

# Investigation Of Thiol-Disulfide Homeostasis In Blood Transfusions In Emergency Department

## Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonlarında Thiol-Disülfid Homeostazisinin Araştırılması

Elmas Kaya<sup>1</sup>, Suna Eraybar<sup>2</sup>, Halil Kaya<sup>2</sup>, Melih Yüksel<sup>2</sup>, Mehtap Bulut<sup>3</sup>, Özcan Erel<sup>4</sup>, Salim Neşelioğlu<sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** This study aims to evaluate thiol-disulfide homeostasis, which is one of the oxidative stress factors, in patients who have undergone transfusion of different amounts and different blood products in the emergency department, and to investigate whether it can be used as a marker for oxidative stress level.

**Material and Methods:** Patients over 18 years of age who were symptomatic and had a hemoglobin value of < 7g/dl and/or hematocrit < 21% were included in the study. Blood samples were taken from the patients included in the study before and 1 hour after the transfusion into a yellow capped biochemistry tube to study the thiol-disulfide homeostasis level. In addition, the patients' age, height, weight, pre-transfusion laboratory values, which blood product was transfused, and the amount of transfusion were recorded in the case forms we prepared, and a comparison was made between these collected data. The patients in the study group were grouped according to their existing chronic diseases as those without a known chronic disease, with one chronic disease and multiple chronic diseases.

**Results:** When the values of native thiol, total thiol, and disulfide before and after the transfusion were compared, although there was an increase in the values, the p values were calculated as 0,124, 0,103, 0,247, respectively, and no statistically significance was found. After grouping according to the presence of chronic disease, no significant changes were found in the thiol-disulfide parameters of the patients before and after transfusion. Similarly, when the differences in the number of transfusion units administered were compared, no significant data could be reached.

**Conclusion:** Thiol - disulfide homeostasis in the patient group included in the study was not found to be significant in the oxidative stress evaluation performed before and at the 1st hour after transfusion. We believe that the effectiveness of thiol-disulfide homeostasis, which is a biochemical parameter that is easy, cheap, and fast to evaluate, should be investigated in larger-scale studies.  
**Keywords:** Blood transfusion, oxidative stres, thiol disulfide, anemia, emergency room

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, acil serviste farklı miktarlarda ve farklı kan ürünleriyle transfüzyon yapılan hastalarda, oksidatif stres faktörlerinden thiol-disülfid homeostazisini değerlendirip; oksidatif stres düzeyi için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Semptomatik olan ve bununla birlikte tetkiklerinde hemoglobin değeri < 7g/dl ve/veya hematokrit < %21 olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan, transfüzyon öncesi ve transfüzyondan 1 saat sonra sarı kapaklı biyokimya tüpüne thiol-disülfid homeostaz düzeyi çalışılması için kan alınmıştır. Ayrıca hastaların yaş, boy, kilo, transfüzyon öncesi laboratuvar değerleri, hangi kan ürünü ile transfüzyon yapıldığı ve transfüzyon miktarı hazırladığımız olgu formlarına kaydedilmiş ve bu toplanan veriler arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma grubundaki hastalar mevcut kronik hastalıklarına göre bilinen kronik hastalığı bulunmayan, bir kronik hastalığı ve çoklu kronik hastalığı bulunanlar olarak gruplandırılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların transfüzyondan önce ve sonra native thiol, total thiol ve disülfid değerleri karşılaştırıldığında değerlerde artış olmakla birlikte, p değerleri sırası ile 0,124, 0,103, 0,247 olarak hesaplanmış ve anlamlı istatistiksel değer elde edilmemiştir. Kronik hastalık varlığına göre yapılan gruplama sonrasında hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası thiol-disülfid parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Aynı şekilde uygulanan transfüzyon ünitesi miktarındaki farklılıklarda karşılaştırıldığında anlamlı veriye ulaşılamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmaya alınan hasta grubunda transfüzyondan önce ve sonrasındaki 1. saatte yapılan oksidatif stres değerlendirmesinde thiol-disülfid homeostazisi anlamlı bulunmadı. Yapılacak geniş çaplı araştırmalar sonucunda kolay, ucuz ve hızlı sonuçlanan biyokimyasal bir parametre olan thiol-disülfid homeostazisinin etkinliğinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kan transfüzyonu, oksidatif stres, thiol disülfid, anemi, acil servis

Gönderim: 7 Kasım 2021

Kabul: 30 Ocak 2022

<sup>1</sup> Simav Doçent Doktor İsmail Karakuyu Devlet Hastanesi, Acil Servis

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

<sup>4</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

**Sorumlu Yazar:** Suna Eraybar, Doçent Doktor **Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa, Türkiye. **Telefon:** +905325782903 **e-mail:** [sunaeraybar@gmail.com](mailto:sunaeraybar@gmail.com)

**Atıf için/Cited as:** Kaya E, Eraybar S, Kaya H, Yüksel M, Bulut M, Erel O ve ark. Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonlarında Thiol-Disülfid Homeostazisinin Araştırılması. Anatolian J Emerg Med 2022;5(2):61-67. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1020221>

## Giriş

Kan transfüzyonu, kan doku oksijenizasyonunu yeterli düzeye çıkarmak, kanama veya koagülasyon bozukluklarını düzeltmek veya volüm eksikliğini tamamlamak gibi birçok amaçla yapılmaktadır. Kan transfüzyonunu bir doku nakli olarak düşünüp temin edilen tek kaynağının da insan olduğunu göz önünde bulundurulduğunda transfüzyon kararı verirken kar-zarar oranına muhakkak dikkat edilmeli gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmalıdır (1,2).

