

Toksik multinodüler guatrı hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası eritrosit, plazma ve serum antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılması

The comparison of erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in toxic multinodular goitre patients before and after surgery

Serdar Özbaş*, Aykut Soyder*, L. Didem Kozacı**, Tülay Kavak**, Şükrü Boylu*

Amaç:

Tiroid hormonları bazı spesifik mitokondrial enzimleri aktive ederek metabolik hızı ve antioksidan mekanizmaları artırırlar. Tedavi edilmiş toksik multinodüler guatrı hastalarda, oksidatif strese bağlı olarak eritrositlerdeki antioksidan sistemine ait parametrelerde artış olur ve anti-tiroid ajanların kullanılması sonucunda bu değişiklikler normale döner. Ancak total tiroidektomiden sonra L-tiroksin replasman tedavisi ile sağlanan ötiroidizmin bu değişiklikleri ne yönde etkilediği konusunda herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı toksik multinodüler guatrı hastalarda operasyondan önce ve 3 ay sonrasında antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem:

Toksik multinodüler guatrı olan 13 hastada eritrosit, plazma ve serum antioksidan aktiviteleri (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, katalaz, superoksit dismutaz, nitrik oksit, glutatyon reduktaz, glutatyon peroksidaz, seruloplazmin, malonil dialdehit, vitamin E ve vitamin C) operasyondan 1 gün önce ve 3 ay sonrasında çalışılmıştır. Operasyon öncesinde ötiroidizm anti-tiroid ajanlarla ve operasyondan sonra ise L-tiroksin replasman tedavisi ile sağlanmıştır. Kan örnekleri alındığında hastaların hepsi ötiroid durumdadırlar. İstatistiksel değerlendirme amacıyla Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır.

Bulgular:

Hastaların operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra çalışılan eritrosit, plazma ve serum antioksidan aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tartışma:

Anti-tiroid ajanlarla ötiroid hale getirilen toksik multinodüler guatrı hastalarda operasyon sonrası L-tiroksin replasman tedavisi eritrosit, plazma ve serum antioksidan aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Anahtar kelimeler:

Antioksidan, hipertiroidizm, toksik multinodüler guatr, total tiroidektomi

Tiroid hormonları bazal metabolizma hızını ve oksidatif metabolizmayı spesifik mitokondrial enzimleri indükleyerek arttırmaktadırlar (1-4). Hipertiroidizmde çeşitli dokularda serbest radikal düzeylerinde ve antioksidan sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir (5). Hipotiroidizm nedeniyle oluşan hipometabolik durumda ise serbest radikal oluşumunda ve lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma olur (6,7). Hayvan çalışmalarında T3 hormonu verilen hayvanların, kontrol grubuna oranla daha fazla oranda oksijen tükettikleri ve sıçanlarda hipertiroidizmin eritrosit antioksidan sistemine ait parametrelerde artışa neden olduğu gösterilmiştir (8,9,10). Bu metabolik durumdaki enerji artışı, serbest radikal düzeylerindeki yükselme nedeniyle oksijen toksisitesine yol açabilmektedir (11).

Hipertiroidizmli hastalarda ise eritrosit glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), katalaz (CAT) ve Cu/Zn-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) aktivitelerinde artış saptanmıştır (12,14-16). Ayrıca hipertiroidizm yüksek serum seruloplazmin (CP) düzeyleriyle de ilişkilidir (1,17). Bununla birlikte hipertiroidizmli hastalarda serum vitamin E ve plazma vitamin C düzeylerinde azalma olur (18). Abolovich ve ark. (19) tarafından hipertiroidli olan hastalar metimazol (MMI) tedavisi sonrası ötiroid hale geldiklerinde tekrar değerlendirilmişler ve oksidatif stres parametrelerinin normale dönmesi ile birlikte antioksidan savunma sistemlerinde de artış olduğu gösterilmiştir.

Bugün artık anti-tiroid ilaçların oksidatif stresi azaltarak bu parametreleri normale döndürdüğü ve antioksidan savunma sistemine ait parametrelerde artışa neden olduğu konusunda yeterli bilgi birikimi oluşmuştur. Ancak bu hastalarda operasyon sonrası L-tiroksin replasman tedavisi ile sağlanan ötiroidizmin oksidatif parametreler ve antioksidan mekanizmalar üzerine nasıl bir etki yaptığı konusunda literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı oksidatif stres ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin kurulmasında önemli olan noktanın aslında herhangi bir şekilde ötiroidizmin sağlanmış olmasının gösterilmesidir. Bu amaçla kullanılan ajanların bu mekanizmalar üzerine farklı etkilerinin olup olmadığının gösterilmesi bu çalışmanın bir diğer amacını oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran, endokrin konseyinde cerrahi tedavi kararı alınmış, ardışık 13

