bazılarının değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların serum TAS, TOS ve OSI seviyelerinin karşılaştırılması

Table 1. Comparison of serum TAS, TOS and OSI levels of the groups.

	Kontrol	Şam -1 7.G	Şam-2 14.G	Grup-1 25mg 7.g	Grup-2 50 mg 7.g	Grup-3 25mg 14.g	Grup-4 50 mg 14.g	P değeri
TAS (mmol trolox Equiv./L)	1.21±0.12	1.32±0.38	1.14±0.10	1.17±0.07	1.05±0.05	1.15±0.06	1.28±0.015	0.095
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv./L)	9.12±0.12	12.8±3.8	14.0±6.4	15.8±13.1	18.9±8.8	14.7±9.3	21.7±16.2	0.362
OSI (TOS/TAS Oranı)	16.0±7.2	11.2±4.2	9.1±2.5	11.7±7.4	6.6±3.0	10.8±5.8	8.8±5.4	0.095

Oksidatif stres, serbest radikallerin oluşumu ile hücrelerin bu radikalleri etkili bir şekilde temizleme yeteneği arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (Pizzino ve ark., 2017). Birçok hastalığın patogeneğinde, dokudaki hasarın şiddeti reaktif oksijen türlerinin (ROT) ölçümü ile belirlenmektedir. İyileşme sürecinde oksidanlar, iyileşmenin her evresinde kritik bir rol oynamaktadır. Kirklin ve arkadaşlarının (1997) yaptığı araştırma, kardiyak cerrahi sonrası sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin şiddetinde artış olduğunu ve doğuştan gelen antikorların bu oksidatif stresin neden olduğu hasarı yeterince önleyemediğini göstermiştir (Kirklin, ve ark., 1997). Demirkol ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında, oksidatif stres olarak tanımlanan oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğin, Karpal Tünel Sendromu'nun patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve hastaların serum total oksidan seviyesinin (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerlerinin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, total antioksidan seviyesi (TAS) düzeylerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (Demirkol ve ark., 2012). Tuğrul ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, tekrarlayan aftöz stomatit hastalarında oksidatif stresin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) ile değerlendirildiği ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış gözlemlendiği, bu durumun oksidan-antioksidan dengesini oksidanlar lehine kaydıracağı ve DNA hasarının antioksidan uygulamalarıyla iyileştirilebileceği öngörülmüştür (Tuğrul ve ark., 2016). TOS/TAS oranındaki değişikliklerin karşılaştırılması, antioksidan reaktif yanıtların etkilerini ortadan kaldırarak, oksidatif hasarın daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (Sirmatel ve ark., 2007). Oksidatif stresin yara iyileşmesi üzerindeki lokal etkilerini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bitkisel merhem tedavisi uygulanan gruplarda süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin artmış olması, doku hasarını temizleme aktivitesinin onarıcı rol oynadığını ve hücre dışı oksijen türevi serbest radikallere karşı koruma sağlayan bir refleks mekanizma gibi işlediğini gösterirken, bu durumun gelişmiş yara iyileşmesi ve granülasyon dokusunda yüksek antioksidan enzim seviyeleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Gunasekaran, ve ark., 2020). Özturan ve arkadaşlarının çalışmalarında 14. gününde, artmış TAS, TOS, OSI, Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon peroksidaz (GPx) düzeylerinin, topikal Aynısefa bitkisi çiçeği ekstraktının yara iyileşmesinin proliferasyon ve remodelleme aşamalarında oksidatif stres belirteçleri üzerinde olumlu etkiler yaratarak iyileşmeye pozitif katkıda bulunduğunu göstermektedir (Özturan., 2024).

Çalışmamızda 25 mg ve 50 mg kalkon-imid kullanılan gruplarda sistemik oksidatif durumu değerlendirmekte kullanılan TAS, TOS ve OSI düzeyleri üzerine kalkon-imid kullanımının etkilerinin değerlendirilmesi bu konuda daha doğru sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır. Bu amaçla grupların serum TAS, TOS ve OSI düzeyleri karşılaştırılmış ve serum TAS, TOS ve OSI değerlerinin değişmediğini bulunmuştur. Bununla birlikte kalkon-imid verilen sıçanlardan bazılarında çok düşük TOS değerleri elde edilmesi de vaka bazlı