Acil servislerde çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılmaktadır. Transfüzyon işlemi ciddi komplikasyonları nedeni ile yakın hasta takibi gerektiren durumların başında gelmektedir. Doğru hastada uygun endikasyonla bu işlemi uygulamak hastaya etkin tedavi vermek için hayati öneme sahiptir (3,4).

Oksidatif stres, normal metabolizma ürünü olarak ortaya çıkan serbest radikallerin miktarının fazla olması sonucunda hücrede nekroz ve ölüme sebep olması, dolayısıyla doku hasarına sebep olması durumu olarak tanımlanabilir (5).

Metabolizmanın başlıca antioksidanları arasında yer alan thiol bileşikler, içerisinde sülfidril grubu bulundurmaktadır ve bu sayede thiol grupları oksitlenerek geri dönüşümlü disülfid bağları oluşturup thiol-disülfid dengesini meydana getirirler (6). Serbest oksijen radikallerinin (SOR) odak noktası proteinlerdeki thiol grupları olması nedeniyle thiol-disülfid dengesinin sağlanması için metabolizmaya thiol havuzu gereklidir ve bu havuzun büyük kısmını albümin thiolleri ile protein thiolleri oluştururken diğer kısmını düşük molekül ağırlıklı thioller oluşturmaktadır (7,8). Thiol-disülfid dengesinin antioksidan sistemdeki görevi dışında hücrede apoptozis ve proliferasyonun düzenlenmesi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, sinyal iletimi gibi birçok kritik role sahiptir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere antioksidan sistemle oksidan sistem arasındaki dengenin bozulması birçok metabolik ve dejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Thiollerin metabolizmanın antioksidan sisteminde ciddi role sahip olması da bize göstermektedir ki thiol-disülfid dengesinin bozulması bu hastalıkların patogenezinde rol sahibidir ve dengenin bozulduğunu gösteren oksidan- antioksidan biyobelirteçler bahsedilen hastalıkların araştırılmasında önemli bir yol gösterici olabilir (10-12).

Çalışmada amacımız acil serviste farklı nedenlerle kan transfüzyonu yaptığımız hastalarda; transfüzyon öncesi ve sonrası örneklerini karşılaştırarak, güncel oksidatif stres parametrelerinden thiol-disülfid homeostazisi ile hastaların oksidatif stres düzeylerini değerlendirmektir. Bu sayede kan ürünleri transfüzyonunun hastaların mevcut oksidatif stres düzeyleri üzerine ek bir etki yapıp yapmadığı öngörülebilecektir. Hastaların oksidatif stres düzeyleri üzerindeki bu değişimin değerlendirilmesi transfüzyon endikasyonlarının doğru konulması noktasında ek bir farkındalık yaratabilir.

## Gereç ve Yöntemler

### Hasta Seçimi

Çalışmamız 1 Mayıs 2019- 30 Kasım 2019 tarihlerini kapsayan süre içerisinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde

prospektif olarak yürütüldü. Çalışmanın planlanması aşamasında hastanemiz etik kurulundan yazılı izin alındı (2011-KAEK-25 2019/04-10).

Acil servise çeşitli nedenlerle başvuran, anamnez ve fizik muayenede anemi semptomları olan ve kan ürünleri transfüzyonu kararı alınan ve yapılan tetkiklerinde hemoglobin değeri < 7g/dl ve/veya hematokrit < %21 olan 18 yaş üstü hastalar dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı onam alındı. 18 yaş altı hastalar, gebeler ve çalışma verilerine net ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza yalnızca eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanan hastalar dâhil edildi. Diğer kan ürün transfüzyonu uygulanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, varsa bilinen hastalıkları, vital bulguları (kan basıncı, ateş, saturasyon, nabız, kan şekeri), transfüzyon öncesindeki hemoglobin değeri ve transfüzyondan 1 saat sonraki hemoglobin değeri, transfüzyon öncesi native thiol- total thiol-disülfid değerleri ve transfüzyondan 1 saat sonraki native thiol-total thiol-disülfid değerleri, kan transfüzyonun hangi kan ürünü ile yapıldığı ve kaç ünite transfüzyon yapıldığı, transfüzyon esnasında herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği olgu rapor formu ile kayıt altına alındı. Olgu rapor formları, transfüzyon kararı veren hekim tarafından dolduruldu.

