

Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Bakır, Demir, Çinko, Selenyum düzeyleri ve Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn Oranlarının Araştırılması

Investigation of the Levels of Copper, Iron, Zinc, Selenium and Ratios of Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn in Patients with Hashimoto Thyroiditis

Fatma Behice Serinkan Cinemre^{1*}, Nurten Bahtiyar², Esra Ertan³, Sevgin Değirmencioğlu⁴, Nilgün Dilaveroğlu⁵, Ayşe Erdogan Cakar¹, Hakan Cinemre⁶, Birsen Aydemir³

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, SAKARYA

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İSTANBUL

³ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, SAKARYA

⁴ İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İSTANBUL

⁵ Tıbbi Biyokimya, İSTANBUL

⁶ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAKARYA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Behice Serinkan Cinemre

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya - Türkiye

T: +90 537 841 99 96 E-mail: cinemreb@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 29.05.2018

Öz

Amaç Bu çalışmanın amacı, Hashimoto tiroiditi (HT) etiopatogenezinde selenyum (Se), demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) eser elementlerinin serum düzeylerindeki ve oranlarındaki değişimlerinin belirlenmesi ve bu parametreler arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesidir. **Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(2):285-291**

Gereç ve Yöntem Çalışma 35 HT ve 28 sağlıklı birey ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere ait serum Se, Zn, Cu ve Fe düzeyleri induktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi ile ölçüldü

Bulgular Serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeylerinin HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$ ve $p<0,001$). Cu/Zn ve Cu/Se oranlarının HT grubunda arttığı görüldü ($p<0,05$). Ayrıca, HT grubunda Cu düzeyleri ile Cu/Zn oranı; Fe/Se ile Cu/Se oranları; Fe/Zn ile Fe/Se oranları; Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi ($p<0,01$). Se düzeyleri Cu/Se ve Fe/Se oranları ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0,01$). Zn düzeyleri de Cu/Zn oranı ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,01$).

Sonuç Çalışmamızın sonuçları, eser element düzeyleri ve oranlarının HT etiopatogenezinde yer aldığını göstermektedir. Hastalığın altta yatan mekanizmaları ile eser element ve oranlarının etkileşiminin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler Hashimoto tiroiditi, Se, Zn, Cu, Fe, Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn

Abstract

Objective Our aim was to investigate relationship of serum selenium(Se), zinc(Zn), copper(Cu) and iron(Fe) levels and ratios of Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se and Fe/Zn with etiopathogenesis of Hashimoto Thyroiditis (HT). (**Sakarya Med J, 2018, 8(2):285-291**).

Materials and Methods Thirty-five patients with HT and 28 healthy controls were included. Serum Se, Fe, Cu and Zn were measured by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) and Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se and Fe/Zn ratios were calculated.

Results Serum selenium, iron, copper and zinc levels were significantly decreased in HT patients group ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$ and $p<0,001$, respectively). However, Cu/Zn and Cu/Se ratios were significantly increased in HT patients ($p<0,05$). In HT patients, there were positive correlations between Cu and Cu/Zn; between Fe/Se and Cu/Se ratios; between Fe/Zn and Fe/Se ratios ($p<0,01$). In the same group, Fe levels were also positively correlated with Fe/Se and Fe/Zn ratios ($p<0,01$). However, Se level was negatively correlated with Cu/Se and Fe/Se ratios ($p<0,01$). Additionally, Zn was negatively correlated with Cu/Zn ratio ($p<0,01$).

Conclusion Our results showed that together with trace element levels and ratios were involved in HT etiopathogenesis. Details of mechanisms underlying the disease should be clarified with further studies.

Keywords Hashimoto Thyroiditis, Se, Zn, Cu, Fe, Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn

Giriş

En sık görülen tiroid otoimmün hastalıklarından biri olan Hashimoto tiroiditi (HT) multifaktöriyel bir hastalıktır.¹ Hastalık prevalansı etnik kökene, çevresel faktörlere, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir.² HT hastalığında, çeşitli immün mekanizmalarla tiroid bezinde yıkım meydana gelmekte ve serumda artış gösteren tiroid antikorları ile hastalık tanımlanmaktadır. Otoantikolar, genetik eğilim, hücre içi oksidatif mekanizmalar ve sitokinler, hücrel apoptoza yol açmakta ve bu nedenle foliküler yıkım meydana gelmektedir. HT'de tiroid bezinin yıkımı sonucu hipotiroidizm gelişmektedir.³