değerlendirildiğinde ilginç bir sonuç olarak görülmüştür. Bu sonuç bu gruplarda standart sapmaların yükselmesine neden olmuştur. Daha fazla sayıda hayvan içeren grupların yer aldığı çalışmaların yapılması bu sorunun cevabı olabilir. Literatürde yara iyileşmesinde oksidatif stresin önemini değerlendiren bazı çalışmalar vardır. Bir çalışmada, yara iyileşmesi ile metastaz arasındaki ilişki incelenmiş ve her iki süreçte de oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Oksidatif stresin, özellikle makrofajların fonksiyonlarını etkileyerek yara iyileşmesini düzenlediği ifade edilmiştir. Bu bağlamda, oksidatif stresin daha iyi anlaşılması, yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir (Lopez ve ark., 2022). Başka bir çalışmada ise, oksidatif stres ve inflamasyonun birlikte ele alındığı ve bu mekanizmaların yara iyileşme sürecindeki etkilerinin sistematik olarak değerlendirildiği belirtilmiştir (Wang ve ark., 2023). Reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri, küçük antioksidan moleküller (C vitamini, E vitamini,  $\alpha$ -tokoferol, Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) veya endojen antioksidan ve pro-oksidan özelliklere sahip özel enzim grupları tarafından hassas bir şekilde düzenlenir (He ve ark., 2017). Antioksidan enzimler, özellikle katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), NADPH kinon oksidoredüktaz-1 (NQO-1) ve Heme-oksijenaz-1 (HO-1), ROS'u detoksifiye etmek ve zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Bu enzimler, hücrel dengeyi korumada kritik bir rol oynar ve oksidatif hasara karşı önemli bir savunma hattı oluşturur (Hakami ve ark., 2020). Bu çalışmalardan bazılarında flavonoid türevi antioksidanların yara iyileşmesini hızlandırabileceği belirtilmiştir.

Flavonoid türevi antioksidanların yara iyileşmesini hızlandırabileceği üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda bulgular, flavonoidlerin reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek doku hasarını önlediğini ve iyileşme sürecini hızlandırdığını göstermektedir. Flavonoidlerin ayrıca anti-inflamatuvar etkileri sayesinde makrofaj aktivitesini modüle ettiği ve bu yolla yara iyileşmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Comino-Sanz ve ark., 2020; Lopez ve ark., 2022). Kalkon-imidin yara iyileşmesinde sistemik etkisinin yanında yara dokusu üzerindeki lokal etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlanamamıştır. Kalkon-imid yara iyileşme sürecinde sistemik olarak değişmemiş olması bu bileşiğin yara dokusunda oksidatif stres üzerine etkisiz olduğu anlamını taşımamaktadır. Bu kaynaklar, yara iyileşmesinde oksidatif stresin önemini vurgulamakta ve gelecekteki tedavi yöntemlerine ışık tutmaktadır.

#### 4. Sonuç

Antioksidan potansiyele sahip olduğu bildirilen yeni sentezlenen kalkon-imidin yara iyileşmesinin erken döneminde gelişebilecek sistemik oksidatif stresi azaltmakta bir etkisinin olmadığı görüldü. Vaka bazlı değerlendirildiğinde ise bazı hayvanlarda oksidatif stresi azaltabildiğinden daha geniş hayvan grupları içeren çalışmalar yapılması gerektiği düşünüldü. Kalkon-imidin yara iyileşmesinde lokal oksidatif stresi azaltarak faydalı sonuçlar oluşturup oluşturamayacağı değerlendirmek için doku düzeyinde daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte kalkon-imidin farklı dozlarda ve uzun süreli kullanımının kısa süreli yara iyileşmesinde oksidatif sistemin rolüne ait yapılacak çalışmalar bu konuda daha kapsamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bu sonuçlar, kalkon-imid türevinin antioksidan potansiyelini daha iyi anlamak ve bu bileşiğin yararlarını optimize etmek amacıyla yapılacak olan gelecekteki araştırmalara yol gösterici olabilir. Aynı zamanda, bu bulgular, kalkon-imid gibi bileşiklerin, yara iyileşme süreçlerinde nasıl kullanılabileceğine dair daha geniş çaplı klinik ve prelinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda gruplarda yeterli sayıda deney hayvanı kullanılmamış

olması, doku düzeyinde oksidatif stresin değerlendirilememiş olması ve oksidatif stres biyo-belirteçlerin ayrı olarak değerlendirilememiş olması başlıca kısıtlılıklarımız arasındaydı. Ayrıca sistemik oksidatif stresin değerlendirilmesinde TAS, TOS ve OSI parametreleri dışında MDA, GPx, katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), gibi parametrelerin de ölçülmemiş olması kalkon-imidin etkilerinin ayrıntılı değerlendirilmesini mümkün kılmamıştır.

## 5. Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı TÜBİTAK (Proje No: 111T990) ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (Proje No: 2019/52) teşekkür ederiz.