Kronik hastalıklar korelasyon değerlendirmelerinde kullanılmak üzere subgrup haline getirildi. Subgruplar bilinen hastalığı bulunmayanlar, bilinen tek kronik hastalığı bulunanlar veya çoklu kronik hastalığı bulunanlar olarak değerlendirildi. Kronik hastalık çeşitliliği ve hastalıkların mevcut süresinin oksidatif stres parametreleri üzerine olan olası etkisi ölçülemediği için kronik hastalıklar detaylı şekilde değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya kan ürün transfüzyonu uygulanan 150 hasta dâhil edildi. Hastaların 3'ünde gelişen transfüzyon reaksiyonu nedeniyle transfüzyon tamamlanmadığı için, 5 hasta acil cerrahi girişim endikasyonu ile ameliyathaneye ve 4 hasta gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle endoskopi ünitesine transfer edildiğinden transfüzyon sonrası takip yapılamadığı için, yoğun bakım yatış ve dış merkez sevki gerçekleştirilen 10 hastanın da gerekli takibi ve kontrol kanları alınmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 128 hasta çalışmaya dâhil edildi.

### Kan Örnekleri ve Laboratuvar Verileri

Verilerin toplanması için çalışmaya dâhil edilen hastalardan transfüzyon öncesinde hemogram, biyokimya, Thiol/Disülfid Homeostazisi ölçümü çalışılması için kan alındı. Homeostazisi için alınan sarı kapaklı biyokimya tüpüne 2 cc kan alındıktan sonra santrifüj edilip serumları ayrıldı, serumlar ependorf tüplerine konularak numaralandırıldı ve transfüzyon öncesi ve sonrası olarak belirtildi. Numaralandırılan ependorflar buzdolabında -80°C'de muhafaza edildi. Hemogram ve biyokimya tetkiki için alınan kanlar bekletilmeden acil servis laboratuvarına gönderilerek çalışıldı. -80°C de saklanan serumlar Ocak 2020'de toplu halde Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndan Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizöründe çalışıldı. Bu teknikte dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları ilk önce sodyum borohidrat (NaBH4) kullanılarak reaktif tiyol gruplarına indirgenmektedir. Statik ve yapısal disülfid bağları

indirgenmemektedir. İkinci basamakta reaktif olmayan atık NaBH<sub>4</sub> indirgeyicisi tamamen yakılarak, formaldehid ile uzaklaştırılmaktadır. Son basamakta ise native (indirgenmemiş) tiyol grupları ve indirgenmiş tiyol grupları dâhil tüm tiyol grupları (total tiyol), 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) asit (DTNB) ile reaksiyona sokularak sabitlenmektedir. Elde edilen total tiyol ve native tiyol analiz çiftlerinin miktarları arasındaki matematiksel farkın yarısı disülfid bağlarının miktarını vermekte olup böylelikle µmol/L cinsinde üç temel biyokimyasal parametre elde edilmektedir. Aynı plazma örnekleminde analiz edilen üç temel parametreden de eş zamanlı olarak matematiksel hesaplama yapılarak Index 1: Redükte Tiyol Oranı (Native Tiyol/Total Tiyol), Index 2 : Okside Tiyol Oranı (Disülfid/Total Tiyol) ve Index 3: Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı (Disülfid/Native Tiyol) olarak adlandırılan üç ayrı oransal parametre hesaplanmaktadır. Erel ve Neşelioğlu'nun çalışmaları sonucunda geliştirdikleri yöntem ile tiyol dengesi sadece tek taraflı ölçülmemiş, tiyol düzeylerinin ayrı ayrı ölçülebileceği böylelikle dengenin her iki tarafındaki değişkenlerin de daha ucuz ve kolay bir yöntem ile değerlendirilebileceğini ortaya koymuşlardır (13).

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kan transfüzyonu öncesinde ve sonrasında ölçülen native tiyol, total tiyol, disülfid, index 1, index 2 ve index 3 değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ölçümler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise ortanca değer ve çeyreklikler arası fark (IQR) değerleri ile raporlanmıştır. Kan transfüzyonu öncesinde ve sonrasında ölçülen native tiyol, total tiyol, disülfid, index 1, index 2 ve index 3 değerleri arasındaki farklılık eşleştirilmiş örneklem için t-testi ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak incelenmiştir. Üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise One-Way ANOVA testi ve Kruskal Wallis testi kullanılarak incelenmiştir. İlgili karşılaştırmalar, ölçümlerin transfüzyon öncesi değerleri ve transfüzyon sonrası ölçümlerin transfüzyon öncesi ölçüme göre yüzde olarak değişimini ifade eden yüzde değişim değerleri kullanılarak yapılmıştır. Yüzde değişim değerlerinin hesaplanması  $\left\{ \frac{(Transfüzyon \text{ sonrası } 1. \text{ saat ölçümü}) - (Transfüzyon öncesi ölçümü)}{(Transfüzyon öncesi ölçümü)} * 100 \right\}$  formülasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir (9). Native tiyol, total tiyol, disülfid, index 1, index 2 ve index 3 ölçümlerinin hemoglobin, tansiyon ve nabız ölçümleri ile arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Korelasyon Analizi yapılmış olup, Spearman korelasyon katsayısı (r<sub>s</sub>) hesaplanmıştır.