Makalenin Geliş Tarihi : 07.10.2008
Makalenin Kabul Tarihi : 15.12.2008

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, AYDIN

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, AYDIN

Dr. Serdar ÖZBAŞ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD. 09100 / AYDIN
Tel: (0256) 444 12 56 / 560 Faks: (0256) 214 64 95
e-mail: sozbasi@yahoo.com

toksik multinodüler guatrli hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki hasta sayısının azlığı nedeniyle grup homojenizasyonunu sağlamak amacıyla sadece toksik multinodüler guatrli hastalardan kan örnekleri alındı. Hastaların 9'u kadın ve 4'ü erkekti. Yaş ortalamaları ise 41 ± 4 idi (en genci 22 - en yaşlısı 61). Bütün hastalar operasyon öncesi dönemde propiltiourasil (PTU) tedavisi ile ötiroid hale getirildiler. Hiçbir hasta daha önce radyoaktif iyot tedavisi görmemişti. Kan örnekleri ameliyattan bir gün önce ve operasyondan 3 ay sonra alındı. Hastaların hepsine total tiroidektomi uygulandı. L-tiroksin replasmanına ameliyattan 24 saat sonra 100 µg dozunda başlandı ve operasyondan 6 hafta sonra yapılan tiroid fonksiyon testi ile replasman dozunun uygunluğu kontrol edildi; gerekli olgularda tedavi dozu yükseltildi. Operasyondan 3 ay sonra tiroid fonksiyon testleri bir kez daha tekrarlandı ve tüm hastalarda ötiroidi sağlandığı görüldükten sonra kan örnekleri alındı. Kan örnekleri kübital

venden antikoagülanlı (heparinize) ve antikoagülsüz test tüplerine alınarak eritrosit ve plazma fraksiyonlarına santrifüje edilerek ayrıldı. Tüm örnekler -70 °C'da saklandı.

Tiroid hormon düzeyleri Abbott AXSYM cihazı ile elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi "Randox" hazır kiti kullanılarak, CAT, Cu/Zn-SOD, glutasyon redüktaz (GR), glutasyon peroksidaz (GPx) ve nitrik oksit (NO) aktiviteleri sırasıyla Aebi (20), Sun ve ark.(21), Goldberg ve Spooner (22), Paglia ve Valentine (23), Cortas ve Wakid (24) yöntemleri kullanılarak hesaplandı. Serum malonil dialdehit (MDA) düzeyleri Yoshioka ve ark. (25) yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Serum vitamin E ve plazma vitamin C konsantrasyonları sırasıyla Ruperez ve ark. (26) ve Liu ve ark. (27) yöntemleri kullanılarak hesaplandı. Seruloplazmin düzeyleri Sunderman ve Nomoto (28) yöntemi kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme amacıyla Mann-Whitney U-testi kullanıldı ve

$p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastalara ait eritrosit G6PD, Cu/Zn-SOD, CAT, GPx, GR enzim aktiviteleri, serum MDA, vitamin E ve plazma vitamin C düzeylerinin ameliyat öncesi ve sonrası değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Bütün bu parametrelerde operasyon öncesi ve 3 ay sonrasında elde edilen ölçümler arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Bu sonuçlar her bir parametre için post hoc güç analizi yapılarak yorumlanmaya çalışıldı. Çalışmanın %85 güce sahip olabilmesi C vitamini için 136 olguya, GPx için 188 olguya ve diğerleri için de 1000'in üzerinde olguya ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.

Tartışma

Deneyssel sıçan modellerinde hipertiroidizm oluşturularak oksidatif stres mekanizmalarındaki artış tanımlanmıştır (4,10,29-32) ve Graves hastalarında da (2,10,33-37) mitokondrilerdeki solunum zincirinde fonksiyon bozukluğuna bağlı aşırı serbest radikal üretiminin ortaya çıktığı gösterilmiştir (29,38). Hipertiroidizmlı hastalarda eritrosit antioksidan enzim aktivitesinde, selenyum, GSH, MDA ve serum CP düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür (16,39,40). Bu durum tiroid hormonlarının hipermetabolik etkilerinin yarattığı oksidatif stresin sonucunu güçlü bir şekilde yansıtmaktadır. Alıcıgüzel ve ark.(40) yaptıkları çalışmada hipertiroidizmlı hastalarda eritrosit Cu/Zn-SOD aktivitesinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiş ve bu artışın superoksit oluşumundaki artmaya bağlı olduğu belirtilmiştir. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da elde edilmiştir (16,39). Artmış SOD aktivitesi H_2O_2 artışına neden olmakta ve bunun oluşturabileceği harabiyeti azaltmak amacıyla CAT ve selenyum-GPx değerlerinde de yükselme olmaktadır (15,40).