Vücuttaki yaşamsal pek çok mekanizmada yer alan eser elementler, organizmanın gelişimi, büyümesi ve fizyolojisi için gereklidir ve organizmada sentezlenemezler.³ Bu nedenle eser elementler temel mikro besin olarak gıdalar ve/veya takviyeler ile düzenli olarak alınmalıdır.⁴ Eser elementler, tiroid dokusunda birçok fizyolojik süreçte görev almaktadır.⁵ Organizmadaki eser element konsantrasyonları tiroid hormonlarının hem sentezini hem de metabolizmasını etkilemektedir.⁶ Bu elementlerin tiroid bezindeki konsantrasyonları diğer dokulara göre daha yüksektir.⁵ Tiroid fonksiyonları ile yakından ilişkili olan eser elementlerin başında gelen selenyum un (Se) tiroid hormonu homeostazındaki rolü nispeten iyi tanımlanmıştır. Ayrıca demir (Fe), çinko (Zn) ve bakır (Cu) seviyelerinin tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir, ancak bu etkilerin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.^{6,7} Tiroid bezi insan vücudunda en yüksek Se içeriğine sahip dokudur.⁸ Se, normal tiroid hormon metabolizması için gerekli olan bir eser elementtir.⁹ Tiroksin (T4)'in tip 4 deiyodinaz enzimi aracılığı ile daha aktif formu olan triiyodotironine (T3) dönüşümü için Se elementi gereklidir.⁷ Se elementi, glutatyon peroksidaz (GPXs), tioredoksin redüktaz (TRs) ve iyodotironin deiyodinaz (ID)'i gibi selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. Selenoproteinler, tiroid hormon biyosentezine ve metabolizmasına, antioksidan savunma sisteminin kontrolüne katkı sağlamaktadır.⁸ Çinko, tiroid hormonları dahil olmak üzere birçok hormon ve enerji metabolizmasında rol oynayan birçok enzimin aktivitesi için gerekli olan temel eser elementlerden biridir. Çinkonun organizmadaki rolü karmaşıktır, tiroid hormonlarının hem sentezini hem de çalışmasını etkilemektedir.^{8,10} Zn ve tiroid metabolizması arasındaki ilişki T3 reseptörlerinin nükleer Zn-bağlayıcı proteinler içerdiği hipotezine dayanır. Çinko, tiroid hormonlarının ve ilgili reseptörlerin biyolojik işlevi için gereklidir. Ayrıca, tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) Zn'ye bağımlı bir yol ile, prepro-TRH'nın TRH'ye dönüşümünde yer almaktadır.⁸ Bakır, birçok oksidatif enzimin hayati bileşenidir. Serbest Cu, hücrel membranlarda bir prooksidan ajan olarak rol oynamaktadır.³ Antioksidan sistem, hematolojik, vasküler, iskelet, nörolojik sistemlerin normal fonksiyonları için Cu ve metalloenzim (cuproenzymes) bileşenleri önemlidir.⁴ Metaloproteinlerde bakır, esas olarak redoks-döngüsü reaksiyonlarında yer alır ve moleküler oksijenle verdiği tepkimelerle oksidatif hasara karşı savunma mekanizmasına katkıda bulunur.¹¹ Ayrıca, T4 üretimini uyarmakta ve vücudun kalsiyum seviyelerini kontrol ederek kan hücrelerinde aşırı T4 emilimini önlemektedir.¹² Vücutta birçok enzimin yapısında bulunan demir O₂ ve elektron transportunda rol oynayan çeşitli önemli fonksiyonel proteinlerin ana bileşenidir.^{3,4} Dokularda Fe geri emiliminin düzenlenmesi ve Fe homeostazında T4 düzeyi önemlidir.⁵ Tüm bu elementlerin bozulmuş seviyeleri endokrin sistemi olumsuz etkilemektedir. Özellikle, oksidan-antioksidan dengesinin ve bağışıklık fonksiyonlarının bozulması, HT'de içeren farklı tiroid bozukluklarının olası faktörleri olarak kabul edilmektedir.¹¹

Literatürde, tiroid fonksiyonlarında eser elementlerin rolünü araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen HT etiopatogenezinde eser elementlerin rolününün araştırıldığı az sayıda çalışma

bulunmakta ve bunlarda da çelişkili bulgular bildirilmektedir.¹⁻⁵ Çalışmamızda, Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroid fonksiyonları ile ilişkili oldukları bilinen bazı eser elementlerin, Se, Zn, Cu ve Fe, serum düzeyleri araştırılmıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerlemesinde eser elementlerin direkt serum düzeylerinden çok oranlarının yol gösterici olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda bu eser elementlerin oranlarını değerlendirerek Hashimoto tiroiditinin etiyopatogenezindeki rolünü araştırdık.

