

# Hipertiroidili Hastalarda, Propil Tiyourasil Tedavisinin Nitrik Oksit, Oksidan ve Antioksidanlar Üzerine Etkileri

## The Effects of Propylthiouracil Therapy on the Nitric Oxide, Oxidants, Antioxidants in the Hyperthyroidic Patients

Berna Yalçın\* Can Duman\* Mustafa B. Çekmen\* Berrin Çetinarslan\*\*  
Zeynep Cantürk\*\* Sarper Erdoğan\*\*\* Hacı Kahya Özdoğan\*  
İstemihan Tengiz\*\*\*\* Ertuğrul Ercan\*\*\*\*

\*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi; \*Biyokimya Anabilim Dalı, \*\*Dahiliye Anabilim Dalı,  
\*\*\*Halk Sağlığı Anabilim Dalı, \*\*\*\*Central Hospital Kardiyoloji Ünitesi, Kocaeli

### ÖZET

**Amaç:** Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif stres, bir çok hastalığın meydana gelmesinde ve/veya ilerlemesinde rol alabilmektedir. Hipertiroidi serbest radikal üretimini artırarak, çeşitli dokuların nitrik oksit (NO) ve antioksidan sistemleriyle ilgili pekçok değişikliği indükleyebilir. Bu araştırmanın amacı propiltiyourasil (PTU) tedavisi gören hipertiroidili hastalarda, NO, malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile ilgili değişiklikleri incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla yeni tanı konmuş 21 kişilik hipertiroidili hasta grubunda PTU tedavisi öncesi ve sonrasında NO, MDA, GSH ve GSH-Px seviyeleri tayin edildi. 20 kişilik kontrol grubunda da aynı parametreler çalışıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama serbest triiyodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4), NO ve MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ( $p < 0.001$ ), GSH değerleri düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). GSH-Px seviyelerinde ise fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

PTU tedavisi uygulanan hastalar tedavi öncesi ile kıyaslandığında, NO ve MDA değerlerinin düştüğü, GSH-Px ve GSH seviyelerinin ise yükseldiği görülmüştür (sırasıyla  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.005$ ).

Tedavi sonrası hastalar, kontrollerle kıyaslandığında FT3'ün hala yüksek olduğu, GSH-Px değerlerinin ise yükseldiği görülmektedir (her ikisi de  $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası FT4, NO ve MDA değerleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). GSH düzeylerindeki düşüklük ise hala sürmektedir ( $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Araştırmamıza göre, PTU tedavisi, FT3 ve FT4 değerlerini düşürmekte, TSH değerlerini ise yükseltmektedir. Araştırmamızın verileri, hipertiroidi tablosunun oksidan-antioksidan sistemindeki dengeyi

• Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

• III. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuş ve ödüle layık görülmüştür.

oksidanlar lehine bozduğunu; propiltiourasil tedavisinin ise bu bozukluğu düzeltmeye çalıştığını göstermektedir. Bu etkileşimler sırasında NO düzeylerindeki değişiklikler ise, NO'nun bu hastalığın patofizyolojisiyle ve olasıdır ki tedavisiyle ilgili bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertiroidi, propiltiourasil, nitrik oksit, oksidanlar, antioksidanlar

### ABSTRACT

**Aim:** The oxidative stress which is caused by free radicals can play role in emerging and/or progressing many diseases. Hyperthyroidism can induce a lot of changes dealing with the systems of nitric oxide (NO) and antioxidant systems of several tissues in increasing the production of free radicals. The aim of this study is to investigate the changes of NO, malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the hyperthyroidic patients who have been treated with propylthiouracil (PTU).

**Materials and Methods:** According to this aim the NO, MDA, GSH and GSH-Px levels are determined in the just diagnosed 21 patients before and after PTU treatment. Same parameters were investigated in the control group consisting of 20 healthy individuals.

**Results:** While the free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), NO, MDA levels of patient group before PTU treatment were found to be significantly higher than those of control group (Student's T test,  $p < 0.001$ ), GSH levels were found to be lower (Student's T test,  $p < 0.05$ ). Patient group's GSH-Px and GSH levels after PTU treatment were found to be higher than those before treatment and NO and MDA levels were found to be lower after treatment (Student's T test, respectively  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.005$ ).

