

Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi

Ünzile SUR* , Pınar ERKEKOĞLU** , Belma KOÇER-GÜMÜŞEL***°

Selenium, Selenoproteins and Hashimoto's Thyroiditis

Selenyum, Selenoproteinler ve Hashimoto Tiroiditi

SUMMARY

Selenium is a trace element that has important functions within the body. It is suggested that there is a link between selenium levels and thyroid functions since the enzymes involved in the synthesis of thyroid hormones are selenoenzymes. Selenium is also required for the normal functioning of antioxidant defense mechanisms and the reduction of oxidative stress caused by Hashimoto's thyroiditis. Although studies on selenium supplementation in autoimmune thyroid diseases are limited, the data suggest that selenium treatment may have beneficial effects. In this review the roles of selenium, an important trace element which is essential for many vital functions particularly on the oxidant/antioxidant balance, on vital functions in the organism, effects on thyroid functions and its use as an alternative treatment or supplement in Hashimoto's thyroiditis will be emphasized.

Key Words: *Selenium, Hashimoto's Thyroiditis, Thyroid, Selenoenzymes, Oxidative Stress, Antioxidants*

ÖZ

Selenyum vücutta önemli işlevleri olan bir eser elementtir. Tiroit hormonlarının sentezinde görev alan enzimlerin selenoenzim olması vücuttaki selenyum düzeyleri ile tiroit işlevleri arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca selenyum, otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinde ortaya çıkan oksidatif stresin azaltılmasında da vücudun antioksidan savunma mekanizmalarının doğru işlev görebilmesi için gereklidir. Selenyumun otoimmün tiroit hastalıklarında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla beraber, elde edilen veriler selenyumun tedavide olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede, vücuttaki oksidan/antioksidan denge başta olmak üzere birçok yaşamsal faaliyetin devamlılığı için önemli bir eser element olan selenyumun, organizmadaki yaşamsal rolleri, tiroit işlevleri üzerindeki etkileri ve Hashimoto tiroiditinde tedavi alternatifi ya da tedaviyi destekleyici olarak kullanımı üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: *Selenyum, Hashimoto tiroiditi, Tiroit, Selenoenzimler, Oksidatif Stres, Antioksidan*

Received: 13.06.2019

Revised: 06.11.2019

Accepted: 25.12.2019

* ORCID No: 0000-0002-4493-3684, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı 06100 Ankara

** ORCID No: 0000-0003-4713-7672, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı 06100 Ankara

*** ORCID No: 0000-0003-4311-2291, Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı 06510 Ankara

° Corresponding Author: Belma KOÇER-GÜMÜŞEL

Tel: 444 8 548 – 6429

E-mail: belmagumusel@yahoo.com; belma.gumusel@lokmanhekim.edu.tr

GİRİŞ

Selenyum, insan vücudunun homeostazı ve özellikle immün sistemin düzenli çalışması için önemli bir role sahip olan eser elementlerden biridir (Hoffmann ve Berry, 2008; Rayman, 2000). Epidemiyolojik çalışmalar, selenyum eksikliğinin dünyanın birçok ülkesinde önemli sağlık sorunlarına neden olabileceğini ortaya koymuştur (Holben ve Smith, 1999).

Tiroit hormon sisteminin düzenlenmesinde iyot ile birlikte selenyumun da esansiyel rolü olduğu bilinmektedir. Hormon sentezinde görevli iyodotironin deiyodinaz (DIO) enzim sisteminin çalışması, tiroit hormonlarının sentez ve depolanması için selenyum gereklidir (Behne ve ark., 1990; Berry ve ark., 1991; Croteau ve ark., 1995; Köhrle, 2013). Vücuttaki selenyum alımı yeterli olduğunda glutatyon peroksidaz (GPx) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) gibi antioksidan enzimlerin tiroisitleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir (Becker ve ark., 2000; Sun ve ark., 1999). Dolayısıyla, selenyumun tiroit üzerindeki etkinliğinin antioksidan enzim aktivitelerini artırması ile ilgili olabileceği ve inflamatuvar aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir (Köhrle ve Gärtner, 2009). Ayrıca, selenyum eksikliğinin GPx aktivitesinin azalarak hidrojen peroksit (H_2O_2) miktarlarında artışa ve sonuç olarak inflamasyonun başlamasına neden olabileceği düşünülmektedir (Akamizu ve Amino, 2017).

SELENYUM DOZLARI VE KAYNAKLARI

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, selenyumun 400–700 µg alımı toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle, selenyumun günlük alım miktarının 70 µg/gün'ü aşmaması önerilmektedir (Kieliszek ve Błażej, 2013). Ulusal Bilim Akademisi Gıda

ve Beslenme Dairesi (Food and Nutrition Board of the National Academy of Science)'nin verilerine göre ise, günlük erkeklerde 40-70 µg ve kadınlarda 45–55 µg (gebelik ve laktasyon sırasında 60–70 µg) selenyum alımı önerilmektedir (Şlencu ve ark., 2014).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Avrupa ülkelerinde günlük selenyum alımının erkeklerde 20–70 µg aralığında olduğu (Alfthan ve ark., 2015; Fairweather-Tait ve ark., 2010; Jablonska ve ark., 2013; Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008; Rayman, 2000; Şlencu ve ark., 2014; Wasowicz ve ark., 2003), ABD'de ise bu düzeylerin 90-168 µg olduğu belirlenmiştir (Schrauzer ve White, 1978). Ayrıca Çin'in bazı bölgelerinde alım düzeylerinin 5 mg/gün'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (Combs, 2001; Wasowicz ve ark., 2003). Toplumların beslenme alışkanlıkları ve yaşam şekilleri bu eser elementin günlük alımında ve vücuttaki miktarında anlamlı değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, yapılan çalışmalardan hareketle "referans selenyum dozu (RSD)" terimi geliştirilmiştir. Patterson ve Levander (1997) RSD değerini, 70 kg'lık bir insan için ortalama 350 µg/gün olarak hesaplamıştır (Patterson ve Levander, 1997). Bu araştırmacılara göre günlük gıdalarla birlikte alınması gereken selenyum miktarı 150 µg, takviyelerle alınması gereken miktar ise 200 µg'dır. Selenyumun terapötik indeksinin darlığı göz önüne alındığında, takviye olarak kullanımıyla birlikte selenyumca zengin gıdaların yüksek miktarda tüketilmesi sonucu olası doz aşımı ortaya çıkabilir. Buna bağlı olarak ise saç dökülmesi, kusma, baş dönmesi ve diyare gibi toksik etkiler gözlenebilir (Fordyce, 2007; Zagrodzki ve ark., 2006). Selenyum ve önerilen günlük alım düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Selenyum için önerilen günlük alım düzeyleri (Institute of Medicine US Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, 2000)

	Kadın	Erkek	Gebelik dönemi	Emzirme dönemi
1–3 yaş	20 µg/gün Se	20 µg/gün Se	----	----
4–8 yaş	30 µg/gün Se	30 µg/gün Se	----	----
9–13 yaş	40 µg/gün Se	40 µg/gün Se	----	----
14–18 yaş	55 µg/gün Se	55 µg/gün Se	60 µg/gün Se	70 µg/gün Se
19–30 yaş	55 µg/gün Se	55 µg/gün Se	60 µg/gün Se	70 µg/gün Se
31–50 yaş	55 µg/gün Se	55 µg/gün Se	60 µg/gün Se	70 µg/gün Se
51–70 yaş	55 µg/gün Se	55 µg/gün Se	----	----
>70 yaş	55 µg/gün Se	55 µg/gün Se	----	----

Doğal kaynaklarla alınan selenyum genellikle organik formda (selenometiyonin, metilselenosistein ya da γ -glutamilmethylselenosistein) bulunmaktadır. Bununla birlikte, zenginleştirilmiş gıdalarda ve takviyelerde ise, inorganik formdaki selenyum (sodyum selenit) kullanılmaktadır (Davis ve ark., 2017). Organik selenyumun biyoyararlanımının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada vücuda alınan organik selenyumun %85-95 kadarı bağırsaktan emildiği, bu oranın inorganik selenyum için ise %10 olduğu belirlenmiştir (Pérez-Corona ve ark., 2011). Absorbe olan selenyum eritrosit, globülin ve albümine bağlanarak dolaşıma girer ve çeşitli organ ve dokulara dağılır (Combs ve ark., 2011). Selenyum karaciğer, böbrek, testis, tiroit ve pankreas dokularında birikme eğilimi göstermekle birlikte, vücutta en yüksek selenyum konsantrasyonunun böbrekte olduğu bilinmektedir. Vücuttaki selenoprotein P (SePP) gibi selenyum taşıyıcı proteinlerin düzeyleri ve GPx gibi selenyum içeren enzimlerin düzeyleri/aktiviteleri ölçülerek vücuttaki selenyum düzeyleri hakkında bir ön bilgiye sahip olunması mümkündür. Sistemik homeostazın sağlanmasında selenoproteinlerin önemli rolü göz önüne alındığında, bu proteinlerin miktarının olabildiğince yüksek olması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda günlük 125 μ g selenyum alımının, GPx-3 konsantrasyonunun 125 μ U/L olmasını ve serumdaki selenyum konsantrasyonunun yaklaşık 79 μ g/L olmasını sağladığı gözlenmiştir (Burk ve ark., 2006; Combs ve ark., 2011; Hoeflich ve ark., 2010; Hollenbach ve ark., 2008). Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan ölçümlerde serum selenyum konsantrasyonunun coğrafi bölge, ülke, etnik köken ve diğer alışkanlıklarına göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Stuss ve ark., 2017).

Selenyum Eksikliği ve Toksikitesi

Selenyum eksikliği, Sibirya ve Çin'in bazı bölgeleri gibi toprakları selenyum bakımından zengin olmayan ülkelerde sıklıkla gözlenmektedir (Fordyce, 2007; Li, Xiao, ve Zheng, 2012; Mistry ve ark., 2012). Selenyum eksikliği birçok organ ve sistemde işlevsel ve yapısal bozukluğa yol açabilir ve selenyum eksikliğine bağlı olarak sıklıkla oluşan hastalıklar dilate kardiyomiopati (Keshan hastalığı) ve endemik osteoartropati (Kashin-Beck hastalığı)'dir (Chen, 2012; Pedrero ve Madrid, 2009; Suetens ve ark., 2001).