#### Bulgular

Çalışma grubunda acil serviste kan transfüzyonu yapılan, toplam 128 hasta değerlendirildi. Çalışma grubumuzun 67 (%52,30)'si kadın, 61 (%47,70)'i erkek olmak üzere ortanca yaş 65,50 (49-78) yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan 23 (%17,97) hastanın daha önceden tanı konmuş kronik bir hastalığı yoktu. Çalışmaya ait demografik veriler Tablo 1 de özetlenmiştir.

	n=128
<b>Yaş(yıl)</b> ortanca IQR(25-75)	65,50 (49-78)
<b>Cinsiyet</b>	
<i>Kadın n(%)</i>	67(%52,30)
<i>Erkek n(%)</i>	61(%47,70)
<b>Ağırlık(Kg)</b> ortalama ± sd	70,60±12.29
<b>Bilinen Hastalık</b>	
<i>Çoklu Hastalık n(%)</i>	47(%36,72)
<i>Bilinen bir kronik hastalık n(%)</i>	58(%45,31)
<i>Hastalığı olmayanlar n(%)</i>	23(%17,97)
<b>Kan Basınçları</b>	
<i>Sistolik: ortanca IQR(25-75)</i>	120(110-130)
<i>Diastolik: ortanca IQR(25-75)</i>	70(60-80)
<b>Nabız</b> ortanca IQR(25-75)	88(79,25-97)
<b>Ateş</b> ortalama ± SD	36,60±0,37

**Tablo1:** Çalışmaya katılanların demografik özellikleri

Kan transfüzyonu öncesinde ve transfüzyondan 1 saat sonraki sonuçlardan yapılan ölçümlerde native tiyol, total tiyol, disülfid ve index değerleri hesaplandı. Elde edilen veriler Tablo 2 de özetlenmiştir. Transfüzyon sonrası edinilen sonuçlarda artış olmakla birlikte p değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

	Kan transfüzyonu		
	n=128	Öncesi	1 saat sonrası
<b>Native Tiyol</b>	371,45±73,26	385,31±71,78	0,124 <sup>a</sup>
<b>Total Tiyol</b>	417,82±77,78	433,63±76,58	0,103 <sup>a</sup>
<b>Disülfid</b>	21,62(10,28)	22,76(11,36)	0,247 <sup>b</sup>
<b>index 1</b>	5,78(3,13)	5,92(2,90)	0,584 <sup>b</sup>
<b>index 2</b>	5,18(2,48)	5,29(2,29)	0,648 <sup>b</sup>
<b>index 3</b>	86,64(4,95)	89,41(4,58)	0,648 <sup>b</sup>

*Veriler Ortalama±Standart sapma ve Medyan(Çeyreklikler Arası Fark: IQR) olarak verilmiştir.*

*a: Eşleştirilmiş örneklem için t-testi, b: Wilcoxon işaretli sıra testi*

**Tablo 2:** Kan transfüzyonu öncesi ve 1 saat sonrası dönemde oksidatif stres belirteçlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar

Kan transfüzyonu öncesinde ve transfüzyondan 1 saat sonra elde edilen native tiyol, total tiyol, disülfid ve index ölçümlerine göre bilinen bir hastalık olması durumunda farklılık gösterip göstermediğine dair analiz sonuçları değerlendirildi. Kronik hastalık varlığının oksidatif stres belirteçleri üzerine etkisi Tablo 3'de özetlenmiştir. Çoklu kronik hastalık varlığının stres belirteçleri üzerine artış yönünde etkisi gözlemlenirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Oksidatif stres parametrelerinin transfüzyon öncesinde elde edilen ölçümlere göre hesaplanan yüzde değişim (%Δ<sub>KTS→KTÖ</sub>) değerlerinin; ilk ve transfüzyon sonrası alınan kontrol hemoglobin değerleri ile değerlendirildiğinde hemoglobin düzeyleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Oksidatif stres belirteçlerinin kan transfüzyonunun öncesinde ve kan transfüzyonundan 1 saat sonra elde edilen ölçümlerin transfüzyon öncesinde elde edilen ölçümlere göre hesaplanan yüzde değişim (%Δ<sub>KTS→KTÖ</sub>) değerlerinin verilen transfüzyon miktarına göre karşılaştırması değerlendirilmiştir (Tablo 5). *Index 1, index 2 ve index 3* değerlerinin transfüzyon öncesi elde edilen ölçümlerine göre yine verilen transfüzyon miktarına göre farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla p=0,274, p=0,204 ve p=0,204). Aynı şekilde, transfüzyon sonrasındaki değerlerde transfüzyon öncesi değerlere göre yüzde değişimi ortaya koyan %Δ<sub>KTS→KTÖ</sub> ölçümlerine göre de gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir (sırasıyla p=0,373, p=0,362 ve p=0,523).

