



Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz(GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması

Fikret KARATAŞ¹
Uğur AŞKIN¹
İhsan HALİFEOĞLU²
Emir DÖNDER³

¹ Fırat Üniversitesi, Fen-
Edebiyat Fakültesi, Kimya
Bölümü, Elazığ -TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyokimya Anabilim
Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 22.04.2006
Kabul Tarihi : 17.06.2006

Yazışma Adresi
Fikret KARATAŞ,
Fırat Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü,
23119 Elazığ-TÜRKİYE

fkaratas@firat.edu.tr

Bu çalışmada, kontrol grubu olarak 54 kişi ile Guatr teşhisi konulmuş 66 hastanın serumlarındaki antioksidan vitaminlerden A, E, C ve selenyum(Se) miktarları HPLC, eritrosit Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi ise spektrofotometrik olarak belirlendi. Guatrlı hastalarda A, E, C vitaminleri ile selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken ($p<0.05$), eritrosit GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p>0.05$).

Sonuç olarak guatr hastalarında görülen antioksidan aktivitelerdeki azalma, guatr hastalığının etkisiyle oluşabilecek serbest radikallerin zararsız hale getirilmesinde antioksidan vitaminlerin ve selenyumun, kısmen de olsa, etkili olabileceği ve diğer antioksidan sistemlerle birlikte antioksidan savunma sistemini daha da güçlendireceklerdir.

Ayrıca bu antioksidan vitaminler ve Se hastalığın oluşturduğu serbest radikallerin etkisini pasifleştirebilirler.

Anahtar Kelimeler: Guatr, A, E, C vitaminleri, GSH-Px, Se ve HPLC

An Investigation of the Levels of Antioxidants Vitamins (A, E and C), Selenium in Serum and Glutathione Peroxidase (GSH-Px) in Erythrocytes of Goitre Patient's

In this study, the antioxidant vitamin (A, E and C) and selenium levels in the serum and GSH-Px activity in erythrocytes of 66 patients with goitre and 54 person taken as control group have been determined by HPLC and spectrophotometer, respectively.

It was obtained that the A, E and C vitamin and selenium levels of goitre patients were lower than those of control group ($p<0.05$) but GSH-Px activities were not significantly different ($p>0.05$). Finally, it was concluded that the decrease seen in the antioxidant activity, depending of the existence of free radicals, of goitre persons enables the possibility of using these antioxidant vitamins and selenium for treating goitre patients. Furthermore, these antioxidant vitamins and selenium may also be efficient to passivate the free radicals produced by this disease.

Key Words: Goitre, A, E, C vitamins, GSH-Px, Se and HPLC.

Giriş

Guatr, tiroid bezinin iyot alım bozukluğu ve tiroid hormon sentezi basamaklarından herhangi birinde aksaklık sonucu ve çeşitli guatrojen maddelere bağlı olarak, bezde feedback mekanizmanın bozulması TSH artması, T₃ ve T₄ azalması, bez folikül hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofi sonucunda, bezin lokal veya diffüz büyümesi ile oluşan, tiroid bezi hastalığıdır (1-3).

Guatr hastalığının değişik türlerinde artan oksidatif strese bağlı olarak serbest radikallerin oluşumunda artış olduğu ileri sürülmektedir (4-6). Serbest radikal üretiminin hipertiroidizmi hızlandırdığı ve çeşitli dokuların antioksidan koruyucu sistemlerinde değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir (7).

* Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 471).

Oksijenli solunum yapan canlılarda, serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde oluşmaktadır. Bu aktif oksijen radikalleri süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), serbest hidroksil radikali (HO^{\cdot}) ve bunların etkisiyle oluşan lipid peroksitleri ve diğer benzer türevler hücrenin farklı kısımlarında bulunan protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi molekülleri etkileyerek önemli değişikliklere neden olurlar. Özellikle hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri bunlar için çok iyi birer hedefdir (8, 9).

A, E ve C vitaminleri gibi enzimatik olmayan antioksidanlar serbest oksijen radikallerinde (SOR) bulunan yüksek enerjili elektronları yapılarına alarak SOR'nin meydana getireceği oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunurlar (10).