When the FT3 and GSH-Px levels of patients after treatment were compared with those of control group, it has been found out, that GSH-Px levels of patients have increased and FT3 levels were still higher than those of control group (Student's T test, both  $p < 0.001$ ). After PTU therapy, the FT4, NO and MDA levels of patient group were not significantly different from those of control group (Student's T test,  $p > 0.05$ ), and GSH levels were still lower (Student's T test,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The findings of our study has shown that hyperthyroidism deteriorates the balance in the oxidant-antioxidant system in favour of oxidants. PTU therapy tries to correct this. The changes of NO during these interactions let us consider that NO is related to the pathophysiology and possibly to the therapy of the disease.

**Key Words:** Hyperthyroidism, propylthiouracil, nitric oxide, oxidants, antioxidants

### GİRİŞ

Serbest radikaller, bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya moleküller olarak tanımlanır. Ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya molekül, bu ortaklanmamış elektronunu bir başka moleküle vererek veya başka bir molekülden elektron alarak daha kararlı hale gelme eğilimindedir. Bu nedenle, serbest radikaller reaktif özellik taşırlar (1). Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif stres bir çok hastalığın meydana gelmesinde ve/veya ilerlemesinde rol alabilmektedir. Hipertiroidizm serbest radikal üretimini artırarak, çeşitli dokuların NO ve antioksidan sistemleriyle ilgili pekçok değişikliği indükleyebilir. Hipertiroidi hastalar ve T3 verilen deney hayvanları-

nın eritrositlerinde kontrollere kıyasla oksijen tüketiminin arttığı gösterilmiştir (2). Bu metabolik durum artmış serbest radikal oluşumuna bağlı oksijen toksisitesi ile sonuçlanabilir ki bu da eritrosit antioksidan savunma sisteminde indüksiyona yol açabilir (3,4). Hipertiroidi, hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlarda önemli değişikliklere neden olmaktadır (5). Vasküler tonusun düzenlenmesinde esas rol oynayan moleküllerden biri olan NO'in; kardiyovasküler sistemdeki bu fonksiyon değişikliklerinden etkilenmesi, hatta bu değişmelerin patofizyolojisinde rol alması olasıdır (5). Bu araştırmanın amacı propiltiourasil tedavisi gören yeni tanı almış hipertiroidi hastalarda, NO, MDA, GSH ve GSH-Px ile ilgili değişiklikleri incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik muayene ve laboratuvar bulgularına göre yeni tanı konmuş, yaşları 30-55 ( $44 \pm 6.91$ ) arasında değişen 21 kişilik (15 kadın, 6 erkek) hipertiroidili hasta grubundan tedaviye başlamadan önce kan örnekleri alındı. Ardından başlangıç dozu  $3 \times 100$  mg olacak şekilde propiltiourasil tedavisi uygulandı. Ortalama 8 haftalık uygulama sonunda hastalar ötiroid duruma geldiğinde tedavi sonrası kan örnekleri alındı. Tedavi öncesi ve sonrasında MDA, GSH, GSH-Px ve NO seviyeleri tayin edildi. Klinik muayene ve laboratuvar bulgularına göre sağlıklı olduğu saptanan, yaşları 29-51 ( $40 \pm 6.52$ ) arasında 20 gönüllü (13'ü kadın, 7'si erkek) kontrol grubu olarak seçilerek aynı parametreler çalışıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait venöz kan örnekleri sabah 09:00-11:00 arasında bir gecelik açlık sonrası, EDTA içeren vakumlu tüplere alındı. GSH ölçümü için tam kan, GSH-Px ölçümü için eritrosit, MDA ve NO ölçümü için ise plazma örneklerinden yararlanıldı. Kan alımı sonrası gecikmeksizin örnekler işleme tabi tutuldu. 250 mikrolitre tam kan glutasyon (GSH) ölçümü için ayrıldı. Kalan tam kan 1000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı ve  $-70^\circ\text{C}$ 'de çalışmaya kadar saklandı. Daha sonra tüpte kalan hücre paketinin üst kısmından buffy coat dikkatlice uzaklaştırıldı; ardından izotonik NaCl (1 birim hücre paketi/ 5 birim NaCl) ile 3 kez yıkılarak eritrositler saflaştırıldı. Saf eritrositler  $0^\circ\text{C}$ 'deki deiyonize su (1 birim eritrosit/ 4 birim saf su) ile karıştırıldı ve 5000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek hemolizat oluşturuldu. Üstte kalan hemolizat süpernatandan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) çalışıldı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından bir fark yoktu.