	Bilinen Kronik Hastalık Durumu			p-değeri
	Çoklu Hastalık (n=47)	Bir Hastalık (n=58)	Hastalık Yok (n=23)	
<b>Native Thiol</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	370,89±79,44	379,52±68,05	352,25±72,34	0,321 <sup>c</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	406,16±68,87	372,05±68,87	376,18±71,40	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%17,67(36,08)	↓%0,51(30,02)	↑%3,02(34,26)	0,057 <sup>d</sup>
<b>Total Thiol</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	418,14(101,52)	444,60(87,98)	400,50(77,49)	0,171 <sup>d</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	456,21±73,01	418,01±77,53	426,88±73,16	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%13,92(36,55)	↑%2,72(30,89)	↑%4,93(23,19)	0,074 <sup>d</sup>
<b>Disülfid</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	21,45(8,77)	23,09(10,89)	19,43(17,88)	0,929 <sup>d</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	23,33(9,83)	21,63(13,14)	23,24(9,54)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%19,04(69,02)	↓%9,41(79,11)	↑%15,10(52,94)	0,285 <sup>d</sup>
<b>İndex 1</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	6,06(2,67)	5,92(2,83)	5,14(4,75)	0,668 <sup>d</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	5,75(2,43)	6,07(3,31)	5,82(3,87)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↓%3,01(61,56)	↓%8,52(64,51)	↑%0,16(63,37)	0,837 <sup>d</sup>
<b>İndex 2</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	5,41(2.11)	5,30(2.25)	4,66(3,70)	0,668 <sup>d</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	5,15(1.92)	5,41(2.61)	5,22(2,97)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↓%2,76(54.94)	↓%7,52(56.09)	↑%0,15(57,17)	0,837 <sup>d</sup>
<b>İndex 3</b>				
<i>Kan transfüzyonu öncesi</i>	89,19(4,22)	89,41(4,50)	87,88(7,39)	0,668 <sup>d</sup>
<i>Kan transfüzyonu sonrası 1. saat</i>	89,69(3,85)	89,17(5,22)	89,57(5,94)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%0,24(7,39)	↑%1.07(6,51)	↓%0,01(6,15)	0,782 <sup>d</sup>

c: ANOVA testi, d:Kruskal Wallis testi

**Tablo 3:** Kronik hastalık varlığında oksidatif stres belirteçlerindeki değişim

## Tartışma

Acil servisler tanısal amaçlı tetkiklerin ve tedavi prosedürlerinin eş zamanlı yürütüldüğü yoğun hasta bakım alanlarıdır. Kan transfüzyonları da sıklıkla acil transfüzyon endikasyonları konan vital bulguları stabil olmayan kanamalı hastalarda ve bazende stabil fakat derin anemi saptanan hastalarda uygulanmaktadır. Transfüzyonların doğru endikasyonlar ile yapılması etkin tedavinin sağlanması ve istenmeyen yan etki profilinin riskinin azaltılmasında olanak sağlar. Transfüzyon endikasyonu konan hastalar mevcut patolojileri ile yoğun bir oksidatif stres etkisi altında olabilir ve bu tedavi mevcut yükü arttırabilir. Transfüzyon öncesi ve sonrası thiol-disülfid homeostazisi değerlendirilerek transfüzyon uygulamasının hastaların maruz kaldıkları oksidatif stres düzeyleri üzerine etkileri öngörülebilir.

Acil servislerde birçok endikasyona bağlı olarak kan transfüzyonu yapılmaktadır. Sıklıkla transfüzyon uygulanan hasta grubunun ileri yaşta olması nedeniyle çalışmaya dâhil edilen bireylerin ek hastalıkları da bulunmaktadır. Esen M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %11,1'inin bilinen ek hastalığı bulunmamıştır (14). Bizim çalışmamızda tanı konmuş kronik hastalığı bulunmayan hasta sayısı %17,97 ile benzer çıkmıştır.

Kan transfüzyonuyla ilgili yapılan çalışmalar; bu tıbbi uygulama için sadece sayısal bir veri olarak hemoglobinin düşüklüğünün yeterli bir endikasyon olmadığı, özellikle kritik hastalarda hastanın klinik durumu, semptomları, eşlik eden komorbiditeler ve dolaşan volüm yüküne bağlı karar vermenin en iyi karar mekanizması olduğunu göstermiştir (15). Carson J.L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transfüzyon yapılmasını istemeyen postoperatif hastalar değerlendirilmiş ve hemoglobinin düzeyi postoperatif 5-6 g/dl'nin altında olan hastalarda mortalitenin belirgin derecede arttığı bildirilmiştir (16). Hebert P.C ve

arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada miyokard enfarktüsü ve kararsız anjinası olan hastalar hariç kritik hastalarda dahi transfüzyon sınırı olarak belirtilen 10 g/dl'ye üstün olduğu belirtilmiştir (17). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde transfüzyon endikasyonları için net kriterler belirtilmemekle birlikte, elde edilen kanıtlarla hemoglobinin 7 g/dl'nin üzerinde kaldığı ve hasta aktif kanamadığı sürece transfüzyon yapmanın daha güvenli olacağı kanısına varan araştırmalar mevcuttur (18). Birçok çalışmada da üstünde durulduğu gibi transfüzyon sınırı hastanın fizyolojik durumu değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir (19-23). Howell P.C. ve Bamber P.A.'nın yaptığı çalışmada hemoglobinin düzeyinin 1,8 g/dl ye kadar inmesine rağmen hayatla bağdaşan vaka bildirilmiştir (24).