Yöntemler

Bu çalışmada Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 35 HT ve 28 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş olur formu alınarak, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak çalışma yapıldı (71522473/050.01.04/50). HT teşhisi konulan ve bu hastalık dışında herhangi bir hastalık teşhisi bulunmayan bireyler çalışmaya alındı. Kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık tanısı alan, farklı bir endokrinolojik, metabolik, kardiovasküler hastalık nedeniyle takip edilen bireyler çalışmaya alınmadı. Benzer yaş aralığında olan herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen her bireyden 5 ml venöz kan örneği alınarak 2000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Bu serum örneklerinde indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000) ile Se, Fe, Cu ve Zn düzeyleri ölçüldü. Element tayini için serum örnekleri 1:10 oranında % 0,3 HNO₃ (Merck, Darmstadt, Almanya) ile sulandırıldı. Se, Fe, Cu, ve Zn element düzeylerinin belirlenmesinde sırasıyla 196,026 nm, 259,940 nm, 324,754 nm ve 206,200 nm dalga boyları kullanıldı. 1000 mg/L içeren bir stok solüsyonu kullanılarak 0,005, 0,010, 0,050, 0,250 ve 0,500 ppm konsantrasyonlarında 5 adet multielement standart solüsyonları % 0,3 oranında HNO₃ içeren distile su (Millipore, Bedford, MA, ABD) ile hazırlandı. Serum örneklerine ait element düzeyleri µg/dl olarak ifade edildi. Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se ve Fe/Zn oranları her bir hasta için ayrı ayrı hesaplandı.

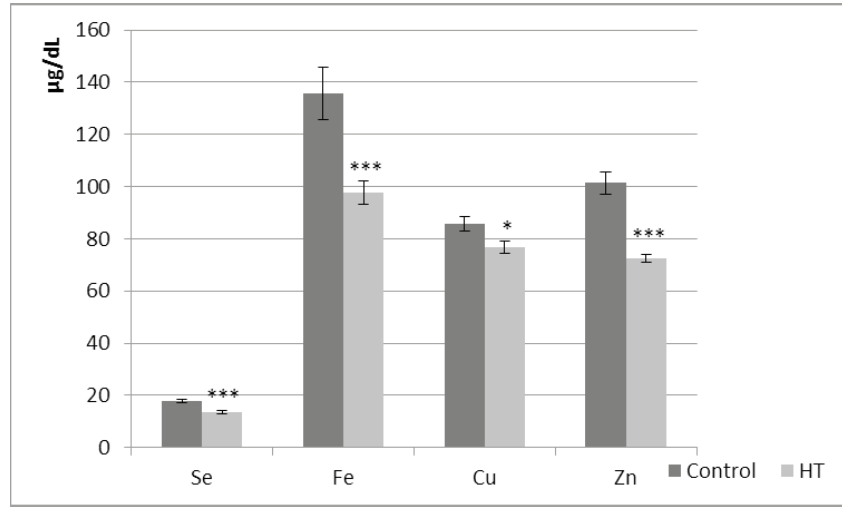
İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical Package for the Social Sciences-SPSS 17.0 for Windows" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki anlamlılıklar; Pearson korelasyon testi ile değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı. Sonuçlar ortalama±standart hata (SE) olarak verildi ve p<0,05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