Araştırmamız için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan izin alınmış olup gerek hasta gerek kontrol grubunu oluşturan bireyler onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

NO düzeyleri, ortamdaki  $\text{NO}_2$  (nitrit) +  $\text{NO}_3$  (nitrat)'ün tamamını içerecek şekilde ( $\text{NO}_3$

$\text{NO}_2$ 'ye aspergillus Nitrat redüktazı ile enzimatik olarak dönüştürülerek) total  $\text{NO}_2$  şeklinde Griess reaktifi aracılığıyla spektrofotometrik (6) olarak ölçüldü. MDA, TBARS yöntemiyle 532 nm'de spektrofotometrik (7) olarak ölçüldü. Plazma MDA konsantrasyonları MDA-tiyobarbitürik asid kompleksinin 532 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısının kullanılması ile hesaplandı. GSH, Beutler metodu ile redüce glutasyon tarafından DTNB'nin redüksiyonu prensibine bağlı olarak (8) ve GSH-Px ise Jacobson (9) tarafından tanımlanan Paglia ve Valentine'in (10) modifiye ettiği t-bütil hidroperoksidin substrat olarak kullanıldığı metod ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Hastaların FT3, FT4 ve TSH düzeyleri kemiluminesans immünassay yöntemiyle (DPC-Immulate 2000 immünanalizör cihazında) tayin edildi.

Çalışmada hasta ve kontrol grubunun FT3, FT4, NO, MDA, TSH, GSH ve GSH-Px değerleri nümerik değişkenler olarak belirlendi. Shapiro-Wilks testine göre değişkenlerin ayrı ayrı her bir grupta normal dağılıma uyduğu saptandı. Her bir değişken için hasta ve kontrol grubu karşılaştırılırken Student's T-testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Veri analizi SPSS Paket programı ile yürütüldü.

## BULGULAR

Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama FT3, FT4, NO ve MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ( $p < 0.001$ ), TSH ve GSH değerleri düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). Tedavi öncesi GSH-Px seviyelerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir yükseklik bulundu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1 ve Tablo 2).

PTU tedavisi uygulanan hastalar tedavi öncesi ile kıyaslandığında, NO ve MDA değerlerinin düştüğü, GSH-Px ve GSH seviyelerinin ise yükseldiği görülmüştür (sırasıyla;  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.005$ ) (Tablo 2). Tedavi sonrası hastalar, kontrollerle kıyaslandığında FT3 ve GSH-Px değerlerinin hala yüksek olduğu görülmektedir (her ikisi de  $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası

**Tablo 1.** Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun Hb, Hct, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> ve TSH değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi*	Tedavi Sonrası*	Kontrol*	p		
				1	2	3
Hb (g/dL)	13.98 ± 1.01	14.10 ± 1.00	13.82 ± 1.63	>0.05	>0.05	>0.05
Hct (%)	41.78 ± 2.83	43.00 ± 5.82	40.13 ± 4.74	>0.05	>0.05	>0.05
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	6.06 ± 2.17	3.41 ± 0.64	2.55 ± 0.40	<0.001	<0.001	<0.001
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	2.82 ± 1.40	1.33 ± 0.58	1.30 ± 0.31	<0.001	<0.001	>0.05
TSH (µIU/mL)	1.0 ± 1.02	1.15 ± 0.67	1.22 ± 0.30	<0.001	<0.001	>0.05

\*: Ortalama ± Standart sapma

1. Tedavi öncesi ile sonrası arasında
2. Tedavi öncesi ile kontrol arasında
3. Tedavi sonrası ile kontrol arasında

**Tablo 2.** Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun NO, GSH-Px, GSH ve MDA değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi*	Tedavi Sonrası*	Kontrol*	P		
				1	2	3
NO (nmol/mL)	32.42 ± 3.67	29.15 ± 4.67	27.41 ± 5.50	<0.005	<0.001	>0.05
GSH-Px (U/g Hb)	25.50 ± 4.92	28.51 ± 3.94	23.71 ± 3.52	<0.005	>0.05	<0.001
GSH (mg/dL RBC)	14.48 ± 5.75	20.82 ± 5.27	64.74 ± 15.16	<0.005	<0.001	<0.001
MDA (nmol/mL)	0.78 ± 0.28	0.53 ± 0.22	0.43 ± 0.13	<0.001	<0.001	>0.05

\*: Ortalama ± Standart sapma

1. Tedavi öncesi ile sonrası arasında
2. Tedavi öncesi ile kontrol arasında
3. Tedavi sonrası ile kontrol arasında

NO ve MDA değerleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında ise istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamazken ( $p>0.05$ ) GSH düzeylerinin ise yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 1 ve Tablo 2).

