

KOLESİSTEKTOMİ PLANLANAN HASTALARDA KOLELİTİYAZİSİN VE KOLESİSTEKTOMİNİN TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİ'NE ETKİSİ

The Effect of Cholelithiasis and Cholecystectomy on Thiol/Disulfide Homeostasis in Patients Undergoing Cholecystectomy

Oktay AYDIN¹, Faruk PEHLİVANLI², Gökhan KARACA³, Çağatay Erden DAPHAN⁴,
Kuzey AYDINURAZ⁵, Hakan BOYUNAĞA⁶, Salim NEŞELİOĞLU⁷, Özcan EREL⁸

^{1,2,3,4,5}Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

⁶Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

^{7,8}Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu prospektif kontrollü klinik çalışmanın amacı yetişkinlerde komplike olmamış kolelitiyazisin ve buna yönelik uygulanan laparoskopik kolesistektomi ameliyatının hastalarda tiyol/disülfid dengesine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-80 yaş arası sağlıklı gönüllü katılımcılar (Kontrol grubu, n=30) ve 18-80 yaş arasında semptomatik safra taşı tanısı konulup laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar (KLS grubu, n=30) alındı. Çalışmada sağlıklı gönüllülerden bir defaya mahsus ve tüm hastalardan ameliyattan 1 saat önce ve ameliyattan 24 saat sonra iki kez olmak üzere 2 mL venöz kan örnekleri alındı ve serumlarda tiyol/disülfid düzeyleri incelendi.

Bulgular: Çalışmanın sonunda Kontrol grubunun Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid değerleri KLS grubunun ameliyat öncesi ölçülen değerlerine göre daha yüksek bulundu ($p<0.001$). KLS grubuna ait ameliyat sonrası bakılan Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca Kontrol grubunda Disülfid/Nativ Tiyol ve Disülfid/Total Tiyol oranları KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine kıyasla daha yüksek ve Nativ Tiyol/Total Tiyol oranı daha düşük olarak ölçüldü. Diğer yandan KLS grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası laboratuvar değerleri arasında da farklılık olmadığı görüldü.

Sonuç: Bu sonuçlarla kolelitiyazis hasta grubunda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası doğal tiyol, toplam tiyol, disülfid seviyelerinin düşük olması kolelitiyazis kaynaklı oksidatif stres nedeniyle bu bileşiklerin bu hastalarda tüketildiğini düşündürdü. Diğer yandan bu hastalarda oksidatif metabolizmada olan bu değişikliklerin safra kesesinde taş oluşumunu provoke edebileceği de düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kolelitiyazis, kolesistektomi, tiyol/disülfid dengesi

Objective: The aim of this prospective controlled clinical research study is to investigate the effects of noncomplicated cholelithiasis and laparoscopic cholecystectomy surgery for cholelithiasis in adults on thiol/disulfide balance.

Material and Method: The study included healthy volunteers aged 18-80 years (Control group, n=30) and patients with symptomatic gallstones between 18-80 years of age who underwent laparoscopic cholecystectomy (KLS group, n=30). In this study, 2 mL venous blood samples were taken from healthy volunteers for only one time, 1 hour before the operation and 24 hours after the operation from all patients, and thiol/disulfide levels in the serum were examined.

Results: At the end of the study, Native Thiol, Total Thiol and Disulfide values of the control group were higher than the preoperative values of the KLS group ($p<0.001$). The postoperative values of Native Thiol, Total Thiol and Disulfide in the KLS group was found to be lower than the control group ($p<0.001$). Also in the control group, Disulfide/Native Thiol and Disulfide/Total Thiol ratios were higher than the postoperative values of KLS group and Native Thiol/Total Thiol ratio was measured lower. On the otherhand, there was no difference between the preoperative and postoperative laboratory values of the KLS group.

Conclusion: These results suggest that both the pre-operative and post-operative native thiol, total thiol, and disulfide levels were lower in the cholelithiasis patient group because they were consumed in these patients due to the oxidative stress caused by cholelithiasis. On the otherhand, these changes in oxidative metabolism in these patients were thought to provoke stone formation in gallbladder.

