



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli İkinci Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
SERUM SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra Kara

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zehra AYCAN

ANKARA

2013



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli İkinci Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA
SERUM SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra Kara

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zehra AYCAN

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Eğitimime katkılarını esirgemeyen ve hastanemizde sıcak bir aile ortamı sağlayan hastane yöneticimiz Sn. Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ'a, hastanemiz değerli başhekimisi Sn. Doç. Dr. İbrahim KARAMAN'a;

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana çok büyük katkıları olan, engin bilgisiyle hastalıklara yaklaşımı, nezakatiyle hastalara yaklaşımı öğreten, akademisyen kişiliği, bilgisi ve duruşuyla her zaman örnek oluşturan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr Zehra AYCAN'a;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Can Demir KARACAN, Sn Dr. Pelin Zorlu başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Tezimin hazırlanması esnasındaki desteklerinden dolayı Endokrinoloji Kliniği'nde çalışan tüm doktor, hemşire ve yardımcı sağlık personeline;

Berber çalıştığım, iyi ve zor günleri paylaştığım, her zaman bana destek ve birer kardeş olan tüm asistan hekim arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, hiçbir zaman katkılarını esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime;

Hayatımın ışığı, iyi ve kötü günümün her daim destekçisi olan, yardımını benden asla esirgemeyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Ulaş KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim...

Dr Esra KARA

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vi |
| TABLO LİSTESİ..... | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Hashimoto Tiroiditi | 2 |
| 2.1.1. Patofizyoloji..... | 3 |
| 2.1.2. Patogenezde Rol Oynayan Faktörler | 4 |
| 2.1.2.1. Cinsiyet | 4 |
| 2.1.2.2. Genetik | 4 |
| 2.1.2.3. Stres..... | 4 |
| 2.1.2.4. Enfeksiyon | 5 |
| 2.1.2.5. İyot | 5 |
| 2.1.2.6. Selenyum..... | 6 |
| 2.1.2.7. İlaçlar..... | 6 |
| 2.1.2.8. Kimyasal maddeler..... | 6 |
| 2.2. Oksidatif Stres ve Selenyum | 7 |
| 2.2.1. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Radikalleri..... | 7 |
| 2.2.1.1. Süperoksit radikali (O ₂ ⁻)..... | 7 |
| 2.2.1.2. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂) | 8 |
| 2.2.1.3. Hidroksil Radikali (OH ⁻)..... | 8 |
| 2.2.2. Serbest Radikallerin Ve Metabolitlerinin Rolü | 9 |
| 2.2.2.1. Fizyolojik Olaylar | 9 |
| 2.2.2.2. Fizyopatolojik Olaylar | 9 |
| 2.2.3. Lipid Peroksidasyonu | 10 |
| 2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri..... | 10 |
| 2.2.4.1. Enzimatik Defans Mekanizmaları..... | 11 |
| 2.2.4.2. Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları | 13 |
| 2.2.5. Selenyum | 13 |

| | |
|---|----|
| 2.2.6. Selenyum Metabolizması ve Etkileri | 14 |
| 2.2.7. Selenyum Kaynağı | 19 |
| 2.2.8. Selenyum Düzeyi | 20 |
| 2.2.9. Selenyum Eksikliğine Bağlı Görülen Hastalıklar | 21 |
| 2.2.9. Selenyum Ve Otoimmün Tiroid Hastalığı | 25 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 28 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA | 35 |
| 6. SONUÇLAR | 41 |
| ÖZET | 42 |
| ABSTRACT | 44 |
| KAYNAKLAR | 46 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Anti TPO: | Tiroid Peroksidaz Antikoru |
| Anti Tg: | Tiroglobulin Antikoru |
| Cu: | Bakır |
| CV: | Koksaki Virus |
| DMSO: | Dimetil Sulfoksit |
| DIO: | Deiyodinaz |
| D1: | Deiyodinaz tip 1 |
| D2: | Deiyodinaz tip 2 |
| D3: | Deiyodinaz tip 3 |
| DIT: | Di-iyodotirozin |
| Fe: | Demir |
| GPx: | Glutasyon peroksidaz |
| TrxR: | Tiyoredoksin redüktaz |
| cGPX: | Sitoplazmik glutasyon peroksidaz |
| pGPX: | Plazma glutasyon peroksidaz |
| Fosfolipit GPX: | Fosfolipit glutasyon peroksidaz |
| HCV: | Hepatit C virüsü |
| HLA: | Human lökosit antijen |
| H₂Se: | Hidrojen selenit |
| H₂O₂: | Hidrojen peroksit |
| IF: | İnterferon |
| µg: | Mikrogram |
| mg: | Miligram |
| pg: | Pikogram |
| l: | litre |
| dl: | desilitre |
| ml: | mililitre |
| ng: | nanogram |
| MHC: | Major histokompatibilite kompleksi |
| Mn: | mangan |
| MIT: | Mono-iyodotirozin |

| | |
|----------------|---|
| NADP= | Nikotinamid adenin dinukleotit fosfat |
| OH: | hidroksil |
| T4: | Tiroksin |
| T3: | Triiyodotronin |
| sT4: | serbest tiroksin |
| sT3: | serbest triiyodotronin |
| rT3: | Revers Triiyodotronin |
| Se-cys: | selenosistein |
| Tg: | Tiroglobulin |
| TSH: | Tiroid stimulan hormon |
| TPO: | Tiroid peroksidaz |
| TRAb: | TSH reseptör antikoru |
| TrxR: | Tiyoredoksinredüktaz |
| TrxR1: | Sitozolik enzim |
| TrxR2: | Mitokondrial enzim |
| TrxR3: | Testis spesifik enzim tiyoredoksin glutatyon redüktaz |
| MAD: | Malondialdehid |
| SOD: | Süperoksit dismutaz |
| RAI: | Radyoaktif iyot |
| Zn: | çinko |

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** GPx izoenzimlerinin lokalizasyon ve fonksiyonları. 18
- Tablo 2.** Farklı ülkelerden sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasındaki serum selenyum seviyelerinin karşılaştırılması 21
- Tablo 3.** Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet karşılaştırılması . 31



ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Selenyum metabolizması..... | 15 |
| Şekil 2. Selenyumun tiroid glandındaki etkisi. | 17 |
| Şekil 3: Selenoproteinler ve tiroid hormon sentezi..... | 26 |
| Şekil 4: Grupların bölgelere göre dağılımı | 32 |
| Şekil 5: Hashimoto tiroiditli olguların guatr durumu | 32 |
| Şekil 6: Serum selenyum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması | 33 |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, tiroid parankiminde lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Çocukluk çağında tiroid hastalıklarının ve iyot replasmanı yapılan bölgelerde kazanılmış hipotiroidinin en sık nedenidir. Duyarlı çocuklarda genetik, endojen ve çevresel faktörlerin tiroid spesifik otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

Tiroid hormon sentezi için tiroglobulindeki tirozil kalıntılarının iyodinasyonu gerekli olup, bu iyodinasyon tiroid peroksidaz tarafından katalizlenmektedir. Bu katalizlenme işlemi yüksek doz hidrojen peroksit konsantrasyonu gerektirmektedir. Tiroisitler için son derece toksik olan hidrojen peroksit, apikal membranda glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz ve katalaz enzim sistemleri ile degrade edilerek hasar engellenmektedir.

Selenyum optimal endokrin ve immün fonksiyonun sağlanması, inflamatuvar cevabın düzenlenmesi için esansiyel bir elementtir. Tanımlanmış selenoproteinlerden bazıları, glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz, iyodotironin deiyodinazlar olup; tiroid hormon sentezinde oksidatif hasarın önlenmesi için bu selenoproteinlere ihtiyaç vardır. Yeterli düzeyde selenyum alımı ile selenoproteinlerin maksimum aktivitesi sağlanmakta ve tiroisitler hidrojen peroksitin zararlı etkilerinden korunmaktadır. Diyetle selenyum yetersiz alımında ise tiroisitlerde apoptotik cevap artmaktadır. Yapılan çalışmalarda selenyum eksikliği olan bölgelerde otoimmün tiroidit insidansı daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmada, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde izlenen Hashimoto tiroiditli olguların, sağlıklı çocuklara göre selenyum düzeylerinin değerlendirilmesi ve Hashimoto tiroiditi etyopatogenezinde selenyumun etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit) çocukluk çağında tiroiditin en sık nedeni olup ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (1,2). Hashimoto tiroiditi çocuk ve ergenlerdeki guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebidir. Değişik derecelerde hücrel ve humoral immün yanıtın rol aldığı, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile belirgin; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanan organa özgül bir otoimmün hastalıktır (3-5). Kadın popülasyonunun yaklaşık %2’sini; erkek popülasyonunun yaklaşık %0.2 sini etkilemektedir (1). Çoğunlukla adolesan dönemde prezente olmakta, bir yaş altında ise nadiren görülmektedir (6). Ancak infantlarda da tanımlanmış vakalar mevcuttur (7).

Tiroidit intratiroidal lenfositik infiltrasyon olarak tanımlanır, follikuler hasar eşlik edebilir. Hashimoto tiroiditi (guatroz form) ve atrofik varyantı (nonguatroz form) persistan hipotiroidizm nedenidir. Her ikisi de dolaşan tiroid otoantikörleri, değişen derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterize olup birbirlerinden guatrın olup olmaması ile ayrılır (1). Gland lenfositlerle infiltre olmakta, tiroid dokusunda oluşan fibrozis normal tiroid dokusunun yerini alarak tiroid hormon yetersizliğine neden olmaktadır (8). Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid glandında yaygın lenfositik infiltrasyon bulunması ve tiroid otoantikörlerinin birinin veya her ikisinin pozitif olması patogeneizde otoimmünitenin olduğunun göstergeleridir (9).

Hashimoto tiroiditin patofizyolojisi multifaktöryel olup yaklaşık %70’i genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel etkenlerin tetikleme sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Çevresel risk faktörleri arasında viral infeksiyonlar, stres, oksidatif stres, iyot, ilaçlar, kimyasal ajanlar ve selenyum suçlanmaktadır (10).

Hastalar sıklıkla tiroid disfonksiyonu semptom ve bulguları olmadan guatr şikayeti ile başvurarak tanı alırlar. Ayrıca medikal kontroller, büyüme geriliği tetkikleri ve özellikle Down sendromu, Turner sendromu, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı takipleri esnasında da tanı alabilirler (11-13). Hashimoto tiroiditi, Addison

hastalığı, tip 1 diyabet, hipogonadizm, hipoparatiroidi, pernisiyoz anemi ile birlikte tip 2 otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak izlenebilir (14).

Hashimoto tiroiditi tanısı klinik ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanır. Tanı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Bunlar, diğer nedenler (guatr) ekarte edildikten sonra tiroid bezinin diffüz genişlemesi, anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği (anti TPO), anti-tiroglobulin antikor (anti Tg) pozitifliğidir. Klasik prezantasyon büyük tiroid bezi, anti TPO/anti Tg antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur. Ultrasonografi incelemesinde tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir. İyi sınırlı olmayan yalancı nodüller izlenebilir (14).

2.1.1. Patofizyoloji

Hashimoto tiroiditinde tirositleri çevreleyen interstisyum ve follikül hücrelerinde patolojik bulgular gözlenir(15). Patogenezin ilk basamağında tiroid antijeni için spesifik CD4 T lenfositlerin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Bu aktivasyon ile CD8 T hücreler ve otoreaktif B hücreler tiroid içine gelirler. Tiroid antikorlarının üç ana hedefi tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptörüdür (1). İnterstisyel lezyonlar özellikle lenfosit, dentritik ve az miktarda plazma hücrelerinden oluşan hematopoetik hücrelerin belirgin infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfositler zamanla gerçek lenfoid folliküllerine dönüşürler ve bu durumda tersiyer veya ektopik lenfoid follikül olarak adlandırılırlar. Bu folliküler lezyonlarda santralde B hücreleri, periferde T hücreleri bulunur ve germinal merkez berraktır. Lenfositler tirositlere oldukça yakındır ve bu lenfositlerin tirositlerin destrüksiyonunda rol aldığına inanılmaktadır. Nadiren de olsa lenfositler tirositlerin sitoplazmasına penetre olur ve bu duruma “emperipolesis” denilmektedir.

Tirositlerde görülen lezyonların yoğunluğu glandın farklı kısımlarında değişken olabilir. Bazı alanlarda tirositler hiperplastiktir ve minimal kolloid içeren küçük folliküllerle çevriliyken diğer alanlarda tirositlerin boyutunda artış görülür ve nükleusları hiperkromatiktir. Hematoksilen eozinle yoğun olarak pembe boyanan ve eozinofilik granüllerle dolu sitoplazmanın olduğu bu karakteristik görünümün olduğu hücreler “Hurthle” hücreleri olarak adlandırılır. Hashimoto tiroiditinin atrofik

varyantında interstisyumda yoğun bir fibröz doku görülür ve neredeyse tiroid folikülleri tamamen kaybolur (16).

İnflamasyon fizyolojik olarak doku hasarına karşı olarak kullanılan koruyucu bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon sırasında nötrofil, makrofaj ve mast hücrelerinden reaktif oksijen radikalleri, histamin, lökotrien gibi vazodilatatörler, kemokinler ve ekstraselüler matriksi düzenleyen proteazlar salgılanır (17).

2.1.2. Patogeneizde Rol Oynayan Faktörler

2.1.2.1. Cinsiyet

Hashimoto tiroiditi kadınlarda erkeklere göre 10 kat fazla görülmektedir (18). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte östrojen maruziyetinin etkili olduğu düşünülmektedir. On beş yaşından sonra menarş olan kadınlarda Hashimoto tiroiditi riski düşükken, 51 yaşından sonra menapoza giren kadınlarda ise risk daha yüksektir (19).

2.1.2.2. Genetik

Genetik yatkınlık patogeneizde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir. Yapılan epidemiyolojik, aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre otoimmün tiroid hastalıklarında genetiğin önemli olduğu anlaşılmıştır (20). Yapılan çalışmalara göre otoimmün tiroid hastalığında konkordans monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksektir. Bu konkordansın sadece %50 dolaylarında olması ise çevresel faktörler gibi diğer önemli etkenlerin de patogeneizde rol oynadığını göstermektedir (21-23). Patogeneizde en çok suçlanan genlerden biri major histokompatibilite kompleks (MHC) class II genidir. MHC class II normal bireylerde tiroid hücreleri üzerinde bulunmazken Hashimoto tiroiditinde tiroisitlerde bulunur. Hashimoto tiroiditinde ayrıca HLADR4, DR5, DQw3.1 ve DQA2 allellerinin kontrollere göre daha sık etkilendiği gösterilmiştir (24).