## TARTIŞMA

Tiroid hormonları, spesifik mitokondriyal enzimleri indükleyerek bazal metabolik hızı ve oksidatif metabolizmayı artırırlar (11,12). Bu nedenle hipertiroidizm, serbest radikal oluşumunu hızlandırır ve antioksidan savunma sisteminde çeşitli değişikliklere yol açabilir (13). Hipertiroidik hastalarda artan serbest radikal oluşumunun bir sonucu olarak ilişkili diğer moleküllerin (antioksidanlar, lipid peroksitleri) konsantrasyonlarında değişimler beklenir. Yani, bu hastalığın fizyopatolojisi ile serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bir ilişki olabilir (4,14-16).

Araştırmamızda gözlenen plazma MDA değerleri oksidatif stresle uyumludur ve plazma MDA seviyeleri hipertiroidik hastalarda tedavi öncesi grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise, MDA seviyelerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş görülmüştür. Bu düşüşten sonra MDA değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemektedir. Hipertiroidik hastalarda ve hipertiroidi oluşturulmuş deneysel modellerde plazma MDA seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren benzer araştırmalar da vardır (2,4, 14,17-19). Tüm bu bulguların ışığında hipertiroidin oksidatif stresi artırdığını söyleyebiliriz. Hipertiroidin, metimazol (20) ve tiamazol (18) gibi antitiroid ilaçlarla tedavisi lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Biz de PTU ile benzer bir etki elde ettik.

Araştırmamızın verilerine göre hipertiroidik hastalarda tedavi öncesi GSH düzeyleri

tedavi sonrasına ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi sonrasında GSH artmasına rağmen, bu artış kontrol grubuna göre hala anlamlı derecede düşüktür. Bizim çalışmamıza paralel bulguların olduğu araştırmalar rapor edilmiştir (3,17). Konukoğlu ve ark'ları da bizim araştırmamızdaki gibi hipertiroidik hastalarda eritrosit GSH düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğünü, PTU tedavisi sonrası ise düzeylerin yükseldiğini rapor etmişlerdir (21).

Araştırmamızda, hipertiroidik hastalarda tedavi öncesindeki eritrosit GSH-Px aktiviteleri, kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir yükselme göstermektedir. Propiltiourasil ile tedavi sonrası ise gerek tedavi öncesine gerek kontrol grubuna göre anlamlı bir GSH-Px yüksekliği ile karşılaştık. Hastalarımızda artan oksidatif stres nedeniyle, hipertiroidizm tedavisinden önceki GSH-Px düzeylerinin GSH gibi düşük bulunmaması bir paradoks gibi görülebilir. Fakat bu durum artan oksidatif stres nedeniyle GSH-Px aktivitesinde koruyucu bir artışın sonucu olabilir. Bu koruyucu artış da GSH kullanımı ile GSH düzeylerinde düşmeye katkıda bulunacaktır. Vassev ve ark'larının tiamazol tedavisi öncesi hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre yüksek GSH-Px aktiviteleri saptamaları da bizim bulgumuzu desteklemektedir (18). L-tiroksin uygulanan hayvanlarda eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitesinin (22) ve hipertiroidik hastalarda eritrosit SOD aktivitesini (20) arttığı da rapor edilmiştir. SOD aktivitesi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimini arttıracığından, bu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> moleküllerinden korunma, katalaz ve GSH-Px enzimlerinin koordineli artışı ile mümkün olacaktır. Bu durumda SOD aktivitesinin artışı indirekt olarak GSH-Px artışına neden olabilir. Propiltiourasil tedavisi sonrası GSH-Px aktivitesinde artış ise ya enzim indüksiyonunun henüz sonlanmasından dolayı artmış üretime ya da azalmış oksidan stresin getirdiği azalmış enzim inaktivasyonuna ya da her ikisinin toplamına bağlıdır. Seven ve arkadaşlarının propiltiourasil ile tedavi edilen hipertiroidili hasta-