Çalışmamızda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için hemoglobinin genel eşik değeri olan 7 g/dl olarak belirledik. Çalışmaya alınan 20 (%15,62) hastanın hemoglobinin değeri 5 g/dl ve altında olan hasta grubudur. Bu 20 hastadan 13 (%65)'ünde hemoglobinin 5 g/dl ve altında olmasına rağmen; hastaların vital bulguları incelendiğinde bu düzeyin hastalar tarafından tolere edildiği gözlemlendi. En düşük hemoglobinin değeri 2,7 g/dl olan vakamızın da bu seviyeyi tolere edebildiği gözlemlendi. Bu elde ettiğimiz bulgularda her ne kadar düşük hemoglobinin seviyelerinde yeterli sayıda araştırma mevcut olmasa da transfüzyon kararının bireyselleştirilmesini destekler nitelikte saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki birçok hastalığın patogeneğinde oksidatif stres rol oynamaktadır. Anemi ile ilgili geçmişten bugüne kadar yapılan çalışmalar da göstermiştir ki, anemi varlığı oksidatif stresin tetikleyicisidir (25-27). Çalışmalarda ele alınan demir eksikliği anemisinin oksidatif stres tetikleyicisi olduğu gibi, özellikle düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalarda ve intravenöz demir tedavisi

n=128			Hemogram Ölçümü	
			İlk	Kontrol
Native Thiol	KTÖ	$r_s$	-0,05	-0,06
		p-değeri	0,605	0,513
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,07	0,05
		p-değeri	0,451	0,550
Total Thiol	KTÖ	$r_s$	-0,04	-0,05
		p-değeri	0,678	0,608
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,06	0,03
		p-değeri	0,510	0,736
Disülfid	KTÖ	$r_s$	-0,08	0,06
		p-değeri	0,394	0,476
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,04	-0,09
		p-değeri	0,624	0,290
İndex 1	KTÖ	$r_s$	-0,05	0,06
		p-değeri	0,614	0,484
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,01	-0,13
		p-değeri	0,954	0,135
İndex 2	KTÖ	$r_s$	-0,05	0,06
		p-değeri	0,614	0,484
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,00	-0,14
		p-değeri	0,975	0,121
İndex 3	KTÖ	$r_s$	0,05	-0,06
		p-değeri	0,614	0,484
	%Δ <sub>KTS→KTÖ</sub>	$r_s$	0,01	0,12
		p-değeri	0,958	0,197

$r_s$ : Spearman korelasyon katsayısı, KTÖ: Kan transfüzyonu öncesi %Δ<sub>KTS→KTÖ</sub>: Kan transfüzyonunun 1 saat sonrasında elde edilen ölçümlerin, kan transfüzyonu öncesinde elde edilen ölçümlere göre yüzde değişimini ifade etmektedir.

**Tablo 4:** Hemogloblin değerleri ile oksidatif stres ölçümleri arasındaki ilişki

verilen hastalarda metabolizmadaki demir yükünün de oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir (28,29). Anemi ve oksidatif stres ilişkisini inceleyen çalışmalar araştırıldığında oksidatif stresi değerlendirmek için birçok parametre kullanılmış ancak thiol-disülfid parametresini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra kan transfüzyonu yapılan hastalarda da thiol-disülfid homeostazisi değerlendirilmesi yapılan çalışmaya rastlanmamıştır.

Bugüne kadar oksidatif stresi değerlendirmek için birçok parametre kullanılmıştır ve son zamanlarda ise thiol-disülfid dengesi bu parametreler arasında önemli bir yer tutmuştur. Thiol-disülfid dengesinin birçok hastalıkla olan ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsili kadınlarda thiol-disülfid dengesinin bozulduğu hatta şiddetini belirlemede thiol-disülfid dengesinin yol gösterici olduğu sonucu bildirilmiştir (30). Kundi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut miyokard enfarktüsünü disülfid / toplam thiol oranındaki eşik değer ile öngörülebileceğini ve thiol disülfidin akut miyokard enfarktüsü hastalarında oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (31).