Keywords: Cholelithiasis, cholecystectomy, thiol/disulfide homeostasis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D., 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon / Phone: +905327485277

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2019

ORCID NO: ¹0000-0001-5728-0128, ²0000-0002-2175-8756

⁵0000-0003-3345-233X, ⁶0000-0002-7845-1480

Dr. Oktay AYDIN

71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: droktayaydin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 17.03.2019

³0000-0002-5107-5999, ⁴0000-0003-2887-3332

⁷0000-0002-0974-5717, ⁸0000-0002-2996-3236

GİRİŞ

Safra taşı (kolelitiyazis) hastalığının görülme sıklığı ülkelere göre belirgin değişiklik göstermekte olup Avrupa ülkelerinde bu sıklık yaklaşık %20 civarındadır (1). Literatürde safra taşı oluşumuna katkıda bulunabilecek birçok metabolizma anormallikleri (Özellikle hepatik kolesterolün anormal düzenlenmesi, safra kesesi disfonksiyonu, oksidatif stres ve prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması gibi) tarif edilmiş olmasına rağmen halen safra taşı oluşumunun mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır (2-5).

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir karbon atomuna bağlı bir kükürt atomu ve bir hidrojen atomundan oluşan ve sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerdir (6,7). Bu disülfür bağları tiyol gruplarına geri döndürülebilir; bu nedenle, tiyol/disülfid dengesi sürdürülebilir bir reaksiyondur (8). Tiyoller hızlı elektron alıcıları olarak hareket ederler ve vücutta bulunan toplam antioksidanların büyük bir kısmına katkıda bulunarak reaktif oksijen türlerine karşı savunmada önemli bir rol oynar (9,10). Plazma tiyoller, fizyolojik olaylar üzerinde prooksidan veya antioksidan etkilere sahiptir; ama genel olarak antioksidan olarak kabul edilirler (11). Ayrıca programlanmış hücre ölümü, detoksifikasyon, antioksidan koruma ve hücrel enzimsel aktivitenin düzenlenmesi konusunda kritik rol oynar (12,13). Serumdaki tiyollerin ölçülmesi, antioksidan savunmanın dolaylı bir yansımaları gösterebilir (10,12-15). Bu sebeple plazma total tiyol, doğal tiyol ve disülfid seviyeleri rutin klinik teşhis ve çeşitli insan hastalıklarının ve metabolizma bozukluklarının izlenmesinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (9). Ancak safra taşı olan hastalarda bu tiyollerin düzeyleri hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışma olup safra taşı oluşumu üzerinde olası etkileri net olarak bilinmemektedir.

Diğer yandan literatürde safra taşı tedavisine yönelik uygulanan cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkan travmanın inflamatuvar, endokrin, metabolik ve

immünolojik mediatörlerin aktivasyonunu içeren kompleks fizyolojik stres cevabını oluşturduğu ortaya konmuş ve yapılan çalışmaların çoğunda minimal invaziv cerrahi ile oksidatif strese azalma olabileceği gösterilmiştir (16-20).

Bu prospektif kontrollü klinik çalışma aşağıdaki amaçlar doğrultusunda yapıldı:

Yetişkinlerde komplike olmamış safra taşının ve buna yönelik uygulanan laparoskopik kolesistektomi ameliyatının hastalarda ortaya çıkan oksidatif stres üzerine olası etkilerini araştırmak

Semptomatik kolelitiyazis olgularında tiyol/disülfid dengesi ilişkisini belirlemek.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grupları

Yerel etik kurul onayı alınmasını takiben (Tarih: 07.11.2017, karar no: 21/4) çalışmaya başlandı. Çalışmaya 18-80 yaş arası sağlıklı gönüllü katılımcılar ve 18-80 yaş arasında olup ultrasonografi ile kolelitiyazis saptanan ve semptomatik kolelitiyazis tanısı ile laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar dahil edildi.

