

Hipertiroidili Kadın Hastalarda E Vitamini Düzeyleri ve Oksidatif Stres

Eda Çelik Güzel¹, Savaş Güzel², Banu İlk³, Erhan Sayal³, İsmail Ekizoğlu³

¹Hayrabolu Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği, Tekirdağ

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Tekirdağ

³Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Hipertiroidili kadın hastalarda E vitamini düzeyleri ve oksidatif stres

Amaç: Hipertiroidili kadın hastalarda serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarın değerlendirilmesi ve E vitaminiyle ilişkisinin irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 24 hipertiroidili kadın hasta (yaş ortalaması 40.78±9.62 yıl) ve 22 ötiroidili kadın hastadan (yaş ortalamaları 42.5±10.66 yıl) oluşturuldu. Her iki grupta da E vitamini, tiyo barbitürik asitle reaksiyonlaşan maddeler (TBARS), protein karbonil grup (PCG), serbest T3, serbest T4, TSH, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Plazma E vitamini düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.001). TBARS ve PCG düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.01). E vitamini düzeyleri 40 yaşın üzerindeki hipertiroidik hastalarda; 40 yaşın altındakilere göre anlamlı olarak düşük (p<0.05), TBARS ve PCG düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p<0.01, p<0.05). Korelasyon analizi bulgularında hipertiroidik hasta grubunda E vitamini ile TBARS ve yaş arasında negatif korelasyon (sırasıyla r=-0.612**, r=-0.755**) ve E vitamini ile trigliserid arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0.428*). TBARS ile PCG arasında pozitif korelasyon saptandı (r = 0.497*).

Sonuç: Hipertiroidili kadın hastalarda artan oksidatif stresin protein oksidasyonu ile lipid peroksidasyonunu tetiklediği ve bir antioksidan olan E vitamini düzeylerinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda özellikle 40 yaşın üstündeki hastaların E vitamini düzeylerinin daha düşük olarak saptanması dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, E vitamini, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu

ABSTRACT

Oxidative stress and serum levels of vitamin E in women with hyperthyroidism

Objective: In this study, we aimed to evaluate the free radical-mediated oxidative stress and its relationship to vitamin E in women with hyperthyroidism.

Material and Methods: Twenty-four female patients with hyperthyroidism (mean age, 40.78±9.62 yrs) and twenty-two euthyroid female patients (mean age, 42.5±10.66 yrs) were recruited into this study. Fasting blood samples were analyzed for vitamin E, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), protein carbonyl group (PCG), free T3, free T4, TSH, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels.

Results: The levels of vitamin E in patients with hyperthyroid were significantly lower compared to euthyroid control group (p<0.001). TBARS and PCG levels in hyperthyroid patients were significantly higher than the euthyroid control group (p<0.001, p<0.01, respectively). Vitamin E levels in hyperthyroid patients over age 40 were significantly lower (p<0.005) but TBARS and PCG levels were higher (p<0.01, p<0.05, respectively) than the patients below age 40. Vitamin E levels were negatively correlated with TBARS and age (r=-0.612**, r=-0.755**) respectively and positively with triglyceride level (r=0.428*) in hyperthyroid patients. In addition, TBARS was correlated positively with PCG levels (r=0.497*).

Conclusion: Our study shows that increased oxidative stress in hyperthyroid women triggers protein oxidation and lipid peroxidation which a cause a decrease in vitamin E levels. Interestingly, lower levels of vitamin E were detected in patients over age 40.

Key words: Hyperthyroidism, Vitamin E, lipid peroxidation, protein oxidation

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:58-62

GİRİŞ

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hız-

landırmaktadır (1). Oksijenli solunum yapan canlılarda, serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde oluşur (2). Normal metabolizma sırasında da oluşabilen süperoksit (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi serbest oksijen radikalleri ve bunların etkisiyle oluşan lipid peroksitleri ve diğer benzer türevler; protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi yapısal moleküllerde hasar oluşturur (3). Membranın yapısındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücre için toksik lipid aldehit ürünleri oluşturur. Bunların en önemlisi tiyo barbitürik asitle reaksiyonlaşan

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Eda Çelik Güzel
Hayrabolu Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği, Tekirdağ-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-252-4300/1813

Elektronik posta adresi / E-mail address: ecelikguzel@mynet.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 4 Ocak 2009 / January 4, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Nisan 2009 / April 10, 2009

maddeler olarak bilinen (TBARS) malondialdehittir (4,5). Proteinler de oksidasyona uğrar, protein karbonil grup (PCG) gibi oksidasyon ürünleri birikir ve hücrenin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (6).