larda tedavi sonrası GSH-Px düzeylerinde artış gözlemlenmeleri (23) bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Araştırmamıza göre, hipertiroidili hastalara uygulanan PTU tedavisi, FT3 ve FT4 değerlerini düşürmekte ve TSH değerlerini yükseltmektedir. PTU tedavisi MDA düzeylerini de düşürerek lipid peroksidasyonunu baskılamakta, GSH düzeylerini yükseltmektedir. Bu bulgu PTU yerine diğer bir anti-tiroid ilaç olan metimazol kullanılan başka bir çalışma ile de uyumludur (20). PTU tedavisi GSH-Px aktivitesini de arttırmıştır ki Adalı ve ark'ları da PTU tedavisi ile böylesi bir artışı rapor etmişlerdir (17). Ayrıca Seven ve ark'ları da Basedow hastalarında PTU tedavisi sonrası TBARS düzeylerinde düşme ile antioksidan enzimlerden CuZn SOD aktivitelerinde de artma saptamışlardır (24). Bu bulgularla uyumlu olarak, biz de, PTU tedavisi ile ötiroidi durumuna gelen hastaların kanlarında MDA düzeylerinde düşme ile birlikte antioksidan aktivitelerde artış bulduk, bu da tedaviyi takiben oksidatif strese bir azalmayı göstermektedir. PTU'nun anti-tiroidal etkisi ile tiroid hormonları ötiroidik seviyelere gerilemekte (25) bu ötiroidik durum ise metabolik hız üzerindeki yavaşlatıcı etki ile oksidatif radikallerin oluşmasını azaltmaktadır. Bu görüşü destekleyici olarak, metimazol (20) ve tiamazol (18) gibi anti-tiroid ilaçların hipertiroidik hastalarda lipid peroksidasyonunu azaltıcı etkileri gösterilebilir.

Bizim araştırmamız da, hipertiroidizm durumunda görülen artmış lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi desteklemektedir. PTU tedavisi sonrası tiroid hormonlarının ötiroidi seviyelerine gerilemesi, ilacın antioksidan ve/veya anti-tiroidal etkisi ile oksidatif stresin kısmen gerilediğini ve antioksidan aktivitelerdeki artışı uyardığını düşündürmektedir. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre GSH ve GSH-Px'in birlikte artması, aynı zamanda MDA düzeylerinin azalması anti-tiroid ilaçların serbest radikalleri azaltıcı etkisinin varlığını destekleyen bulgulardır.

Yine araştırma verilerimize göre hipertiroidik hastalarda artan oksidatif stresin göstergesi olarak MDA seviyelerinde yükselme söz konusudur. MDA seviyelerindeki bu yükselmeye paralel olarak NO düzeylerinde de artış gözlenmesi serbest radikallerin oksidatif stres yaratıcı etkisinin NO artışı tarafından kompanse edilmeye çalışıldığını düşündürmektedir. Bilindiği gibi NO oksitlenerek bir antioksidan gibi davranabilme özelliğine de sahiptir (26). Tedavi olmayan hastalardaki NO artışı olasılıkla, organizmanın savunma mekanizmalarının devreye girmesi sonucudur. NO üretimi, serbest radikaller tarafından bilinmeyen bir mekanizma ile uyarılmakta ve burada NO bir antioksidan gibi davranmaktadır. NO bu etkisini en azından süperoksiti bloke ederek peroksinitrite dönüştürüp gerçekleştirebilir ( $NO + O^{\cdot -} \rightarrow ONOO^{\cdot -}$ ). Ayrıca NO vazodilatasyon yapıcı etkisiyle bazı hipertiroidizm vakalarında görülen hipertansiyon tablosu için koruyucu etki yapabilir (5). Tiroid bozukluklarına eşlik eden hemodinamik ve kardiyak fonksiyon değişikliklerinde NO vasküler tonusu düzenlemede can alıcı rolü ile fonksiyon görebilir (27).