2.1.2.3. Stres

Stres hipotalamopituiter aksı aktive ederek immünsüpresör etki göstermektedir. İmmunsüpresör etki ile T süpresör hücrelerinde baskılanma olurken

B hücreleri aktive olur. Hashimoto tiroiditi ile stres arasındaki ilişki tam bilinmemekle birlikte, stresle ilişkili birçok otoimmün hastalık vardır (25).

2.1.2.4. Enfeksiyon

Otoimmün tiroid hastalığının patogeneğinde bazı enfeksiyöz ajanların rol aldığı ileri sürülmektedir. Yersinia enterokolitika, Koksaki b virus, retroviruslar ve Helikobakter pylori gibi enfeksiyöz ajanlarla ilişkilendirilmiştir (26-31). Enfeksiyonla otoimmün tiroid hastalığı arasındaki en güçlü ilişki Hepatit C virüsünde (HCV) bulunmuştur (32). HCV ile enfekte olan ancak interferon tedavisi almayan hastalarda tiroid otoantikorları ve/veya tiroid disfonksiyonunun kontrollerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (33). Enfeksiyöz ajanların otoimmün tiroidite neden olmasıyla ilgili 2 teori ileri sürülmektedir. Birincisi moleküler taklitçilik teorisidir. Viral proteinler ile tiroid proteinleri arasındaki benzerlikten dolayı oluşan çapraz immün reaksiyon otoimmün tiroidite neden olabilir (34). Diğer teoriye göre ise viral enfeksiyon dokularda lokal inflamasyona neden olarak sitokinlerin sentezlenmesine neden olur. Bunun sonucunda daha önceden periferik düzenleyici mekanizmalar tarafından baskılanan veya aktif olmayan otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu sonucu otoimmün tiroidit ortaya çıkar (35).

2.1.2.5. İyot

İyot tüketiminin artmasıyla Hashimoto tiroiditi gelişimi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Tavsiye edilen iyot dozu 150 µg/gün'dür. İyot replasmanı Tg antijenitesini artırmakta ve otoimmün tiroid hastalığına neden olmaktadır (10). İyot farklı mekanizmalarla otoimmün tiroid hastalığının patogeneğinde rol alır. Bunlardan birincisinde, Tg'in iyodinasyonu onun antijenitesini artırarak Tg'nin reaktif T hücreleri tarafından hedef hücre olarak tanınmasına neden olur. Bunu Tg üzerinde yeni epitoplara oluşturarak veya kriptomik epitoplara ortaya çıkmasına neden olarak sağlarlar (36). İkinci mekanizma ise yüksek oranda iyodine Tg, antijen "uptake"ini kolaylaştırarak antijen sunan hücrelerin sürece katılmasına neden olur. Diğer bir mekanizmaya göre ise antijen sunan hücrelerde bulunan MHC class II'deki peptitlerin iyodinasyonu T helper hücrelerin reseptörlerine bağlanmasını artırarak otoimmüniteye katkıda bulunur. Yüksek oranda iyodine peptitlerin antijenik özellik

göstermesinden dolayı B hücreleri de patogeneizde rol alırlar. Bunun sonucunda yüksek oranda iyodinize olan Tg'e antikorların daha güçlü şekilde bağlanmasına neden olur (37). İyot replasmanı sonucunda tiroid peroksidaz (TPO) ile Tg antikorlarında ve lenfositik infiltrasyonda artış olur (38).

2.1.2.6. Selenyum

Selenyum vücudumuzda bir çok enzimin kofaktorudur ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen esansiyel bir elementtir. Selenyum, insanlarda organizmayı oksidatif hasarlardan koruyan glutatyon peroksidazların, iyodotironin deiyodinazların, tiyoredoksin reduktazın ve selenoprotein P' nin de dahil olduğu pek çok metabolizmada rol oynamaktadır. İlerde daha ayrıntılı değinileceği üzere selenyum antioksidan fonksiyonuyla tiroid dokusunu korumaktadır (39).

2.1.2.7. İlaçlar

Amiodaron yüksek oranda iyot içeren ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilen bir ilaçtır. Amiodaron kullanan hastaların %15'inde tiroid disfonksiyonu görülür. Bu iyot fazlalığına bağlı veya otoimmün kaynaklı olabilir. Bu ilacın kullanımı otoimmün tiroiditi olanlarda hastalığın alevlenmesine neden olur (40). Amiodaron iyot içeriğinden bağımsız bir şekilde direk sitotoksositeye neden olarak tiroid hücrelerinde apoptoz oluşturarak da tiroid disfonksiyonuna neden olabilir (41).

2.1.2.8. Kimyasal maddeler

Poliklorinad bifenile uzun süre maruz kalan toplumlarda anti TPO değerleri yüksek bulunmuştur. Bunun etkene maruziyet sonrası oluşan immün düzenleyici etkiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografide hipoekojenite, otoantikor düzeyleri ve TSH artışı poliklorinad bifenil düzeyiyle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (42). Kurşun, kadmiyum gibi metaller ve benzen, dioksan gibi çözücüler de otoimmün tiroid hastalığında suçlanan faktörler arasında bulunmaktadır (10).

2.2. Oksidatif Stres ve Selenyum

2.2.1. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Radikalleri

Dış orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya moleküller serbest radikal olarak adlandırılır. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında olduğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapıda olup tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilmektedir (43). Serbest radikallerin organizmaya zarar vermeden etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Selenyum, süperoksit dismutaz ve katalazın antioksidan etkileri vardır.

Ancak bazen hücrel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen radikalleri oluşabilir veya antioksidan sistemde yetersizlik olabilir. Organizmada hücrel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen radikalleri meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır.

Serbest radikaller başlıca oksijenden türemekte, çeşitli reaksiyonlarla su haline dönüşmektedir. Ancak oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve bunun sonucunda süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (44).

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar (45). Reaktif oksijen radikalleri savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştuğları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Reaktif oksijen radikalleri hücrelerin, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır (46).

2.2.1.1. Süperoksit radikali (O_2^-)

Oksijenin tek elektronla indirgenmesiyle süperoksit radikali oluşur (ff). Dış orbitalinde eşlenmiş iki elektron bulunduran moleküler oksijen iki elektron aldığı zaman ise süperoksit anyonu oluşmaktadır. Süperoksit radikalının bir oksitleyici gibi

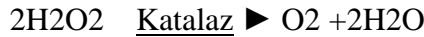
davranıp bir elektron daha alması ile peroksi radikali ($2O_2^{\cdot}$) oluşur. Peroksi radikali ortamdan iki proton alarak hidrojen peroksidi oluşturabilir. Süperoksit radikali bir indirgeyici ajan gibi davranarak aldığı elektronu bir başka elektron alıcısına verebilir ya da iki süperoksit radikali birbiri ile etkileşerek hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşabilir (47).



Bu reaksiyonlar enzimatik ya da spontan olarak meydana gelebilir ve dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır. Bütün bu radikaller iskemi ve reperfüzyondan sonra ortaya çıkan toksik metabolitlerdir. Süperoksit dismutaz (SOD) ise süperoksit radikallerinin ve oluşan diğer radikallerin oluşumunu önlemektedir (48).

2.2.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

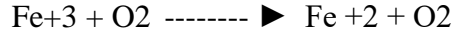
Süperoksit radikallerinin spontan dismutasyonu veya SOD'un katalizlediği reaksiyonla oluşmaktadır. Glukoz oksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla, oksijenin doğrudan redüksiyonu sonucu da meydana gelebilir. H_2O_2 'nin parçalanması iki reaksiyonla olmaktadır. Birinci reaksiyon düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında da etkisini gösteren GPx'in katıldığı reaksiyon olup redükte glutatyon, okside glutatyonla dönüşmektedir. İkinci reaksiyon ise, yüksek H_2O_2 konsantrasyonlarında daha fazla etkili olan katalaz yardımıyla gerçekleşmektedir (49).



2.2.1.3. Hidroksil Radikali (OH^{\cdot})

Eğer hidrojen peroksit indirgenmeye devam ederse, çok reaktif ve toksik olan hidroksil radikaline (OH^{\cdot}) dönüşür. Hidroksil radikalini yeterince etkileyebilen fazla enzim sistemi yoktur. H_2O_2 ve geçiş metalleri inaktif bölgelere taşınarak hücreler tarafından hidroksil radikalinin oluşumu engellenmeye çalışılmaktadır.

H₂O₂'nin demir (Fe +2) veya bakır (Cu +2) iyonları ile reaksiyonu sonucu da reaktif hidroksil radikali oluşabilir.



Fagositoz ve bazı enzimatik reaksiyonlar için hidroksil radikali gereklidir. Ekzojen antioksidanlardan dimetil sülfoksit (DMSO), mannitol ve desferoksaminin hidroksil radikaline direk etkimektedir (50).

Normal metabolik işleyiş sırasında oksidoredüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin üretilmesi kaçınılmazdır. Antioksidan mekanizmalarla serbest oksijen radikalleri arasındaki dengenin bozulduğu durumlarda hücre hasarı ortaya çıkmaktadır (kf,kg).

2.2.2. Serbest Radikallerin Ve Metabolitlerinin Rolü

Serbest radikaller ve toksik metabolitler insan vücudunda birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol oynamaktadır (51).

2.2.2.1. Fizyolojik Olaylar

Mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, adenzin nükleotid trifosfat oluşumu için hidrokarbonların oksidatif yıkımı, ovulasyonun gerçekleşmesi ve bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu serbest radikallerin rol aldığı fizyolojik olaylardır (52).

2.2.2.2. Fizyopatolojik Olaylar

İskemi-reperfüzyon hasarında (iskemik pankreatit, iskemik hepatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemik-reperfüzyon, santral sinir sisteminin iskemik hasarı, myokard infarktüsü), bleomisin, streptozotosin, adriamisin gibi ilaçların farmakokinetik süreçlerinde, toksik bazı kimyasal ajanların karaciğer parankimi üzerine olan etkilerinde, hiperbarik oksijene maruz kalınan durumlarda (hiperbarik

oksijen toksisitesi), akut túbüler nekrozda, transplante organ veya deri fleplerinin reddinde, bazı enflamatuvar hastalıklarda, yaşlanma, hipovolemik çok, diabetes mellitus, ateroskleroz gibi birçok olayda serbest oksijen radikalleri rol almaktadır (52).

2.2.3. Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri hücrenin lipid, protein, karbonhidrat ve DNA gibi komponentlerini etkiler ancak bunlardan en hassas olanı lipidlerdir ve lipid peroksidasyonunu uyarırlar. Lipid peroksidasyonu reaktif oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlar ve böylece yağ asidi zinciri bir radikal niteliği kazanır. Bu lipid radikali dayanıksız bir bileşik olup bir dizi değişikliğe uğrar. Bu zincirleme ve dönüşümsüz reaksiyonlar sonucunda hücre membranlarında olan lipid peroksidasyonuna bağlı transport sistemi etkilenir, hücre içi ve hücre dışı iyon dengeleri bozulur. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur, hücre hasarı gerçekleşir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan aldehitler de sitotoksik etkilere sahiptir (53). Lipid peroksitleri, hidroperoksitleri membran yapısına doğrudan, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek dolaylı olarak zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına neden olur (54).

Birçok hastalığın etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucu doku ve organlarda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır (55).

2.2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Selenyum, süperoksit dismutaz ve katalazın antioksidan etkileri vardır.

Metabolik fonksiyonlar sırasında serbest radikal üreten kimyasal bileşiklere prooksidan adı verilir. Antioksidanlarla prooksidanlar arasında denge vardır. Ancak iskemi veya travma gibi patolojik durumlarda serbest radikal üretiminin artması sonucu antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır (56,57).

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterir (58).

a-Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi.

b-Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.

c-Tamir Edici Etki: Okside proteinlerin proteolitik enzimler, membran lipidlerinin ise lipazlar, açıl transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılmasıdır.

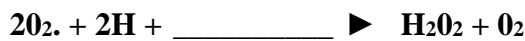
d-Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar.

2.2.4.1. Enzimatik Defans Mekanizmaları

a. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Bu sistem moleküler oksijenin %95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler (59).

b. Süperoksit Dismutaz: Süperoksit dismutaz süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. Süperoksitin hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize eder. Enzimin fizyolojik fonksiyonu, normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda üretimi olan süperoksitin zararlı etkilerine karşı süperoksit düzeyini azaltarak hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerinden korumaktır. Böylece peroksidasyonunu inhibe eder (60).

SOD



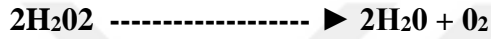
SOD enzimi üç izoformu olan bir metaloenzimdir. SOD₁ ya da CuZn-SOD tanımlanan ilk enzimdir, sitoplazmada bulunur ve Cu ve Zn içeren molekül ağırlığı

3200 dalton olan homodimerdir. Tüm memeli hücrelerinin sitoplazmasında yaygın olarak bulunur. SOD₂ ya da Mn-SOD Mn içeren tetramerdir, mitokondride bulunur. SOD₃ ya da EC-SOD en son tanımlanan SOD'dır. Cu ve Zn içeren tetramerdir ve hücre dışı alanda bulunur (61).

c. Katalaz:

Katalaz peroksizom veya mikroperoksizomlarda bulunan ve H₂O₂'yi suya ve oksijene parçalayan bir antioksidan enzimdir.

Katalaz

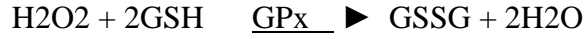


Kanda, kemik iliğinde müköz membranda bulunur ve yapısında dört hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Birbirine benzer 4 alt birimden oluşur (62). Katalaz canlı organizmada en yaygın bulunan ve en yüksek turnover oranına sahip enzimlerden biridir. Eritrositler ve karaciğer, katalazın en yüksek aktiviteye sahip olduğu dokulardır (63).

Bu reaksiyon hidrojen peroksit miktarının yüksek olduğu durumlarda gerçekleşir. H₂O₂'nin düşük seviyelerinde peroksidazlar tarafından alkol ve suya çevirirler (64).

d. Glutasyon peroksidaz(GPx):

GPx, H₂O₂'nin indirgenmesinden sorumludur. H₂O₂'yi detoksifiye eder ve lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir (51). Elektronlarını glutatyondan sağlar ve antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar. Glutasyon; glisin, sistein ve glutamattan oluşan bir tripeptittir. Glutasyon peroksidaz enzimi glutasyonun yükseltgenmesinde, glutasyon redüktaz enzimi ise indirgenmesinde görev alır (65). GPx, hidrojenperoksitleri, glutasyonun iki molekülünü glutasyon disülfite oksitleyerek indirger. Glutasyon disülfitse glutasyon redüktaz(GSH-Rd) enzimi ile tekrar glutatyona dönüştürülür.