Keshan hastalığı üreme çağındaki kadınlarda ve 10 yaş üstü çocuklarda sık gözlenen endemik kardiyomiopati tablosudur (Chen, 2012). Etiyolojisi tam

olarak anlaşılamamakla beraber, en kabul gören hipotez selenyum eksikliği nedeniyle görülmesidir (Zhou ve Wang, 2015). Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda Keshan hastalığının ortaya çıktığı bölgelerde toprağın selenyum yönünden eksik olduğu belirlenmiştir (Cheng ve ark., 1980; Y. Liu ve ark., 2002; Tan ve ark., 2002). Keshan hastalığı bulunan kişilerin saç, tırnak ve kanlarında selenyum düzeylerinin kontrol gruplarına göre düşük olduğu ve GPx aktivitelerinin de azaldığı saptanmıştır (Zhu ve ark., 1993). Kashin-Beck hastalığı ise, el ve ayak parmaklarının kısalması ve romatoid artriti andıran değişiklikler ile karakterizedir. Selenyum eksikliği sonucu gelişen oksidatif stres ilerleyen zamanlarda eklem lezyonlarına, kırık nekrozuna ve kemik deformasyonlarına yol açabilir. Hastalık 13 yaşına kadar olan çocuklarda diğer yaş gruplarına göre daha sık gözlenmektedir (Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008; Suetens ve ark., 2001). Ayrıca, iyot eksikliğinin de hastalığın ortaya çıkışı ve gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Suetens ve ark., 2001; Yao ve ark., 2011). Diğer taraftan kalp hastalıkları, aritmi, felç, ani bebek ölümü sendromu, erkeklerde infertilite, prostat kanseri, nefropati, otoimmün ve diğer immün hastalıklar ve tiroit hastalıklarının oluşumunda ve semptomlarının ilerlemesinde selenyum eksikliğinin de önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Hendrickx ve ark., 2013; Mistry ve ark., 2012; Roman ve ark., 2014; Ruseva ve ark., 2013).

Selenyum eksikliğinde olduğu gibi, yüksek selenyum alımında da coğrafi bölge önem taşımaktadır. Hindistan gibi topraklarında yüksek miktarda selenyum bulunan ülkelerde yüksek selenyum alımı ve buna bağlı toksik etkiler sıklıkla gözlenmektedir. Selenyum fazla alındığında, prooksidan özellik gösterir; serbest radikal üretimini indükleyerek DNA hasarı oluşmasına neden olabilir. Ayrıca, DNA hasarının onarımında görevli olan proteinlerin tiyol gruplarına bağlanarak, inaktif hale gelmelerine de sebep olabilir (Letavayová ve ark., 2008).

Selenyumun fazla tüketilmesi sonucunda, yorgunluk, bulantı, kusma, diyare gibi semptomların yanında, nörolojik fonksiyon bozukluğu gibi ciddi toksik etkiler de gözlenebilir (F. M. Fordyce, 2013; Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008). Kronik olarak yüksek dozda selenyum maruziyeti ise; "selenozis" adı verilen, karaciğer hasarı, hematopoezde bozulma, saç dökülmesi, infertilite, tırnak kırılması, kızarıklık, sarımsak benzeri ağız kokusu ve nörolojik bozuk-

luklarla karakterize bir tabloya neden olabilir (Li ve ark., 2012; Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008; Nazemi ve ark., 2012). Selenyumun yüksek dozda alımı endokrin sistem üzerinde de ciddi toksik etkiler oluşturmaktadır. Özellikle tiroit hormonlarının sentezi ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008). Ayrıca, selenyum takviyelerinin yüksek miktarda alınımının tip 2 diyabet riskini arttırabileceği gösterilmiştir (Drutel, Archambeaud, ve Caron, 2013).

Günümüzde, farklı popülasyonlarda (Amerikan, Çinli, Avrupalı gibi) ve hastalıklarda selenyumun toksik etki gösterdiği dozları belirlemek için elde edilen klinik bilgiler yetersiz ve çelişkilidir. Çin'de yapılan bir çalışmada günde 850 µg selenyum alan bireylerde, selenozis görülme sıklığının fazla olduğu belirlenmiştir (Mistry ve ark., 2012). Ancak, başka

bir çalışmada günlük 600 µg selenyum alan romatoid artritli hastalarda, herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiş ve artrite bağlı ağrıların azaldığı saptanmıştır (Rayman, 2004). Başka bir çalışmada ise, günlük 700 µg selenyumun vücutta iyi bir şekilde tolere edilebildiği gösterilmiştir (Zwolak ve Zaporowska, 2012). Özellikle selenyum düzeyleri düşük olan bireylerde selenyum takviyesinden daha anlamlı yararlar elde edilebilir. Yine de, selenyum takviyesi sırasında prooksidan etkilerin ve olası metabolik hastalıkların ortaya çıkması riskine karşın dikkatli olmak gereklidir (Dharmasena, 2014; Drutel ve ark., 2013).

Selenoproteinlerin Vücuttaki Görevleri

Selenyum biyolojik işlevlerini selenoproteinler aracılığı ile gösterir. Organizmada, GPx'ler, TrxR, DIO, SePP, selenoprotein W gibi çok sayıda selenoprotein olduğu bilinmektedir. Tablo 2'de selenoproteinler ve vücuttaki görevleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Selenoproteinler ve vücuttaki görevleri.

Selenoprotein	Bulunduğu Yer	Görevi	Kaynak
TrxR	Sitozol, Mitokondri	- Sitozolik TR'in okside formunun azaltılmasından sorumludur. - Tioredoksin ve glutaredoksin'e ait tüm reaksiyonları katalizler.	Holmgren ve Lu, 2010; Su ve ark., 2005; Turanov ve ark., 2010; Turanov ve ark., 2006
DIO 1, DIO 2, DIO 3	Plazma membranı	- T4'ten iyotun ayrılmasını sağlayarak plazma T3 üretimini sağlar. - T3 deiyodinasyonu ve inaktivasyonundan sorumludur.	Dentice ve Salvatore, 2011; Maia ve ark., 2011; Schomburg ve Köhrle, 2008; Williams ve Duncan Basset, 2011
GPx	Sitozol	- H ₂ O ₂ 'nin glutatyon bağımlı detoksifikasyonunda görev alır.	Flohe ve Kipp, 2009; Conrad ve ark., 2007; Lubos ve ark., 2011
15 kDa selenoprotein (Sep15)	Endoplazmik retikulum	- ER stresi tarafından regüle edilir. - UDP-glukozglukoprotein glukoziltransferaz ile etkileşir. - Glukoprotein katlanmasında rol alır.	Ferguson ve ark., 2006; Labunskyy ve ark., 2005; Labunskyy ve ark., 2007; Labunskyy ve ark., 2009
Selenoprotein H (SelH)	Çekirdek	- Hücreleri H ₂ O ₂ 'den korur - Mitokondriyal biyogenesi ve CytC üretimini artırır.	Dikiy ve ark., 2007; Mendeleev ve ark., 2011; Panee ve ark., 2007
Selenoprotein I (SelI)	Membran	- Görevi bilinmiyor.	Kryukov ve Gladyshev, 2002
Selenoprotein K (SelK)	Endoplazmik retikulum membranı	- İmmün hücre fonksiyonlarını Ca ⁺² salınımında rol alarak etkiler.	Verma ve ark., 2011
Selenoprotein M (SelM)	Endoplazmik retikulum	- Nöronları oksidatif stresten korur.	Reeves ve ark., 2010
Selenoprotein N (SEPN1)	Endoplazmik retikulum membranı	- İntaselüler kalsiyumun kanallardan salınımında redoks dengessini kontrol eder. - SelN genindeki anomali konjenital miyopatiye neden olur.	Jurynece ve ark., 2008; Shchedrina ve ark., 2010
Selenoprotein O (SelO)	Mitokondri	- Görevi bilinmiyor.	Kryukov ve ark., 2003
Selenoprotein P (SePP)	Plazma	- Periferel dokulara selenyum taşınmasından sorumludur. - Antioksidan etkinliği vardır.	Burk ve Hill, 2009; Richardson, 2005; Schweizer ve ark., 2004
Selenoprotein R (SelR)	Sitozol	- Proteinlerdeki metiyonin-R-sülfoksit gruplarını metiyonine dönüştürür.	Lee ve ark., 2009
Selenoprotein S (SelS)	Endoplazmik retikulum membranı	- Glukoz eksikliği ve proinflatuar sitokinlerin artışıında upregüle olur.	Shchedrina ve ark., 2010; Ye ve ark., 2004
Selenoprotein T (SelT)	Endoplazmik retikulum ve Golgi	- Redoks regülasyonunda görevi vardır. - Hücre adezyonunda görev alır.	Sengupta ve ark., 2009
Selenoprotein V (SelV)	Sitozol	- Görevi bilinmiyor.	Dikiy ve ark., 2007
Selenoprotein W (SelW)	Sitozol	- Görevi bilinmiyor.	Noh ve ark., 2010

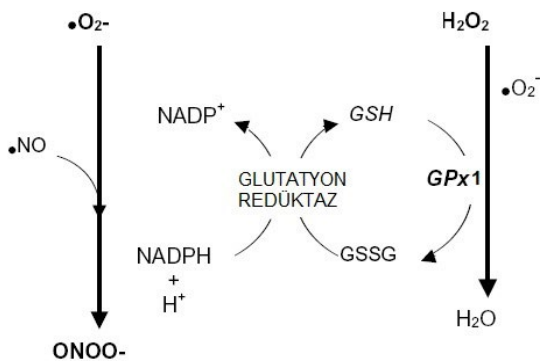
Glutasyon Peroksidazlar

Glutasyon peroksidazlar, yapısında selenyum içerdiği belirlenen ilk selenoproteinlerdir; bu enzimlerin yapısı ve lokalizasyonlarına göre sınıflandırılan sekiz izoformu tanımlanmıştır (Muller ve ark., 2007). Bu enzimler ve lokalizasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. GPx genlerine kodladıkları enzimler (Stoytcheva ve Berry, 2009)