## 6. Kaynaklar

- Bayir, H., 2005. Reactive oxygen species. *Crit Care Med*, 33:498-501.
- Comino-Sanz, I. M., López-Franco, M. D., Castro, B., & Pancorbo-Hidalgo, P. L., 2020. Antioxidant dressing therapy versus standard wound care in chronic wounds (the REOX study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1). doi:10.1186/s13063-020-04445-5
- Demirkol, A., Uludag, M., Soran, N., Aksoy, N., Gun, K., Incebiyık, S., Gorgen, I., Vural, M., Altun, Y., Kesiktas, F.N., 2012. Total oxidative stress and antioxidant status in patients with carpal tunnel syndrome. *Redox Report*, 17(6), 234–238.
- Gunasekaran, S., Nayagam, A. A. J., Natarajan, R., 2020. Wound healing potentials of herbal ointment containing *Calendula officinalis* Linn. on the alteration of immunological markers and biochemical parameters in excision wounded animals. *Clin Phytosci* 6, 77 <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00215-7>
- Hakami, N.Y.; Disting, G.J.; Chan, E.C.; Shah, M.H., 2020. Peshavariya, H.M. Wound Healing After Alkali Burn Injury of the Cornea Involves Nox4-Type NADPH Oxidase. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci* 61, 20.
- Halliwell, B., 1996. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol (Paris)*, 44(1), 6-13.
- He, L.; He, T.; Farrar, S.; Ji, L.; Liu, T.; Ma, X., 2017. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell. Physiol. Biochem.* 44, 532–553.
- Iqbal, H., Prabhakar, V., Sangith, A., Chandrika, B., Balasubramanian, R., 2014. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activity of ring-A-monosubstituted chalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23 (10), 4383–4394.
- Kim, B. T., Kwang-Joong, O., Chun, J. C., and Hwang, K. J., 2008. Synthesis of dihydroxylated chalcone derivatives with diverse substitution patterns and their radical scavenging ability toward DPPH free radicals. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 29, 1125-1130.
- Kirklin, J. K., Kirklin, J. W., Pacifico, A. D., 1997. Deep hypothermia and total circulatory arrest. In Arciniegas, E. [ed]: *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers.;20:540-547.
- Kocuyigit, U. M., Budak, Y., Gürdere, M. B., Ertürk, F., Yencilek, B., Taslimi, P., Gülçin, İ., ve Ceylan, M., 2018. Synthesis of chalcone-imide derivatives and investigation of their anticancer and antimicrobial activities, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(1), 61–68. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1360914>
- Lopez, T., Wendremaire, M., Lagarde, J., Duquet, O., Alibert, L., Paquette, B., Garrido, C., Lirussi, F., 2022. Wound Healing versus Metastasis: Role of Oxidative Stress. *Biomedicines*, 10, 2784. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112784>
- Mohamed, F. M., Mohamed, S. M., Shouman, A. S., Fathi, M. M., and Abdelhamid, A. I., 2012. Synthesis and biological evaluation of a novel series of chalcones incorporated pyrazole moiety as anticancer and antimicrobial agents. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 168, 1153-1162.
- Narwal, S., Kumar, S., Verma, P.K., 2017. Synthesis and therapeutic potential of quinoline derivatives. *Res Chem Intermed.* 43: 2765–2798. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2794-2>
- Narwal, S., Devi, B., Dhanda, T., Kumar, S., Tahlan, S., 2024. Exploring Chalcone Derivatives: Synthesis and Their Therapeutic Potential, *Journal of Molecular Structure* 1303, 137554.
- Özturan, Y.A., 2024. Farelerde Aynısefa Çiçeği (*Calendula Officinalis*) Ekstraktının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Doktora tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi, 113, Aydın.

- Pietta P. G., 2000. Flavonoids as antioxidants, *Journal of Natural Products*, 63: 1035-1042 DOI: 10.1021/np9904509.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Bitto, A., 2017. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.
- Sırmatel, Ö., Sert, C., Sırmatel, F., Selek, Ş., Yokus, B., 2007. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *Gen. Physiol. Biophys.* 26: 86–90.
- Tugrul, S., Koçyiğit, A., Doğan, R., Eren, S. B., Senturk, E., Ozturan, O., Ozar, O.F., 2016. Total antioxidant status and oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*, 55: e130-e135.
- Valdez, L. B., Lores Arnaiz, S., Bustamante, J., Alvarez, S., Costa, L. E., Boveris, A., 2000. Free radical chemistry in biological systems. *Biological Research*, 33(2), 65-70.
- Wang, G., Yang, F., Zhou, W., Xiao, N., Luo, M., & Tang, Z., 2023. The initiation of oxidative stress and therapeutic strategies in wound healing. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 157, 114004. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114004>
- Yao, L. H, Jiang, Y. M., Shi, J., Tomas-Barberan, F. A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S. S., 2004. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum Nutr*; 59:113-22.