

# Hashimoto Tiroidit ve Eser Element Düzeyleri Arasındaki İlişki

The relationship between Hashimoto's thyroiditis and trace element levels

Gülten ATEŞ ULUÇAY<sup>1</sup>, Şule TAMER<sup>2</sup>, Elif ÖZKÖK<sup>3</sup>, İsmail Cem SORMAZ<sup>4</sup>,  
I. Ertuğrul YALÇIN<sup>5</sup>

GAU: 0000-0001-8675-9031 ŞT: 0000-0002-5884-3620 EÖ: 0000-0003-4124-2607 İCS: 0000-0001-6907-978X  
İEY: 0000-0003-3140-7922

<sup>1</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Bahçeşehir Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi İnşaat Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Tiroid hastalıkları, tiroid hormonlarının aşırı veya yetersiz salgılanmasından kaynaklanabilen hastalıklardır. Otoimmün tetiklenen ve hipotiroidi ile seyreden Hashimoto tiroidit (HT) de yüksek prevalansa sahip tiroid hastalıklarından biridir. Bezin hormon üretimi ve metabolik işlevlerini yerine getirebilmesi için birçok eser elemente ihtiyaç duymaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmadaki amacımız HT tanısı almış hastalarda serum eser element ve elektrolit profilini incelemektir. Bu amaçla erişkin- HT tanısı almış hastalar (HT Grubu) ve erişkin-sağlıklı kontrollerden (C Grubu), rutin kontrolleri sırasında alınan kan örneklerinden serum elde edilerek; (Se), çinko (Zn), demir (Fe), bakır (Cu), manganez (Mn), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) düzeyleri potastumindüktif olarak eşleştirilmiş plazma-optik emisyon spektroskopisi (ICP-OES) yöntemi ile incelendi.

**Bulgular:** Elde edilen bulgular, normallik denetimi yapıldıktan sonra, Student-t ve Mann Whitney U testleri ile istatistiksel olarak analiz edildi. HT grubunda, C grubuna göre yüksek Fe ve Mn düzeyleri ( $p<0.01$ ) bulunurken; düşük K, Ca, Mg, Cu ( $p<0.01$ , hepsi için aynı), Se, Zn ( $p<0.05$ ) düzeyleri saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu bulgular ışığında HT hastalarında eser element ve elektrolit profilinde değiştiğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimoto tiroiditi, eser element, elektrolit, hipotiroidi

## Abstract

**Aim:** Thyroid diseases are characterised by either excessive or insufficient secretion of thyroid hormones, with Hashimoto's thyroiditis (HT) being an example of insufficient hormone production. This autoimmune condition is marked by hypothyroidism and a high prevalence. The thyroid gland requires numerous trace elements for optimal hormone production and metabolic function. The present study aims to investigate the serum trace element and electrolyte profile in patients diagnosed with HT.

**Materyal and Method:** For this purpose, serum was obtained from blood samples taken from adult patients diagnosed with HT (HT Group) and adult healthy controls (C Group) during routine controls. Serum (Se), zinc (Zn), iron (Fe), copper (Cu), manganese (Mn), potassium (K), calcium (Ca), and magnesium (Mg) levels were analysed by a method known as the potassium-inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy (ICP-OES) method.

**Results:** The findings obtained were then subjected to statistical analysis using Student-t and Mann-Whitney U tests, following the implementation of normality control procedures. The results revealed that the HT group exhibited higher levels of Fe and Mn ( $p<0.01$ ) compared to the C group. Additionally, lower levels of K, Ca, Mg, Cu ( $p<0.01$ , both), Se, and Zn ( $p<0.05$ , both) were observed in the HT group.

**Conclusion:** In light of these findings, it can be concluded that there are trace element and electrolyte profile changes in HT patients.