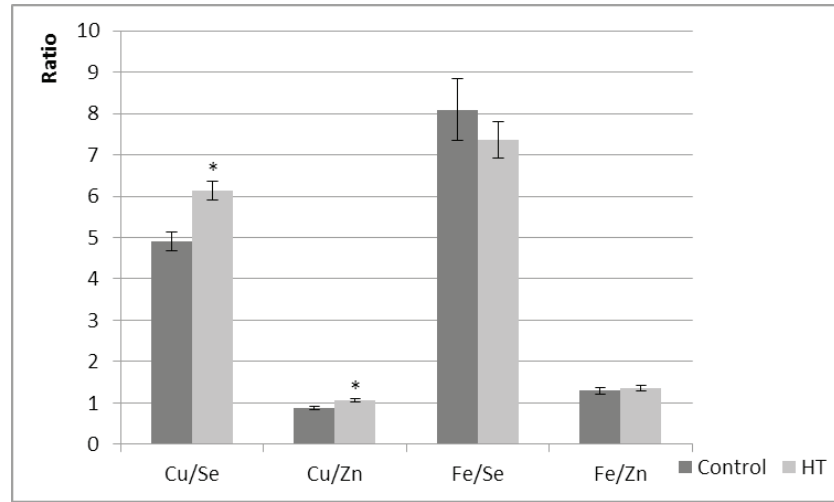
Bulgular

HT hasta grubunda, serum Se düzeyleri 13.49 ± 0.59 µg/dL (Mean ± SE), Fe düzeyleri 97.57 ± 4.43 µg/dL, Cu düzeyleri 76.66 ± 2.41 µg/dL ve Zn düzeyleri 72.67 ± 1.46 µg/dL; kontrol grubunda ise Se 17.83 ± 0.47 µg/dL, Fe 135.81 ± 10.12 µg/dL, Cu 85.67 ± 2.86 µg/dL ve Zn 103.39 ± 4.22 µg/dL olarak ölçülmüştür. HT hasta grubunda, serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,05 ve p<0,001) (Şekil 1). HT grubunda Cu/Se oranı 6.14 ± 0,23 (Mean ± SE), Cu/Zn oranı 1.06 ± 0.23, Fe/Se oranı 7.35 ± 2.59 ve Fe/Zn oranı 1.36 ± 0.38 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise Cu/Se oranı 4.91 ± 0,23, Cu/Zn oranı 0.87 ± 0.22, Fe/Se oranı 8.09 ± 3.51 ve Fe/Zn oranı 1.29 ± 0.42 idi. Cu/Zn ve Cu/Se oranları, HT grubunda anlamlı olarak yüksekti (Şekil 2). Ayrıca HT grubunda Cu ile Cu/Zn oranı arasında; Fe/Se ve Cu/Se oranları arasında; Fe/Zn ve Fe/Se oranları arasında

pozitif korelasyon görüldü. Buna ek olarak, Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları pozitif; Se düzeyleri ile Cu/Se ve Fe/Se oranları arasında negatif bir korelasyon tespit edildi (Tablo 1).



Şekil 1. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeyleri ortalama±standart hata (SE) olarak verildi, * $p<0,05$ ve *** $p<0,001$ (Mann-Whitney U-testi).



Şekil 2. Kontrol ve HT gruplarına ait serum Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se ve Fe/Zn oranları ortalama±standart hata (SE) olarak verildi, * $p<0,05$ (Mann-Whitney U-testi).

Tablo 1. HT grubuna ait Cu, Fe, Se, Zn düzeyleri ve Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn oranlarının korelasyonu								
	Cu	Fe	Se	Zn	Cu/Se	Cu/Zn	Fe/Se	Fe/Zn
Cu								
Fe	0.095							
Se	0.318	0.075						
Zn	0.298	0.260	0.191					
Cu/Se	0.268	0.050	-0.787	-0.120				
Cu/Zn	0.629*	0.020	0.247	-0.488*	0.224			
Fe/Se	-0.046	0.665*	-0.562*	0.036	0.580	-0.048		
Fe/Zn	0.024	-0,914*	0.018	-0,080	0.122	0.187	0.669*	

Değerler r; korelasyon katsayısı olarak verilmiştir, *p- değerleri ($p < 0,01$) anlamlı olarak kabul edilmiştir (Pearson korelasyonu).

Tartışma

Çalışmamızda Se, Zn, Cu ve Fe düzeylerinin ölçümlü ile Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se ve Fe/Zn oranları belirlenerek HT etiopatogenezinde rolü araştırıldı. HT hasta grubunda serum Se, Fe, Cu ve Zn düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı; eser element oranlarından Cu/Zn ve Cu/Se'nin ise arttığı görüldü.