Serbest radikallerin bu toksik etkileri antioksidan sistemler tarafından kontrol altında tutulur. Radikal oluşumunun artması ve/veya antioksidan sistemlerde yetersizlik hücre harabiyetine yol açar. Bu olay oksidatif stres olarak tanımlanır (7). E, C ve A vitaminleri gibi enzimatik olmayan antioksidanlar serbest oksijen radikallerinde bulunan yüksek enerjili elektronları yapılarına alarak oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunurlar (8). E vitamini, uzun yıllardır güçlü antioksidan etkisi nedeniyle üzerinde çalışılan ve terapötik gücünden faydalanılan bir ajandır. E vitamini, antioksidan etkinliği ile peroksidleri ve oksijen radikallerini nötralize eder; lipid yıkım reaksiyon zincirini engeller ve serbest radikalleri durdurur (2,9).

Tiroid hormonları ile indüklenen oksidatif stress artışının fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). Tiroid hormonlarının metabolik yoldaki etkileri iyi bilinmektedir ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığının antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışma sayılarının sınırlı olması konunun daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Endokrinoloji ve Dahiliye Polikliniğine başvuran yeni tanı konmuş 24 hipertiroidili kadın hasta ve kontrol grubu olarakta 22 ötiroid kadın bu çalışma kapsamına alındı. Etiyolojik olarak hipertiroidili hastalarda toksik multinodüler guatr (n=10), Hashimoto tiroidi (n=5), Basedow-Graves (n=6) ve toksik difüz guatr sorumlu tutuldu. Hastaların klinik özellikleri ve fizik muayenelerine ek olarak serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T3 (ST3) ve serbest T4 (ST4) düzeylerinin tayini ile tanı desteklendi. Hipertiroidili kadın hastanın yaş ortalaması 40.78±9.62 yıl ve sigara, alkol kullanmayan ötiroid kontrol grubunun yaş ortalamaları 42.5±10.66 olarak oluşturuldu.

Hastalar örnek alınmadan önce çalışma hakkında bil-

gilendirildi ve gönüllü olarak onayları alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan ST3, ST4, TSH, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol için gerekli kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antikoagülan içermeyen tüplere (5 ml) venöz kan örnekleri sabah saat 08:00'de alındı. Serum total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri; Roche Hitachi 911 Analizör sistemi ile Roche kitleri kullanılarak ölçüldü. Serum ST3, ST4 ve TSH düzeyleri Tosoh Analizör sistemi ile Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle saptandı.

E vitamini ölçümü Emmerie-Engel metoduyla (11), tiyo barbitürik asitle reaksiyonlaşan maddeler (TBARS) ölçümü Buege and Aust metoduyla (12) ve protein karbonil grup (PCG) ölçümü Reznick and Packer metoduyla (13) spektrofotometrik olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda E vitamini, TBARS ve PCG düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri hemen santrifüj edilerek -20°C'de saklandı ve 1 ay içerisinde ölçüm tamamlandı.

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Hipertiroidili hastaların ötiroidili hastalarla karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkiyi saptamada Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi ve p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Plazma E vitamini düzeyleri hipertiroidili hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.001) (Tablo 1). TBARS ve protein karbonil grup

Tablo 1: Hipertiroidili ve ötiroidili grupta incelenen kan parametreleri (Ortalama±SD) ve istatistiksel anlamlılık

	ÖTİROİDİ (n=22)	HİPERTİROİDİ (n=24)
YAŞ	42.71±10.66	40.71±9.62
GLUKOZ (mg/dL)	95.72±8.5	95.42±10.67
ST3 (pmol/L)	7.57±3.98	13.61±4.23*
ST4 (ng/dL)	1.92±1.06	2.39±0.46*
TSH (µIU/mL)	1.21±0.84	0.029±0.005***
TRİGLİSERİD (mg/dL)	131.95±81.98	127.25±67.49
KOLESTEROL (mg/dL)	175.82±33.23	180.67±46.33
HDL-kolesterol (mg/dL)	58.95±14.1	56.79±14.59
LDL-kolesterol (mg/dL)	99.77±31.44	92.42±40.42
E VİTAMİNİ (%mg)	0.95±0.13	0.76±0.13***
TBARS (µM)	2.89±0.21	3.44±0.17***
PCG (nmol/mg protein)	0.65±0.2	0.97±0.12**

p<0.05*, p<0.01**, p<0.001***

(PCG) düzeyleri hipertiroidili hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$) (Tablo 1). Hipertiroidili hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$), TBARS ve PCG düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo 2). Ötiroidik kontrol grubunda 40 yaşın üzerindeki E vitamini, TBARS ve protein karbonil grup (PCG) düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 2: Hipertiroidili grupta yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin yaş<40 hastalarla karşılaştırılması (Ortalama±SD) ve istatistiksel anlamlılık