Organizmada süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen bileşikler de oksijen radikallerinin yok edilmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşikler arasında A, E, C vitaminleri ve selenyum (Se) önemli bir rol oynamaktadırlar (11).

Bu çalışmada Guatr'lı hastaların serumlarında antioksidan vitaminlerden A, E ve C vitaminleri ile Se düzeyleri, eritrositlerinde ise GSH-Px aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örnek grubu olarak seçilen kişilerin, alkol ve sigara bağımlılığı olmayan, ilaç kullanmayan, rutin biyokimya tahlilleri normal olan ruhen ve bedenen hiçbir sağlık problemi olmayan kişilerden seçilmesine özen gösterildi.

Hasta grubu F.Ü. Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümünün Endokrinoloji servisine başvuran sigara ve alkol kullanmayan ilk defa guatr tanısı almış ve guatrdan başka belirgin bir hastalığı olmayan, yaş ortalaması 38.0 ± 10 yıl olan (25 erkek, 41 kadın) toplam 66 kişiden oluşturuldu. Kontrol olarak seçilen kişiler ise hiçbir sağlık problemi olmayan alkol ve sigara kullanmayan yaş ortalaması 36.0 ± 7.0 yıl olan (22 erkek 32 kadın) toplam 54 kişiden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan örneklerden alınan kanlar ikiye ayrılarak 2 ml'si antikoagulan olarak kullanılan EDTA'lı, 3 ml kan ise normal tüplere aktarıldı. EDTA'lı tüplere alınan kanlardan GSH-Px ve hemoglobin düzeyleri tespit edildi. Normal tüplerden elde edilen serumlar ise en geç ertesi gün çalışılmak üzere polietilen tüplere alınarak $-20^{\circ}C$ 'de derin dondurucuda saklandı.

A ve E Vitaminlerinin Tayini: 0.3 ml serum üzerine 1 ml etil alkol ilave edilerek vortekste karıştırıldı. Daha sonra karışım 2000 devirde 3 dakika santrifüjlendi ve

üzerine 0.2 ml n-hekzan ilave edilerek çalkalandı, böylece A ve E vitaminleri n-hekzan fazına ekstrakte edildi. Bu ekstraksiyon işleminin iki kez tekrarı ile elde edilen ve birleştirilen n-hekzan fazları azot gazı altında kuruyuncaya kadar buharlaştırıldı. Tüpteki kalıntı 0.2 ml metanolla çözülerek HPLC'de analize hazır hale getirildi. A ve E vitaminlerinin tayininde ODS-2 kolonu ve metanol:asetonitril:kloroform (47:42:11, v/v) karışımından oluşmuş mobil faz kullanıldı. Mobil fazın akış hızı $1 \text{ ml} \cdot \text{dk}^{-1}$ olarak ayarlandı. E vitamini 296 nm, A vitamini 326 nm'de tayin edildi (12).

C Vitamini Tayini: Serum örneğinden 0.2 ml alınarak üzerine 0.5M $HClO_4$ 'den 0.2 ml ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Sonra saf su ile toplam hacim 1 ml'ye tamamlanarak çözelti santrifüjlenip çökelek ve süzüntünün ayrılması sağlandı (13). Daha sonra üstteki süzüntüden 20 μL alınarak HPLC'de Mobil faz: 3.7 mM KH_2PO_4 (pH: 4, H_3PO_4 ile) Akış hızı: $1 \text{ ml} \cdot \text{dk}^{-1}$. Dalgaboyu: 245 nm'de C_{18} kolonu kullanılarak C vitamini tayin edildi (14).

Selenyum Tayini: Serum örneği (1:5, v/v oranında) perklorik asit ve nitrik asit karışımında teflon bomba içerisinde parçalandı (15). Daha sonra 1,2-diaminobenzen çözeltisi ile kompleks oluşturuldu. Kompleks n-hekzan fazına alınarak HPLC'ye enjekte edildi. HPLC'de ODS-2 kolonunda mobil faz olarak 1:1 oranında metanol:su karışımı (pH: 4) $1 \text{ ml} \cdot \text{dk}^{-1}$ hızla geçirilerek 332 nm'de, Se tayin edildi (16).