Son elektron vericisi olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), eritrositlerde glukozun heksoz monofosfat şantında deoksidasyonu ile üretilmektedir. Bu metabolik yoldaki enzim eksikliği (glukoz - 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi) NADPH üretimini ve dolayısıyla antioksidan koruyucu sistem aktivitesini azaltır (47).

Serbest radikal üretimindeki artış glutasyon konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Bu azalma GSH-Rd aktivitesi ile NADPH temini arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun yanında GPx'in devamlı oluşan H₂O₂'yi ortadan kaldırma çabası da glutatyonda azalma ile sonuçlanır. İskemik dokudan glutasyon sızıntısı ve artmış metabolik kullanımı nedeniyle de, iskemide doku glutasyon düzeyi azalır (57).

2.2.4.2. Enzimatik Olmayan Defans Mekanizmaları

Serbest radikallere karşı endojen nonenzimatik antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları alfa tokoferol (Vitamin E), beta karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve selenyum ile yürütülen mekanizmalardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen metabolitleri ile direkt reaksiyona girerek daha kararlı bileşikler oluştururlar. Transferin ve ferritin, demiri bağlayarak sekonder toksik ürünlerin salınımını engeller (66).

2.2.5. Selenyum

Selenyum vücutta bulunan ve antioksidan özelliği olan esansiyel bir eser elementtir ve insan sağlığı üzerine olan etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir(15). Canlı organizmanın tüm sağlıklı dokularında bulunan, konsantrasyonu değişik canlı türlerinde oldukça sabit olan, eksikliğinde türe göre farklılık göstermeksizin aynı anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkan, eksikliğin giderilmesi ile bu bozuklukları düzelen element esansiyel olarak adlandırılır. Günlük

gereksinimi 1 miligramın altında olan elementlere mikro element veya eser element denir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış mikro elementler demir, iyot, selenyum, bakır, manganez, çinko, kobalt, molibden, krom, kalay, vanadyum, flor, silikon, nikel, arsenik ve kadmiyumdur (67).

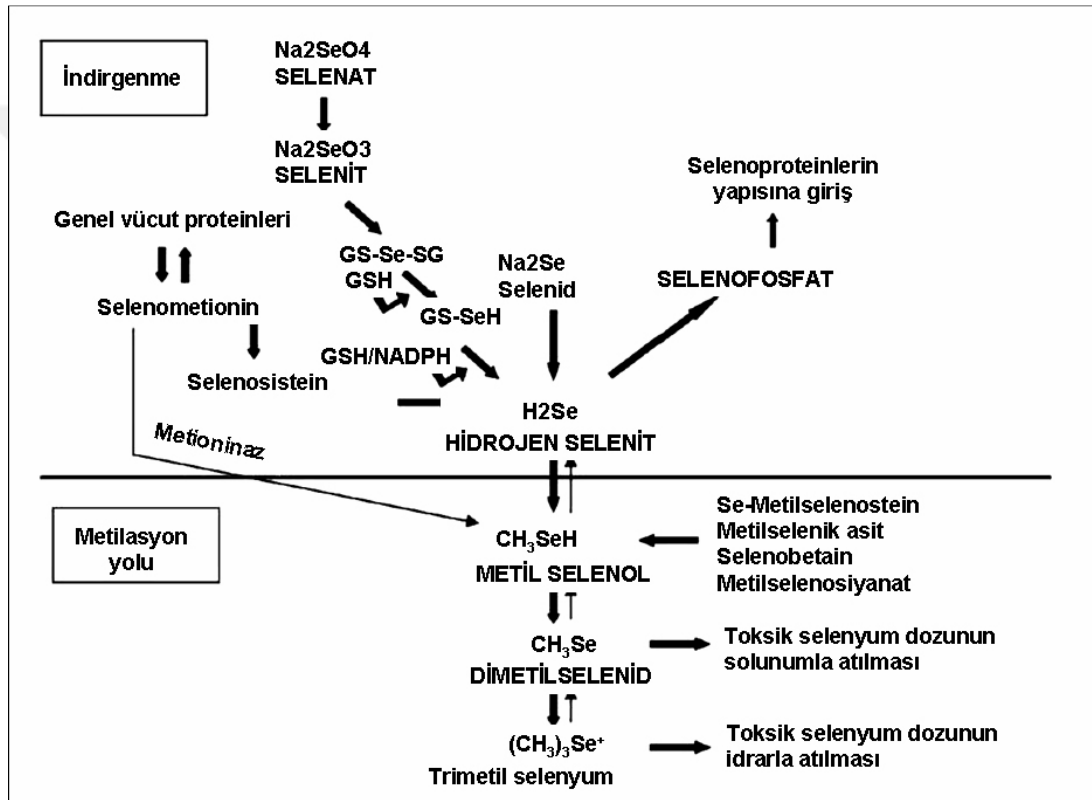
Selenyum adı, eski Yunanda ay tanrıçası Selene' den gelmektedir (68). 1800' lerin başında modern kimyanın kurucularından olarak nitelendirilen İsveçli Jons Jakob Berzelius tarafından ilk kez keşfedilmiştir (69). Selenyum ilk kez 1957 yılında esansiyel bir eser element olarak tanımlanmış, vitamin E eksikliğinden kaynaklanan karaciğer nekrozlu vakalarda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise selenyumun, vitamin E için koruyucu bir faktörden çok esansiyel özellik taşıdığı görülmüştür (70). Rostruck ve ark.(70) 1973 yılından sonra selenyumun detoksifikan bir enzim olan GPx' deki rolünü keşfetmişlerdir.

Selenyum biyolojik etkilerini, yapısında başlıca selenosistein aminoasidi bulunan selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Bazı enzimlerin yapısında yer alan selenosistein, aslında sistein aminoasidinde bulunan sülfür atomlarından birinin yerine selenyum atomu geçmesiyle ortaya çıkmaktadır. Selenosisteinler, biyolojik pH' da anyonik halde bulunur ve bu sayede elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlarlar (71). Endojen olarak inorganik selenyumdan Se-cys sentezlenebilmektedir. Bazı selenoproteinlerin enzimatik fonksiyonları vardır. Bu enzimler selenyuma bağımlı olup aktif bölgelerinde Se-cys taşımaktadırlar. Selenyum burada redoks merkezi gibi görev yapar ve GPx ailesi tarafından serbest radikallerin redüksiyonu, lipid ve fosfolipid hidroperoksidlerinin su ve alkol gibi zararsız maddelere dönüşümünü sağlar. Böylece membran bütünlüğünün devamlılığını sağlar, prostasiklin üretimini düzenler, aterosklerozis ve kanser gibi pek çok hastalığa sebep olabilecek lipid, lipoprotein ve DNA üzerine olan oksidatif hasarı önler (72-74,75-76). Selenyum eksikliğinin aslen selenoproteinlerin oluşmasında aksama sonucu klinik bulgulara neden olduğu düşünülmektedir.

2.2.6. Selenyum Metabolizması ve Etkileri

Selenyum yiyeceklerde başlıca selenometionin, selenosistein ve S-metilselenosistein şeklinde organik formda bulunur (77). Se-cys ise yirmi birinci amino asit olarak adlandırılır ve selenyumun bir çok biyolojik fonksiyonunu yerine

getiren selenoproteinlerin aktif bölgesinde yer alır. Selenyumun inorganik şekilleri ise selenit ve selenattır (78,72). İnorganik formlar glutasyon ile indirgenir. Selenyumun indirgenmesi ve metilasyon yolları arasında ara bileşik olarak oluşan H_2Se ; selenoprotein P, Glutasyon peroksidaz (GPx), tiyoredoksinredüktaz (TrxR) ve deiyodinaz (DIO) gibi selenoproteinlerin yapısına girer veya thiol S-metil transferazın enzimatik etkisiyle selenyumun mono, di ve trimetile formlarına dönüştürülür (79). (Şekil 1).

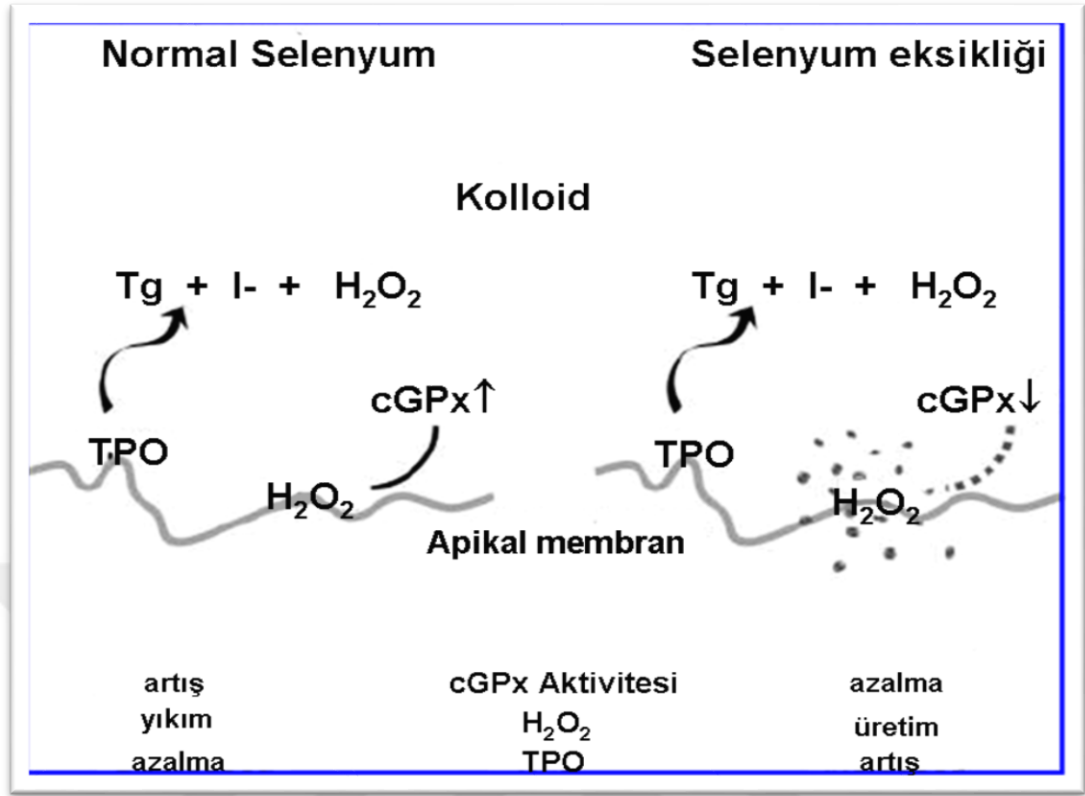


Şekil 1. Selenyum metabolizması

Diyette en fazla bulunan selenyum türü selenometionindir. Hücreler protein sentezi sırasında metionin ve selenometionini ayırt edemezler, bundan dolayı bu doğal seleno aminoasitler albumin gibi genel vücut proteinlerinin de yapısına girerler. Bu durum selenyumun bu formunun fazla bulunduğu diyetlerde proteinlerin yapısında doza bağlı artışın görülmesini açıklamaktadır ancak selenyumun diğer formlarının fazla verilmesiyle dokularda selenyum artışı görülmemektedir (77).

Transsülfirasyon yoluyla selenosisteine dönüştürülmesi selenometioninin bir diğer kullanım şekli olup bu yolla H₂Se'ye dönüştürülür ve selenosisteinin uğramış olduğu metabolik yollara girer (80). Selenosistein selenoproteinlerin sentezi için gereklidir ve proteinlere selenosisteinin girmesi mRNA'daki UGA kodonu ile düzenlenir (81). Selenyum antioksidan etkisini selenoproteinlerden olan glutatyon peroksidaz aracılığı ile yaparken, nükleer etkilerini ise selenoprotein TrxR aracılığıyla yapar (82). Selenyum selenoprotein olarak en az 25 proteinin yapısına girer. Selenyumun tiroid fizyolojisinde önemli rolü mevcut olup bazı selenoproteinler fonksiyonel olarak tiroisitlerde bulunur. Bunlar arasında sitoplazmik glutatyon peroksidaz (cGPx), plazma glutatyon peroksidaz (pGPx), fosfolipid glutatyon peroksidaz (fosfolipid GPx), deiyodinaz tip 1(D1), TrxR ve selenoprotein P bulunmaktadır. Selenoproteinlerin çoğunun fonksiyonu halen bilinmemektedir. TrxR, GPx ve DIO gibi bazı selenoproteinlerin fonksiyonu daha iyi anlaşılmıştır. Tiroid glandı, tiroid hormonu sentezlenirken ortaya çıkan ve reaktif oksijen radikallerinden biri olan hidrojen peroksitten (H₂O₂) GPx tarafından korunur (83).

Tiroid hormonu sentezi için tiroglobulindeki tirozil kalıntılarının iyodinasyonu gerekli olup, bu iyodinasyon tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenmektedir. Bu katalizlenme işlemi yüksek doz H₂O₂ konsantrasyonu gerektirmektedir. Tiroisitler için son derece toksik olan H₂O₂ apikal membranda GPx, TrxR ve katalaz enzimleri ile degrade edilerek hasar engellenmektedir. Diyetle günlük 55-75 µg selenyum alımı ile başta GPx olmak üzere selenoproteinlerin aktiviteleri maksimize olmaktadır. Ancak selenyum alım eksikliğinde başta GPx olmak üzere selenoproteinlerin aktivitelerinde azalma ve bunun sonucunda da H₂O₂ ve TPO düzeyinde artış görülür (84,85,86) (Şekil 2).



Şekil 2. Selenyumun tiroid glandındaki etkisi.

Substrat olarak genellikle glutatyon kullanılır ve plazmada konsantrasyonu düşüktür. Hücresel oksidatif stres arttığında plazmaya okside glutatyon olarak geçebilir. Plazmada bulunan glutatyon redüktaz ve GPx redoks (oksidasyon-redüksiyon) dengesini düzenler. Bunun sonucunda indirgenmiş glutatyon hücreye geri dönebilir veya plazma GPx için substrat olarak kullanılabilir. Bu nedenle selenyum eksraselüler alanda, hücre sitoplazmasında ve hücre membranında selenoenzim olarak bulunduğu antioksidan olarak etki gösterebilir (87). Bilinen 7 GPx izoenzimi vardır ve bu enzimlerin fonksiyonu ve lokalizasyonları farklıdır (Tablo 1) (88).