	Yaş > 40 Hastalar (n=13)	Yaş < 40 Hastalar (n=11)
E Vitamini (%mg)	0.68±0.07*	0.85±0.13
TBARS (İM)	3.98±0.74**	3.05±1.2
PCG (nmol/mg protein)	1.26±0.7*	0.82±0.4

$p<0.05$ *, $p<0.01$ ** , $p<0.001$ ***

Tablo 3: Ötiroid grupta yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin yaş<40 hastalarla karşılaştırılması (Ortalama±SD) ve istatistiksel anlamlılık

	Yaş > 40 Hastalar (n=13)	Yaş < 40 Hastalar (n=9)
E Vitamini (%mg)	0.92±0.13	0.98±0.14
TBARS (İM)	2.81±0.84	2.95±0.64
PCG (nmol/mg protein)	0.59±0.2	0.69±0.31

Korelasyon analizi bulgularında hipertiroidik hasta grubunda E vitamini ile TBARS ve yaş arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.612^{**}$, $r=-0.755^{***}$) ve E vitamini ile trigliserit arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.428^*$). TBARS ile PCG arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.497^*$). Ötiroidik kontrol grubunda E vitamini ile kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.528^*$).

TARTIŞMA

Tiroid hormonları mitokondriyal solunum zinciri bileşenlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırmalar. Hızlanmış mitokondriyal elektron transportu süperoksid oluşumunu artırır ve birçok reaktif oksijen türlerin oluşumuna öncülük eder (1).

Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok laboratuvar araştırma konusu ol-

muş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Krishnamurt ve ark. hipertiroidili hastalarda TBARS düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuştur (14). Başka bir çalışmada ise hipertiroidili hastalarda plazma MDA düzeylerinin arttığı belirtilirken, tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (10). Konukoğlu; hipertiroidili hastalarda plazma TBARS düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamış ancak eritrosit TBARS düzeyi ile kontrol grubu arasında fark bulamamıştır (15). Tapia ve ark. tiroid hormonu enjekte ettikleri sıçan karaciğerinde hem lipid hem de protein oksidasyonlarının arttığını ve lipid peroksidasyonunun artışı protein oksidasyonunun izlediğini ileri sürmüştür (16).

Hipertiroidili hastalarda protein oksidasyonu incelenen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Pomplana ve ark. deneysel olarak oluşturulan hipertiroidili ratlarda protein oksidasyon ürünü karboksimetillizin düzeylerini yüksek saptamış ve tiroid hormonlarının hem oksidatif stresi hemde protein yıkımını arttırdığını göstermişlerdir (17). Goswami ve ark. hipertiroidili hastalarda protein karboksilasyonunun yüksek buldular (18). Tiroid hormonlarının oksidatif stresi artırarak kan proteinlerinin turnoverini hızlandırdığını saptadılar. Konukoğlu her iki çalışmaya benzer şekilde protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil grup ve tiol grup düzeylerini hipertiroidili hastalarda yüksek buldular (15). Bizim çalışmamızda ise; TBARS ve protein karbonil grup (PCG) düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). TBARS ve PCG düzeyleri 40 yaşın üzerindeki hipertiroidili hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). Her iki parametrede de ötiroidik kontrol grubunda; 40 yaşın üzerindeki 40 yaşın altındakiler arasında fark bulunmadı.

Konukoğlu hipertiroidide oksidatif stres kaynaklı lipid ve protein oksidasyonlarının arttığını bildirmiştir (15). Bu hastalardaki oksidatif stresten metabolizma hızı ve oksijen kullanımındaki artışın sorumlu tutulabileceğini belirtmiştir. Araştırmalar artan plazma tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipid peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiği ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığı bildirilmiştir (19,20).

Bulgularımıza göre; plazma E vitamini düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Sonuçlarımıza paralel olarak Erkiliç ve ark. hipertiroidili hastalarda E vitamini düzeylerini hem hipo hem de ötiroidili hastalara gö-

re anlamlı olarak düşük saptadılar (21). Benzer sonuçlar bir serbest radikal temizleyici olan E vitamininin artmış kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımıza zıt olarak E vitamini düzeyleri için farklı sonuçlar da bildirilmiştir. Neradilova ve ark. hipertiroidili hayvanlarda serum tokoferol düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (22). Başka bir çalışmada Asayama ve ark. hafif tirotoksikozlu hastalarda E vitamini konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre fark saptamamışlardır (23). Ancak orta ve ciddi tirotoksikozlarda E vitamininin azaldığını bildirmişlerdir.