GSH-Px: Eritrositlerdeki GSH-Px aktivitesi Paglia and Valentine(17) metoduna göre ölçüldü. Enzim aktivitesi ölçümünde, H_2O_2 substrat olarak kullanıldı ve NADPH'nın oksidasyonu 340nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak belirlendi. Sonuçlar U/g Hb olarak verildi. Hemoglobin miktarı ise Drabkin yöntemiyle ölçüldü. Siyanmet-hemoglobinin absorbansı spektrofotometrik olarak 546 nm'de okundu (18).

İstatistik: İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Student *t* testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda elde edilen veriler Tablo 1'de görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi guatr'lı hastaların antioksidan A, E ve C vitamin düzeyleri ile Se düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$) bulunurken, GSH-Px enzim aktivitesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 1 Kontrol grubu ve guatr'lı hastalara ait parametreler

	Kontrol (n:54)	Guatr'lı grup (n:66)	p değeri
Vitamin A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	72.90 ± 7.78	49.42 ± 8.59	< 0.05
Vitamin E ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.30 ± 1.46	5.85 ± 1.30	< 0.05
Vitamin C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.89 ± 2.19	6.23 ± 1.38	< 0.05
Selenyum(ng/ml)	94.91 ± 7.69	78.30 ± 8.11	< 0.05
GSH-Px (U/gr Hb)	54.43 ± 12.72	47.47 ± 11.79	> 0.05

Tartışma

Antioksidan savunma sistemi, normal metabolizmanın işleyişi sırasında koruyucu rolünü gerçekleştirir. Fakat asıl etkisini hastalık veya organizmada herhangi bir sebeple oluşan serbest radikal oluşumu durumunda artırmakta ve bu durumu etkisizleştirmeye çalışmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve uzaklaştırılması sırasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer durum radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir (19).

Eritrositler önemli bir radikal havuzu olup, hidrojen peroksidin detoksifikasyonu için GSH-Px ve katalaz(CAT), süperoksit iyon radikallerinin dismutasyonu için süperoksit dismutaz(SOD) ile vitamin A, E ve C gibi hücre içi antioksidan savunma sistemleri devreye girerek daha toksik hidroksil radikallerinin oluşmasını engellerler (20).

Sudan'da iyot eksikliği olan bölgelerde endemik guatr'lı hastalarda A vitamini eksikliğinin önemli bir sağlık problemi olduğu belirtilmektedir (21).

Tablo 1'de görüleceği üzere guatr'lı hastaların A vitamini miktarlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Guatr ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda da genellikle A vitamini ve türevi olan retinol miktarları düşük bulunmuştur (22-24). E vitamini eksikliği olan deneklerde metabolik olan hidroperoksidler, aldehidler ve diğer oksidasyon ürünlerinin arttığı, E vitamini verilen deneklerde lipid peroksidasyonu sebep olan serbest radikallerin azaldığı gözlenmiştir (25). Hipertiroidli farelere E vitamini verilerek eritrositlerindeki antioksidan etkileşimler incelenmiştir. Hipertiroidli farelerde yapılan çalışmada TSH, T_3 , T_4 , SOD, GSH-Px ve GSH değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli bir oranda arttığı görülmüştür. Bu bulgu ile E vitamininin hipertiroidizmde oksidatif stresin yükünü azalttığı sonucuna varılmıştır (26). Çalışmamızda guatr'lı hastaların E vitamini değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.05$). Guatr'lı kişilerde E vitamin düzeyleri bir çok çalışmada da düşük bulunmuştur (1, 2, 7, 8, 22, 23). C vitamini (Askorbik asit) güçlü indirgeyici

aktiviteye sahip olduğundan aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onların temizlenmesinde rol oynar (27, 28). Bu çalışmamızda hasta grubuna ait C vitamini değerleri kontrole göre düşük bulundu ($p<0.05$). C vitamini değerlerinin guatr'lı hastalarda düşük olduğuna ait çalışmalar (1, 22) ile paralellik gösteren verilerimize göre oksidatif strese cevap olarak bu vitaminin düzeyinde de azalma görülmektedir.