Araştırmamız bulguları özet olarak; hipertiroidi tablosunda oksidan-antioksidan sistemindeki dengenin, oksidanlar lehine bozulduğunu; propylthiourasil tedavisinin bu bozukluğu düzeltmeye çalıştığını göstermektedir. Bu etkileşimler sırasında NO düzeylerindeki değişiklikler ise, NO'nun hipertiroidizmin patofizyolojisiyle ilgili olduğunu düşündürmektedir. Hipertiroidizme eşlik eden hemodinamik ve kardiyak değişikliklerin düzeltilmesinde NO artışı koruyucu bir mekanizma olarak devreye girebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *The Lancet* 1984; 23 1(8391): 1396-1397.
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. Alıcıgüzel Y, Özdem SN, Özdem SS, Karayağın Ü, Siedlak SL, Smith MA, et al. Erythrocyte, plasma and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; Vol. 30, No. 6: 665-670.
4. Venditti P, Balestrieri M, Meo S, Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology* 1997; 155: 151-157.
5. Quesada A, Sainz J, Wangensteen R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(1): 117-22.
6. Bories PN and Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 1995; 41: 904-7.
7. Tomatsu Y, Kiyoya K, Toshie S, Manko M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376.
8. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 882-8.
9. Jacobson B, Quigley G, Lockitch G. Adaptation of glutathione peroxidase assay to the Technicon RA-1000. *Clin Chem* 1988; 34(10): 2164-5.
10. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70 (1): 158-69.
11. Cutler RG. Peroxide-producing potential of tissues: inverse correlation with longevity of mammalian species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4798-802.
12. Pereira B, Costa Rosa LFBP, Safi D. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *J Endocrinol* 1994; 140: 73-77.
13. Wrutniak C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *Journal of Molecular Endocrinology* 2001; 26: 67-77.
14. Grieve DJ, Fletcher S, Pitsillides A, Botham KM, Elliot J. Effects of oral propylthiouracil treatment on nitric oxide production in rat aorta. *British Journal of Pharmacology* 1999; 127: 1-8.
15. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200(2): 248-54. Review.
16. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clinica Chimica Acta* 1996; 256: 65-74.
17. Adalı M, Erden M, Akalın A, Efe B. Effects of propylthiouracil, propanolol and vitamin E on lipid

- peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clinical Biochemistry* 1999; 32(5): 363-367.
18. Vassev KK, Olczyk K, Kucharz EJ, Marcisz C, Szczotka KW, Kotulska A. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clinica Chimica Acta* 2000; 300: 107-117.
  19. Özdem S, Alıçgüzel Y, Özdem SS, Karayalçın Ü. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology* 1999; 61: 31-36.
  20. Guerra LN, Moiguer S, Karner M, de Molina MC, Sreider CM, Burdman JA. Antioxidants in the treatment of Graves disease. *IUBMB Life* 2001; 51(2): 105-9.
  21. Konukoğlu D, Yelke HK, Hatemi H, Sabuncu T. Effects of oxidative stress on the erythrocyte Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase activity in female hyperthyroid patients. *J Toxicol Environ Health A*. 2001; 63(4): 289-95.
  22. Seymen O, Seven A, Candan G, Yigit G, Hatemi S, Hatemi H. The effect of iron supplementation on GSH levels, GSH-Px, and SOD activities of erythrocytes in L-thyroxine administration. *Acta Med Okayama* 1997; 51(3): 129-33.
  23. Seven A, Tasan E, Hatemi H, Burçak G. The impact of propylthiouracil therapy on lipid peroxidation and antioxidant status parameters in hyperthyroid patients. *Acta Med Okayama* 1999; 53: 27-30.
  24. Seven R, Gelişgen R, Seven A, Erbil Y, Bozbora A, Burçak G. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in basedow disease patients. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2001; Part A 62: 495-503.
  25. Prof. Dr. İsmet Dökmeci. *Farmakoloji-İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*. 1992: 531-533.
  26. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün D, Gözükara EM. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patofizyolojik özellikleri. *T Klin Pediatri* 2001; 10: 226-36.
  27. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, Segarra G, Vila JM, Ortega J et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5636-40.
- 
- Yazışma adresi:**  
Dr. Can Duman  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
41900 Derince-Kocaeli  
Tel : 0 262 233 59 80 / 1201  
Faks : 0 262 233 54 76  
GSM : 0 533 360 38 43
-