Adalı ve ark. hipertiroidili hastalarda propiltiourasil, propranol ve E vitamininin komplike uygulamasının TBARS düzeylerini azalttığı ve antioksidan sistem elemanlarından GSH, süperoksit dismutaz, katalaz ve GSH-Px'in aktivitesini arttırdığını saptamışlardır (24). Çalışmamızda antioksidan olan E vitamininin düşük ve TBARS düzeylerinin yüksek bulunması Adalı ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir. Benzer sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (21,25). Ademoğlu ve ark. hipertiroidili hasta grubunda vitamin E düzeylerini kontrol grubuna göre düşük saptamıştır (26). Hastalara ötiroid olana kadar metimazol verilerek tedavi edilmiş ve vitamin E düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Vitamin E'nin hipertiroidili hastalarda oksidatif stresi önlemek için tüketildiğini göstermektedir.

Hipertiroidili hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca ötiroidik kontrol

grubunda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre düşük saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı. Bu sonuçlar hipertiroidili hastalarda artan oksidasyon ürünlerini temizlemek için E vitamininin daha fazla tüketildiğini göstermektedir. Hipertiroidide yaşla birlikte E vitamini düzeylerinin azalmasının nedeni oksidatif stres artışını kompanse etmesine bağlanabilir. Korelasyon analizi bulgularımıza göre; hipertiroidili hasta grubunda E vitamini ile yaş arasında negatif korelasyonun saptanması bu yorumumuzu destekleyen bir bulgudur.

Tiroksin verilerek deneysel olarak hipertiroidi oluşturulan ratlarda T3 ve T4 düzeyleri tiroksin+vitamin E verilen gruba göre yaklaşık bir kat yüksek bulunmuştur. E vitamini, bir antioksidan olarak H_2O_2 yıkımına neden olarak tiroid hormon sentezi için gerekli olan iyodun oksidasyonunu kısıtlanmasından kaynaklanabilir (19). Hipertiroidi durumunda E vitamini ile tedavi uygulanması tiroid hormonlarının düzeyinin kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak; hipertiroidilerde bazal metabolizma hızına paralel olarak artan oksidatif stresin E vitamini düzeylerinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın en anlamlı bulgusu 40 yaşın üstündeki hipertiroidili kadın hastaların E vitamini düzeylerinin daha düşük olarak saptanmasıdır. Bu sonuç belirli bir yaşın üstündeki hipertiroidili kadın hastalara E vitamini verilmesinin hastalığın tedavisinde ve komplikasyonlarının azaltılmasında faydalı olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol* 1997; 155: 151-157.
- Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa J Med* 1996; 27: 41-50.
- Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J* 1987; 1: 358-364.
- Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-340.
- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715S-725S.
- Wolff SP, Garner A, Dean RT. Free radicals, lipids and protein degradation. *Trends Biochem Sci* 1986; 11: 27-31.
- Olson JA, Kobayashi S. Antioxidants in health and disease: Overview. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 245-247.
- Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu I, Dönder E. Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 20: 277-280.
- Sokol RJ. The coming of age of vitamin E. *Hepatology* 1989; 9: 649-653.
- Komosinska-Vashev 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.
- Quaife ML, Scrimshaw NS, Lowry OH. A micromethod for assay of total tocopherols in blood serum. *J Biol Chem* 1949; 180: 1229-1235.
- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol* 1978; 52, 302-310.
- Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-363.
- Krishnamurthy S, Prasanna D. Serum vitamin E and lipid peroxides in malnutrition, hyper and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984; 6: 17-21.
- Konukoğlu D. Hiper- ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000; 9: 156-159.
- Tapia G, Cornejo P, Fernández V, Videla LA. Protein oxidation in thyroid hormone-induced liver oxidative stress: relation to lipid peroxidation. *Toxicol Lett* 1999; 106: 209-214.
- Pamplona R, Portero-Otín M, Ruiz C, et al. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 901-910.

18. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, Bobby Z, Sen SK. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 163-168.
19. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yigit G, Candan G. Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroidism. *Clin Chem* 1996; 42: 1118-1119.
20. Videla LA, Sir T, Wolff C. Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun* 1988; 5: 1-10.
21. Erkilic A, Erkilic M, Gümüslü S, Yücel G, Özben T. Vitamin E levels in thyroid diseases. *Turk J Med Sci* 1996; 26: 7-9.
22. Neradilova M, Hruha F, Novakova V, Blahosova I. Investigations of the relationship between thyroid function and alpha-tocopherol concentration of serum and in some organs of the rat. *Int J Vitam Nutr Res* 1973; 43: 283-290.
23. Asayama K, Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Bio Med* 1990; 8: 293-303.
24. Adali M, Inal Erden M, Akalin A, Efe B. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochem* 1999; 32: 363-367.
25. Aliciguzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS, Karayalcin U, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 665-670.
26. Ademoglu E, Gokkusu C, Yarman S, Azizlerli H. The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res* 1998; 8: 93-96.