**Keywords:** Hashimoto's thyroiditis, trace element, electrolyte, hypothyroidism

## 1. Giriş

Tiroid bezi hastalıkları, tiroid hormonunun az-yetersiz ya da çok salınmasına sebep olan genetik ve çevresel etmenlerin bezin yapısında oluşturduğu çeşitli patolojilerle sınıflandırılmış hastalıklardır. Dünya çapında yaklaşık 200 milyon tiroid hastalığı vakası teşhis edilirken ise 1,5 milyardan fazla insanın tiroid fonksiyon bozukluğu riski altında olduğu bildirilmektedir (1). Hashimoto ve Graves hastalığı, hipotiroidizm ve hipertirodizmler bilinen ve en sık gözlemlenen tiroid bezi patolojilerini oluşturmaktadırlar (2). Hashimoto tiroiditi (HT), kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen, etiyopatogenezi hala tam olarak tanımlanmamış, tiroid bezinin kronik iltihabı ile karakterize otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmıştır. En yaygın otoimmün hastalık ve endokrin bozukluktur ve iyot yetersizliği ülkelerde hipotiroidizmin önde gelen nedenidir (3).

Eser elementler, homeostatik denge, enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görevleri ve hücre aracılı cevaptaki rolleri sebebiyle fizyolojik işleyiş için önemli bir yere sahiptir (4). Tiroid bezi ve tiroid bezi hormonlarının birçok dokuya göre daha yüksek konsantrasyonlarda eser element barındırdığı ve fonksiyonlarını yerine getirmek için eser element gereksinimi olduğu bildirilmiştir (5,6). Tiroidler eser element miktarlarını etkilerken, eser element düzeylerindeki değişikliklerin ise tiroid bezinin çalışmasını etkileyerek tiroid bezi fonksiyon bozuklukları ve patolojilerine neden olabileceği raporlanmıştır (6). İyot (I) ve selenyum (Se) gibi eser elementler insan sağlığı için hayati önem taşımakla birlikte, tiroid metabolizması ve işlevi için de önemli bulunmuş ve tiroid otoimmünitesi ve tümörlerle ilişkilendirilmişlerdir (6,7). Zn, Cu, Fe, Mn, Mg, K ve Ca gibi diğer eser element ve elektrolitlerin ise tiroid işlevi ve hastalığıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmadaki amacımız HT tanısı almış erişkin hastalarda serum eser element ve elektrolit profilinin incelenmesidir.

## 2. Materyal-Metod

### Etik ve Onam

Çalışma için gerekli etik izinler İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2024/262). Çalışmaya katılan kişilere çalışma kapsamında uygulanan prosedürle-

rin tümünün açıklanmasının ardından, onaylarının alındığını bildiren bir 'Aydınlatılmış Onam' imzalanmıştır.

### Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Çalışmamız, Kontrol (C) (n=14) ve Hashimoto Tiroidit (HT) (n=14) olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır: Kontrol grubuna sağlıklı, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, element düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaması için son 1 aylık sürede vitamin takviyesi almayan, 18-65 yaş arası bireyler ile; HT grubuna, Hashimoto Tiroidit tanısı alan, beraberinde başka bir kronik hasalığı bulunmayan, element düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaması için son 1 aylık sürede vitamin takviyesi almayan, 18-65 yaş arası bireyler alınmıştır.

HT tanısı, TSH, T3, T4, anti-Tiroglobulin (Tg) ve anti-Tiroidperoksidaz (TPO) testleriyle rutin taramalar sonucu konulmuştur. Anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitif bireyler HT hastası olarak kabul edilmiştir.

### Örneklerin Eldesi

Kontrol ve hasta grubundan rutin takip sırasında, 1 adet kuru (sarı) tüp içine kan alınmıştır. Alınan kanlardan, 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilmesi sonucu serum elde edilmiştir. Serumlar 2 mL'lik eppendorf tüpler içinde, alikotlanarak çalışma gerçekleştirilene kadar -80 °C'de saklanmıştır (8).