Tablo 1. GPx izoenzimlerinin lokalizasyon ve fonksiyonları.

| Glutasyon peroksidaz izoenzimleri | Lokalizasyon | Fonksiyon |
|--|---|---|
| GPx1 | Karaciğer, Eritrosit | Şiddetli oksidatif strese önemlidir, viral infeksiyon sürecinde rolü var. |
| GPx2 | Karaciğer, GİS | Oral alınan hidroperoksitlere karşı ilk savunma, apoptozis ve hücrel proliferasyonla ilişkili |
| GPx3 | Plazma, barsak, süt, adrenal, pulmoner lavaj sıvısı, proksimal renal tübül, sperm | Oksidatif stres ve malignensi ile ilişkili fonksiyonlarda. Hipoksiye bağlı oluşan hasarda |
| GPx4 | Sitoplazma, nükleus ve mitokondria, testis, akciğer, kalp, serebellum | Biyomembranların korunmasında antioksidatif etki. |
| GPx5 | Epididim | Sperm fonksiyonlarında etkili |
| GPx6 | Bowman dokusu, olfaktör epitelyum, embriyonik doku | Koku alma. |
| GPx7 | Meme dokusu | Oksidatif stres ve meme kanseri ilişkisinde rol alır |

TrxR ve NADPH'nın birlikte oluşturduğu tioredoksin sistemi yaşayan tüm organizmalardaki majör hücrel redoks sistemidir. 3 adet TrxR selenoenzim tanımlanmıştır: sitozolik enzim (TrxR1), mitokondrial enzim (TrxR2) ve testis spesifik enzim tioredoksin glutasyon redüktaz (TrxR3). Bu sistem embriyo gelişimi için oldukça önemli olup bu sistemde bozukluk olduğunda embriyoların kısa sürede öldüğü görülmüştür (89).

Selenyum içeren 3 farklı iyodotronin deiyodinaz mevcuttur ve tiroksinin (T4) aktivasyon (DIO1 ve DIO2) ve inaktivasyonunda (DIO1 ve DIO3) rol alırlar. Bu enzimlerin etkisiyle T4 daha aktif olan triiyodotronin (T3)'e aktive olurken aynı zamanda inaktif form olan rT3'e dönüştürülür ve bu reaksiyonlar sırasında bir iyot uzaklaştırılır (89).

Deiyodinazlar insanda farklı lokalizasyon ve fonksiyonlarda bulunur. DIO1 çoğunlukla karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde; DIO2 tiroid, santral sinir sistemi, hipofiz ve iskelet kasında; DIO3 ise gebe uterusu, plasenta, embriyonik karaciğer, embriyonik ve neonatal beyin ve neonatal ciltte bulunur (90). Selenosistein deiyodinazların katalitik aktivitesi için kesinlikle gereklidir. Selenyum düzeyi deiyodinazların sentezlenmesi üzerine direk etki göstermektedir (91).

2.2.7. Selenyum Kaynağı

Selenyumun esas kaynağı toprak olup yiyecekler ile vücuda alınır. Selenyum miktarının toprakta farklılık göstermesi nedeni ile yiyeceklerdeki selenyum düzeyleri de değişmektedir. Ancak selenyum mobilizasyonu toprağın pH değeri, demir, alüminyum içeriğinden etkilendiği için bitkilerdeki selenyum düzeyi toprağın selenyum düzeyini doğrudan yansıtmaz. Asit pH'da kile sıkıca yapışarak selenit haline geçerken alkali pH'larda inorganik selanat şekline dönüşür. Selenyumun selenit formunun biyoyararlanımı daha güçtür (92,93).

Toprağın alüminyum veya demirden zengin olduğu bölgelerde, volkanik bölgelerde selenyum düzeyi düşüktür. Dünyanın birçok bölgesinde özellikle Danimarka, Finlandiya'nın doğu kesimleri ve Çin' de topraktaki selenyum düzeyi oldukça düşük olup düzeyi 0.5 ppm'in altındadır. Topraktaki selenyum düzeyi 5 ppm' den yüksek olan bölgeler ise Amerika Birleşik Devletleri, İrlanda, Kolombiya, İsrail gibi ülkelerdir. Çin'de ise bazı bölgelerde topraktaki selenyum düzeyi çok düşük, bazı bölgelerde de toksisiteye yol açacak kadar yüksek saptanmıştır. Buna bağlı olarak Çin'deki günlük selenyum alımı 7-38000 µg/gün gibi geniş bir aralıkta olurken, ABD'de 50-200 µg/gün gibi normal sınırlar arasındadır (70). Amerika Birleşik Devletleri'nde GPx aktivitesinin plato düzeyi için günlük selenyum ihtiyacı her iki cins için 55 µg/gün; İngiltere'de ise erkeklerde 75 µg/gün, kadınlarda 60 µg/gün olarak belirlenmiştir. Ancak maksimum GPx aktivitesi için selenyumun 2/3'ü yeterli olduğu için bu değerler erkekler için 40 µg/gün, kadınlar için 30 µg/gün olarak değiştirilmiştir (78). Yetişkin bireyler için selenyumun 55 µg/ gün alınması eksikliği önlemek için yeterlidir ancak alınan miktar 11 µg/gün'den az olursa eksiklik ortaya çıkabilir (94).

Selenyumun en önemli besinsel kaynağı et ve tahıllardır. Normal selenyum içeren besinler ile beslenen hayvanların etleri 0.3-0.4 mg/kg selenyum içerirken, selenyumun depolandığı karaciğer dört kat, böbrek ise 10 -16 kat fazla selenyum içermektedir (95). Kabuklu deniz ürünleri ve balık da önemli selenyum kaynaklarıdır. Selenyumun %50'si etlerden, %20'si tahıllardan, %20'si yumurta, %10'u süt ve %5'i sebze ve meyvelerden karşılanmaktadır (70).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ilk 3 aya kadar selenyumun %89-98'inin anne sütünden karşılandığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmaya göre altıncı ayda total alınan selenyumun %35'i anne sütünden , %34'ü tahıllardan karşılanmaktadır (96).

2.2.8. Selenyum Düzeyi

Nutrisyonel selenyum durumunu gösteren en güvenilir belirleyiciler doku selenyum düzeyi ve GPx aktivitesidir. Selenyum alımı yetersiz olduğunda her iki parametre de doğrudan etkilenmektedir. Pek çok dokuda selenyum düzeyi tespit edilebilir. Hem saç hem de tırnak vücudun daha önceki dönemlerdeki selenyum düzeyleri hakkında fikir verse de pratikte selenyum düzeyine plazmadan bakılmaktadır (70). Plazma düzeyi selenyum alımı ile ilgili değişikliklere çabuk yanıt verir ve bireyin selenyum durumunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (97). Selenyum alımı düşükse serum ya da plazma selenyum düzeyi ile eritrosit GPx aktivitesi etkilenmektedir (93).

Plazma selenyum düzeyi diyetle alınan selenyumun en temel göstergesi olmakla birlikte cinsiyet, yaş, sigara ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Plazma selenyum düzeyi sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda 50-150 µg/l aralığında değişmektedir (70, 98).

Bazı bölgelerde topraktaki selenyum eksikliği, günlük diyetteki selenyum miktarının azalmasına ve selenyum eksikliği oluşmasına neden olabilir (99). Tablo 2'de farklı ülkelerde sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasında serum selenyum seviyeleri arasındaki fark gösterilmiştir (100).

Tablo 2. Farklı ülkelerden sağlıklı çocuklar ve yetişkinler arasındaki serum selenyum seviyelerinin karşılaştırılması

Ortalama serum selenyum seviyeleri ($\mu\text{g/l}$)

| Ülke | <15 yaş | Yetişkin |
|-------------|-------------------|-----------------|
| Finlandiya | 58.5 | 41.7 |
| Almanya | 65.5 | 81.1 |
| İngiltere | 74.2 | 115.7 |
| İran | 84.3 | 100.3 |
| Japonya | 84.5 | 97.6 |
| Amerika | 106 | 110.2 |
| Kanada | 126 | 158.3 |

Yapılan başka bir çalışmada ise 1-18 yaş arasındaki 1010 çocuğun serum selenyum düzeyleri çalışılmış ve yaş gruplarına göre selenyum düzeylerinde farklılıklar olduğunu gösterilmiştir. Selenyum düzeyi 1 aylık bebekte $50.53 \mu\text{g/L}$, 4 aylık çocuklarda $35 \mu\text{g/L}$, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise $71.06 \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. 5 yaşından sonra ise serum selenyum düzeyi biraz daha artarak plato düzeyine ulaşır($78.30 \mu\text{g/L}$). 1 yaşın altındaki çocuklarda serum selenyum düzeyleri diyetteki farklılıklardan dolayı büyük çocuklara göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (101).

2.2.9. Selenyum Eksikliğine Bağlı Görülen Hastalıklar

Topraktaki selenyum eksikliğinin hayvanlarda üreme sorunları, büyüme geriliği gibi birçok hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (93,102). Selenyum eksikliği nedeniyle insanlarda tanımlanan ilk hastalık endemik bir kardiyomyopati nedeni olan Keshan hastalığıdır. Bu hastalık, Çin'de selenyum düzeyinin çok düşük olduğu Keshan bölgesinde görülmekte olup, bölgede yaşayan 10 yaş altı çocuklar Keshan hastalığı için risk altındadır (97,103).

Keshan hastalığında sorunun sadece selenyumdan kaynaklanmadığı, hastalığın gelişmesinde başka faktörlerinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Selenyum eksikliğinin giderilmesi ile hastalığın düzelmediği gösterilmiştir. Bunun yanında her selenyum eksikliği olan bireyde de hastalık gelişmemektedir. Bu durum incelendiğinde hastalığın aynı zamanda mevsimsel ve yıllık dağılımının olduğu fark edilmiş, bunun enfeksiyon hastalığına da benzediğini düşünülmüştür. Keshan hastalığı olan bireylerin dokularında yapılan çalışmalarda, Cocksackie virusun da içinde bulunduğu bazı viruslar izole edilmiştir. Özellikle Cocksackie virus B3'ün kalp kasını enfekte ederek miyokardite neden olduğu görülmüştür (104-105).

Beck ve arkadaşları (106,107) tarafından selenyum eksikliğinde Cocksackie virus (CV) enfeksiyonlarının seyrini görmek ve Keshan hastalığının patogenezi açıklamak amacıyla fare modeli geliştirilmiştir. Dört hafta boyunca farelerden bir grup yeterli selenyum içeren diyetle, diğer grup ise selenyumdan fakir bir diyetle beslenmiştir. Sürecin sonunda farelerde CV'un avürulan suşu olan ve kalp kasında çoğalan ancak miyokardit yapmayan CVB3/0 inoküle edilmiştir. İnokulasyondan on gün sonra selenyum yetersiz diyetle beslenen grupta miyokardit gelişirken, selenyum yeterli diyetle beslenenlerde miyokardit gelişmediği görülmüştür. İmmün yanıtın değişip değişmediğini belirlemek üzere yapılan incelemelerde antijen ve mutajen yanıtları selenyum yetersiz olan grupta belirgin olarak düşük bulunmuştur. Virusun genomunda olabilecek değişiklikleri göstermek üzere her iki gruptan elde edilen virus genomları karşılaştırılmış ve 6 nükleotide değişiklik olduğu saptanmıştır. Böylece normalde avürulan olan CVB3/0 suşunun selenyum eksikliği olan farelerde, viral genomda ortaya çıkan mutasyonlardan dolayı virulan hale geldiği, bundan dolayı normal beslenen farelerde de virusun hastalık yaptığı anlaşılmıştır. Selenyum eksikliği olan farelerde GPx aktivitesinin diğer farelerin ancak beşte biri düzeyinde olduğu görülmüş ve enzim aktivitesindeki düşüklüğün antioksidan savunmayı azaltarak oksidatif strese neden olduğu ileri sürülmüştür. Selenyum eksikliği olan hayvanlardaki nükleotit değişikliğinin GPx aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (106).

Selenyum eksikliğinde görülen diğer bir hastalık ise endemik bir osteoartropati olan Kashin-Beck hastalığıdır. Kuzey Kore, Çin'in kuzeyi ve Sibirya'nın doğusunda görülmektedir. Epifiz ve eklem kıkırdakları ile büyüme

plaklarını etkilemekte ve fokal kondronekroza neden olmaktadır. Eklemlerde genişleme, deformite ve boy kısalığına; ciddi vakalarda ise cüceliğe neden olmaktadır (108).

Selenyumun kanser gelişimine karşı da koruyucu özelliği olduğu, kanser mortalitesi ile selenyum arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (78).

Selenyumun bazı virus enfeksiyonları ile ilişkisi gösterilmiştir. Baum ve ark. (109) HIV ile enfekte olan kişilerde selenyum düzeyi düşük olduğunda mortalitenin 20 kat arttığını ve Hepatit B virusunun selenyum eksikliğinde kronikleşme eğilimi gösterdiğini bildirmiştir. 2001 yılında yine Beck ve ark. (110) bu kez selenyum eksikliğinde influenza A virusunun sadece üst solunum yollarında lokalize kalmayıp akciğerlerde de inflamasyona neden olduğunu göstermiştir. Selenyum eksikliği olan farelerde akciğerlerdeki inflamasyonun ağır seyrettiği ve 21 gün devam ettiği, selenyum düzeyi normal olan farelerde ise akciğerlerdeki inflamasyonun kısa (6 gün) ve hafif seyrettiği gösterilmiştir. Bronko alveolar lavaj (BAL) sıvılarında CD8+ hücrelerinin selenyumu eksik olan farelerde belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bundan başka selenyumu eksik farelerin BAL sıvılarında Th2 sitokin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Selenyumu eksik farelerin IFN- γ , IL-2 düzeyleri düşerken IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 sitokin düzeyleri de artmıştır.

Vücuttaki selenyumun önemli bir yüzdesinin MSS tarafından kullanılması nedeniyle selenyum eksikliğinin MSS üzerindeki etkileri de araştırılmış ve düşük plazma selenyum konsantrasyonunun yaşlılarda belirgin olarak senilite ve hızlanmış kognitif çöküşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (111-114). Ayrıca selenyum eksikliğinde bazı nörotransmitter dönüşüm oranları düşmekte, selenyum desteği çocuklardaki dirençli epileptik nöbetleri azaltmaktadır. Ciddi nöromotor gerilik ve dirençli konvülsiyonları olan iki çocukta sistemik selenyum eksikliğinin bulunduğu ve selenyum tedavisi ile konvülsiyonların durdurulduğu gösterilmiştir. Bu vakalarda selenyumun kesilmesi ile konvülsiyonlar tekrar başlamış sadece selenyum desteği yapılarak durdurulabilmiştir (114). MSS' nin katalaz konusunda yetersiz olması nedeni ile, peroksidasyon ürünleri olan H₂O₂ ve primer peroksitlerin mutlaka antioksidan selenoenzimler ile uzaklaştırılması gerekmektedir (111). Selenyum,

antioksidan defans ve oksidatif durumu düzenleyen selenoproteinlerin ekspresyonu ile nöronlar için potent bir koruyuculuk sağlar.