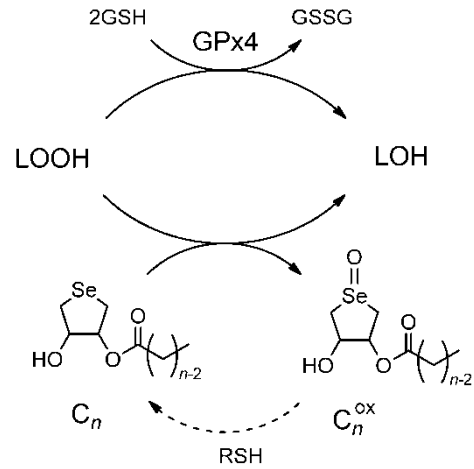
Gen	Lokalizasyon	Enzim
GPx1	Chr. 3 p21.3	Glutasyon peroksidaz 1
GPx2	Chr. 14 q24.1	Glutasyon peroksidaz 2 (gastrointestinal)
GPx3	Chr. 5 q23	Glutasyon peroksidaz 3 (plazma)
GPx4	Chr. 19 p13.3	Glutasyon peroksidaz 4 (fosfolipit hidroperoksidaz)
GPx5	Chr. 6 p21.32	Glutasyon peroksidaz 5 (epididimal androjen ilişkili protein)
GPx6	Chr. 6 p21	Glutasyon peroksidaz 6 (burun)
GPx7	Chr.1 p32	Glutasyon peroksidaz 7
GPx8	Chr. 5 q11.2	Glutasyon peroksidaz 8

Glutasyon peroksidazların ana görevi hücreyi ve lipid membranları oksidatif strese korumaktır. Selenöz asit veya alkollerin ara ürün olarak oluşturulması ile, H₂O₂ ve organik peroksitlerin (ROOH) indirgenmesini sağlayan reaksiyonun katalizlenmesini sağlarlar (Ruseva ve ark., 2013). GPx1 ve GPx4 için ana reaksiyonlar Şekil 1 ve Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Glutasyon peroksidaz 1'in katalizlediği reaksiyon

H₂O: su; H₂O₂: hidrojen peroksit; GSH: redükte glutasyon; GPx1: glutasyon peroksidaz 1; NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, redükte form; •O₂⁻: süperoksit; ONOO⁻: peroksinitrit; •NO: nitrik oksit radikali



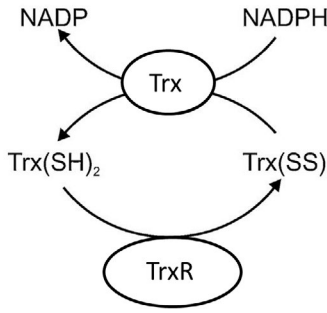
Şekil 2. Glutasyon peroksidaz 4'ün katalizlediği reaksiyon

LOOH: peroxide lipid; LOH: lipid alkol (stabil); GSH: redükte glutasyon; GPx4: glutasyon peroksidaz 4; GSSG: okside glutasyon (glutatyon disülfid); RSH: tiyol

GPx4 spermin yapısal bir bileşenidir ve eksikliğinin fertilitede sorunlara yol açabileceği bilinmektedir (Conrad ve ark., 2007). Ayrıca antioksidan olarak tanımlanan ilk enzim olan GPx4'ün sitozolik, mitokondriyal ve nükleer tüm izoformları aynı gen lokusu üzerinde kodlanmıştır (Schneider ve ark., 2009).

Tiyoredoksin Redüktaz

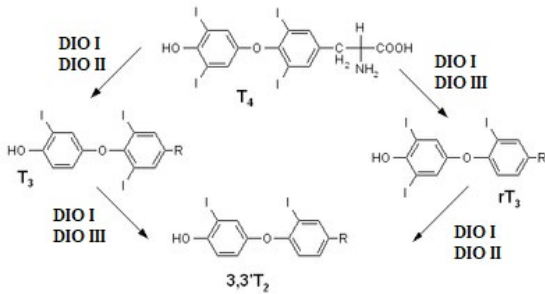
Tiyoredoksin redüktazlar, okside tiyoredoksinin redüksiyonundan sorumludur. TrxR enzimleri için ana reaksiyon Şekil 3'te verilmiştir. Ayrıca, ribonükleotid redüktaz ve tiyoredoksin peroksidaz gibi diğer oksidoredüktif enzimlere de elektron donörülüğü yaparlar. TrxR'ler, okside glutasyon, dihidroaskorbik asit, K vitamini, lipid peroksidazlar ve H₂O₂'in indirgenmesinde de görev almaktadır (Tamura ve Stadtman, 1996). TrxR enzimleri için ana reaksiyon Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Tiyoredoksin redüktaz enzimlerinin ana reaksiyon. NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, redükte form; Trx: tiyoredoksin; TrxR: tiyoredoksin redüktaz; Trx (SS): okside tiyoredoksin (tiyoredoksin disulfid); Trx-(SH)₂: redükte tiyoredoksin

İyodotironin Deiyodinaz

Tiroidin biyolojik olarak aktif hormon T₃'e dönüşümünü katalize eden DIO ailesi 3 farklı izoforma sahiptir: DIO1, DIO2 ve DIO3. DIO enzimleri için ana reaksiyon Şekil 4'te gösterilmiştir. Bu enzimlerin hepsi membran-bağlı enzimlerdir ve sekans homolojileri ve katalitik özellikleri aynıdır (Lu ve Holmgren, 2009). Bu üç izozim de, gelişimin her aşamasında hem fetal hem de yetişkin doku ya da hücrelerinde, tiroit hormonunun konsantrasyonunu kontrol altında tutabilmek için sentezlenir (Marinou ve ark., 2009). Bu enzim ailesindeki bozuklukların Kashin-Beck hastalığı ile ilişkili olduğu ve tiroit fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu, üstelik bu durumun da iyot ve selenyum düzeylerine bağlı olduğu bilinmektedir (Chéry ve ark., 2003; Clark ve ark., 1996). DIO enzimleri için ana reaksiyon Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. DIO enzimleri için ana reaksiyon

3,3' T₂: 3,3'-diiodotironin (tiroid hormon metaboliti); DIO1: iyodotironin deiyodinaz 1; DIO2: iyodotironin deiyodinaz 2; DIO3: iyodotironin deiyodinaz 3; rT₃: revers triiodotironin; T₃: triiodotironin; T₄: tiroksin

İyodotironin deiyodinazlar tiroit hormon akti-

vasyonunun katalizlenmesinden sorumlu selenosistein içeren bir enzim ailesidir (Kohrle ve ark., 2005). DIO'ların selenoprotein olarak tanımlanmasının ardından, tiroit hormon sentezi ve metabolizmasında iyottan sonra en önemli eser elementin selenyum olduğu anlaşılmış, selenyumun tiroit üzerine koruyucu etkileri ve tiroit hormon sentezi ve depolanması sırasında görevli olan selenosistein taşıyan proteinlerin tanımlanması ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Ayrıca, selenyum miktarının dokuya özgü olarak, prohormon olan T₄'ün lokal aktivasyonundaki, T₄'ün degradasyonundaki ve DIO'lar aracılığıyla T₃ degradasyonundaki rolünün açıklanabilmesi de mümkün olmuştur (Gereben ve ark., 2008; Kohrle ve ark., 2005; Köhrle ve Gärtner, 2009; Schweizer ve ark., 2008). Ancak, tiroit hormonlarının iyodun ayrılması ile dönüşümünde, metabolizmadaki diğer enzimatik yollardan (karbonhidrat, yağ asitleri ya da proteinler gibi) farklı olarak minimal düzeyde aktif enzime ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, yetersiz selenyum düzeyleri DIO aktivitesini doğrudan etkileyebilir. Ancak, selenoenzimlerin rol aldığı diğer metabolik yollar ve antioksidan enzimlerin aktivitesi özellikle de tiroit için GPx aktivitesi selenyum eksikliğinden etkilenir (Papp ve ark., 2007; Seeher ve ark., 2012).

Diğer Selenoproteinler

Selenoprotein P, plazmada en yaygın bulunan ve selenyumun ana taşıyıcı proteini olan selenoproteindir. Selenyum depolama bölgeleri sayesinde, vücudun selenyum deposu olan proteindir. Bu sebeple vücuttaki selenyum düzeylerinin temel göstergelerinden biridir. SePP, bazı ağır metallerin şelatörü olarak da görev yapmaktadır. Bu metallerle bağlanarak toksik olmayan kompleksler oluşturabilir. SePP'nin anti-tümör etkinliği olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (Pappa ve ark., 2006; Rayman, 2012).

Selenoprotein W kas sisteminin işleyişinden, selenoprotein N ise kas dokusunun gelişiminden sorumludur (Cagliani ve ark., 2011; Holben ve Smith, 1999). Selenoprotein S inflamasyon ve glikoz metabolizmasında görev alırken (Shchedrina ve ark., 2010; Ye ve ark., 2004), selenoprotein M'nin ise ana görevi nöronları oksidatif strese karşı korumaktır (Reeves ve ark., 2010).

Selenyum ve Oksidatif Stres

Selenyum, Tablo 2'de gösterildiği gibi birçok fonksiyonun düzenlenmesinde görev alan enzimlerin yapısında bulunan metabolizma için önemli bir

eser elementtir. Özellikle GPx ve TrxR gibi antioksidan enzimlerin yapısında bulunması selenyum seviyeleri ile oksidatif stres arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Yeterli düzeylerde selenyum alımı bu enzimlerin optimal düzeyde çalışmasına yardımcı olmakta ve oksidatif stresin önlenmesini sağlamaktadır (Galan-Chilet ve ark., 2014).