### Serum Element Analizi

Çalışma için çözündürme işlemi yapılacağı gün, serum numunelerinin oda sıcaklığına ulaşması beklenerek, ardından, 0.500 mL serum örnekleri alınarak Berghof MSW-2 marka model mikrodalga cihazının teflon hücrelerine aktarıldı.. Her bir serum örneğine 8 mL %65 Merck marka HNO<sub>3</sub> eklendi. İşlem tamamlandıktan sonra, numuneler ultra saf su kullanılarak 50 mL'lik steril falcon tüplere aktarıldı ve bu sırada mavi bantlı whatman filtre ile süzme işlemi gerçekleştirildi. Bu adımların ardından, analiz için multi-element standart solüsyonu (1000 mg L<sup>-1</sup>, Merck) kullanıldı. Son olarak, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn, Zn ve Se elementlerinin analizleri ICP-OES (PerkinElmer – Optima 7000DV) cihazı ile gerçekleştirildi (9).

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (vs. 25.0) istatistiksel yazılım paket programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin iki grup arası değerlendirmelerinde Student-t testi, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

#### Eser element bulguları

Fe ve Mn düzeyleri HT grubunda, C grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Bununla birlikte Se, Zn ( $p < 0,05$ , her ikisi için) ve Cu ( $p < 0,01$ ) düzeyleri HT grubunda C grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (Fig.1)

#### Elektrolit bulguları

K, Ca ve Mg düzeyleri HT grubunda C grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ , herbiri için). (Fig.2)

### 4. Tartışma

Tiroid bezi hastalıkları yüksek insidansı ve metabolizmaya olan etkileri sonucu yaşam kalitesini etkileyen hastalıklardır (2,10). Kardiyovasküler hastalıklar ve malignite ile de ilişkili olan Hashimoto tiroiditi, hormon replasmanı ve düzenli klinik takip gibi basamakları da içermesi nedeniyle sosyokültürel önemli bir küresel sorundur (10). Uygun tiroid fonksiyonu, hormon sentezi ve metabolizması gibi etkenler ise çeşitli eser elementlere bağlıdır. Bu unsurlar arasında dinamik bir denge vardır. Çeşitli hastalıkların teşhisinde ve oluşumunda vücuttaki eser element dengesizliğinin önemi üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur. Eser element homeostazi, serum ve doku konsantrasyonu düzeylerinin eser element alımına, kompartmanlaşmasına, tutulmasına ve klirensine bağlı olduğu bildirilmiştir (1).

Tiroid bezi üç adet hormon üretir. Bunlar: kalsitonin, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)'dür. Normal