Tablo 1: Cerrahi öncesi ve total tiroidektomiden 3 ay sonraki sonuçlar [Kan örnekleri hastaların ötiroid oldukları tiroid fonksiyon testleri ölçümleri yapıldıktan sonra alınmıştır].

	Cerrahi öncesi		Cerrahiden 3 ay sonra		p değeri
	(n=13)		(n=13)		
	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	
G6PD mU/gr Hb	10,22	3,48	7,65	2,86	0,225
Katalaz U/gr Hb	2,39	0,22	2,40	0,21	0,979
NO (µmol/L)	10,86	1,26	10,51	0,72	0,976
SOD (U/gr Hb)	74,18	6,38	77,38	5,58	0,960
GPx (IU/gr Hb)	559,00	35,08	519,67	24,72	0,336
GR (U/gr Hb)	0,11	0,01	0,09	0,02	0,340
CP aktivitesi (mg/dk)	23,11	0,71	22,70	0,92	0,650
MDA (nmol/ml)	22,00	0,89	22,08	0,70	0,614
Total-Tokoferol (µg/ml)	4,01	0,24	3,98	0,20	0,976
Gama- Tokoferol (µg/ml)	0,25	0,05	0,23	0,03	0,976
Alfa- Tokoferol (µg/ml)	3,75	0,21	3,74	0,18	0,976
Vitamin C (mg/L)	32,26	4,42	24,28	5,83	0,390

G6PD: glukoz 6-fosfat dehidrogenaz; NO: nitrik oksit; SOD: süperoksid dismutaz; GPx: glutasyon peroksidaz; GR: glutasyon redüktaz; CP: serüloplazmin; MDA: malonildialdehid; Hb: Hemoglobin

Glutasyon hücreleri oksidatif stres-ten ve toksik ajanlardan korumada önemli bir rol oynar ayrıca selenyum-GPx ve glutasyon-S-transferaz için kaynak oluşturur (41,42). Alıcıgüzel ve ark.(40) eritrosit selenyum-GPx, GR aktivitesi ve GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre hipertiroidizmlı hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. GR ve GPx aktivitelerindeki artışın daha fazla NADPH ve G6PD aktivitesi gerektirdiği söylenebilir. NADPH'nın glutasyon siklusuna katılımının gerekliliği, CAT bağlanması ve katalitik aktivitenin sürdürülmesindeki önemi gösterilmiştir (39,40). Yüksek miktarda bakımın plazmaya geçişi sonrası bunun zararlı etkilerinden korunmak amacıyla onu bağlamak için CP sentezinde artış gözlenir. İnsan eritrosit membranında CP reseptör varlığı, CP'nin eritrosit antioksidan mekanizmasında rol oynadığının bir göstergesidir ve bundan dolayı eritrosit antioksidan enzim düzeyleriyle paralel bir artış göstermesi beklenir (43). Serum CP düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertiroidizmlı hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (1,17,40).

Dumitriu ve ark. (1), Videla ve ark. (2) hipertiroidizmlı hastaların plazma MDA düzeylerinde anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir. Alıcıgüzel ve ark.'nın (40) çalışmasında ise hipertiroidizmlı hastalarda serum MDA düzeyleriyle plazma T3 ve T4 seviyeleri arasında pozitif bir birlikteliğin olduğu görülmüş ancak serum MDA düzeyi ile eritrosit antioksidan enzimleri arasında ilişki saptanamamıştır.

Hipertiroidli olan hastalarda eritrositlerde ve diğer dokularda oksidatif stresin artışından sorumlu olan mad-

Summary:

The comparison of erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in toxic multinodular goitre patients before and after surgery

Purpose: Thyroid hormones enhance the metabolic rate and antioxidant metabolism by increasing the specific mitochondrial enzymes. It has been shown that due to the oxidative stress, components of the antioxidant system in erythrocytes increased in untreated toxic multinodular goitre patients and return to normal levels by using antithyroid drugs. However, it has not been shown that how L-thyroxine replacement therapy after total thyroidectomy effects these changes. Our aim was to compare the antioxidant levels in toxic multinodular goitre patients just before and 3-months after total thyroidectomy.