Selenyumun duygudurum üzerine de yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Üç çalışmada düşük selenyum düzeyinin depresyon, anksiyete, konfüzyon ve öfke gibi duygudurum bozukluklarıyla ilişkisi gösterilmiştir (111,115,116). Selenyum eksikliğinin büyük oranda depresif duygulanıma ve mülakat sırasında daha fazla öfkelenime sebep olduğu gösterilmiştir. Artmış selenyum alımının veya yüklemesinin duygu durumu eleve edici etkisi görülmektedir (111). İngiltere de yapılan bir çalışmada diyetlerine 100 pg/gün selenyum eklenenlerde anksiyete, depresyon ve gerginlikte azalma gözlenmiştir (116).

Selenyumun GPx'in lipidler üzerine olan oksidatif hasarı azaltma ve platelet agregasyonunu azaltma yeteneği nedeni ile kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Glutasyon peroksidaz fosfolipitlerin hidroperoksitlerini lipoproteinlerle ilişkili kolesterol esterlerini azaltır ve bu şekilde belki de okside LDL'lerin arter duvarına akımını azaltır. Glutasyon peroksidaz lipooksijenaz ve siklooksijenaz yollarında üretilen hidroksiperoksidazın yıkımı için gereklidir. Selenyum eksikliğinde hidroksiperoksitlerin birikimi vazodilatasyonu sağlayan prostasiklin sentezi için gerekli olan endotelial enzimi inhibe eder, diğer yandan da tromboksan sentezini artırarak vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna neden olur. Koroner arter hastalarında platelet agregasyonlarının selenyum seviyesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (76).

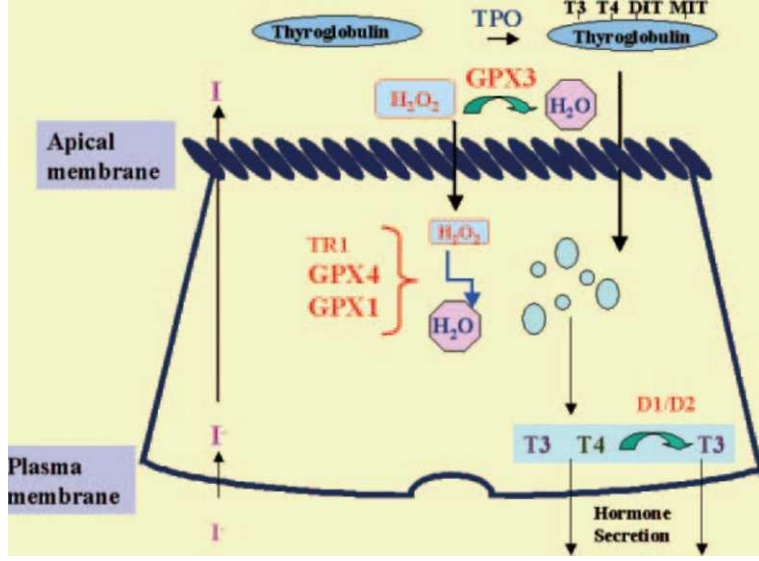
Selenyum kanser ilişkisi de pek çok kez araştırılmıştır. Schrauzer ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada, 27 ülkede diyetle günlük selenyum alımı ile kanser mortalitesi arasındaki ters orantı olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, selenyum ile kanser mortalitesi oranları karşılaştırılmış ve düşük selenyum seviyeleri risk olarak değerlendirilmiştir (118). Yine bir başka çalışmada selenyum alan grupta %50 oranında total kanser mortalite azalması ve %37 daha az total kanser insidansı tespit edilmiş, ayrıca %63 daha az prostat kanseri, %58 daha az kolon kanseri ve %46 daha az akciğer kanseri oranı görülmüştür (119).

Ayrıca yapılan bir araştırmada intrinsik astımlı hastalarda 100 pg/gün sodyum selenit verilmesi ile hastalarda klinik düzelme gözlenmiştir (120). 2005 yılında

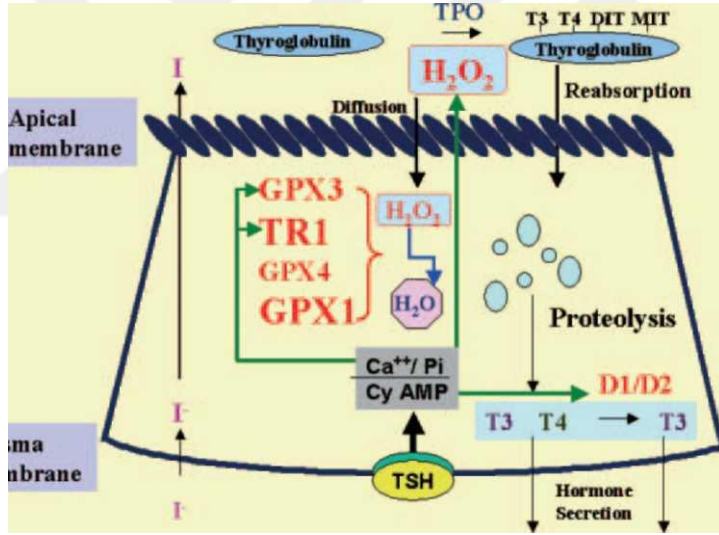
Türkiye’de yapılan bir çalışmada hisiltılı çocuklarda serum selenyum düzeyleri sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (121).

2.2.9. Selenyum Ve Otoimmün Tiroid Hastalığı

Hashimoto tiroiditinin patofizyolojisi multifaktöryel olup yaklaşık %70’i genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel etkenlerin tetikleme sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Çevresel nedenler arasında bulunan selenyum eksikliğinin Hashimoto etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünölmektedir (122). Tiroid hücreleri oksidatif reaksiyon sonrası ortaya çıkan elektronları almak için fizyolojik olarak hücre yüzeyinde NADPH-sitokrom c redüktazın rol aldığı reaksiyonlar sonucunda fazla miktarda H₂O₂ üretir. H₂O₂ üretimi tiroid hormon sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır ve TSH ile düzenlenir (123). H₂O₂ tiroid peroksidaz aktivitesi ve tiroid hormon sentezi için gerekli bir substrattır (124). H₂O₂'nin sentezlenmesi tirozinin iyodinasyonunu ve iyodize tirozinin Tg'e bağlanmasını sağlar. Tg'nin invivo iyodinasyonu apikal plazma membranının eksternal yüzeyinde olur ve H₂O₂ kolayca apikal membranı geçer. Luminal alana ulaşan H₂O₂, Tg'nin iyodinasyonu için TPO ile reaksiyona girer. TPO'ın katalize ettiği reaksiyon sonucunda H₂O₂ varlığında iyodinasyon gerçekleşir. Bu reaksiyon GPx tarafından H₂O₂'nin indirgenmesiyle kontrol edilir. H₂O₂ artışı fazla olduğunda tiroid hücrelerine difüze olabilir ve hücre içinde peroksizomlarda bulunan GPx, TrxR ve katalazla hızlıca parçalanır (125). GPx düzeyindeki artış tiroid hormon sentezi için fizyolojik olarak gereklidir. Ancak aynı zamanda bir reaktif oksijen radikali olan H₂O₂'nin yapmış olduğu oksidatif hasarın azaltılmasını sağlar. Selenyum eksikliği olduğunda GPx aktivitesinde azalma ve bunun sonucunda da H₂O₂ ve TPO düzeyinde artış olur (şekil 3).



T3 T4 T3



T3 T4 T3

Şekil 3: Selenoproteinler ve tiroid hormon sentezi

Yapılan hayvan çalışmalarında selenyum eksikliğine bağlı oluşan GPx eksikliğinin tiroid hücrelerinde oksidatif hasara ve fibrozise neden olduğu ayrıca doku tamirini de azalttığı gösterilmiştir (126). Kanda selenyum düzeyinin düşük olmasının tiroid volümünü artırdığı, ultrasonografik hipoekojenik görüntüye neden olduğu gösterilmiş ve hipoekojenik görünümün lenfositik infiltrasyonun indirek bir

göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (127). Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalara selenyum verilmesiyle hem tiroid antikorları (128) hem de ultrasonografideki hipoekojenitenin düzeldiği gösterilmiştir (129).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniği'nde, 15.01.2013-15.03.2013 tarihleri arasında, Hashimoto tiroiditi nedeniyle takip edilen hastalarda serum selenyum düzeyini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmanın etik kurul onayı 15.01.2013 tarihinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

Çalışmamıza Hashimoto tiroiditi olan 50 olgu, kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran, Hashimoto tiroiditi ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyeti çalışma grubuna uygun 50 sağlıklı çocuk dahil edildi. Her iki gruptan da bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hashimoto tiroiditinin tanı kriterleri olarak aşağıdaki bulgulardan en az birisinin varlığı kullanıldı:

- 1- Anti TPO veya Anti Tg'nin en az birinin normal aralığın üzerinde olması (Anti TPO >35 IU/mL, Anti Tg >40 IU/mL).
- 2- Ultrasonografide tiroid volümünün artmış ve tiroid parankiminin heterojen yapıda olması
- 3- İlk iki kriterden herhangi biriyle birlikte hipotiroidi varlığı

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 18 yaş altında olması
- 2- Hashimoto tiroiditi tanı kriterlerine sahip olması
- 3- İyot eksikliğinin olmaması (İdrar iyot düzeyinin tedavi öncesi bakılan değerinin normal sınırlarda bulunması)
- 4- Çalışmaya katılmak için gönüllü onam alınması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- 18 yaş üstündeki olgular
- 2- Hashimoto tiroiditinin tanı kriterlerini taşımayan diğer tiroid bezi hastalıklarına sahip olgular

- 3- İyot eksikliği saptananlar
- 4- Karaciğer veya böbrek hastalığı, myopati, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar nedeniyle takipli olanlar
- 5- Selenyum içeren ilaç kullananlar.
- 6- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmayanlar

Kontrol grubu, özgeçmişinde tiroid hastalığı ve kronik hastalık öyküsü olmayan, büyüme ve nöromotor gelişimi normal olan, fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan, anti TPO ve anti Tg antikolları, TSH, serbest T4 ve idrar iyot düzeyi normal aralıkta olan hastalardan seçildi. Kontrol grubunun seçiminde yaş ve cinsiyetlerinin çalışma grubu ile benzer olmasına özen gösterildi.

Selenyum ölçümü

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 8’de sarı kapaklı vakumlu düz tüpe 2cc kadar alınıp 5 dakika santrifüj edildi, temiz serum tüm örnekler toplanana kadar -20 °C derecede etiketlenerek muhafaza edildi. Alınan numunelerin selenyum düzeyleri Ankalab laboratuvarında ICP-MS analiz tekniği kullanılarak Agilent marka ICP-MS (indüklemiş eşleşmiş plazma ve kütle spektrometrisi) cihazı ile ölçüldü. Minoia ve arkadaşlarının (130) serum selenyum düzeyi için referans değerler olarak tanımladığı 56-105 µg/l arası değerler referans olarak kabul edildi.

İyot ölçümü

Hastaların iyot eksikliğini değerlendirmek üzere WHO-ICCIDD’nin toplumlardaki iyot durumunu belirlemek için taramalarda kullanılmasını özellikle tavsiye ettiği yöntem olan idrar iyot konsantrasyonları kullanıldı. Alınan numunelerin iyot düzeyleri Ankalab laboratuvarında ICP-MS analiz tekniği kullanılarak Agilent 7500 marka ICP-MS cihazı ile ölçüldü. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin 2012 yılı tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzunda belirtilen ve hastanemiz laboratuvar referans değerleri ile korelasyon gösteren 100-199 µg/l arası normal değerler olarak, 100 µg/l altında kalan değerler

ise iyot eksikliği olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun tedavi öncesi iyot değerleri kullanıldı.

TSH ve sT4 Ölçümü

TSH ve sT4 kemiluminesans yöntem ile Advia Centaur 125 marka cihaz ile ölçüldü.

Anti tiroid peroksidaz ve Antitiroglobulin Ölçümü

Anti TPO ve anti Tg düzeyleri CMIA yöntemiyle Abbott (Wiesbaden, Germany) marka kitler kullanılarak Architect İ 2000 SR cihazında çalışılmıştır.

Tiroid ultrasonografi değerlendirmesi

Tiroid ultrasonografisi Radyoloji Departmanında 7.5-MHz lineer proba Logic 200 Pro, GE, Medical systems, WI cihazıyla yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov- Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası farklılıklar parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

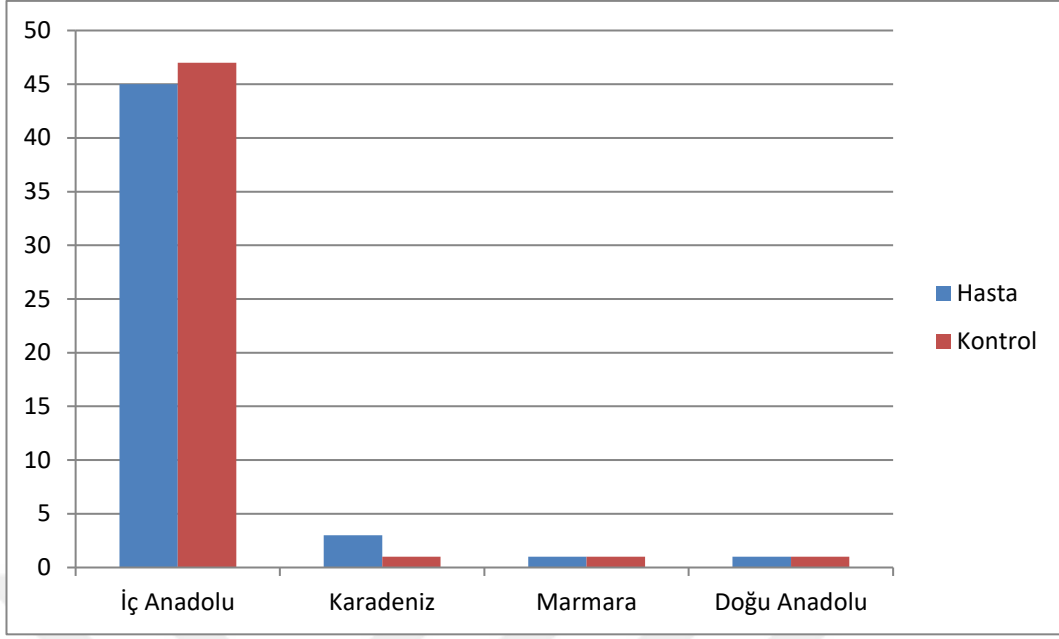
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 Hashimoto tiroiditli olgunun yaş ortalaması $14,00 \pm 2,20$ yıl (8,5-17,5 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması $14,00 \pm 2,07$ yıl (8,5-17,5 yıl) olarak bulundu. Her iki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hashimoto tiroiditli hasta grubunda 7 (%14,0) erkek, 43 (%86,0) kız olgu; kontrol grubunda 7 (%14,0) erkek, 43 (%86,0) kız olgu mevcuttu. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Hashimoto tiroiditi ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet karşılaştırılması

| | Hashimoto tiroiditi (n=50) | Kontrol grubu (n=50) | P |
|-----------|-------------------------------|-------------------------|------------|
| Yaş (yıl) | $14,00 \pm 2,20$ | $14,00 \pm 2,07$ | $P > 0,05$ |
| Erkek | 7 (%14,0) | 7 (%14,0) | $P > 0,05$ |
| Kadın | 43 (%86,0) | 43 (%86,0) | $P > 0,05$ |

Hashimoto tiroiditli olguların %90'ı (n=45) İç Anadolu bölgesinden, %6'sı Karadeniz bölgesinden (n=3), %2'si Marmara bölgesinden (n=1), %2'si Doğu Anadolu bölgesinden (n=1) gelmekteydi. Kontrol grubundaki olguların ise %94'u (n=47) İç Anadolu bölgesinden, %2'si Karadeniz bölgesinden (n=1), %2'si Marmara bölgesinden (n=1), %2'si Doğu Anadolu bölgesinden (n=1) gelmekteydi. Çalışmaya alınan hasta grubu ile kontrol grubunun geldikleri bölgeler arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu (Şekil 4).