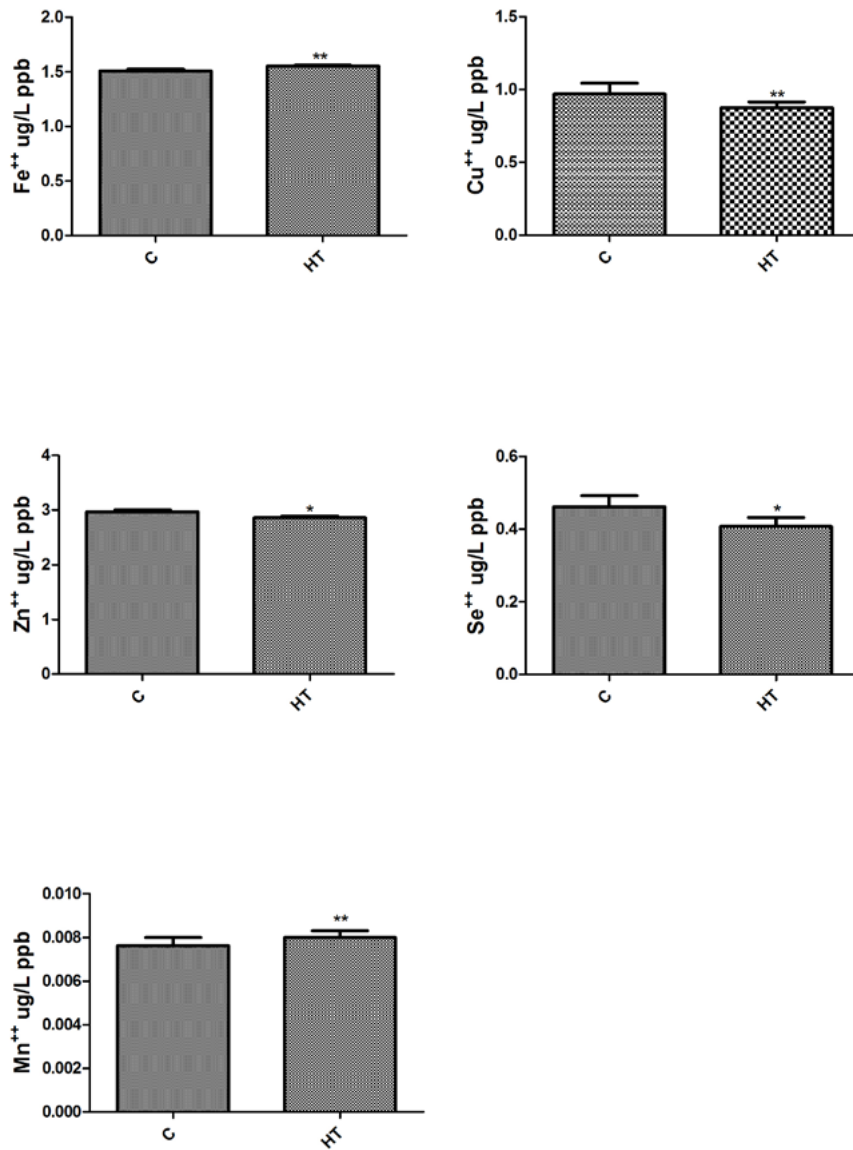
tiroid fonksiyonu, temel eser elementlerin varlığına bağlıdır. Bunlardan iyot, tiroid hormonu sentezi ve metabolizmasında yer almaktadır. T4 ve T3 gibi bu hormonlar, insan vücut dokularının çeşitli metabolik işlevleri için hayati önem taşır (11). Tiroid bezi eser elementlere karşı hassastır çünkü bunları uzun süre biriktirebilir. Bu nedenle, esansiyel ve toksik metallerin yüksek içeriğine uzun süre maruz kalınması nedeniyle hormon düzeylerinde bozulma meydana geldiği bildirilmiştir (12). Beş eser element tiroid bezinin fizyolojik metabolizmasının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır: I, Se, Zn, Mn ve Cu (13). Bozulmuş Se, Zn, Cu, Fe, Mn ve I seviyelerinin ise tiroid hormon sistemini olumsuz etkilediği raporlanmıştır (14-16).

Se, hücresel antioksidan savunma sisteminde rol oynayan selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (Se-GPx) ve tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerin yapısında bulunan, insanlarla birlikte diğer tüm memeliler için de önemli bir eser elementtir (17,18). İyodotironin deiyodinazların ayrılmaz bileşeni olarak normal tiroid hormon metabolizması ve regülasyonunda esastır ve birçok biyolojik süreç için gereklidir (19). Tiroid bezinin, doku birimi başına en fazla Se içeriğine sahip organ olduğu bildirilmiştir (20). Düşük serum Se seviyelerinin hipotiroidizm ve otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirildiği ileri sürülmüştür (19). Se düzeyinin fizyolojik aralıkta olması optimum aralıkta tutulması, normal tiroid fonksiyonları için gereklidir (21). Bu bilgilerle paralel olarak, çalışmamızda HT hasta grubunda C grubuna göre selenyum düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