Vücuttaki selenyum düzeyleri ile GPx ve TrxR aktiviteleri arasında önemli bir ilişki vardır ve biyolojik sıvılarda ve intraselüler olarak optimum selenyum konsantrasyonları sağlanırsa, bu enzimler H₂O₂ düzeylerini azaltır. Bu olayın da, inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (Beckett ve Arthur, 2005; Duntas, 2006). Ayrıca, selenyum alımı yeterli seviyelerde olduğunda hücre içi GPx ve TrxR enzimlerinin tiroisitleri oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir (Becker ve ark., 2000; Sun ve ark., 1999).

Selenyum ve İmmün Sistem

Selenyumun immün sistem işlevlerinin doğru bir şekilde yerine getirilmesinde de önemli görevleri vardır (Hoffmann ve Berry, 2008; Rayman, 2000). Selenyum, başta immüoglobülin G ve immüoglobülin M olmak üzere antikor sentezi ve lenfosit ve makrofaj aktivasyonunda da önemli roller üstlenmiştir (Drutel ve ark., 2013). Ayrıca, yapılan bir çalışmada selenyum içeren bileşiklerin insan immün yetmezlik sendromu virüsü (HIV)'in tam anlamıyla etkin hale geçmesini ve "kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)" gelişimini baskılayabildiği gösterilmiştir (Kamwesiga ve ark., 2015). Selenyumun antiviral ve antibakteriyel özellikleri olduğu, viral hepatitin birçok formunun gelişimini de baskılayabildiği belirlenmiştir. Ayrıca, selenyum uygulamasının Ebola virüsü gibi bazı virüslerin RNA'sını etkileyerek enfeksiyondan da koruyabildiğine dair bilgiler bulunmaktadır (Hoffmann ve Berry, 2008; Kawai ve ark., 2014; Lipinski, 2015; Rayman, 2000).

Selenyum ve Tiroit

Tiroit hastalıkları ülkemiz ve tüm dünyada en sık karşılaşılan hastalıklardandır. En sık karşılaşılan tiroit hastalıklarından hipotiroitizmin tedavisinde yeterli miktarda iyot alımı ve T4 hormonu takviyesi önerilirken (Aitken ve ark., 2014; Biron ve ark., 2015; Cooper ve ark., 2015; Nexo ve ark., 2014); hipertiroitizm tedavisinde ise propiltiyourasil ya da metimazol gibi antitiroit ilaçlar ve radyoaktif iyot uygulanmaktadır. Ayrıca, hipertiroidizmde tiroitektomi gibi yöntemler

de kullanılır (Leger ve Carel, 2018).

Yapılan çalışmalar sonucunda tiroit bezinin doğru ve etkin çalışması için sadece iyot değil, selenyum, çinko, demir, kalsiyum ve bakır gibi birçok eser elementin de gerekli olduğu belirlenmiştir (Hess, 2010; Jain, 2014; Jain ve Choi, 2016; Knudsen ve Brix, 2014; Kohrle ve ark., 2005; Yu ve ark., 2015; Zimmermann, 2006). Birçok durumda, bu eser elementlerden birinin eksik olması tiroit fonksiyonlarını etkileyebilir (Hess, 2010; Yu ve ark., 2015; Zimmermann, 2006). Bazı durumlarda ise bir eser elementin eksikliği ya da fazlalığı sonucu ortaya çıkan toksisite belirtilerinin, diğer eser element ile azalabilmesi/artabilmesi mümkündür. Örneğin, bazı çalışmalarda yüksek miktarda selenyum takviyesinin iyot eksikliğinin etkisini arttırdığı gözlenirken, hayvan deneylerinde uygun miktarda selenyumun iyot fazlalığının toksik etkilerini azalttığı ve tiroit bezindeki inflamatuvar lezyonları engelleyebildiği gözlenmiştir (Contempre ve ark., 1995; Contempre ve ark., 1996; Kohrle ve ark., 2005; Yang ve ark., 2013; Schomburg ve Kohrle, 2008; Xu ve ark., 2011).

Tiroit bezi, böbrek ve testis gibi, yüksek düzeyde selenyum içermektedir (Kohrle ve ark., 2005). Selenosistein bağlayıcı protein sekansında (SECIS) mutasyon olan hastalarla yapılan çalışmalar, tiroit metabolizmasında selenyumun kritik rolünü göstermektedir. Bu protein, selenoproteinlerin sentezinde kritik bir rol oynamaktadır. SECIS üzerindeki mutasyonlar sonucu, hormonal konfigürasyon bozulabilir; tiroit stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T₄ konsantrasyonları artabilir; serbest T₃ konsantrasyonları ise azalabilir. Bu etkilere bağlı olarak da sensorinöral saç dökülmesi gibi durumlar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, kemik gelişim bozukluğu, miyopati, santral sinir sistemi bozuklukları, motor yeteneklerde bozulma, artmış UV hassasiyeti ve artmış insülin rezistansı gibi durumlar da gözlenebilir (Azevedo ve ark., 2010; Dumitrescu ve ark., 2005; Hamajima ve ark., 2012; Schoenmakers ve ark., 2010).

1980'li yıllarda Afrika'da yapılan bir çalışmada, selenyum takviyesinin tiroit bezi homeostazındaki rolünü belirleyecek klinik veriler elde edilmiştir. Bu bölgede yaşayanlarda, miksödem ile birlikte kretenezim semptomları, zeka geriliği, büyüme geriliği ve pubertal bozukluklar görülmüştür (Goyens ve ark., 1987). İleri çalışmalarla, tüm bu semptomların iyot ve selenyum eksikliğine bağlı olduğunu; ayrıca bölgede tüketilen gıdaların yüksek miktarda gatrojen içer-

mesiyle ilgili olabileceği belirlenmiştir (Contempre ve ark., 1992; Kohrle ve ark., 2005). Ayrıca, bu elementlerin eksikliğine bağlı benzer istenmeyen etkiler hayvan çalışmaları ile de gösterilmiştir (Contempre ve ark., 2004; Contempre ve ark., 1992).

Tiroit doku hasarının ortaya çıkmasında, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)'nın sorumlu olduğu düşünülmektedir. TGF- β , oksidatif stres ve yüksek TSH kaynaklı doku hasarını stimüle etmektedir (Contempre ve ark., 1996). Diğer yandan, bu süreç başladığında selenyum takviyesinin ve uzun süreli eksikliğin ardından yapılacak olan iyot takviyesinin tiroit dokusunu koruyabileceği belirtilmiştir (Contempre ve ark., 1992; Contempre ve ark., 1995; Contempre ve ark., 1996; Xu ve ark., 2011).

Selenyumun tiroit dokusu üzerindeki koruyucu etkisi hakkında birçok hipotez bulunmaktadır. Bu teorilere göre selenyum takviyesi:

1. Tiroisit yüzeyindeki insan lökosit antijeni- antijen D ilgili (HLA-DR) ekspresyonu azaltabilir.
2. Anti-tiroit antijen ve antikörlerin konsantrasyonunda düşüşe yol açabilir.
3. B-lenfositlerine bağlı immün yanıtı kontrol edebilir.
4. Proinflamatuvar sitokinleri inhibe edebilir.
5. Prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltabilir.
6. Tiroit dokusunu oksidatif stresten koruyabilir.
7. Selenoprotein sentezini indükleyerek tiroit hormon sentez ve transportunu optimize edebilir (Dharmasena, 2014; Schomburg, 2012; Shchedrina ve ark., 2010; Turanov ve ark., 2014).

Selenyum takviyesinin tiroit kanserinde etkin olabileceğine dair çalışmalardan elde edilen veriler oldukça kısıtlıdır; çalışmalar genelde papiller karsinomlara odaklanmıştır (Colonna ve ark., 2015; Davies ve Welch, 2014; Pellegriti, Frasca, Regalbuto, Squatrito, ve Vigneri, 2013). Mevcut çalışmaların sonuçlarının da çelişkili olduğu gözlenmektedir (Baltacı ve ark., 2017; Chung ve ark., 2016; Glattre ve ark., 1989; Jonklaas ve ark., 2013; Kucharzewski ve ark., 2002; Moncayo ve ark., 2008; O'Grady ve ark., 2014; Przybylik-Mazurek ve ark., 2011; Shen ve ark., 2015).

Selenyum Takviyesi ve Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi (HT) ya da kronik lenfositik tiroidit, genel popülasyonun yaklaşık %1 ila %2'sini etkileyen, yaş ilerledikçe ve kadınlarda daha sık göz-

zlenen bir hastalıktır. Etiyolojisi multi-faktöriyeldir. HT'nin ortaya çıkmasında genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve selenyum eksikliğinin rol oynayabileceği belirtilmektedir (Brix ve Hegedüs, 2012; Brix ve ark., 2000; Wu ve ark., 2015). HT'nin bir tedavisi yoktur; palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Hastalara standart tedavi olarak ömür boyu veya TSH seviyeleri normal düzeylere gelinceye dek L-tiroksin tedavisi uygulanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, L-tiroksin tedavisinin tek başına ötiroid tablonun devamlılığını uzun süre sağlayamadığının belirlenmesi nedeniyle, selenyum takviyesinin de HT tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (Schomburg, 2012; Wiersinga, 2014). Literatürde selenyum takviyesinin HT tedavisindeki etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2010 yılında yapılan 4 farklı plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları kullanılarak yapılan bir meta-analizin sonucuna göre, 3 aylık selenyum takviyesi ile hastalarda tiroit peroksidaz oto-antikörlerinin (TPOAb) azaldığı, hastaların psikolojik ve fiziksel durumlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (Toulis ve ark., 2010). 2014 yılında 9 çalışmanın sonuçları değerlendirilerek yapılan başka bir meta-analizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Fan ve ark., 2014). 2013 yılında yayınlanan bir Cochrane sistematik derlemesinde ise, selenyum takviyesinin hastaların yaşam kalitesinde herhangi bir iyileşmeye neden olmadığı belirlenmiştir (van Zuuren ve ark., 2013). Ancak, derlemeye dahil edilen çalışmalarda heterojenite yüksektir ve TPOAb düzeyleri değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, TPOAb düzeyleri HT teşhisinin en önemli göstergesidir; ancak tedavi başladıktan sonra düzeylerinin azalmasının klinik olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir (Jensen ve ark., 2006).