Şekil 4: Grupların bölgelere göre dağılımı

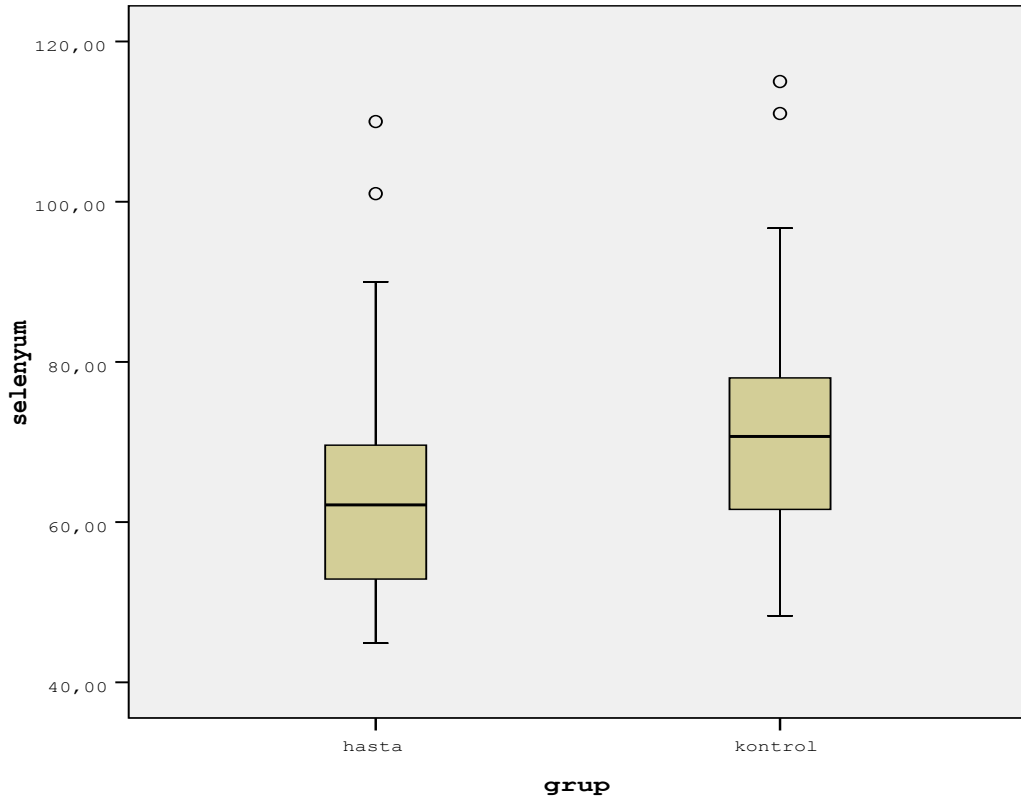
Hashimoto tiroiditli olguların %100 ünde tiroid ultrasonografisinde tiroid parankimi orta-ileri düzeyde heterojen görünümde olup olguların %18'inde ultrasonografide guatr mevcuttu (Şekil 5). Guatr ve selenyum düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.



Şekil 5: Hashimoto tiroiditli olguların guatr durumu

Hashimoto tiroiditli olguların %86'sı (n=43) 64,53±32,15 mg levotiroksin tedavisi almakta, %14'ü (n=7) ise tedavisiz olarak takip edilmekteydi. Hastaların almakta oldukları tedavi dozları ile serum selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hashimoto tiroiditli olguların TSH değerleri ortalama 3,24±3,56 µIU/ml, sT4 değerleri ortalama 1,27±0,20 ng/dl, anti TPO ortalama 490,38±433,36 IU/ml, anti Tg ortalama 296,88±643,34 µIU/ml ölçüldü. Kontrol grubunda TSH değerleri ortalama 1,97±0,92 µIU/ml, sT4 değerleri ortalama 1,19±0,16 ng/dl olarak ölçüldü. Anti TPO ve anti Tg normal sınırlardaydı.



Şekil 6: Serum selenyum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Hashimoto tiroiditli olgularda serum selenyum düzeyleri ortalama 64,26±14,46 µg/l olarak, kontrol grubunda ise selenyum düzeyleri ortalama

70,79±13,55 µg/l olarak ölçüldü (Şekil 6). Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005).

Serum selenyum düzeyleri her iki grup için yaş, cinsiyet, yaşadığı coğrafi bölge, TSH, sT4 düzeyleri ile; Hashimoto tiroiditli olgular için ayrıca anti TPO, anti Tg düzeyleri, almakta olduğu levotiroksin dozlarının ilişkisi incelendi. Hasta grubu TSH, sT4, anti TPO, anti Tg ile ayrı ayrı serum selenyum düzeyi korelasyonu incelendiğinde aralarında korelasyon saptanmadı (sırasıyla r:-0,128, r:0,087, r:0,078, r:0,162). Kontrol grubu TSH ve sT4 değerleri ile serum selenyum düzeyi korelasyonu incelendiğinde, sT4 ve selenyum arasında zayıf negatif bir ilişki saptandı (sırasıyla r:0,064, r:-0,285 ve p=0,045). Diğer karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditinde serum selenyum düzeylerini araştırdığımız bu vaka kontrol çalışmasında; Hashimoto tiroiditli hasta grubunda, kontrol grubuna göre selenyum düzeylerinin anlamlı düşük olduğu görüldü ve selenyum düşüklüğünün Hashimoto tiroiditi gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli olgularda selenyum değerleri ortalama $64,26 \pm 14,46$ µg/l olarak, kontrol grubunda ise selenyum değerleri ortalama $70,79 \pm 13,55$ µg/l olarak ölçüldü. Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Literatürde pediatrik yaş grubunda Hashimoto tiroiditli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum selenyum düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışma mevcut olmadığı için çalışmamızın verileriyle literatür karşılaştırması yapılamadı. Çalışmamız, çocukluk çağı Hashimoto tiroiditinde serum selenyum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Muntau ve ark. (101) tarafından 1-18 yaş arasındaki 1010 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre serum selenyum düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Buna göre selenyum düzeyi 1 aylık bebeklerde $50,53$ µg/l, 4 aylık bebeklerde 35 µg/l, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise $71,06$ µg/l olarak saptanmıştır. 5 yaşından sonra ise serum selenyum düzeyinin $78,30$ µg/l'ye yükseldiği ve plato düzeyine ulaştığı görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda plazma selenyum düzeyinin sağlıklı süt çocukları ve daha büyük çocukların çoğunda $50-150$ µg/l aralığında değiştiği gösterilmiştir (98,70). Bleys ve ark. (131) erişkinlerde yaptıkları çalışmada serum selenyum düzeyleri için $70-130$ µg/l; Forrer ve ark.(132) erişkinlerde yaptıkları çalışmada ise $94-142$ µg/l aralığı normal değerler olarak kabul edilmiştir. Literatürler arasında serum selenyum referans değerlerine ilişkin fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $14,00 \pm 2,07$ yıl ($8,5-17,5$ yıl) olup, selenyum değerleri $48-115$ µg/l aralığında değişmektedir.

Arthur ve ark. (86) tarafından erişkinlerde yapılan çalışmada selenyum eksikliği olan bölgelerde otoimmün tiroidit insidansı daha yüksek saptanmıştır. Aydın ve ark. (133) tarafından yapılan bir çalışmada ise, endemik guatr bölgesinde,

7-12 yaş grubu 73 sağlıklı ilkokul çocuğunda, ortalama serum selenyum düzeyi $30,84 \pm 23,04 \mu\text{g/l}$, ortalama idrar iyot düzeyi $3,91 \pm 3,77 \text{ pg/dl}$ olarak saptanmış olup, orta derecede selenyum ve iyot eksikliği olarak yorumlanmıştır. Çalışmanın yapıldığı bölgede, iyot ve selenyum eksikliğine bağlı olarak önemli oranda guatr bulunduğu, tiroid fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilendiği, iyot ve selenyum desteği yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı kontrol grubunun serum selenyum ortalama düzeyi $70,79 \pm 13,55 \mu\text{g/l}$ olup, öngörülen normal sınırlar içerisinde saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubumuzun %94' ü İç Anadolu bölgesinde ikamet etmekte olduğu için, bu bölgeden gelen hastaların da serum selenyum düzeylerinin ortalaması hesaplanmış ve $71,17 \pm 14,24 \mu\text{g/l}$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, İç Anadolu bölgesinde sağlıklı çocuklarda selenyum eksikliğinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Erdal ve ark. (134) Ankara'da yaptığı çalışmada erişkin subklinik hipotiroidili hastalarda selenyum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (67.7 ± 10.4 vs. $83.7 \pm 17.3 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.02$). Hipotiroidili erişkin hastalarda (135) ve konjenital hipotiroidili çocuklarda (136) yapılan çalışmalarda da serum selenyum düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kucharzewski ve ark. (137) yapmış olduğu çalışmada erişkinlerde çeşitli tiroid hastalıklarında tiroid dokusunda ve kanda selenyum düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmaya 41 nodüler guatr, 21 tiroid kanseri, 18 Graves hastalığı ve 7 otoimmün tiroiditi olan hasta ile 50 bireyden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Kan selenyum düzeyinin Graves hastalığında en düşük olduğu görülürken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada selenyum düzeyini belirlemek için kullanılan yöntem, nadir kullanılan ve güvenilirliğinin daha düşük olduğu düşünülen X-ray floresan total yansıma metodudur. Bu çalışmada farklı sonuçların ortaya çıkmasının nedenlerinden biri kullanılan ölçüm yöntemi olabilir. Ayrıca grupların homojen dağılmaması da farklı sonuçların görülmesinin bir nedeni olabilir.

Yapılan çalışmalarda (cj,nm) selenyum düzeyleri gebe kadınlarda da normal populusyona göre düşük bulunmuştur. Otoimmün tiroiditli kadınların düşük riskinin

daha yüksek olması nedeniyle, otoimmün tiroiditli gebe kadınların selenyum desteği almaları önerilmiştir.

Hashimoto tiroiditi kadın populasyonun yaklaşık %2'sini, erkek populasyonun ise yaklaşık %0,2'sini etkilemektedir (ab). Bizim çalışmamızda da Hashimoto tiroiditli hasta grubunda 7 (%14,0) erkek, 43 (%86,0) kız olgu; kontrol grubunda 7 (%14,0) erkek, 43 (%86,0) kız olgu mevcuttu. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p>0,05$). Hashimoto tiroiditli hastaların selenyum düzeylerinin cinsiyetle karşılaştırılması erkek hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile uygun bulunmadığından değerlendirilmedi.

Hashimoto tiroiditli olguların %90,0'ı ($n=45$) İç Anadolu bölgesinden, %6'sı Karadeniz bölgesinden ($n=3$), %2'si Marmara bölgesinden ($n=1$), %2'si Doğu Anadolu bölgesinden ($n=1$) gelmekteydi. Kontrol grubundaki olguların ise %94,0'ü ($n=47$) İç Anadolu bölgesinden, %2'si Karadeniz bölgesinden ($n=1$), %2'si Marmara bölgesinden ($n=1$), %2'si Doğu Anadolu bölgesinden ($n=1$) gelmekteydi. Çalışmaya alınan hasta grubu ile kontrol grubunun geldikleri bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta çoğunluğu, hastanemizin konumu gereği İç Anadolu Bölgesi'ndendi. Diğer bölgelerden çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile serum selenyum düzeyleri bölgeler arası değerlendirilemedi.

Hashimoto tiroiditli olguların %86'sı ($n=43$) levotiroksin tedavisi almakta, %14'ü ($n=7$) ise tedavisiz olarak takip edilmekteydi. Tedavi alan olgular ortalama $64,53\pm 32,15$ μg levotiroksin kullanmaktaydı. Selenyum eksikliği ve hastaların aldıkları tedavi miktarları karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Derumeaux ve ark. (127) tarafından Fransa'da erişkin 792 erkek ve 1108 kadın otoimmün tiroiditli hastanın dahil edildiği çalışmada, selenyumun guatr oluşumuna karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli olguların %18'inde guatr saptanmış olup selenyum eksikliği ile guatr varlığı arasında ilişki gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada selenyum ve tiroid ekojenitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Hashimoto tiroiditli tüm olguların tiroid ultrasonografisinde heterojen ekojenite izlendiği için selenyum düzeyleri ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Wertenbruch ve ark. (138) tarafından erişkinlerde yapılan bir çalışmada remisyondaki ve relaps Graves hastalarında selenyum düzeyleri incelenmiştir. TSH reseptör antikoru (TRAb) ve selenyum düzeyleri karşılaştırılan olguların analizi sonucunda, serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Serum selenyum düzeyleri ile TRAb seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş, relaps grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptanırken remisyon grubunda ılımlı bir negatif korelasyon olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmayan sonuçları, selenyum düzeyi arttıkça otoimmün olayın azalması olarak yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da serum selenyum düzeyleri, her iki grup için TSH, sT4 düzeyleri ile; Hashimoto tiroiditli olgular için ayrıca anti TPO, anti Tg düzeyleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda sT4 ve selenyum arasında zayıf negatif bir ilişki saptandı. Diğer karşılaştırmalarda ise, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Prummel ve ark. (19) tarafından erişkinlerde yapılan bir çalışmada, selenyum alım eksikliği ile tiroid otoantikörlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda bakılan serum selenyum düzeylerinin tiroid otoantikor seviyeleri ile ilişkisinin gösterilememesi, serum selenyum düzeylerinin doku selenyum düzeyini tam olarak yansıtmaması olarak da yorumlanabilir (139). Her ne kadar serum selenyum düzeyi, doku selenyum düzeyini tam olarak yansıtmasa da, selenyum alımı ile ilgili değişikliklere çabuk yanıt verir ve bireyin selenyum durumunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (97).