Se eksikliğine bağlı olarak T_4 'ün T_3 'e dönüşümünde azalma meydana geldiği gözlenmiştir (29). Se tiroid hormon metabolizmasında önemli rol oynar. Se ve iyot eksikliği olan çocuklara ağız yoluyla iyot verildiğinde, Se tiroid bezi üzerine etkisinin kısmen de olsa azaldığı gözlenmiştir (30). Hipertiroidli kişilerin Se düzeylerinin düşük olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (1, 31, 32, 33). Bizim bulgularımıza göre de guatr'lı hastalarda Se düzeyi düşüktür ($p<0.05$). Ağız yoluyla alınan Se, glutatyon peroksidaz ve katalaz etkisini *in vivo* olarak artırıp serbest radikallerin toksisitesini ortadan kaldırmaya çalışır (34).

GSH-Px peroksidlerin alkollere dönüşümünü katalize ederek; eritrosit, zar lipidleri, hücre zarı, selluler ve subselluler membranların oksidatif etkiden korunmasını sağlar (35). Guatr'lı hastaların eritrosit GSH-Px aktivitesi ile ilgili değişik görüşler mevcuttur. Tablo 1'de guatr'lı hastaların GSH-Px aktivitelerinin kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel bir farklılık ($p>0.05$) gözlenmemiştir. Guatr'lı kişilerde GSH-Px değerinin düşük olduğunu belirten çalışmalar yanında, GSH-Px düzeyinin arttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (31, 36, 37).

Tüm bu sonuçlardan, guatr'lı hastalarda antioksidan vitamin (A,E,C) düzeylerinde önemli derecede azalma meydana gelmesi, bu vitaminlerin oksidatif strese karşı verilen antioksidan bir cevabın sonucudur. Se düzeyindeki azalmaya bağlı olarak GSH-Px düzeyinde de azalma olması (38) ve Se'un vitamin E ile sinerjik etki gösterdiği (39) göz önüne alındığında, guatr'lı hastalarda tiroid hormon düzeyleri ile birlikte antioksidan kapasitenin ölçülmesinin oksidatif stresin büyüklüğü hakkında önemli bilgiler vereceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Özdem S, Alicigüzel Y, Özdem SS, Karayalçın U. (2000) Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology*; 61(1): 31-36.
- Erkılıç AB, Alicigüzel Y, Erkılıç M and Aksu A. (1996) Ceruloplasmin and vitamin E levels in toxic multinodular goiter. *Nutr Res*; 16(2):185-189.
- Kumar V, Cotron RS, Robbins SL. (1992) *Basic Pathology*, (Editör Çevikbaş, U.) Nobel Yayıncılık, Ankara. pp.653-655
- Mano T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M, Hamada M, Uchimuro K, Hayakawa N, Hayashi R, Nakai A, Ishizuki Y, Nagasaka N. (1997) Changes in free radical scavengers and lipid Peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res*; 29(7):351-54.
- Denef JF. (1989) Experimental goiter formation. *Bull Mem Aca. R Med Belg*; 144(5-7): 313-20
- Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. (1996) Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clin. Chim. Acta*; 256(1): 65-74.
- Alicigüzel Y, Nacitarhan S, Özdem S, Karayalçın U, Sandra L, Siedlak Perry G, Mark AS. (2000) Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology*; 30(6): 665-670

8. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, Marchesini G. (1999) Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: Effect of Treatment. *Horm Metab Res*; 3(11), 62-24.
9. Diplock AT. (1991) Antioxidant nutrients and disease prevention: An Overview. *Am J Chim Nutr*; 53: 1895-1935.
10. Aslan S. (1985) Modern teşhis ilaç ve tedavi. Beta Basım Yayın Dağıtım, İstanbul, I. Cilt; pp.258-273
11. Jain SK, Levine SN. (1995) Elevated lipid peroxidation and vitamin E-quinone levels in heart ventricles of strep tozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic Biol Med*; 18(2):337-341,
12. Miller KW, Lorr NA, Yang CS. (1984) Simultaneous determination of plasma retinol, α -tocopherol, lycopene, α -carotene, and β -carotene by high performance liquid-chromatography. *Anal Biochem*; 138: 340-345.
13. Cerhata D, Bauerova A, Ginter E. (1994) Determination of Aacorbic acid in blood serum using high-performance liquid chromatography and its correlation with spectrophotometric. *Caska-Slov-Farm*; 43(4): 166-168.
14. Tavazzi B, Lazzarino G, Di-Pierro D, Giardina B. (1992) Malondialdehyde production and ascorbate decrease are associated to the eperfusion of the isolated postischemic rat heart. *Free Radic Biol Med*; 13(1) :75-78.
15. Breyer PH, Gilbert BP. (1987) Determination of selenium(IV) differential pulse voltametry of the 3,3'-diaminobenzidine piaszelenol. *Analytica Chimica Acta*; 201: 23-32.
16. Arain MA, Khuhawar MY, Bhangar MI. (1999) Liquid chromatographic determination of selenium in vegetables and tea leaves as 2,1,3-benzoselenadiazole. *J Chem Soc Pak*; 21 (2): 137-140.
17. Paglia DE., Valentine WN. (1967) Studies on quantitative and qualitative characteristics of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*; 70: 158-169.
18. Fairbanks VF, Klee GG. (1999) Biochemical Aspects of Hematology. In Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3rd edn), Burtis Ca, Ashwood Er (Eds). W.B. Saunders Company: Philadelphia, pp.1642-1710.
19. Yaprak M. (1998) Akut miyokart enfarktüsünde biyokimyasal parametreler ve antioksidan sistemle ilişkisi (Doktora Tezi). Çukurova Ün. Tıp Fak. Biyokimya A.B.D. Adana.
20. Akgül E. (1996) Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi (Uzmanlık Tezi), Fırat Ün. Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.
21. Elnour A, Hambraeus L, Eltom M, Dramaix M, Bourdoux P. (2000) Endemic goiter with iodine sufficiency: a possible role for the consumption of pearl millet in the etiology of endemic goiter. *Am J Clin Nutr*;71(1):59-66.
22. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. (1995) Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr*; 62(6):1322-1326
23. Mesaros-Kanjski E, Kontosic I, Kusic Z, Kaic-Rak A, Dakovic N, Kuser J, Antonic K. (1999) Endemic goitre and plasmatic levels of vitamins A and E in the school-children on the island of Krk, Croatia. *Coll Antropol*; 23(2):729-36
24. Keyvani F, Yassai M, Kimiagar M. (1988) Vitamin A status and endemic goiter. *Int J Vitam Nutr Res*;58(2):155-60
25. Chow CK. (1991) Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*; 11(2): 221-232
26. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. (1996) Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Clin Chim Acta*; 256 (1): 65-74.
27. Akkuş İ. (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya.
28. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E, Blanco I, Millan I, Rojas-Hidalgo E. (1998) Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci (Colch)*94 (2): 189-195.
29. Beckett GJ, Russell A, Nicol F, Sahu P, Wolf R and Arthur JR. (1992) Effect of selenium deficiency on hepatic type I 5-iodothyroine deiodinase activity and hepatic thyroid hormone levels in the rat. *Biochem J*; 282: 483-486
30. Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell RF. (2000) Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*; 54(3): 209-213.
31. Zagrodzki P, Szmigiel H, Ratajczak R, Szybinski Z, Zachwieja Z. (2000) The role of selenium in iodine metabolism in children with goiter. *Environ Health Perspect*; 108 (1): 67-71.
32. Samir M, El Awady MY. (1998) Serum selenium levels in multinodular guatr. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*; 23 (6): 512-514
33. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gozdz S. (2002) Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res*;88(1):25-30
34. Halliwell B, Gutteridge WMC. (1999) Free radicals in biology and medicine, Oxford Medicine Press; 246-351.
35. Oldfield JE. (1987) The two faces of selenium. *J Nutrition*; 117: 2002-2008.
36. Utas S, Kose K, Yazici C, Akdas A, Kelestimur F. (2002) Antioxidant potential of propylthiouracil in patients with psoriasis. *Clin Biochem*; 35(3):241-246
37. Civelek S, Seymen O, Seven A, Yigit G, Hatemi H, Burcak G. (2001) Oxidative stress in heart tissue of hyperthyroid and iron supplemented rats. *J Toxicol Environ Health A*; 64(6):499-506
38. Golstein J, Corvilain B, Lamy F, Paquer D, Dumont JE. (1988) Effects of a selenium deficient diet on thyroid function of normal and perchlorate treated rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*; 118(4):495-502
39. Zintzen H. (1978) A summary of the vitamin E/selenium problem in ruminants. *News and Reviews, Roche*; pp.1-18.