Methods: Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities (glucose-6-phosphate dehydrogenase, catalase, superoxide dismutase, nitric oxide, glutathione reductase, glutathione peroxidase, ceruloplasmin, malonyldialdehyde, vitamin E and vitamin C) were studied in 13 toxic multinodular goitre patients just before and 3 months after surgery. All the patients were euthyroid when the blood samples were collected. Euthyroidism was sustained with antithyroid drugs before operation and with L-thyroxine replacement therapy after total thyroidectomy. Statistical significance was assessed by Mann-Whitney U-test.

Results: The findings showed that there is no significant difference between the erythrocyte, serum and plasma antioxidant enzyme activities, ceruloplasmin, serum tocopherol and, plasma vitamin C levels when the patients were euthyroid either with antithyroid drugs just before surgery or with L-thyroxine replacement therapy 3 months after total thyroidectomy.

Conclusions: L-thyroxine replacement therapy after total thyroidectomy in toxic multinodular goitre patients does not affect the erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities, serum tocopherol and plasma vitamin C levels.

Key Words: Antioxidants, hyperthyroidism, toxic multinodular goitre, thyroidectomy

delerin tüketiminin artmasından dolayı serum vitamin E, plazma vitamin C ve selenyum düzeylerinde azalma olmaktadır. E vitamini bir membran antioksidanı olup süperoksit radikallerinin ve lipid peroksidazın daha az toksik şekle dönüşümünde rol oynar. Bu dönüşüm boyunca tokoferol radikalleri üretilir ki bunun harcanması için de C vitamini gereklidir. Erkilic ve ark. (17), Danis ve ark. (44) kontrol grubuna göre hipertiroidli olan hastalarda serum vitamin E düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğunu ve benzer şekilde vitamin C düzeylerinde de azalmanın mevcut olduğunu göstermişlerdir.

Literatüre bakıldığında bu çalışma değişik ajanlarla ötiroidizm sağlanmış olan hastalarda eritrosit, serum ve plazma antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmadan çıkan sonuç antioksidan mekanizmaların dengede kalması için gerekli olan noktanın ötiroidizmin sağlanması olduğudur. Ötiroidizmin ister propil-