Büyükaslan ve arkadaşlarının yaptığı acil servise ateşli silah yaralanması ile başvuran hastalarda bakılan thiol-disülfid homeostazisinin bozulduğu ve yüksek hassasiyet ve özgüllük ile travmanın şiddeti ile ilişkili olarak thiol düzeyinin düştüğü

sonucuna varmışlardır (32). Tokgöz H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da prostat biyopsisi yapılan hasta grubunda biyopsiden önce ve biyopsi sonrasındaki 1. saatte kan örneklerinde thiol - disülfid değerlendirilmesi yapılmış, biyopsi yapılan grupta disülfid, disülfid / native thiol, disülfid / total thiol düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlemediklerini ancak native thiol ve total thiol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşle prostat biyopsisinin oksidatif stresi arttırdığını ifade etmişlerdir (33). Giden R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise acil servise başvuran çocuk kafa travmalı hastalar ile kontrol grubu sağlıklı çocuklar karşılaştırılmış, total thiol - native thiol düzeyleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek çıkarken disülfid düzeyinde düşme gözlenmiş ve çalışmanın sonucunda maruz kalınan travmanın oksidatif stres eşikliğini aşmadığı için dengenin disülfid tarafına kaymamış olabileceği yorumu yapılmıştır (34). Çalışmamıza alınan hasta grubunda transfüzyondan önceki ve sonrasındaki 1. saatte yapılan oksidatif stres değerlendirmesinde thiol-disülfid homeostazisi anlamlı bulunmadı. Bu durumun nedeni olarak ise çalışmaya dâhil ettiğimiz hastaların anemilerin kronik olması düşünülebilir. Diğer çalışmalarda elde edilen değerlerin anlamlı bulunması dikkate alındığında yapılan uygulamaların ve değerlendirmeye dâhil edilen hastaların akut bir olayla ilişkili olması ile ilişkilendirilebilir.

#### Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kısıtlılıklardan birincisi çalışmaya dâhil edilen hastaların bilinen kronik hastalık öyküsündeki çeşitliliğin fazla olması nedeniyle kronik hastalıkların kendi içerisinde subgrup olarak değerlendirilememiş olmasıdır. Daha büyük bir çalışma grubu ile hastalıkların kendi aralarındaki oksidatif stres değer değişikliğini gösterecek ek çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olabilir. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların acil serviste kalış ve taburculuk sürelerini uzatmamak için komplikasyon gelişim süresini takip ettiğimiz transfüzyon sonrası 1. saatte kontrol kan alarak sonuçları değerlendirmektir. Çalışmamız süresince hangi parametrenin ne kadar ve ne sürede yükseleceğini bildiren bir çalışma olmaması nedeniyle bizim odak noktamız transfüzyonla beraber akut oksidatif stresi değerlendirmek olmuştur. Hastaların 24. saat, 72. saat ve 7.gün değerlerine bakılarak kronik oksidatif stres oluşturup oluşturmayacağı ve sonuçlarının ayrı birer çalışma konusu olabileceği düşüncesindeyiz.

#### Sonuç

Çalışmamız, kan transfüzyonu yapılan hastalarda, transfüzyon öncesi ve sonrası thiol-disülfid homeostazisi aracılığı ile oksidatif stres durumunu öngörmeye çalışan ilk çalışmadır. Yapılacak geniş çaplı araştırmalar sonucunda kolay, ucuz ve hızlı sonuçlanan biyokimyasal bir parametre olan thiol - disülfid homeostazisinin etkinliğinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Bu konuda yapılacak olan çalışmalar ile transfüzyon kılavuzlarının yeniden şekillenmesine katkı sağlayabilir.

	Transfüzyon Miktarı			p-değeri
	I (n=54)	II (n=61)	III (n=13)	
<b>Native Thiol</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	377,31±64,09	365,50±81,59	375,05±70,91	0,680 <sup>c</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	390,34±72,44	377,91±73,15	399,14±63,27	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%5,45(33,49)	↑%3,55(38,11)	↑%3,01(36,68)	0,934 <sup>d</sup>
<b>Total Thiol</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	422,38±68,38	413,71±86,81	418,12±100,84	0,839 <sup>c</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	438,79±78,52	426,92±77,01	443,67±68,70	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%4,96(31,67)	↑%6,31(33,56)	↑%8,43(37,45)	0,932 <sup>d</sup>
<b>Disülfid</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	20,82(13,05)	22,24(10,41)	20,89(7,82)	0,436 <sup>d</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	23,06(9,08)	23,24(12,89)	21,39(11,43)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%12,46(61,79)	↑%1,79(76,21)	↑%25,58(85,81)	0,610 <sup>d</sup>
<b>Index 1</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	5,48(3,33)	6,13(3,72)	5,79(2,16)	0,274 <sup>d</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	5,78(1,69)	6,47(3,72)	4,93(2,39)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↓%0,49(65,73)	↓%9,97(64,98)	↓%7,77(61,71)	0,373 <sup>d</sup>
<b>Index 2</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	4,94(2,66)	5,46(2,88)	5,19(1,74)	0,204 <sup>d</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	5,18(1,35)	5,73(2,92)	4,49(1,93)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↓%0,41(57,94)	↓%8,54(57,74)	↓%7,10(55,91)	0,362 <sup>d</sup>
<b>Index 3</b>				
Kan transfüzyonu öncesi	90,13(5,32)	89,08(5,77)	89,63(3,48)	0,204 <sup>d</sup>
Kan transfüzyonu sonrası 1. saat	89,64(2,70)	88,55(5,83)	91,03(3,85)	-
% $\Delta_{KTS \rightarrow KTÖ}$	↑%0,06(5,31)	↑%1,58(7,53)	↑%0,72(6,70)	0,523 <sup>d</sup>