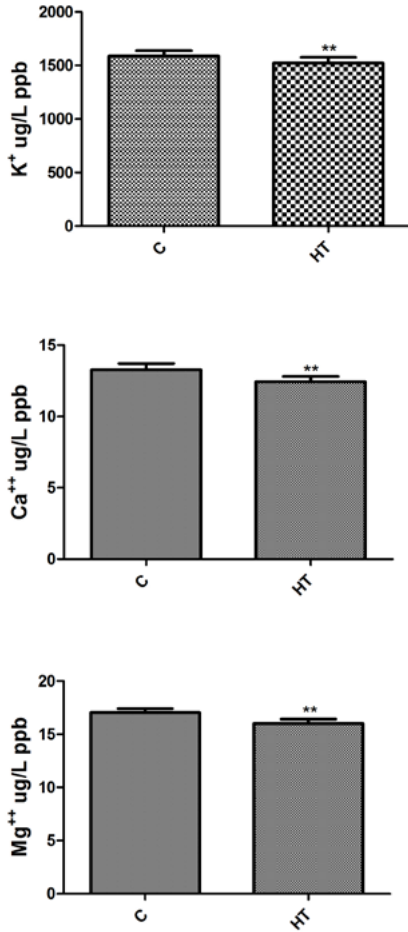
Zn, T4'ün T3'e dönüşümünü katalizleyen enzim için kofaktör olarak bildirilmiştir (22). Çalışmalarda, Zn eksikliğinin tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda, hipotiroidizmin Zn eksikliğine neden olduğu ve tam tersi olarak da Zn eksikliğinin hipotiroidizmle sonuçlanabileceğini ileri sürülmüştür (23). Zn'nun Tg ve TPO'nun ekspresyonunu uyaran tiroid transkripsiyon faktörü 2'nin (TTF-2) düzgün çalışması için de gerekli olduğu rapor edilmiştir. Bu, Zn'nun tiroid hormonlarının üretiminde önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda serum Zn seviyeleri HT grubunda, C grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Cu, redoks reaksiyonlarında önemli rol oynayan bir eser elementtir. Süperoksidi hidrojen peroksit indirgemedir rol oynar. Artan bakır seviyelerinin inflamatuvar süreçte rol oynadığı bildirilmiştir. Tiroid bezinde en sık bulunan üçüncü eser elementtir ve tiroid bezi hormonlarının üretimi ve tiroid bezine hormon emiliminde yardımcı olduğu bildirilmektedir (23). Cu'nun, T4 üretimini uyararak ve organizmanın kalsiyum seviyelerini kontrol ederek T4'ün kan hücrelerinde aşırı

emilimini önlemesi ve TSH'nin uyarılması için gerekli olan fosfolipidlerin sentezi için önemli rol oynadığı bildirilmiştir (23,24). Endemik iyot eksikliğinin sebep olduğu nodüler koloidal guatrı olan hastalarda oksidatif hasar oluşumuyla ilişkili tiroid dokusunda yükselmiş Cu düzeyleri ve azalmış Zn düzeyleri görülmüştür. Çalışmamızda HT hasta grubunda C grubuna göre anlamlı derecede düşük Cu düzeyleri tespit edilmiştir. Cu'nun Hashimoto tiroiditli hasta-



Şekil 1 Tüm gruplar için Se, Zn, Cu, Fe, Mn düzeyleri. “\*” P<0,05; “\*\*” P<0,01



Şekil 2 Tüm gruplar için K, Ca, Mg düzeyleri.

\*\*\*P<0,01

larda kronik inflamasyona sebep olan oksidatif stres mekanizmasında rol oynadığı bildirilmiş olmasına rağmen literatürde bir çok çalışmada bu korelasyon gösterilememiştir (1,25).