tiyurasil isterse total tiroidektomiden sonra L-tiroksin replasman tedavisiyle sağlanması antioksidan mekanizmalarda anlamlı bir değişikliğe neden olmamakta gibi gözükmektedir. Replasman tedavi amacıyla kullanılan L-tiroksin hormonu antioksidan sistemler üzerine endojen hormonlar ile aynı şekilde etki etmekte gibi gözükmektedir. Post hoc güç analizi yapıldığında çalışmanın %85 güce sahip olabilmesi için gerekli örneklem sayısının değerlendirmeye alınan parametrelerin bir çoğu için 1000'in üzerinde olması, kesin bir yoruma ulaşılabilmesi için çok daha fazla sayıda hasta içeren olgu serilerinde benzer çalışmaların planlanmasını gerektirmektedir. Değişik endikasyonlarla cerrahi tedavi planlanan hipertiroidizm hastalarında L-tiroksin replasman tedavisinin uygun dozda yapılması ameliyat öncesi sağlanan dengenin devam etmesini sağlamak için yeterli gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, Purice M, Ionescu V. Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism. *Endocrinology* 1988; 26: 35-38.
2. Videla LA, Sir T, Wolff C. Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun* 1988; 5: 1-10.
3. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Megata Y, Kato K. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology* 1991; 121: 2112-2118.
4. Pereira B, Costa Rosa LBP, Safi DA, Becdhara EJM, Curi R. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *J Endocrinol* 1994; 140: 73-77.
5. Asayama K, Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 293-303.
6. Swaroop A, Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochem J* 1985; 226: 403-408.
7. Paller MS. Hypothyroidism protects against free radical damage in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1986; 29: 1162-1166.
8. Arumanayagam M, Swaminathan R. Ouabain-binding sites of reticulocytes from guinea pigs treated with triiodothyronine. *Metabolism* 1991; 40: 471-473.
9. Arumanayagam M, Swaminathan R. Induction of the ATP-dependent proteolytic system in guinea pig reticulocyte lysates by triiodothyronine. *Life Sci* 1991; 49: 1369-1376.
10. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yigit G, Candan G. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clin Chim Acta* 1996; 256: 65-74.
11. DiGuiseppi J, Fridovich I. The toxicity of molecular oxygen. *Crit Rev Toxicol* 1984; 12: 315-342.
12. Pearson HA, Druyan R. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity related to thyroid activity. *J Lab Clin Med* 1961; 57: 343-349.
13. Swaminathan R, Segal NH, Chapman C, Morgan DB. Red-blood-cell composition in thyroid disease. *Lancet* 1976; 25: 1382-1385.
14. Nehal M, Baquer NZ. Changes in hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase in red cells during hypo and hyperthyroidism. *Biochem Int* 1989; 19: 193-199.
15. Kurasaki M, Saito T, Kaji H, Kojima Y, Saito K. Increased erythrocyte catalase activity in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 1986; 18: 56-59.
16. Saito T. Superoxide dismutase level in human erythrocytes and its clinical application to the patients with cancers and thyroidal dysfunctions. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1987; 62: 257-268.
17. Erkilic AB, Aliciguzel Y, Erkilic M, Aksu A. Ceruloplasmin and vitamin E levels in toxic multinodular goiter. *Nutr Res* 1996; 6: 185-189.
18. Morini P, Casalino E, Sblano C, Landriscina C. The response of rat liver lipid peroxidation, antioxidant enzyme activities and glutathione concentration to the thyroid hormone. *Int J Biochem* 1991; 23: 1025-1030.
19. Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, Repetto M. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 321-327.
20. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105: 121-126.
21. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
22. Goldberg DM, Spooner RJ. Glutathione reductase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods in Enzymology*. Chemie, 1983: 258-265.
23. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
24. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
25. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376.
26. Ruperez FJ, Mach M, Barbas C. Direct liquid chromatography method for retinol, alpha- and gamma-tocopherols in rat plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800: 225-230.
27. Liu TZ, Chin N, Kiser MD, Bigler WN. Specific spectrophotometry of ascorbic acid in serum or plasma by use of ascorbate oxidase. *Clin Chem* 1982; 28: 2225-2228.
28. Sunderman FW Jr, Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 1970; 16: 903-910.
29. Fernandez V, Barrientos X, Kipreos K, Valenzuela A, Videla LA. Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. *Endocrinology* 1985; 117: 496-501.
30. Fernandez V, Llesuy S, Solari L, Kipreos K, Videla LA, Boveris A. Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress. *Free Radic Res Commun* 1988; 5: 77-84.
31. Mano T, Sinojara R, Sawai Y, Oda N, Nishida Y, Mokuno T, et al. Effects of thyroid hormone on coenzyme Q and other free radical scavengers in rat heart muscle. *J Endocrinol* 1995; 145: 131-136.
32. Adamo A, Llesuy S, Pasquini J, Boveris A. Brain chemiluminescence and oxidative stress in hyperthyroid rats. *Biochem J* 1989; 263: 273-277.
33. Videla LA, Correa L, Rivera M, Sir T. Zymosan-induced luminol-amplified chemiluminescence of whole blood phagocytes in experimental and human hyperthyroidism. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 669-675.
34. Wilson R, Chopra M, Bradley H, McKillop JH, Smith WE, Thomson JA. Free radicals and Graves' disease: the effects of therapy. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 429-433.
35. Lissi EA, Salim-Hanna M, Sir T, Videla LA. Is spontaneous urinary visible chemiluminescence a reflection of in vivo oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 317-322.
36. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metabol Res* 1999; 31: 620-624.
37. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ, Marcisz C, Winsz-Szczotka K, Kotulska A. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 107-117.
38. Venditti P, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on characteristics determining the susceptibility to oxidative stress of mitochondrial fractions from rat liver. *Cell Physiol Biochem* 1996; 6: 283-295.
39. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem* 1991; 37: 1932-1937.
40. Aliciguzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS, Karayalcin U, Siedlak S, Perry G, Smith MA. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 665-670.
41. Wefers H, Sies H. Oxidation of glutathione by the superoxide radical to the disulfide and the sulfonate yielding singlet oxygen. *Eur J Biochem* 1983; 137: 29-36.
42. Kurata M, Suzuki M, Agar NS. Antioxidant systems and erythrocyte life-span in mammals. *Comp Biochem Physiol* 1993; 106: 477-487.
43. Barnes G, Frieden E. Ceruloplasmin receptors of erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 25: 157-162.
44. Danis I, Marchiulente D, Danite E, Cherni- auskene R. Vitamin E and malondialdehyde in the blood serum of thyrotoxicosis patients. *Rev Belge Med Dent* 1990; 36: 21-24.

Bu çalışma Ulusal Cerrahi Kongresi 2008'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Serdar Özbas, Şükrü Boylu

Verilerin elde edilmesi:

Aykut Soyder, Tülay Kavak

Verilerin analizi ve yorumlanması:

L. Didem Kozacı, Serdar Özbas

Yazının kaleme alınması:

L. Didem Kozacı, Serdar Özbas, Aykut Soyder

İstatistiksel değerlendirme:

L. Didem Kozacı