Veriler Ortalama± standart sapma ve Medyan(Çeyreklikler Arası Fark: IQR) olarak verilmiştir. % $\Delta_{KTÖ \rightarrow KTS}$ : Kan transfüzyonunun 1 saat sonrasında elde edilen ölçümlerin, kan transfüzyonöncesinde elde edilen ölçümlere göre yüzde değişimini ifade etmektedir. c: ANOVA testi, d:Kruskal Wallis testi

**Tablo 5:** Uygulanan transfüzyon miktarına göre oksidatif stres belirteçlerin değişimi

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansan Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

**Yazar Katkısı:** Tüm yazarlar makalenin hazırlanmasında eşit katkıda bulunmuştur.

**Etik Onayı:** Araştırma protokolü, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10/04/2019 tarih ve 2011-KAEK-25 sayı numarası ile incelenerek onaylanmıştır.

Yazarlar yayın ve araştırma etik kurallarını takip ettiğini beyan etmektedir.

#### Kaynaklar

- Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):309-16.
- Koroğlu EY, Altıntaş ND. Kritik hastada transfüzyon ilkeleri ve transfüzyon reaksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2018;71(2):96-104.
- Küçüktaş P, Şahin İ, Çalışkan E, ve ark. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde Kan Ve Kan Bileşenlerinin Kliniklere Göre Kullanımlarının Değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;5(1):25-8.
- Yüksel M, Kaya H, Eraybar S, ve ark. Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu? *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020; 46 (2) , 139-43.
- Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogeneziindeki rolü. *FÜ Sağ Bil Vet Dergisi*. 2014;28(1):49-56.
- Gumusayla S, Vural G, Bektas H, et al. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;28(6):315-20.
- Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*. 2013 Sep 13;288(37):26489-96.

- Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244-53.
- Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*. 2012;2012:736837.
- Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(3):348-53.
- Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, Yilmaz N, Guler S. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.
- Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):187-92.
- Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
- Esen M, Aydın ŞA. Uludağ University Medical Faculty Research Hospital Emergency Service an Epidemiological Investigation into Blood and Blood Product Transfusion. *Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*. 2012;11(2).
- Hébert PC, Wells G, Martin C, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1998;26(3):482-7.
- Carson JL, Noveck H, Berlin JA, et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42(7):812-8.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
- Marshall JC. Transfusion trigger: when to transfuse? *Crit Care*. 2004;8(S2):S31-3.

19. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, et al. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang*. 2003;84(3):211-8.
20. Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A. Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med*. 2003;31(12):S668-71.
21. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499-507.
22. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2002;57(6):530-4.
23. Bağcı M, Özcan PE, Sentürk E, ve ark. Kritik Hastalarda Anemi ve Kan Transfüzyonlarının Değerlendirilmesi/Evaluation of Anemia and Blood Transfusions in Critically Ill Patients. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*. 2014;12(2):45.
24. Howell PJ, Bamber PA. Severe acute anaemia in a Jehovah's Witness: Survival without blood transfusion. *Anaesthesia*. 1987;42(1):44-8.
25. Kumerova A, Lece A, Skesters A, et al. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol*. 1998;30(1-2):12-5.
26. Yılmaz K, Kahraman A, Bodur S, ve ark. Demir eksikliği anemisinde eritrosit redükte glutatyon düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2004;24(4):305-8.
27. Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity: a possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anaemia. *Scand J Haematol*. 1976;17(2):111-6.
28. Lim PS, Wei YH, Yu YL, et al. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(11):2680-7.
29. Freisleben SKU, Hidayat J, Freisleben HJ, et al. Plasma lipid pattern and red cell membrane structure in  $\beta$ -thalassaemia patients in Jakarta. *Med J Indones*. 2011;20(3):178-84.
30. Korkmaz V, Kurdoğlu Z, Alisik M, et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(23):3848-53.
31. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
32. Buyukaslan H, Gulacti U, Gökdemir MT, et al. Serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis in gunshot injuries. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(1):167-74.
33. Tokgöz H, Taş S, Giray Ö, et al. The change in serum Thiol/Disulphide homeostasis after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Int Braz J Urol*. 2017;43(3):455-61.
34. Giden R, Gokdemir MT, Erel O, et al. The Relationship Between Serum Thiol Levels and Thiol/Disulfide Homeostasis with Head Trauma in Children. *Clin Lab*. 2018;64(1):163-8.