Ayrıntılı literatür taramasında çocukluk çağı Hashimoto tiroiditinde serum selenyum düzeylerinin anti TPO ve anti Tg ile karşılaştırıldığı çalışma bulunamamıştır. Ancak selenyum düzeyi bakılmaksızın yapılan çoğu çalışmada, selenyum desteği ile anti TPO düşüşü olduğu vurgulanmış; yine bazı çalışmalarda anti TPO düzeyi ne kadar yüksekse selenyum desteği ile anti TPO düşüşünün o kadar fazla olduğu gösterilmiştir (139). Ayrıca, diyetle yeterli selenyum alınması ya da selenyum desteği yapılması durumunda, hastaların ihtiyaç duydukları levotiroksin tedavi dozlarında da azalma olduğu gösterilmiştir (140). Selenyumun pozitif etkileri düşünülerek, selenyum düzeyi bakılmadan ve eksikliği gösterilmeden dahi Hashimoto tiroiditinde selenyum desteği yapılması önerilmiştir (141). Yapılan pek çok çalışmada, Hashimoto tiroiditi ve selenyum arasındaki ilişki nedeni ile, hastalara selenyum supplementasyonu verilerek takip edilmiş ve sonuçlar incelenmiştir:

Bonfig ve ark. (142) otoimmün tiroiditli çocuk hastaların 100-200 µg/gün sodyum selenit desteği ile tiroid otoantikörlerinde düşüş olmadığını göstermişlerdir. Ülkemizde yapılan yine çocukluk çağı çalışmasında yeni Hashimoto tiroiditi tanısı almış 23 ötiroid hasta (ortalama yaş 12,3 ± 2,4) 50 µg/gün selenometionin tedavisi verilerek izlenmiş ve tiroid otoantikör seviyelerinde düşüş saptanmamıştır (143). Gartner ve ark. (128) selenyum alımının düşük olduğu Güney Almanya'da erişkinlerde 200 µg/gün selenyum replasmanı ile anti TPO düzeyinde anlamlı düşüş saptamıştır (plasebo grubunda %12'lik düşüğe karşılık selenyum alan grupta %36,4'lük düşüş). Bu çalışmada ortalama sT3, sT4 ve TSH düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Gartner ve ark. (144) sodyum selenitin aynı dozda 6 ay daha alınması ile anti TPO konsantrasyonunda %56 düşüş olduğunu, tedavinin kesilmesi ile %57 artış olduğunu, plasebo grubunda antikör konsantrasyonlarının anlamlı olarak değişmediğini, başta plasebo alıp 2 ay sonra sodyum selenit eklenen grupta ise anti TPO konsantrasyonlarının %52 azaldığını belirtmiştir. Duntas ve ark. (129) ise selenyum eksikliğinin olmadığı Yunanistan'da benzer bir çalışma yapmış; erişkinlerde 6 ay süresince 200 µg/gün selenyum replasmanı ile anti TPO düzeyinde anlamlı düşüş saptamıştır. Bu sonuçlar selenyumun diyetle alımı normal sınırlarda bile olsa, selenyum desteği ile tiroid otoantikörlerinde düşüş olduğunu göstermektedir.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada selenyum alan farelerin serum anti Tg düzeylerinin daha düşük olduğu, lenfosit infiltrasyonunun azaldığı görülmüş ve Hashimoto tiroiditi gelişiminde CD4+CD25+ T hücrelerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Selenyum suplementasyonunun foxp3mRNA ekspresyonunu artırarak CD4+CD25+ T hücrelerini normal seviyelere restore edebileceği düşünülmüştür (145).

Anastasilakis ve ark. erişkin otoimmün tiroiditli 86 hastayı değerlendirmiş, serum selenyum düzeylerini ortalama 83 µg/l olarak saptamış, 3 veya 6 ay boyunca 200 µg/gün selenometionin supplementasyonu sonrasında TSH, sT3, sT4, anti TPO ve anti Tg düzeylerinde anlamlı fark gösterilememiştir (146). Turker ve ark. (139) yaptıkları benzer bir çalışmada ise erişkin otoimmün tiroiditli hastalarda >100 µg/gün selenyum replasmanının anti TPO düzeyini düşürdüğü gösterilmiş, bu sonuç selenyumun GPx etkisini maksimize etmesine bağlanmıştır.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre selenyum düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu literatürlerin ışığında çalışmamızın devamı olarak çocukluk çağı Hashimoto tiroiditinde selenyum supplementasyonunu takiben, anti TPO ve anti Tg düzeylerinin etkilenimlerinin değerlendirileceği yeni bir çalışma yapılması planlanmaktadır.

Sonuç olarak, çocuk ve adolesanlarda yaptığımız bu çalışmada, Hashimoto tiroiditi olan olgularda, kontrol grubuna göre serum selenyum düzeylerinin anlamlı düşük olduğu görüldü. Hasta grubumuzda iyot eksikliğinin dışlanmış olması, Hashimoto tiroiditi gelişiminde selenyumun ve kronik inflamasyona bağlı oluşan reaktif oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stresin rolünün olduğunu ve Hashimoto tiroiditi gelişiminde selenyum eksikliğinin risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha kesin kanaatin oluşması için daha fazla hasta sayısının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hashimoto tiroiditli çocuk ve adolesanlarda (yaş ortalaması $14,00 \pm 2,20$ yıl) serum selenyum düzeyleri ortalama $64,26 \pm 14,46$ $\mu\text{g/l}$ olarak , kontrol grubunda ise (yaş ortalaması $14,00 \pm 2,07$ yıl) serum selenyum düzeyleri ortalama $70,79 \pm 13,55$ $\mu\text{g/l}$ olarak ölçüldü. Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$).

2. Serum selenyum düzeyleri her iki grup için TSH, sT4 düzeyleri ile; Hashimoto tiroiditli olgular için ayrıca anti TPO, anti Tg düzeyleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda sT4 ve selenyum arasında zayıf negatif bir ilişki saptandı. Diğer karşılaştırmalarda gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

3. Selenyum düzeylerinin cinsiyetle karşılaştırılması erkek hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4. Selenyum düzeylerinin bölgeler arası değerlendirilmesi İç Anadolu bölgesi dışında diğer bölgelerden çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5. Selenyum düzeyleri ve hastaların aldıkları tedavi miktarları karşılaştırıldığında aralarında ilişki saptanmadı.

6. Selenyum düzeyleri ve hastaların guatr durumu karşılaştırıldığında aralarında ilişki saptanmadı.

ÖZET

HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA SERUM SELENYUM DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Selenyum optimal endokrin ve immün fonksiyonun sağlanması, inflamatuvar cevabın düzenlenmesi için esansiyel bir elementtir. Tanımlanmış selenoproteinlerden bazıları, glutatyon peroksidaz, tiroredoksin reduktaz, iyodotironin deiyodinazlar olup; tiroid hormon sentezinde oksidatif hasarın önlenmesi için bu selenoproteinlere ihtiyaç vardır. Yeterli düzeyde selenyum alımının oksidatif stresi engelleyerek Hashimoto tiroiditi gelişimini azalttığı düşünülmektedir. Hashimoto tiroiditli erişkin hastalarda serum selenyum düzeyinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışma olmama rağmen, çocuklarda yapılmış çalışma yoktur.

Amaç: Bu çalışmada, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde izlenen Hashimoto tiroiditli olguların, sağlıklı çocuklara göre selenyum düzeylerinin değerlendirilmesi ve Hashimoto tiroiditi etyopatogenezinde selenyumun etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemizde Hashimoto tiroiditi tanısı ile takip edilen, iyot eksikliği olmayan, karaciğer veya böbrek hastalığı, myopati, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik inflamasyonla seyreden hastalığı olmayan, selenyum içeren ilaç kullanmayan 50 olgu ile; yaş ve cinsiyetleri çalışma grubuna benzer 50 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Olguların yaş, cinsiyet, geldiği coğrafi bölge, TSH, sT4, anti TPO, anti Tg, selenyum, tiroid ultrasonografisi, almakta olduğu levotiroksin tedavi dozları kayıt edildi. İstatistiksel analizde Kolmogorov Smirnov testi, T testi, Mann Whitney U ve ki kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 50 Hashimoto tiroiditli olgunun yaş ortalaması $14,00 \pm 2,20$ yıl (8,5-17,5 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması $14,00 \pm 2,07$ yıl (8,5-17,5 yıl) idi. Hashimoto tiroiditli olguların %14,0'u erkek, %43'ü kız; kontrol grubuna alınan olguların %14,0'u erkek, %43'ü kız hastadan oluşmaktaydı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve ikamet ettikleri coğrafi bölge açısından istatistiksel

anlamli farklilik yoktu. Hashimoto tiroiditli olgularin TSH değerleri ortalama $3,24\pm3,56$ μ IU/ml, sT4 değerleri ortalama $1,27\pm0,20$ ng/dl, anti TPO ortalama $490,38\pm433,36$ IU/ml, anti Tg ortalama $296,88\pm643,34$ μ IU/ml olarak; kontrol grubunda TSH değerleri ortalama $1,97\pm0,92$ μ IU/ml, sT4 değerleri ortalama $1,19\pm0,16$ ng/dl olarak ölçüldü. Kontrol grubunda anti TPO ve anti Tg normal sınırlardaydı. Hashimoto tiroiditli olgularda serum selenyum düzeyleri ortalama $64,26 \pm 14,46$ μ g/l olarak, kontrol grubunda ise selenyum düzeyleri ortalama $70,79 \pm 13,55$ μ g/l olarak ölçüldü. Serum selenyum düzeyleri yönünden gruplar arasında farklilik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Serum selenyum düzeyleri diğer parametrelerle (yaş, cinsiyet, geldiği coğrafi bölge, tiroid ultrasonografisi, almakta olduğu levotiroksin dozu, TSH, sT4, anti TPO, anti Tg) karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklilik bulunmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda, Hashimoto tiroiditli çocuk ve adolesanlarda, sağlıklı popülasyona göre serum selenyum düzeylerinin anlamlı düşük olduğu gösterilmiş ve selenyumun Hashimoto tiroiditi etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünölmüştür.

ABSTRACT

EVOLUTION OF SERUM SELENIUM LEVELS IN THE CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HASHIMOTO THYROIDITIS

Background: Selenium is an essential element for providing optimal endocrine, immune function and organising inflammatory response. Some of the defined selenoproteins are, glutathione peroxidase, thioredoxin reductase, iodothyronine deiodinase, those which are necessary to avoid the oxidative damage through the thyroid hormone synthesis. Adequate amount of selenium intake is thought to decrease the development of Hashimoto thyroiditis by avoiding oxidative stress. Although Hashimoto thyroiditis selenium levels compared with healthy population is researched in adults, there is not a study done in childhood.

Objective: In this study we aimed to evaluate serum selenium levels of Hashimoto thyroiditis cases with the healthy children and research selenium effect in Hashimoto thyroiditis etiopathogenesis, whom are followed by Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital department of Endocrinology.

Material and Methods: 50 cases diagnosed with Hashimoto thyroiditis included in the study, whom were without: iodine deficiency, hepatic, renal, cardiovascular diseases, myopathy, diabetes mellitus, chronic inflammation and who were not using drugs containing selenium. 50 healthy cases were taken as a control group, whose age and gender were similar to the study group. Age, gender, region of residence, TSH, fT4, anti TPO, anti Tg, selenium, thyroid ultrasonography, levothyroxine treatment doses were recorded. In terms of statistical analysis Kolmogorov Smirnov test, T test, Mann Whitney U test, chi square test have been performed. A p-value of <0.05 was chosen to represent statistical significance.

Results: Mean ages were $14,00 \pm 2,20$ years (8,5-17,5 years) in the Hashimoto thyroiditis cases, $14,00 \pm 2,07$ years (8,5-17,5 years) in the control group. 14,0% of the cases with Hashimoto thyroiditis were boys and 43% were girls; 14,0% of the cases in the control group were boys and 43% were girls. There were no statistical significance in terms of age, gender and region of residence between two groups. Mean levels of; TSH were $3,24 \pm 3,56$ μ IU/ml, fT4 were $1,27 \pm 0,20$ ng/dl, anti TPO

were $490,38 \pm 433,36$ IU/ml, anti Tg were $296,88 \pm 643,34$ μ IU/ml in the Hashimoto thyroiditis group ; mean levels of, TSH were $1,97 \pm 0,92$ μ IU/ml, fT4 were $1,19 \pm 0,16$ ng/dl in the control group. Anti TPO and anti Tg levels of the control group were within the normal range. Mean serum selenium levels of the Hashimoto thyroiditis group were $64,26 \pm 14,46$ μ g/l, while control group were $70,79 \pm 13,55$ μ g/l. There was statistical significance of the serum selenium levels between two groups ($p=0,005$). Comparison with the serum selenium level with the other parameters (age, gender, region of residence, tiroid ultrasonography, levothyroxine treatment doses, TSH, fT4, anti TPO, anti Tg) had no statistical significance.

Conclusion: Our study has shown that the serum selenium levels of children and adolescents with Hashimoto thyroiditis were significantly lower than the healthy population and selenium is thought to have a role in the Hashimoto thyroiditis etiopathogenesis.