Çalışma grupları aşağıdaki gibi planlandı:

Kontrol grubu (Sağlıklı gönüllülerden oluşan grup)

KLS grubu (Kolelitiyazis saptanan ve semptomatik kolelitiyazis tanısı ile laparoskopik kolesistektomi planlanan hasta grubu)

Komplike kolelitiyazisi olan (perfore safra kesesi, safra kesesi nekrozu), aktif kolesistit ya da kolanjit atağı olan, tıkanma sarılığı ya da aktif enfeksiyon bulgusu olan, onkolojik ya da metabolik tanımlanmış hastalığı olan ve daha önceden abdominal ameliyat geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan “bilgilendirilmiş onam formu” alındı.

Materyal

Sağlıklı gönüllülerden bir defaya mahsus olmak üzere tiyol/disülfid düzeylerini ölçmek için 2 mL venöz kan

örneği alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalardan ameliyattan 1 saat önce ve ameliyattan 24 saat sonra olmak üzere tiyol/disülfid düzeylerini ölçmek için 2 mL venöz kan örnekleri alındı. Her iki gruptan tiyol/disülfid düzeyleri için alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı ve -80 °C kuru ortamda dondurularak saklandı.

Tiyol/Disülfidler Homeostaz Parametrelerinin Ölçümü

Tiyol/Disülfid Homeostaz testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tarif edildiği şekilde spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi (12). Disülfür bağları önce sodyum borohidrid içeren serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgendir. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önlemek için formaldehit ile tüketildi ve çıkarıldı. DTNB ile reaksiyondan sonra indirgenmiş ve "disülfid", "nativ tiyol" ve "total tiyol" grupları dahil tüm tiyol grupları belirlendi. Nativ ve total tiyollerin belirlenmesinden sonra disülfid miktarları

Disülfid/Total Tiyol yüzde oranları

Disülfid/Nativ Tiyol yüzde oranları

Nativ Tiyol/Total Tiyol oranları şeklinde hesaplandı.

Cerrahi Tedavi Yöntemi

Cerrahi işlem genel anestezi altında konvansiyonel 4 port laparoskopik kolesistektomi tekniğine uygun olarak yapıldı ve hastalara uygulanan girişimin tamamı laparoskopik olarak tamamlandı (21).

İstatistiksel Analiz

Demografik veriler ve laboratuvar verilerinden normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırması *Independent Samples t* testi ve normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması *Mann Whitney U* testi ile kullanılarak yapıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde *Paired Sample t* testi ve *Wilcoxon Signed Ranks* testi kullanıldı ve p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 30 tane sağlıklı gönüllü katılımcı ve 30 tane kolelitiazis hastası olmak üzere toplam 60 kişi alındı. Katılımcıların 32 tanesi kadın ve 28 tanesi erkek cinsiyette idi. Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda 31 (18-50), KLS grubunda 50 (18-80) idi. Yaş açısından gruplar arası farklılık olduğu görüldü (Tablo 1).

Kontrol grubu ile KLS grubunun ameliyat öncesi laboratuvar bulguları incelendiğinde Kontrol grubunun Nativ Tiyol (314,26±43,70), Total Tiyol (348.66±51.85) ve Disülfid (16.05 (2.45-55.20) değerleri KLS grubunun ameliyat öncesi ölçülen değerlerine (sırası ile 192.84±62.05; 210.03±61.81 ve 7.70 (1.75-25.70)) göre daha yüksek olduğu bulundu (p<0.001). Diğer yandan Disülfid/Nativ Tiyol (p=0,137), Disülfid/Total Tiyol (p=0,129) ve Nativ Tiyol/Total Tiyol (p=0,135) oranlarında Kontrol grubu ile KLS grubu arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo 1, Figür 1).

Kontrol grubu ile KLS grubunun ameliyat sonrası laboratuvar bulguları incelendiğinde KLS grubuna ait Nativ Tiyol (203,74±60,55), Total Tiyol (218,87±62,01) (p<0.001) ve Disülfid (4.93 (1.05-31.90)) değerlerinin Kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edildi (p<0.001). Ayrıca Kontrol grubunda Disülfid/Nativ Tiyol değeri (4.70 (0.90-18.20)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (2.90 (0.40-40.90)) kıyasla daha yüksek olarak ölçüldü (p=0.002). Kontrol grubunda Disülfid/Total Tiyol değeri (4.30 (0.90-13.30)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (2.75 (0.40-22.50)) kıyasla daha yüksek olarak bulundu (p=0.002). Kontrol grubunda Nativ Tiyol /Total Tiyol değeri (91.50 (73.40-98.20)), KLS grubu ameliyat sonrası değerlerine (94.55 (55.00-99.20)) kıyasla daha düşük olarak saptandı (p=0.003) (Tablo 2, Figür 1).