Fe'nin, tiroid bezinin fonksiyonunu etkileyerek otoimmüniteyi tetiklediği bildirilmiştir (26). Tiroid bezinde, demir, demire bağlı enzim olan tiroid peroksidaz (TPO) tarafından etkili iyot kullanımı için gereklidir. TPO aracılığıyla tiroid hormonu sentezini katalize ettiği bilinmektedir (27). Düşük Fe seviyesinin gebelerde, daha yüksek TSH konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ve demir eksikliğinin tiroksin deiyodinaz aktivitesini etkileyerek T4'ün T3'e dönüşümünü azalttığı gösterilmiştir. Vücudun demir depolarının belirteci olan ferritin (Fe+2) düzeylerindeki artışın TSH ve T4 düzeylerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Serbest demir (Fe+3) ise hücreler için oldukça toksiktir ve oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerle paralel olarak çalışmamızda HT grubunda, C grubuna göre Fe düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüksek demir düzeylerinin HT hastalarında, otoimmün reaksiyonun sebep olduğu artmış oksidatif stres ve inflamasyonun uyarılması ile birlikte tiroid glandlarında foliküler hücrelerin demir bağımlı ölümüne (ferroptoz) neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Mn, birçok enzimin yapısında kofaktör olarak bulunmaktadır (28). Mn süperoksit dismutaz (SOD) enziminin mitokondriyal formunun kofaktörüdür. Bu enzim ROS'un nötralizasyonunu sağlamakla görevlidir (29). Mn, hem tiroid bezi ve tiroid hormonları düzeyinde doğrudan düzensizlik hem de tiroid bezi ve hormonlarının dopaminerjik kontrolündeki değişiklikler yoluyla dolaylı olarak tiroid hormonu homeostazını ve nörogelişimsel süreçleri etkileyebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda HT grubunda Mn düzeyleri C grubuna göre anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu artışın HT hastalarında otoimmün tetiklenmeyle birlikte artmış ROS üretimini indirmek amacıyla daha çok SOD enziminin üretilmesi nedeniyle gerçekleşmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

300'den fazla enzim için kofaktör görevi gören Mg'un, tiroid hastalığında merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Mg, nükleik asitlerin yapısının stabilizasyonu ile ilişkilidir ve DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımında da rol oynayabildiği



bildirilmektedir. Bu nedenle, herhangi bir Mg eksikliği DNA mutasyonları yoluyla tümörlerin gelişmesine yol açabilir ve tiroid kanseri ile ilişkili olabileceği ile-ri sürülmüştür (30). Bununla birlikte deneysel veriler yüksek dozda Mg'nin tiroid aktivitesini artırabileceğini göstermektedir. (31). Mg eksikliğinin Se'nin biyoyararlanımını ve doku dağılımını etkileyerek Se seviyelerinin azalmasına neden olabileceğini göstermektedir. HT hastalarında beklenildiği gibi çalışmamızda da HT grubunda C grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış Mg düzeyleri saptanmıştır. Homeostazi için önemli elementlerden olan, pıhtılaşma reaksiyonları, düz kas kasılması ve doku kanlanması etkileyen bununla birlikte kemik metabolizmasında rol sahibi olan Ca iyonu da, tiroid bezinde hormon üretim basamağında taşıma pompalarında rol oynayan K iyonu ile birlikte HT grubunda C grubuna göre düşük düzeyde bulunmuştur.

## 5. Sonuç

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinde hormon üretimini etkileyen ve otoimmün reaksiyonların katalizlediği kronik inflamatuvar bir süreci kapsamaktadır. HT'de görülen artmış oksidatif aktivite ve azalmış anti-oksidan reaksiyonlar bunların sonucunda oluşan inflamasyon bezdeki hücreleri etkilemekte ve hormon üretimi sürecini değiştirerek hipotiroidiye sebep olmaktadır. Bu süreçte değişen metabolik ihtiyaçların tiroid bezinde eser element ve çeşitli elektrolitlerin düzeylerinde değişikliğe sebep olduğunu söyleyebiliriz.