KAYNAKLAR

1. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. Hindawi Access to Research Journal of Thyroid Research, 2011; ID 675703
2. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013; 5: 45-49
3. La Frachi S. Disorders of Thyroid Gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th. ed. Elsevier: Saunders, 2008; 2327-8
4. Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders in childhood and adolescents. In: Sperling MA, (ed). Pediatric endocrinology. 3rd ed. Elsevier: Saunders, 2008; 236-8
5. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev, 1994; 15: 788-830
6. Foley TP Jr, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. N Engl J Med 1994; 330: 466-468
7. G. Z. Ostergaard and B. B. Jacobsen. Atrophic, autoimmune thyroiditis in infancy. A case report. Hormone Research, 1989; vol 31, no. 4, pp. 190–192
8. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. World J Surg, 2008; 32:688–692
9. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. Thyroid, 1993; 3: 331–333
10. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008; 4: 454-460
11. E. L. Germain and L. P. Plotnick. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in turner syndrome. Acta Paediatrica Scandinavica, 1986; vol. 75, no. 5, pp. 750–755
12. G. Oderda, A. Rapa, A. Zavallone, L. Strigini, and G. Bona. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2002; vol. 35, no. 5, pp. 704–705
13. O. Kordonouri, A. Klinghammer, E. B. Lang, A. Grütters-Kieslich, M. Grabert, and R. W. Holl. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with

type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*, 2002; vol. 25, no. 8, pp. 1346–1350

14. Goyens P, Golstein J, Nsombola B, Vis H & Dumont JE. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinology*, 1987; 114 : 497–502

15. Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and nonepithelial target cells. *Antioxid Redox Signal*, 2005; 7: 1715-1727

16. Rocchi R, Rose NR, Caturegli P. Hashimoto thyroiditis. Y. Shoenfeld et al (eds.): *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*, 2008; Humana Press, Totowa, NJ. p.217-220

17. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*, 2006; 6: 24-37

18. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995; 43: 55-68

19. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*, 2004; 150: 605-618

20. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*, 2010; 20: 715-725

21. A. Iicki, C. Marcus, and F. A. Karlsson. Hyperthyroidism and hypothyroidism in monozygotic twins: detection of stimulating and blocking TSH receptor antibodies using the FRTL5-cell line. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1990; vol. 13, no. 4, pp. 327-331

22. J.-I. Tani, K. Yoshida, H. Fukazawa et al. Hyperthyroid Graves' disease and primary hypothyroidism caused by TSH receptor antibodies in monozygotic twins: case reports. *Endocrine Journal*, 1998; vol. 45, no. 1, pp. 117–121

23. G. Aust, K. Krohn, N. G. Morgenthaler et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *European Journal of Endocrinology*, 2006; vol. 154, no. 1, pp. 13–20

24. Badenhop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 1131-1137
25. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 966: 290-303
26. T. H. Brix, P. S. Hansen, L. Hegedus, and B. E. Wenzel. Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the aetiology of Graves' disease: evidence from a twin casecontrol study. *Clinical Endocrinology*, 2008; vol. 69, no. 3, pp. 491–496
27. S. Chatzipanagiotou, J. N. Legakis, F. Boufidou, V. Petroyianni, and C. Nicolaou, Prevalence of *Yersinia* plasmid-encoded outer protein (Yop) class-specific antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001; vol. 7, no. 3, pp. 138–143
28. M. H. S. Kraemer, E. A. Donadi, M. A. Tambascia, L. A. Magna, and L. S. Prigenzi. Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of Graves' disease. *Immunological Investigations*, 1998; vol. 27, no. 1-2, pp. 17–29
29. A. Nagasaka, A. Nakai, N. Oda, M. Kotake, K. Iwase, and S. Yoshida. Reverse transcriptase is elevated in the thyroid tissue from Graves' disease patients. *Clinical Endocrinology*, 2000; vol. 53, no. 2, pp. 155–159
30. K. Yokoi, H. Kawai, M. Akaike, H. Mine, and S. Saito. Presence of human T-lymphotropic virus type II-related genes in DNA of peripheral leukocytes from patients with autoimmune thyroid diseases. *Journal of Medical Virology*, 1995; vol. 45, no. 4, pp. 392–398
31. N. Figura, G. Di Cairano, F. Lorè et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 1996; vol. 50, no. 5, pp. 817–826
32. Y. Tomer and R. Villanueva. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *American Journal of Medicine*, 2004; vol. 117, no. 1, pp. 60–61

33. Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, Seror O, Christidis C, Grimbert S, Trinchet JC, Beaugrand M. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun*, 2000; 14:189–193
34. Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell*, 1987; 50: 819–820
35. Fournié GJ, Mas M, Cautain B, Savignac M, Subra JF, Pelletier L, Saoudi A, Lagrange D, Calise M, Druet P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun*, 2001; 16: 319-326
36. Champion BR, Page KR, Parish N, Rayner DC, Dawe K, Biswas-Hughes G, Cooke A, Geysen M, Roitt IM. Identification of a thyroxine-containing selfpeptide of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells. *J Exp Med*, 1991; 174:363-370
37. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*, 2002; 1: 97-103
38. Boukis MA, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57: 859-862
39. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26: 944-84.
40. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Lombardi V, Dalle Mule I, Liparulo L, Pariani N, Bartalena L. Thyroid autoimmunity and environment. *Horm Metab Res*, 2009; 41: 436-442
41. Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, Rossi G, Martino E, Bogazzi F, Vitale M. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 4323-4330
42. Langer P et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after longterm high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere*, 2007; 69: 118–127
43. Kehler JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*. 1994; 25-62

44. Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions . Mayo Clin. Proc. 1998; 63: 381-389
45. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet, 1994; 344:721-724
46. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya, 1995
47. Kılınç K. Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. Biyokimya Dergisi 1985; 2: 59-89
48. Cadenas E. Biochemistry oxygen toxicity. Annu. Rev. Biochem. 1989; 58: 79-110
49. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Lab Invest 1982; 47: 412-426
50. Sokol RJ, Deveraux M, Khandwala R, O'Brien K. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes. Hepatology 1993; 17: 869-881
51. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991; 161: 488-503
52. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. Chem Phys Lipids 1987; 45: 337-351
53. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya. Nobel kitapevleri, s.829-835, 2006
54. Ansari, K.A, Kaplan, E, Shoeman, D. Age Related Changes in Lipid Peroxidation and Protective Enzymes in The Central Nervous System. Growth Dev Aging, 1989; 53: 117-121, 1989
55. Caraceni P, Rosenblum ER, Van Thiel DH et al. Reoxygenation injury in isolated rat hepatocytes: Relation to oxygen free radicals and lipid peroxidation. Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol 29) 1994; 266: 799-806
56. Liu KZ, Cuddy TE, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. Am Heart Journal 1992; 123: 285-290

57. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction of free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 479-480
58. Marzatico M, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol* 1993; 8: 51-66
59. Erden M. Serbest Radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1992; 12: 201-207
60. McCord J.M, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*, 1969; 244: 6049–6055
61. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 2002; 33: 337-349
62. Scibior D, Czebot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw*, 2006; 60: 170-180
63. Chelikani P, Ramana T, Radhakrishnan T.M. Catalase: A repertoire of unusual features. *Indian J Biochem Biophys*, 2005; 20: 131-135
64. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM et al. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Anal Biochem*. 1990; 184: 193-199
65. Kraus RJ, Ganther E. Reaction of cyanide with glutathione peroxidase. *Biochem and Biophys Res Com* 1980; 96: 1116-1122
66. Best A, Haenen G. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 25-135
67. Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Neyzi O, Ertuğrul T(eds). *Pediatric-Cilt 1. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2002; 167-182
68. Şimşir İY, Özgen AG. Tiroid ve Selenyum. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, published by Galenos Publishing, 2010; 14: 76-79
69. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie* 1999; 81: 527-33

70. Rostruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590
71. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000; 356 233–241
72. Sunde RA. Selenium. In: O'Dell BL. Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York: Marcel Dekker Inc, 1997; 493-556
73. Burk RF, Hill KE. Regulation of selenoproteins. *Ann Rev Nutr.* 1993; 13: 6581
74. Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of dietary selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 1-16
75. Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med.* 1994; 15: 293-376
76. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42-47
77. Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki K.T. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998; 152: 309–314
78. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991; 87: 339-351
79. Meuillet, E., Stratton, S., Prasad, C.D., Goulet, A.C., Kagey, J., Porterfield, B., Nelson, M.A. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem*, 2004; 91: 443–458
80. Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Suzuki T, Morino Y, Soda K. Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry*, 1981; 20: 4492–4496
81. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*, 2002; 22, 3565–3576
82. Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and nonepithelial target cells. *Antioxid Redox Signal*, 2005; 7: 1715-1727

83. Duntas LH. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95
84. Becket GJ, Arthur JR. Selenium and Endocrinology System. *Journal of Endocrinology*, 2005; 184,455-465
85. Ekholm R & Bjorkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium. *Endocrinology*, 1997; 138 2871–2878
86. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *Journal of nutrition* 2003; 133,1457-1459
87. Arthur JR. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci*, 2000; 55: 1825–1835
88. Stawicki SP, Lyons M, Aloupis M, et al. Current evidence from phase III clinical trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? *Mini Rev Med Chem*, 2007; 7: 693–699
89. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics*, 2: 265-273, 2008
90. St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid*, 2005; 15: 905–916
91. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*, 2005; 26: 944–984
92. Giessel- Nielsen G. Effects of selenium supplementation of field crops. In *environmental chemistry of selenium* NY. 1998; 99-112.
93. Reilly C. *Selenium in food and health*. London: Blackie Academic and Professional, 1996
94. Whanger, P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr*, 2004; 91, 11–28
95. Combs Gf Jr, Combs SB. Selenium in foods and feeds. In: *The role of Selenium in Nutrition*. NY Acad Pres. 1986; 127-177

96. Gibson RS, De Wolfe MS. The dietary trace metal intake of some Canadian fullterm and low birth weight infants during the first 12 months of infancy. *Can Diet Assoc* 1980; 206-215
97. Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Annu Rev Nutr*. 1987; 7: 227-250
98. Robberecht HJ, Deelstra HA. Factors influencing blood selenium concentrations: a literature review. *J trace Elem elevtoty health Dis*. 1994; 8: 129-143
99. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 829-834
100. Safaralizadeh R, Kardar GA, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. *Nutr J* 2005; 4: 32
101. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A. Age-related reference values for serum selenium concentrations in infant and children. *Clin Chem* 2002; 48: 555-560
102. Van Vleet JF, Ferrans VJ. Etiologic factors and pathologic alterations in selenium- vitamin E deficiency and excess in animals and humans. *Biol Trace Elem Res*. 1992; 33: 1-21
103. Ge K, Xue A, Bai J, Wang S. Keshan disease-an endemic cardiomyopathy in China. *Virchows Arch*. 1983; 401: 1-15
104. Keshan Diseases Research Group. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J*. 1979; 92: 477-482
105. Lalonde L, Jean Y, Roberts KD, Chapdelaine A, Bluuau G. Fluorometry of selenium in serum or urine. *Clin Chem* 1982; 28: 172-174
106. Beck MA, Leander OA. Host Nutritional status and its effect on a viral pathogen. *J Infect Dis*. 2000; 182: 93-96

107. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995; 1: 433-436
108. MO DX. Pathology and selenium deficiency in Kashin Beck disease. *Acta Acad Med Xian*. 1985; 7: 32-38
109. Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15: 370-374
110. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEBJ* 2001; 15: 1481-1503
111. Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 121-128
112. Castano A, Ayala A, Rodriguez-Gomez JA, Herrera AJ, Cano J, Machado A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int* 1997; 30: 549-555
113. Weber GF, Maertens P, Meng X, Pippenger CE. Glutathioneperoxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet* 1991; 337: 1443-1444
114. Ramaekers VTH, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217-223
115. Finley JW, Penland JG. Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 11-27
116. Benton D, Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1092-1098
117. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies. III. Statistical association with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem* 1977; 7: 35-56
118. Clark LC, Cantor KP, Allaway WH. Selenium in forage crops and cancer mortality in US counties. *Arch Environ Health* 1991; 46: 37-42

119. Clark LC, Combs Jr GF, Turnbull BW, et al, Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963
120. Hasselmark L, Malmgren R, Zetterstrom O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy* 1993; 48: 30-36
121. Kocabaş CN. Tekrarlayan Vizingli Çocuklarda serum selenyum düzeyleri. Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Pediatrik Alerji BD Uzmanlık Tezi 2002 Ankara
122. Zagrodzki P, Przybylik-Mazurek E. Selenium and hormone interactions in female patients with Hashimoto disease and healthy subjects. *Endocr Res*, 2010; 35: 24-34
123. Kimura T, Okajima F, Sho K, Kobayashi I, Kondo Y. Thyrotropin-induced hydrogen peroxide production in FRTL-5 thyroid cells in mediated not by adenosine 3,5- monophosphate, but by Ca² signaling followed by phospholipase-A₂ activation and potentiated by an adenosine derivative. *Endocrinology*, 1995; 136: 116–123
124. De Groot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: Basic and clinical aspects. *Metabolism*, 1977; 26: 665–718
125. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009; 23: 815-827
126. Contempre B, Le Moine O, Dumont JE, Denef JF, Many MC. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta). *Mol Cell Endocrinol*, 1996; 124:7-15
127. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron- Ruault MC, Arnaud J et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*, 2003; 148: 309–315
128. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B & Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1687–1691

129. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*, 2003; 148: 389–393
130. C. Minoia, E. Sabbioni, P. Apostoli, R. Pietra, L. Pozzoli, M. Gallorini, et al., Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community, I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects, *Sci. Total Environ*, 1990; 95, 89
131. Druthel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and The Thyroid Gland: More good news for clinicians. *Clinical Endocrinology* 2013; 78,155-164
132. Forrer R, Gautschi K, Lutz H. Simultaneous Measurement of the Trace Elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in Human Serum and Their Reference Ranges by ICP-MS. *Biological Trace Elements Research* Vol.80, 2001
133. Aydın K, Kendirci M, Karakucuk E, Kırış A, Muhtaroglu S, Tutuş A, Kurtoğlu S. Bir endemik guatr bölgesindeki 7-12 yaş grubu ilkokul çocuklarında tiroid volumleri, tiroid fonksiyonları, iyot ve selenyum düzeyleri. *Turk Pediatri Arşivi* 1998; 33, 205-10
134. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, and Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biological Trace Element Research* 2008; 123(1-3): 1-7
135. Iham Amir Al-Juboori , Rafi Al-Rawi , Hussein Kadhem A-Hakeim. Estimation of Serum Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in Hypothyroidism Patients *IUFS J Biol* 2009, 68(2): 121-126
136. Chanoine JP, Neve J, Wu S, Vanderpas J, Bourdoux P. Selenium decreases thyroglobulin concentrations but does not affect the increased thyroxine-to-triiodothyronine ratio in children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1160-3
137. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U & Gozdz S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biological Trace Element Research* 2002; 88,25–30

138. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen TB, Bahlo M, Feldkamp J, Groeger C, Hermsen D, Scherbaum WA, Schott M. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem* 2007; 3: 281-4
139. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat İ, Dogan İ. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *Journal of Endocrinology* 2006; 190, 151-156
140. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*, 2011; 21(2):161–7
141. Duntas LH. Selenium and Thyroid: A Close-Knit Connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5180-5188
142. Bonfig W, Garther R, Schmidt H. Selenium Supplementation does not Decrease Thyroid Peroxidase Antibody Concentration in Children and Adolescents with Autoimmune Thyroiditis. *The Scientific World Journal* 2010; 10,990-996
143. Onal H, Keskindemirci G, Adal E, Ersen A, Korkmaz O. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012; 25(7-8):639-44.
144. Gartner R & Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactors*, 2003; 19 165–170
145. Xue H, Wang W, Li Y, Shan Z, Li Y, Teng X, Gao Y, Fan C, Teng W. Selenium upregulates CD4+CD25+ regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2h4 mice. *Endocrine Journal* 2010; 57, 7: 595-601
146. Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, Goulis DG, Kampas L, Valeri R-M, Oikonomou D, Tzellos TG, Delaroudis S. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *Int J Clin Pract*, April 2012; 66, 4: 378-383