Diğer yandan KLS grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası laboratuvar değerleri arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo 3, Figür 1).

Tablo 1: Kontrol grubuna ait çalışma verileri ile KLS grubuna ait ameliyat öncesi çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

Değişkenler	Gruplar		p	
	Kontrol	KLS		
Yaş	31.00 (18.00-50.00)	50.00 (18.00-80.00)	<0.001**	
Cinsiyet	Kadın	14.00 (%46.67)	18.00 (%60.00)	0.305**
	Erkek	16.00 (%53.33)	12.00 (%40.00)	
Nativ Tiyol	314.26±43.70	192.84±62.05	<0.001*	
Total Tiyol	348.66±51.85	210.03±61.81	<0.001*	
Disülfid	16.05 (2.45-55.20)	7.70 (1.75-25.70)	<0.001**	
Disülfid/Nativ Tiyol	4.70 (0.90-18.20)	3.45 (0.70-47.80)	0.137**	
Disülfid/Total Tiyol	4.30 (0.90-13.30)	3.25 (0.70-24.40)	0.129**	
Nativ Tiyol/Total Tiyol	91.50 (73.40-98.20)	93.50 (51.10-98.50)	0.135**	

*Independent Samples t testi **Mann-Whitney U testi

Tablo 2: Kontrol grubuna ait çalışma verileri ile KLS grubuna ait ameliyat sonrası elde edilen çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

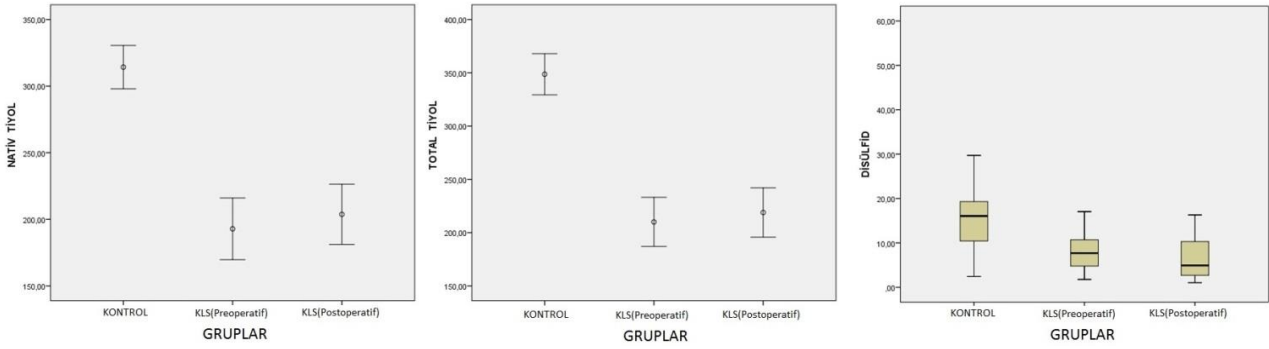
Değişkenler	Gruplar		p
	Kontrol	KLS	
Nativ Tiyol	314.26±43.70	203.74±60.55	<0.001*
Total Tiyol	348.66±51.85	218.87±62.01	<0.001*
Disülfid	16.05 (2.45-55.20)	4.93 (1.05-31.90)	<0.001**
Disülfid/Nativ Tiyol	4.70 (0.90-18.20)	2.90 (0.40-40.90)	0.002**
Disülfid/Total Tiyol	4.30 (0.90-13.30)	2.75 (0.40-22.50)	0.002**
Nativ Tiyol/Total Tiyol	91.50 (73.40-98.20)	94.55 (55.00-99.20)	0.003**

*Independent Samples t testi **Mann-Whitney U testi

Tablo 3: KLS grubuna ait ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası çalışma verilerinin karşılaştırma tablosu