**Received/Geliş Tarihi:** 31.11.2024

**Accepted/Kabul Tarihi:** 16.01.2025

## Kaynaklar

- Wróblewski M, Wróblewska J, Nuszkievicz J, et al. The Role of Selected Trace Elements in Oxidoreductive Homeostasis in Patients with Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 2:24(5):4840. <https://10.3390/ijms24054840>
- Heuck Claus C, Kallner Anders Kanagasabapathy AS, Riesen W & World Health Organization. Diagnostic Imaging and Laboratory Technology. (Diagnosis and monitoring of diseases of the thyroid / by C. C Heuck [et al.]. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/66342>
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6):101367. <https://10.1016/j.beem.2019.101367>
- Ates G, Tamer S, Ozkok E, Yorulmaz H, Yalcin IE, Demir G. Determination of trace elements and electrolyte levels in kidney tissue of simvastatin-treated septic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(5):3513-3521. <https://10.1007/s00210-023-02835-5>
- Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;24:13:904889. <https://10.3389/fendo.2022.904889>
- Zaichick V, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst.* 1995;120(3):817-21. <https://10.1039/an9952000817>
- Liu Y, Liu S, Mao J, Piao S, Qin J, Peng S, Xie X, Guan H, Li Y, Shan Z, Teng W. Serum Trace Elements Profile in Graves' Disease Patients with or without Orbitopathy in Northeast China. *Biomed Res Int.* 2018;10:2018:3029379. <https://10.1155/2018/3029379>
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H and Zawta B 2003. *Front Matter. "In Samples: From the Patient to the Laboratory"* (eds W.G. Guder, S. Narayanan, H. Wisser and B. Zawta). <https://doi.org/10.1002/9783527612505.fmatter>
- Yalcin IE, Altay V. Investigation of water-soil-plant relationships based on hazardous and macro-micro element concentrations on Orontes River, Türkiye. *International Journal of Phytoremediation.* 2023;1-22.
- Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;13,10:1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- Luster M. The Thyroid and Its Diseases; Luster M, Duntas LH, Wartofsky L, Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; ISBN 978-3-319-72100-2.
- Stojavljević A, Rovčanin B, Jagodić J, et al. Alteration of Trace Elements in Multinodular Goiter, Thyroid Adenoma, and Thyroid Cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4055-4065. <https://10.1007/s12011-020-02542-9>
- Stojavljević, A., Rovčanin, B. Impact of Essential and Toxic Trace Metals on Thyroid Health and Cancer: A Review. *Expo Health* 13, 613-627 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12403-021-00406-8>
- Maoche N, Meskine D, Alamir B, Koceir EA. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32,112-121.
- Vidal ZEO, Rufino SC, Tlaxcalteco EH. Oxidative stress increased in pregnant women with iodine deficiency. *Biol.Trace Elem. Res.* 2014;157,211-217.
- Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B. Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals



- in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods*. 2019; 29(9):633-643. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>
17. Duntas LH (2009) Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res* 41:443-447. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220724>
18. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res*. 2009 Jun;41(6):443-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220724>
19. Kim MJ, Kim SC, Chung S, Kim S, Yoon JW, Park YJ. Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *J Trace Elem Med Biol*. 2020 May 24;61:126558. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126558>
20. Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function. *Molecules*. 2021;23(26):7084. <https://doi.org/10.3390/molecules26237084>
21. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*. 2021;13(9):3256. <https://doi.org/10.3390/nu13093256>
22. Giray B, Arnaud J, Sayek I, Favier A, Hincal F. Trace elements status in multinodular goiter. *J Trace Elem Med Biol*. 2010 Apr;24(2):106-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.11.003>
23. Arora, M. Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper. *Biomed. J. Sci. Tech. Res*. 2018, 6, 11-16
24. Hashim, A.M.; Al-Ardhi, G.H.; Abd-Alameer, A.M. Estimation of Serum Trace metals (Zn and Cu) and Thyroid Hormones in Hypothyroidism. *Int. J. Drug Deliv. Technol*. 2022, 12, 252-255.
25. Szczepanik J, Podgórski T, Domaszewska K. The Level of Zinc, Copper and Antioxidant Status in the Blood Serum of Women with Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 23;18(15):7805. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157805>
26. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Iron Deficiency, a Risk Factor of Thyroid Disorders in Reproductive-Age and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 25;12:629831. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>
27. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1755. <https://doi.org/10.3390/nu13061755>
28. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 May 14;19(6):33. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0942-y>
29. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 5;2018:7580707. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>
30. Abe C, Miyazawa T, Miyazawa T. Current Use of Fenton Reaction in Drugs and Food. *Molecules*. 2022 Aug 25;27(17):5451. <https://doi.org/10.3390/molecules27175451>
31. Templeton DM. The importance of trace element speciation in biomedical science. *Anal Bioanal Chem*. 2003 Apr;375(8):1062-6. <https://doi.org/10.1007/s00216-002-1707-y>