Selenyum Takviyesinin Hashimoto Tiroiditi'nde Kullanımı ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Tiroit homeostazındaki hayati rolü nedeniyle selenyum takviyesinin HT tedavisinde bir alternatif ya da destekleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağı sıklıkla sorgulanmakla beraber, kısıtlı çalışmalardan elde edilen veriler ile bu sorunun cevabını kesin olarak verebilmek şu an için mümkün değildir. HT'ye eşlik eden diğer hastalıklar veya hastaların yaş aralığının oldukça çeşitli olması da bu konuda yapılan çalışmaların birbiri ile karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, selenyum takviyesinin hastada meydana getirdiği değişimleri klinik olarak gözlemlemek için

hangi klinik parametrelerin ya da biyogöstergelerin kullanılması gerektiği konusunda da ortak bir görüş bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda genel olarak tiroit ekojenitesi ve tiroit hacmindeki değişimler ile TPOAb gibi hastalığın teşhisinde kullanılan oto-antikörlerin düzeyleri ve TSH, T₃, T₄ gibi tiroit hormon homeostazının göstergeleri değerlendirilmekte, elde edilen değişimlerin hastaların klinik durumundaki önemi yorumlanmaktadır. Hastalara verilen selenyumun çeşidinin de elde edilen cevapta önemli bir rolü olup olmadığı da tartışma konusudur. Hollanda'da yapılan bir klinik çalışmada, ötiroid HT hastası 61 kadın hastaya 6 ay boyunca 200 µg sodyum selenit takviyesi yapılmış ve hastaların TSH, serbest T₄, TPOAb, selenyum, SePP ve hastalığa bağlı hayat kalitesindeki değişimler 3., 6. ve 9. aylarda değerlendirilmiştir (Eskes ve ark., 2014). Takviye süresinde selenyum ve SePP düzeylerinin arttığı; ancak bu artışın plaseboya göre anlamlı derecede olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, TSH düzeylerinde ve hastalığa bağlı yaşam kalitesinde de herhangi bir değişim gözlenmemiş; TPOAb düzeylerinde düşme eğilimi belirlenmesine rağmen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, Avusturya'da HT'li 36 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada da 3 ay boyunca 200 µg sodyum selenit takviyesi sonucu, TPOAb düzeylerinde başlangıca göre 3. ayda düşüş gözlenmiş; ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ve tiroit hormon parametrelerinde de herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. (Karanikas ve ark., 2008). Diğer çalışmalardan farklı olarak, İtalya'da yapılan bir çalışmada daha düşük dozda (80 µg) sodyum selenitin 12 ay boyunca HT hastalarına verilmesi sonucu, ilk 6 ay TPOAb seviyelerinde bir değişim gözlenmezken, 12. ayda antikör seviyelerinin düşmeye başladığı belirlenmiştir. Çalışma sonunda ise hasta grubundan 5 kişi TPOAb negatif olmuştur. Sodyum selenit takviyesi ile gözlenen bu değişimler, selenyum ile HT göstergesi olan TPOAb arasında olası bir ilişkiyi işaret etmekle birlikte, klinik anlamda bir yarar sağlayabilmenin kullanım süresi ile de alakalı olabileceğini göstermektedir (Nacamulli ve ark., 2010).

Tiroit hastalıklarında oksidatif stresin de oldukça önemli bir rolü olduğu göz önüne alındığında, selenyum seviyeleri ve hastalık göstergeleri ile beraber oksidatif stres parametrelerinin de değerlendirilmesi hastalık patogenezinin anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. HT hastası 55 kişi (50 kadın,

5 erkek, ortalama yaş: 46) ile Brezilya'da yapılan bir çalışmada, hastalara 6 ay boyunca 200 µg selenometiyonin verilerek antioksidan/oksidan parametreler incelenmiş ve korelasyonları değerlendirilmiştir (De Farias ve ark., 2015). Selenyum verilen grupta, farklı GPx1 fenotipine sahip hastalarda anlamlı GPx1 artışı ve TPOAb seviyelerinin 6. ayın sonunda %20 oranında azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar antioksidan savunma sisteminin hastalığın ilerlemesi açısından önemini göstermektedir.

Altı ay boyunca 200 µg selenometiyonin uygulanarak 33 erkek ve 53 kadın HT hastası ile Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, TPOAb, tiroit hormonları, ultrasonografi (USG) heterojenitesi ve infiltrasyon açısından herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Anastasilakis ve ark., 2012). Hastalığın tedavisinde kullanılan L-tiroksin ile selenyum takviyesinin birlikte değerlendirildiği iki çalışmada ise, L-tiroksin ile birlikte 200 µg selenometiyoninin 6 ay boyunca kullanılması sonucu tiroit hormon parametreleri ve USG'de herhangi bir değişim gözlenmese de, her iki çalışmada da TPOAb seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı, Duntas ve ark.(2003) tarafından Yunanistan'da yapılan çalışmada ise, bu azalmanın %55,5 olduğu belirlenmiştir (Duntas ve ark., 2003). Gözlenen bu farklılık, selenometiyoninin sodyum selenite göre biyoyararlanımının fazla olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu iki çalışmanın Polonya ve Yunanistan gibi topraklarında selenyum miktarının az olduğu bilinen ülkelerde yapılmış olması bu hipotezi destekler niteliktedir.

Selenyumun tiroit üzerindeki olası faydalarının belirlenmesinde TPOAb ve tiroit hormonları gibi verilerin yetersiz kalması sonucu, yeni bir biyogösterge arayışına girilmiştir. Özellikle HT gibi hastalıkların klinik seyri immün sistem ile yakından ilişkili olduğundan, biyogösterge olarak interferon gamma (IFN γ) gibi kemokin ve immün sistem elemanlarının kullanılması hastalığın seyrinin belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. 2015 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada, ötiroid HT hastası 60 kadın hastaya, 12 ay boyunca 80 ve 160 µg selenometiyonin verilerek TSH, TPOAb, T₃ ve T₄ değerleri ölçülmüş; ayrıca, USG ile ekojenite ve tiroit hacmi değerlendirilmiştir (Pilli ve ark., 2015). Bu çalışmada, selenyumun belirlenen dozlarda tiroit ekojenitesi veya TPOAb seviyelerinde herhangi bir olumlu etkisi olmadığı belirlenmiştir. Ancak, IFN γ seviyesinde gözlenen değişimler, selenyum takviyesinin pozitif immüno-

modulator bir etkisinin olabileceği kanıtlamıştır. Benzer bir çalışmada ise, 6 ay boyunca L-tiroksin ve 200 µg selenometiyonin alan hastalarda interlökin ve immün sistem elemanlarının düzeylerinin (özellikle TNF-α, IL-1β, IL-6, MCP-1) takviyesine bağlı olarak değiştiği; TPOAb düzeylerinin de %9 azaldığı belirlenmiştir (Krysiak ve Okopien, 2011). Selenyumun HT hastalarında pozitif etkilerinin olup olmadığının anlaşılması, immün sistem elemanları arasındaki bu ilişkinin mekanistik çalışmalar ile gösterilmesi ve optimum fayda sağlayabilecek selenyum molekülünün, dozunun ve süresinin belirlenmesi ile mümkün olabilecektir.

SONUÇ

Selenyum, sadece tiroit hormon metabolizmasında yer alan selenoenzimler nedeniyle değil, vücudumuzdaki birçok antioksidan savunma enziminin de yapısında bulunmasıyla, başta tiroit olmak üzere, üreme sistemi, kas ve iskelet sistemi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının devamlılığı için önemli bir eser elementtir. Selenyumun eksikliği ve fazlalığı, çeşitli toksik etkilere neden olabilmekle beraber, Türk popülasyonunda selenyum düzeyleri normal sınırlarda veya sub-optimal düzeydedir (Erkekoglu ve ark., 2013; Giray ve ark., 2010; Giray ve Hincal, 2002; Winther ve ark., 2017).

Hashimoto tiroidit tedavisinde kullanılan L-tiroksin tek başına hastaların serum tiroit hormon düzeylerini stabil tutamamakla beraber, kullanan hastalarda saç dökülmesi, çarpıntı ve aşırı terleme gibi birçok istenmeyen etkiler de gösterebilmektedir. Bu nedenle, L-tiroksin tedavisinden kaynaklı olası toksisitenin ve hastalıktan dolayı düşen yaşam kalitesinin artırılması amacıyla alternatif veya destek tedaviler araştırılmalıdır.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre selenyum, hastalığın tedavisi için tek başına yeterli bir seçenek gibi görünmemekte ve elde edilen veriler birbiriyle çelişmektedir. Yine de TPOAb gibi hastalığın teşhisi için önemli olan biyogöstergeler üzerinde yaptığı değişimler ve hastaların yaşam kalitelerini arttırmalarında olumlu etkisi, selenyum takviyesini tedaviye destek olarak düşündürmelidir. HT hastalarında destek tedavi olarak selenyumun kullanılabilmesi için, uygun selenyum formu, dozu ve süresinin belirlenmesi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Tüm bu kısıtlamalara rağmen, selenyumun tiroit homeostazi için önemli bir eser element olduğu göz önüne alındığında, HT hastalarında ilaç

tedavisine destek olarak selenyum takviyesi kullanımı hastalığın klinik seyrini pozitif yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Aitken, M., Kleinrock, M., Lyle, J., Caskey, L. (2014). Medicine use and shifting costs of healthcare: a review of the use of medicines in the United States in 2013. *IMS Institute for Healthcare Informatics. IMS Health. April.*
- Akamizu, T., Amino, N. (2017). Hashimoto's thyroiditis *Endotext [Internet]:* MDText. com, Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/> Erişim Tarihi: 1 Mart 2019.
- Alfthan, G., Euroola, M., Ekholm, P., Venäläinen, E.-R., Root, T., Korkalainen, K., Hartikainen, H., Salmiinen, P., Hietaniemi, V., Aspila, P. (2015). Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 31*, 142-147.
- Anastasilakis, A.D., Toulis, K.A., Nisianakis, P., Goulis, D.G., Kampas, L., Valeri, R.M., Oikonomou, D., Tzellos, T.G., Delaroudis, S. (2012). Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *International Journal of Clinical Practice, 66*(4), 378-383.
- Azevedo, M. F., Barra, G. B., Naves, L. A., Ribeiro Velasco, L. F., Godoy Garcia Castro, P. c., de Castro, L. C. G., Amato, A.A., Miniard, A., Driscoll, D., Schomburg, L., de Assis Rocha Neves, F.(2010). Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism, 95*(8), 4066-4071.
- Baltacı, A. K., Dundar, T. K., Aksoy, F., Mogulkoc, R. (2017). Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biological Trace Element Research, 175*(1), 57-64.