Değişkenler	KLS		p
	Preoperatif	Postoperatif	
Nativ Tiyol	192.84±62.05	203.74±60.55	0.316*
Total Tiyol	210.03±61.81	218.87±62.01	0.402*
Disülfid	7.70 (1.75-25.70)	4.93 (1.05-31.90)	0.245**
Disülfid/Nativ Tiyol	3.45 (0.70-47.80)	2.90 (0.40-40.90)	0.141**
Disülfid/Total Tiyol	3.25 (0.70-24.40)	2.75 (0.40-22.50)	0.144**
Nativ Tiyol/Total Tiyol	93.50 (51.10-98.50)	94.55 (55.00-99.20)	0.141**

*Paired Sample t testi **Wilcoxon Signed Ranks testi



Figür 1: Nativ Tiyol, Total Tiyol, Disülfid değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalı grafisi

TARTIŞMA

Literatürde kolelitiyazis ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel ve klinik çalışmalarda oksidatif stresin, serbest radikallerinin, pro-oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasının safra taşı oluşumunda önemli katkılarına olabileceği gösterilmiştir (2-5,22). Son zamanlarda literatürde çeşitli akut ve kronik hastalıkların fizyopatogenezinde anormal tiyol/disülfid dengesinin rol alabileceği savunulmaktadır (7,12,14). Nitekim çeşitli çalışmalarda serumdaki tiyollerin düzeylerinin ölçülmesinin antioksidan savunmayı dolaylı bir şekilde yansıtabileceği ileri sürülmekte ve oksidatif stres altında, tiyol seviyesi azaldıkça disülfid seviyesinin artması gerektiği savunulmaktadır (7,10,12-15). Bununla ilgili olarak Yılmaz ve ark ile Dumlu ve ark çalışmalarında, apandisit olan hastalarda tiyol seviyelerinde kontrol gruplarına kıyasla azalma olduğunu göstermiştir (23,24). Özyazıcı ve ark çalışmasında nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranı değerlerinin kontrol grubuna göre akut apandisiti olan hastalarda azaldığını, buna karşılık disülfid seviyesi ve disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının akut apandisit hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (7). Laparoskopik cerrahinin oksidatif stres üzerine etkisini değerlendiren Polat ve arkadaşları hem açık fitik onarımı hem de laparoskopik preperitoneal fitik onarımı ameliyatında sülfhidril seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını bildirilmiştir (25). Yine Polat ve

arkadaşları laparoskopik kolesistektomi ameliyatı sırasında doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığını ve laparoskopik cerrahiden 24 saat sonra bu seviyelerde artış olmasına rağmen preoperatif seviyelerine dönmediğini bildirmişlerdir (9).

Yapılan bu çalışmada, semptomatik kolelitiyazis olgularında tiyol/disülfid dengesinin durumunu incelemek amaçlandı. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma kolelitiyazis hastalarında oksidatif stresin yeni bir belirteci olabilecek tiyol/disülfid dengesini inceleyen ve elde edilen sonuçları sağlıklı bireylerin değerleri ile karşılaştıran ilk çalışma oldu. Çalışmanın sonunda kolelitiyazis hastalarında ameliyat öncesi ölçülen doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin kontrol grubu değerlerine oranla daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuçlarla bu hastalarda plazma antioksidan kapasitesinin azalmış olabileceği ve bu azalmanın kolelitiyazis kaynaklı oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Ancak kolesistektomi uygulanan grubun ameliyat sonrası erken dönemde doğal tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin halen Kontrol grubu sonuçlarına göre düşük olduğu ve buna karşılık Disülfid/Nativ Tiyol, Disülfid/Total Tiyol seviyelerinde düşme Nativ Tiyol/Total Tiyol oranlarında artma olduğu görüldü. Her ne kadar bu hastalara ait uzun dönem sonuçları bu çalışmada yer almamış olsa da elde edilen sonuçlar bu hastalarda sözkonusu bileşiklerin ameliyat sonrası erken dönemde cerrahi girişime ikincil olarak düşük kalmış