- Becker, K., Gromer, S., Schirmer, R. H., Müller, S. (2000). Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *European Journal of Biochemistry*, 267(20), 6118-6125.
- Beckett, G. J., Arthur, J. R. (2005). Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*, 184(3), 455-465.
- Behne, D., Kyriakopoulos, A., Meinhold, H., Köhrle, J. (1990). Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 173(3), 1143-1149.
- Berry, M. J., Banu, L., Chen, Y., Mandel, S. J., Kieffer, J. D., Harney, J. W., Larsen, P. R. (1991). Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*, 353(6341), 273.
- Biron, V. L., Bang, H., Farwell, D. G., Bewley, A. F. (2015). National trends and factors associated with hospital costs following thyroid surgery. *Thyroid*, 25(7), 823-829.
- Bouayed, J., Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(4), 228-237.
- Brigelius-Flohe, R. (2006). Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biological Chemistry*, 387(10/11), 1329-1335.
- Brigelius-Flohe, R., Kipp, A. (2009). Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(11), 1555-1568.
- Brix, T. H., Hegedüs, L. (2012). Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*, 76(4), 457-464.
- Brix, T. H., Kyvik, K. O., Hegedüs, L. (2000). A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 85(2), 536-539.
- Burk, R. F., Hill, K. E. (2009). Selenoprotein P—expression, functions, and roles in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(11), 1441-1447.
- Burk, R. F., Norworthy, B. K., Hill, K. E., Motley, A. K., Byrne, D. W. (2006). Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(4), 804-810.
- Cagliani, R., Fruguglietti, M., Berardinelli, A., D'Angelo, M., Prella, A., Riva, S., Napoli, L., Gorni, K., Orcesi, S., Lamperti, C., Pichiecchio, A., Signaroldi, E., Tupler, R., Magri, F., Govoni, A., Corti, S., Bresolin, N., Moggio, M., Comi, G.P. (2011). New molecular findings in congenital myopathies due to selenoprotein N gene mutations. *Journal of the Neurological Sciences*, 300(1-2), 107-113.
- Chen, J.-S. (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 21(3), 320-326.
- Cheng, B., Ju, S., Yue, S., He, R., Sheng, S. (1980). Selenium in soils of northeastern China. *Acta Pedologica Sinica*, 17(1), 55-61.
- Chéry, C. C., Günther, D., Cornelis, R., Vanhaecke, F., Moens, L. (2003). Detection of metals in proteins by means of polyacrylamide gel electrophoresis and laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry: Application to selenium. *Electrophoresis*, 24(19-20), 3305-3313.
- Chung, H.-K., Nam, J. S., Ahn, C. W., Lee, Y. S., Kim, K. R. (2016). Some Elements in Thyroid Tissue are Associated with More Advanced Stage of Thyroid Cancer in Korean Women. *Biological Trace Element Research*, 171(1), 54-62.
- Clark, L. C., Combs, G. F., Turnbull, B. W., Slate, E. H., Chalker, D. K., Chow, J., Davis LS, Glover, R.A., Graham, G.F., Gross, E.G., Krongrad, A., Leshner, J.L. Jr., Park, H.K., Sanders, B.B. Jr., Smith, C.L., Taylor, J.R. (1996). Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA*, 276(24), 1957-1963.
- Colonna, M., Uhry, Z., Guizard, A., Delafosse, P., Schvartz, C., Belot, A., Grosclaude, P. (2015). Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiology*, 39(4), 511-518.
- Combs, G. F. (2001). Selenium in global food systems. *British Journal of Nutrition*, 85(5), 517-547.

- Combs, G. F., Watts, J. C., Jackson, M. I., Johnson, L. K., Zeng, H., Scheett, A. J., Uthus, E.O., Schomburg, L., Hoeg, A., Hoefig, C.S., Davis, C.D., Milner, J.A. (2011). Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutrition Journal*, 10(1), 75.
- Conrad, M., Schneider, M., Seiler, A., vBornkamm, G. W. (2007). Physiological role of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in mammals. *Biological Chemistry*, 388(10), 1019-1025.
- Contempré, B., De Escobar, G. M., Deneff, J.-F., Dumont, J. E., Many, M.-C. (2004). Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium- and iodine-deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in central Africa. *Endocrinology*, 145(2), 994-1002.
- Contempré, B., Duale, N., Dumont, J. E., Ngo, B., Diplock, A., Vanderpas, J. (1992). Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clinical Endocrinology*, 36(6), 579-583.
- Contempré, B., Dumont, J. E., Denel, J.-F., Many, M.-C. (1995). Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *European Journal of Endocrinology*, 133(1), 99-109.
- Contempré, B., Le Moine, O., Dumont, J. E., Deneff, J.-F., vMany, M.-C. (1996). Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor β (TGF- β). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 124(1-2), 7-15.
- Cooper, R., Pinkney, J., Ayling, R. M. (2015). Appropriateness of prescribing thyroxine in primary care. *Annals of Clinical Biochemistry*, 52(4), 497-501.
- Croteau, W., Whittemore, S. L., Schneider, M. J., ve Germain, D. L. (1995). Cloning and expression of a cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase. *Journal of Biological Chemistry*, 270(28), 16569-16575.
- Davies, L., ve Welch, H. G. (2014). Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(4), 317-322.
- Davis, T. Z., Tiwary, A. K., Stegelmeier, B. L., Pfister, J. A., Panter, K. E., Hall, J. O. (2017). Comparative oral dose toxicokinetics of sodium selenite and selenomethionine. *Journal of Applied Toxicology*, 37(2), 231-238.
- De Farias, C., Cardoso, B., de Oliveira, G., de Mello Guazzelli, I., Catarino, R., Chammas, M., Cozzolino, S.M, Knobel, M. (2015). A randomized-controlled, double-blind study of the impact of selenium supplementation on thyroid autoimmunity and inflammation with focus on the GPx1 genotypes. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(10), 1065-1074.
- Dentice, M., Salvatore, D. (2011). Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *The Journal of Endocrinology*, 209(3), 273-282.
- Dharmasena, A. (2014). Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *International Journal of Ophthalmology*, 7(2), 365.
- Dikiy, A., Novoselov, S. V., Fomenko, D. E., Sengupta, A., Carlson, B. A., Cerny, R. L., Ginalski, K., Grishin, N.V., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N. (2007). SelT, SelW, SelH, and Rdx12: genomics and molecular insights into the functions of selenoproteins of a novel thioredoxin-like family. *Biochemistry*, 46(23), 6871-6882.
- Drutel, A., Archambeaud, F., Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical Endocrinology*, 78(2), 155-164.
- Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Abdullah, M. S., Lado-Abeal, J., Majed, F. A., Moeller, L. C., Boran, G., Schomburg, L., Weiss, R.E., Refetoff, S. (2005). Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature Genetics*, 37(11), 1247.
- Duntas, L. H. (2006). The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid*, 16(5), 455-460.
- Duntas, L. H., Mantzou, E., Koutras, D. A. (2003). Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*, 148(4), 389-393.
- Erkekoglu, P., Asci, A., Ceyhan, M., Kizilgun, M., Schweizer, U., Atas, C., Kara, A., Kocer Giray, B. (2013). Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *Turkish Journal of Pediatrics*, 55(3), 271-282.
- Eskes, S. A., Endert, E., Fliers, E., Birnie, E., Hollenbach, B., Schomburg, L., Köhrle, J., Wiersinga, W. M. (2014). Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clinical Endocrinology*, 80(3), 444-451.

- Fairweather-Tait, S. J., Collings, R., Hurst, R. (2010). Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1484S-1491S.
- Fan, Y., Xu, S., Zhang, H., Cao, W., Wang, K., Chen, G., Di, H., Cao, M., Liu, C. (2014). Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Endocrinology*, 2014.
- Ferguson, A. D., Labunskyy, V. M., Fomenko, D. E., Araç, D., Chelliah, Y., Amezcua, C. A., Rizo, J., Gladyshev, V.N., Deisenhofer, J. (2006). NMR structures of the selenoproteins Sep15 and SelM reveal redox activity of a new thioredoxin-like family. *Journal of Biological Chemistry*, 281(6), 3536-3543.
- Fordyce, F. (2007). Selenium geochemistry and health. *AMBIO: a Journal of the Human Environment*, 36(1), 94-98.
- Fordyce, F. M. (2013). Selenium deficiency and toxicity in the environment *Essentials of Medical Geology* (pp. 375-416): Springer.
- Galan-Chilet, I., Tellez-Plaza, M., Guallar, E., De Marco, G., Lopez-Izquierdo, R., Gonzalez-Manzano, I., Carmen Tormos, M., Martin-Nuñez, G.M., Rojo-Martinez, G., Saez, G. T., Martín-Escudero, J.C., Redon, J., Javier Chaves, F. (2014). Plasma selenium levels and oxidative stress biomarkers: A gene-environment interaction population-based study. *Free Radical Biology and Medicine*, 74, 229-236.
- Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., Zeöld, A., Bianco, A. C. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews*, 29(7), 898-938.
- Giray, B., Arnaud, J., Sayek, I., Favier, A., Hincal, F. (2010). Trace elements status in multinodular goiter. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(2), 106-110.
- Giray, B., Hincal, F. (2002). Oxidative DNA base damage, antioxidant enzyme activities and selenium status in highly iodine-deficient goitrous children. *Free Radical Research*, 36(1), 55-62.
- Glattre, E., Thomassen, Y., Thoresen, S. Ø., Haldorsen, T., Lund-Larsen, P., Theodorsen, L., ve Aaseth, J. (1989). Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *International Journal of Epidemiology*, 18(1), 45-49.
- Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B., Vis, H., ve Dumont, J. E. (1987). Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 114(4), 497-502.
- Hamajima, T., Mushimoto, Y., Kobayashi, H., Saito, Y., Onigata, K. (2012). Novel compound heterozygous mutations in the SBP2 gene: characteristic clinical manifestations and the implications of GH and triiodothyronine in longitudinal bone growth and maturation. *European Journal of Endocrinology*, 166(4), 757-764.
- Hendrickx, W., Decock, J., Mulholland, F., Fairweather-Tait, S., v Bao, Y.-P. (2013). Selenium biomarkers in prostate cancer cell lines and influence of selenium on invasive potential of PC3 cells. *Frontiers in Oncology*, 3, 239.
- Hess, S. Y. (2010). The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Practice ve Research Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 24(1), 117-132.
- Hoeflich, J., Hollenbach, B., Behrends, T., Hoeg, A., Stosnach, H., Schomburg, L. (2010). The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *British Journal of Nutrition*, 104(11), 1601-1604.
- Hoffmann, P. R., Berry, M. J. (2008). The influence of selenium on immune responses. *Molecular Nutrition ve Food Research*, 52(11), 1273-1280.
- Holben, D. H., Smith, A. M. (1999). The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(7), 836-843.
- Hollenbach, B., Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A., Köhrle, J., Schomburg, L. (2008). New assay for the measurement of selenoprotein P as a sepsis biomarker from serum. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 22(1), 24-32.
- Holmgren, A., Lu, J. (2010). Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(1), 120-124.

- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, V. E., Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. 7, Selenium. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225470>. Erişim Tarihi: 3 Nisan 2019.
- Jablonska, E., Gromadzinska, J., Klos, A., Bertrandt, J., Skibniewska, K., Darago, A., Wasowicz, W. (2013). Selenium, zinc and copper in the Polish diet. *Journal of Food Composition and Analysis*, 31(2), 259-265.
- Jain, R. B. (2014). Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general US population. *Biological Trace Element Research*, 159(1-3), 87-98.
- Jain, R. B., Choi, Y. S. (2016). Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *International Journal of Environmental Health Research*, 26(1), 75-91.
- Jensen, E. A., Petersen, P. H., Blaabjerg, O., Hansen, P. S., Brix, T. H., Hegedüs, L. (2006). Establishment of reference distributions and decision values for thyroid antibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), thyroglobulin (TgAb) and the thyrotropin receptor (TRAb). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 44(8), 991-998.
- Jonklaas, J., Danielsen, M., Wang, H. (2013). A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid*, 23(9), 1079-1086.
- Juryneć, M. J., Xia, R., Mackrill, J. J., Gunther, D., Crawford, T., Flanigan, K. M., Abramson, J.J., Howard, M.T., Grunwald, D. J. (2008). Selenoprotein N is required for ryanodine receptor calcium release channel activity in human and zebrafish muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12485-12490.
- Kamwesiga, J., Mutabazi, V., Kayumba, J., Tayari, J.-C. K., Uwimbabazi, J. C., Uwera, G., Baziruwaha, M., Ntizimira, C., Murebwayire, A., Haguma, J.P., Nyiransabimana, J., Nzabandora, J.B., Nzamwita, P., Mukazayire, E.; Rwanda Selenium Authorship Group. (2015). Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS (London, England)*, 29(9), 1045.
- Karanikas, G., Schuetz, M., Kontur, S., Duan, H., Kommata, S., Schoen, R., Antoni, A., Kletter, K., Dudczak, R., Willheim, M. (2008). No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 18(1), 7-12.
- Kawai, K., Meydani, S., Urassa, W., Wu, D., Mugusi, F., Saathoff, E., Bosch, R.J., Villamor, E., Spiegelman, D., Fawzi, W. (2014). Micronutrient supplementation and T cell-mediated immune responses in patients with tuberculosis in Tanzania. *Epidemiology ve Infection*, 142(7), 1505-1509.
- Kieliszek, M., Błażejczak, S. (2013). Selenium: significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*, 29(5), 713-718.
- Knudsen, N., Brix, T. H. (2014). Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best Practice Research Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 28(4), 495-506.
- Kohrle, J., Jakob, F., Contempre, B., Dumont, J. E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews*, 26(7), 944-984.
- Köhrle, J. (2013). Selenium and the thyroid. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 20(5), 441-448.
- Köhrle, J., ve Gärtner, R. (2009). Selenium and thyroid. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23(6), 815-827.
- Krysiak, R., Okopien, B. (2011). The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 2206-2215.
- Krysiak, R., Okopien, B. (2012). Haemostatic effects of levothyroxine and selenomethionine in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(11), 973-980.
- Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehab, O., Guigó, R., Gladyshev, V. N. (2003). Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 300(5624), 1439-1443.
- Kryukov, G. V., Gladyshev, V. N. (2002). Mammalian selenoprotein gene signature: identification and functional analysis of selenoprotein genes using bioinformatics methods. *Methods in Enzymology*, 347, 84-100.

- Kucharzewski, M., Braziewicz, J., Majewska, U., Gózdź, S. (2002). Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biological Trace Element Research*, 88(1), 25-30.
- Labunskyy, V. M., Ferguson, A. D., Fomenko, D. E., Chelliah, Y., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N. (2005). A novel cysteine-rich domain of Sep15 mediates the interaction with UDP-glucose: glycoprotein glucosyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37839-37845.
- Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N. (2007). The Sep15 protein family: roles in disulfide bond formation and quality control in the endoplasmic reticulum. *IUBMB Life*, 59(1), 1-5.
- Labunskyy, V. M., Yoo, M.-H., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N. (2009). Sep15, a thioredoxin-like selenoprotein, is involved in the unfolded protein response and differentially regulated by adaptive and acute ER stresses. *Biochemistry*, 48(35), 8458-8465.
- Lee, B. C., Dikiy, A., Kim, H.-Y., Gladyshev, V. N. (2009). Functions and evolution of selenoprotein methionine sulfoxide reductases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(11), 1471-1477.
- Leger, J., ve Carel, J. C. (2018). Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Practice Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*, 32(4), 373-386.
- Letavayová, L., Vlasáková, D., Spallholz, J. E., Brozmanová, J., Chovanec, M. (2008). Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 638(1-2), 1-10.
- Li, S., Xiao, T., Zheng, B. (2012). Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China. *Science of the Total Environment*, 421, 31-40.
- Lipinski, B. (2015). Can selenite be an ultimate inhibitor of Ebola and other viral infections? *British Journal of Medicine and Medical Research*, 6(3), 319-324.
- Liu, Y., Chiba, M., Inaba, Y., Kondo, M. (2002). [Keshan disease--a review from the aspect of history and etiology]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 56(4), 641-648.
- Liu, Y., Huang, H., Zeng, J., Sun, C. (2013). Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 13(1), 1153.
- Lu, J., Holmgren, A. (2009). Selenoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 284(2), 723-727.
- Lubos, E., Loscalzo, J., Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants ve Redox Signaling*, 15(7), 1957-1997.
- Maia, A. L., Goemann, I. M., Souza Meyer, E.L., Wajner, S.M. (2011). Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *Journal of Endocrinology*, 209(3), 283-297.
- Marinou, I., Walters, K., Dickson, M.C., Binks, M.H., Bax, D.E., Wilson, A.G. (2009). Evidence of epistasis between interleukin 1 and selenoprotein-S with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(9), 1494-1497.
- Mendelev, N., Mehta, S.L., Witherspoon, S., He, Q., Sexton, J.Z., ve Li, P.A. (2011). Upregulation of human selenoprotein H in murine hippocampal neuronal cells promotes mitochondrial biogenesis and functional performance. *Mitochondrion*, 11(1), 76-82.
- Mistry, H. D., Pipkin, F. B., Redman, C. W., Poston, L. (2012). Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 21-30.
- Moncayo, R., Kroiss, A., Oberwinkler, M., Karakolcu, F., Starzinger, M., Kapelari, K., Talasz, H., Moncayo, H. (2008). The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocrine Disorders*, 8(1), 2.
- Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., Richardson, A., Van Remmen, H. (2007). Trends in oxidative aging theories. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(4), 477-503.
- Nacamulli, D., Mian, C., Petricca, D., Lazzarotto, F., Barollo, S., Pozza, D., Masiero, S., Faggian, D.; Plebani, M., Girelli, M.E., Mantero, F., Betterle, C. (2010). Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 73, 535-539.

- Navarro-Alarcon, M., ve Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a review. *Science of the Total Environment*, 400(1-3), 115-141.
- Nazemi, L., Nazmara, S., Eshraghyan, M. R., Nasseri, S., Djafarian, K., Yunesian, M., Sereshti, H., Moameni, A., Shahtaheri, S. J. (2012). Selenium status in soil, water and essential crops of Iran. *Iranian Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 9(1), 11.
- Nexo, M., Watt, T., Pedersen, J., Bonnema, S. J., Hege-
düs, L., Rasmussen, A., Feldt-Rasmussen, U., Bjoerner, J. (2014). Increased risk of long-term sickness absence, lower rate of return to work, and higher risk of unemployment and disability pensioning for thyroid patients: a Danish register-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), 3184-3192.
- Noh, O.J., Park, Y.H., Chung, Y. W., Kim, I.Y. (2010). Transcriptional regulation of selenoprotein W by MyoD during early skeletal muscle differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 285(52), 40496-40507.
- O'Grady, T. J., Kitahara, C. M., DiRienzo, A. G., Gates, M. A. (2014). The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *PLoS One*, 9(10), e110886.
- Panee, J., Stoytcheva, Z. R., Liu, W., Berry, M. J. (2007). Selenoprotein H is a redox-sensing high mobility group family DNA-binding protein that up-regulates genes involved in glutathione synthesis and phase II detoxification. *Journal of Biological Chemistry*, 282(33), 23759-23765.
- Papp, L. V., Lu, J., Holmgren, A., Khanna, K. K. (2007). From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants and Redox Signaling*, 9(7), 775-806.
- Pappa, E. C., Pappas, A. C., ve Surai, P. F. (2006). Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake. *Science of the Total Environment*, 372(1), 100-108.
- Patterson, B. H., Levander, O. A. (1997). Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 6(1), 63-69.
- Pedrero, Z., Madrid, Y. (2009). Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: a review. *Analytica Chimica Acta*, 634(2), 135-152.
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., ve Vigneri, R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 1-10.
- Pérez-Corona, M., Sánchez-Martínez, M., Valderrama, M., Rodríguez, M., Cámara, C., Madrid, Y. (2011). Selenium biotransformation by *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces bayanus* during white wine manufacture: laboratory-scale experiments. *Food Chemistry*, 124(3), 1050-1055.
- Pilli, T., Cantara, S., Schomburg, L., Cenci, V., Cardinale, S., Heid, E.C., Kühn, E.C2, Cevenini, G., Sestini, F., Fioravanti, C., D'Hauw, G., Pacini, F. (2015). IFN γ -inducible chemokines decrease upon selenomethionine supplementation in women with euthyroid autoimmune thyroiditis: comparison between two doses of selenomethionine (80 or 160 μ g) versus placebo. *European Thyroid Journal*, 4(4), 226-233.
- Przybylik-Mazurek, E., Zagrodzki, P., Kuźniarz-Rymarz, S., ve Hubalewska-Dydejczyk, A. (2011). Thyroid disorders—assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biological Trace Element Research*, 141(1-3), 65-75.
- Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. *The Lancet*, 356(9225), 233-241.
- Rayman, M. P. (2004). The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *British Journal of Nutrition*, 92(4), 557-573.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268.
- Reeves, M.A., Bellinger, F.P., Berry, M.J. (2010). The neuroprotective functions of selenoprotein M and its role in cytosolic calcium regulation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 12(7), 809-818.
- Richardson, D.R. (2005). More roles for selenoprotein P: local selenium storage and recycling protein in the brain. *Biochemical Journal*, 386(2), E5.
- Roman, M., Jitaru, P., Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6(1), 25-54.

- Ruseva, B., Himcheva, I., ve Nankova, D. (2013). Importance of selenoproteins for the function of the thyroid gland. *Medicine*, 3(1), 60-64.
- Schneider, M., Förster, H., Boersma, A., Seiler, A., Wehnes, H., Sinowatz, F., Neumüller, C., Deutsch, M.J., Walch, A., Hrabé de Angelis, M., Wurst, W., Ursini, F., Roveri, A., Maleszewski, M., Maiorino, M., Conrad, M. (2009). Mitochondrial glutathione peroxidase 4 disruption causes male infertility. *The FASEB Journal*, 23(9), 3233-3242.
- Schoenmakers, E., Agostini, M., Mitchell, C., Schoenmakers, N., Papp, L., Rajanayagam, O., Prevosto, C. (2010). Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(12), 4220-4235.
- Schomburg, L. (2012). Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(3), 160.
- Schomburg, L., Köhrle, J. (2008). On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Molecular Nutrition ve Food Research*, 52(11), 1235-1246.
- Schrauzer, G., ve White, D. (1978). Selenium in human nutrition: dietary intakes and effects of supplementation. *Bioinorganic Chemistry*, 8(4), 303-318.
- Schweizer, U., Bräuer, A. U., Köhrle, J., Nitsch, R., Savaskan, N. E. (2004). Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*, 45(3), 164-178.
- Schweizer, U., Weitzel, J. M., Schomburg, L. (2008). Think globally: act locally: new insights into the local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 289(1-2), 1-9.
- Seeher, S., Mahdi, Y., Schweizer, U. (2012). Post-transcriptional control of selenoprotein biosynthesis. *Current Protein and Peptide Science*, 13(4), 337-346.
- Sengupta, A., Carlson, B. A., Labunsky, V. M., Gladyshev, V. N., Hatfield, D. L. (2009). Selenoprotein T deficiency alters cell adhesion and elevates selenoprotein W expression in murine fibroblast cells. *Biochemistry and Cell Biology*, 87(6), 953-961.
- Shchedrina, V.A., Zhang, Y., Labunsky, V.M., Hatfield, D.L., Gladyshev, V.N. (2010). Structure-function relations, physiological roles, and evolution of mammalian ER-resident selenoproteins. *Antioxidants and Redox Signaling*, 12(7), 839-849.
- Shen, F., Cai, W.-S., Li, J.-L., Feng, Z., Cao, J., ve Xu, B. (2015). The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 167(2), 225-235.
- Stuss, M., Michalska-Kasiczak, M., Sewerynek, E. (2017). The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynologia Polska*, 68(4), 440-465.
- Su, D., Novoselov, S. V., Sun, Q.-A., Moustafa, M. E., Zhou, Y., Oko, R., Gladyshev, V. N. (2005). Mammalian selenoprotein thioredoxin-glutathione reductase roles in disulfide bond formation and sperm maturation. *Journal of Biological Chemistry*, 280(28), 26491-26498.
- Suetens, C., Moreno-Reyes, R., Chasseur, C., Mathieu, F., Begaux, F., Haubruge, E., Vanderpas, J. (2001). Epidemiological support for a multifactorial aetiology of Kashin-Beck disease in Tibet. *International Orthopaedics*, 25(3), 180-187.
- Sun, Q.-A., Wu, Y., Zappacosta, F., Jeang, K.-T., Lee, B. J., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N. (1999). Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *Journal of Biological Chemistry*, 274(35), 24522-24530.
- Şlencu, B. G., Ciobanu, C., Cuciureanu, R. (2014). Selenium content in foodstuffs and its nutritional requirement for humans. *Clujul Medical*, 85(2), 139-145.
- Tamura, T., Stadtman, T.C. (1996). A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(3), 1006-1011.
- Tan, J., Zhu, W., Wang, W., Li, R., Hou, S., Wang, D., Yang, L. (2002). Selenium in soil and endemic diseases in China. *Science of the Total Environment*, 284(1-3), 227-235.
- Toulis, K. A., Anastasilakis, A. D., Tzellos, T. G., Goulis, D. G., Kouvelas, D. (2010). Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, 20(10), 1163-1173.

- Turanov, A. A., Kehr, S., Marino, S. M., Yoo, M.-H., Carlson, B. A., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N. (2010). Mammalian thioredoxin reductase 1: roles in redox homeostasis and characterization of cellular targets. *Biochemical Journal*, 430(2), 285-293.
- Turanov, A. A., Shchedrina, V. A., Everley, R. A., Lobanov, A. V., Yim, S. H., Marino, S. M., Gladyshev, V. N. (2014). Selenoprotein S is involved in maintenance and transport of multiprotein complexes. *Biochemical Journal*, 462(3), 555-565.
- Turanov, A. A., Su, D., Gladyshev, V. N. (2006). Characterization of alternative cytosolic forms and cellular targets of mouse mitochondrial thioredoxin reductase. *Journal of Biological Chemistry*, 281(32), 22953-22963.
- van Zuuren, E. J., Albusta, A. Y., Fedorowicz, Z., Carter, B., Pijl, H. (2013). Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6).
- Verma, S., Hoffmann, F. W., Kumar, M., Huang, Z., Roe, K., Nguyen-Wu, E., Hashimoto, A.S., Hoffmann, P.R. (2011). Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *The Journal of Immunology*, 186(4), 2127-2137.
- Wasowicz, W., Gromadzinska, J., Rydzynski, K., Tomczak, J. (2003). Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicology Letters*, 137(1-2), 95-101.
- Wiersinga, W.M. (2014). Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 164.
- Williams, G. R., Duncan Bassett, J. (2011). Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *Journal of Endocrinology*, 209(3), 261-272.
- Winther, K. H., Wichman, J. E. M., Bonnema, S. J., ve Hegedüs, L. (2017). Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 55(2), 376-385.
- Wu, Q., Rayman, M. P., Lv, H., Schomburg, L., Cui, B., Gao, C., Chen, P., Zhuang, G., Zhang, Z., Peng, X., Li, H., Zhao, Y., He X., Zeng, G., Qin, F., Hou, P., Shi, B. (2015). Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 100(11), 4037-4047.
- Xu, J., Liu, X.-L., Yang, X.-F., Guo, H.-L., Zhao, L.-N., Sun, X.-F. (2011). Supplemental selenium alleviates the toxic effects of excessive iodine on thyroid. *Biological Trace Element Research*, 141(1-3), 110-118.
- Yao, Y., Pei, F., Kang, P. (2011). Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. *Nutrition*, 27(11-12), 1095-1100.
- Ye, Y., Shibata, Y., Yun, C., Ron, D., Rapoport, T. A. (2004). A membrane protein complex mediates retro-translocation from the ER lumen into the cytosol. *Nature*, 429(6994), 841.
- Yu, X., Shan, Z., Li, C., Mao, J., Wang, W., Xie, X., Liu, A., Teng, X., Zhou, W., Li, C., Xu, B., Bi, L., Meng, T., Du, J., Zhang, S., Gao, Z., Zhang, X., Yang, L., Fan, C., Teng, W. (2015). Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of child-bearing age in China. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 100(4), 1594-1601.
- Zagrodzki, P., Łaszczczyk, P., Jądrowej, Z. F. J. I. F., Krakowie, P. i. H. N. (2006). Selen, a choroby układu sercowo-naczyniowego–wybrane zagadnienia Selenium and cardiovascular disease: Selected issues. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online)*, 60, 624-631.
- Zhou, H., ve Wang, T. (2015). Advance research on etiology of Keshan disease. *Chin J Endemiol (Chinese)*, 34(6), 466-468.
- Zhu, Z., Kimura, M., Itokawa, Y. (1993). Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in selenium and magnesium deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 37(2-3), 209-217. doi:10.1007/bf02783796
- Zimmermann, M.B. (2006). The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annual Reviews of Nutrition*, 26, 367-389.
- Zwolak, I., Zaporowska, H. (2012). Selenium interactions and toxicity: a review. *Cell Biology and Toxicology*, 28(1), 31-46.