olabileceğini düşündürdü. İlâveten uygulanan laparoskopik kolesistektominin de hastalara anlamlı düzeyde ek oksidatif yük getirebildiği savunuldu. Ancak kolesistektomi yapılan grupta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası erken dönem laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık bulunamamış olması bu hasta grubunda ameliyattan bağımsız şekilde zaten bu çalışma parametrelerinin düşük olduğunu ve aslında bu parametrelerin ameliyattan sonra değişmeyebileceğini de düşündürdü. Ayrıca elde edilen bulgular bu hastalarda sağlıklı kişilerden farklı olarak oksidatif metabolizmada değişiklikler olabileceğini ve bu değişikliklerin safra kesesinde taş oluşumunu provake edebileceğini de düşündürdü. Bu nedenle de bu çalışmanın sonunda bu parametrelerin daha büyük hasta gruplarında ve ameliyat sonrası uzun dönemde daha detaylı incelenmesi ve araştırılması gereği savunuldu.

KAYNAKLAR

1. Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(7):12935.
2. Sanikidze T, Chikvaidze E. Role of the free radicals in mechanisms of gallstone formation: An EPR Study. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016;172(1-3):317-24.
3. Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, Tengattini S, Tamura H, Flores LJ et al. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(10):2592-603.
4. Kaur T, Kaur S. Pathophysiological conditions in cholelithiasis formation in North Indian population: spectroscopic, biophysical, and biochemical study. *Biological Trace Element Research*. 2010;138(1-3):79-89.
5. Worthington HV, Hunt LP, McCloy RF, Ubbink JB, Braganza JM. Dietary antioxidant lack, impaired hepatic glutathione reserve, and cholesterol gallstones. *Clinica Chimica Acta*. 2004;349(1-2):157-65.
6. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(2):653-69.
7. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B et al. A novel oxidative stress mediator in acute appendicitis: thiol/disulphide homeostasis. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:6761050. Doi:10.1155/2016/6761050.
8. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
9. Polat M, Ozcan O, Sahan L, Üstündag Y, Alisik M, Yılmaz N, Erel Ö. Changes in thiol-disulfide homeostasis of the body to surgical trauma in laparoscopic cholecystectomy patients. *Journal of Laparoendoscopic&Advanced Surgical Techniques*. 2016;26(12):992-6.
10. Chianeh YR, Prabhu K. Protein thiols as an indication of oxidative stress. *Arsiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(3):443-56.
11. Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyo bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10(1):13-23.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
13. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-62.
14. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F et al. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016;31(6):1229-31.

15. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA et al. Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? Redox Report. 2016;21(5):197-203.
16. Kehlet H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? World Journal of Surgery. 1999;23(8):801-7.
17. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. Journal of Surgical Research. 2011;169(1):59-68.
18. Madsen MT, Küçükakin B, Lykkesfeldt J, Rosenberg J, Gögenur I. Oxidative stress response after laparoscopic versus conventional sigmoid resection: A randomized, double-blind clinical trial. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. 2012;22(3):215-9.
19. Pappas-Gogos G, Tellis C, Lasithiotakis K, Tselepis AD, Tsimogiannis K, Tsimoyiannis E et al. Oxidative stress markers in laparoscopic versus open colectomy for cancer: a double-blind randomized study. Surgical Endoscopy. 2013;27(7):2357-65.
20. Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: can it be prevented? Anesthesia & Analgesia. 2008;107(6):1946-52.
21. Phillips E, Daykhovsky L, Carroll B, Gershman A, Grundfest WS. Laparoscopic cholecystectomy: instrumentation and technique. Journal of Laparoendoscopic Surgery. 1990;1(1):3-15.
22. Sipos P, Krisztina H, Blázovics A, Fehér J. Cholecystitis, gallstones and free radical reactions in human gallbladder. Medical Science Monitor. 2001;7(1):84-8.
23. Yilmaz FM, Yilmaz G, Erol MF, Köklü S, Yücel D. Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2010;24(2):63-6.
24. Dumlu EG, Tokaç M, Bozkurt B, Yildirim MB, Ergin M, Yalçın A et al. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. Clinics. 2014;69(10):677-82.
25. Polat C, Kahraman A, Yılmaz S, Koken T, Serteser M, Akbulut G et al. A comparison of the oxidative stress response and antioxidant capacity of open and laparoscopic hernia repairs. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2003;13(3):167-73.