Literatürde HT hastalarda eser element düzeyleriyle ilişkili çalışmalar sınırlı sayıda olup, çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Çok çeşitli faktörlerin, bu çelişkili bulguların kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Çevresel, beslenme alışkanlıkları, metabolik, hormonal ve genetik faktörlerle birlikte seçilen popülasyonlar da bu yönden önem taşımaktadır. Çalışmamızda yer alan tüm bireyler aynı coğrafik bölgeden seçilerek eser element düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. HT'nin etiopatogenezini tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, oksidatif stres ve immün sistem bozuklukları, antioksidan sistem ve serbest radikal konsantrasyonlarındaki dengesizlikler sonucu hücre fonksiyonlarında değişiklikler olması, immün ve inflamatuvar yanıtın disregülasyonu sorumlu tutulan mekanizmalar arasındadır. Geçiş metallerinden olan Fe ve Cu, dokularda ve hücrelerde oksidatif hasara neden olur. Yapılan çeşitli çalışmalarda HT hastalarının eser element düzeylerinin ve oksidan/antioksidan dengenin değiştiği görülmüştür.¹⁻⁵ Çalışmamızda literatürde ilk defa, HT'nin etiopatogenezinde bazı eser element düzeyleri, Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se ve Fe/Zn oranları ile birlikte değerlendirilmektedir.

Literatürde, oksidatif hasar oluşumunda Cu ve Fe gibi geçiş metallerinin rol oynadığı çeşitli hastalıklarda belirtilmektedir. Serbest radikaller birçok farklı biyomoleküle zarar verebilir. Oksidasyonun şiddeti ve metal iyonlarının varlığı, oksidatif stresin lokasyonu ve ilk hedefi, hücre tipine göre değişir. Fe ve Cu gibi geçiş metallerine maruz kalınması, Fenton benzeri reaksiyonlar yoluyla üretilen serbest radikallere bağlı olarak moleküler hasarlara ve hücre homeostazının değişmesine yol açar.¹² Zn, iki mekanizma ile antioksidan işlevi görebilir. Bağlanma proteinleri için rekabet ederek demir ve bakır kullanılabilirliğini artırabilir. Ayrıca proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanarak oksidatif hasardan korur. Se, çeşitli selenoproteinler aracılığıyla antioksidan/redoks ve anti-inflamatuvar süreçlerde önemli rol alan bir elementtir. Selenyum, sitokin sekresyonunu baskılayarak CD4 + / CD25 FOXP3 ve T düzenleyici hücrelerin aktivitesini artırarak, foliküler hücrelerin apoptozunu önler ve tiroiditten korur.¹³

Birçok hastalığın teşhisi kanda eser element düzeylerinin ölçümüyle belirlenmektedir. Adedapo ve ark. ötiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında Cu, Se ve Zn düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadılar.¹² Rasic-Milutinovic ve ark. ise HT ve aşırı hipotiroidizmlili hastalarda Cu ve Se oranının doğrudan tiroid fonksiyonunu etkileyebileceğini gösterdi.¹⁴ Erdal ve ark. yaptıkları çalışmada Se ve Fe düzeylerinin HT hasta grubunda kontroller ile karşılaştırıldığında düşük olduğunu rapor ettiler.⁵ Bizim çalışmamızda da HT hasta grubunda serum Zn, Se, Cu ve Fe düzeyleri sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Ancak, Dellal ve ark. HT'li hasta grubunda serum Fe, Cu, Zn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak değişmediğini gösterdiler.³ HT hasta grubunda eser elementlerin düzeyleri ile ilişkili olarak elde edilen çelişkili bulguların bir kısmı küçük hasta gruplarında çalışılmış olması ve eser elementlerin serum düzeylerinin göstermiş olduğu saçılımından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca bu eser elementlerin durumunu etkileyen faktörlerin spektrumunun çok geniş olduğu da göz önünde tutulmalıdır. Bu açıdan belirlenememiş faktörlerin etkileri de oldukça olasıdır.

Çalışmamızda HT grubunda Cu/Zn ve Cu/Se oranları anlamlı olarak arttığı saptandı. Ayrıca HT grubunda Cu ve Cu/Zn oranı; Fe/Se ve Cu/Se oranları; Fe/Zn ve Fe/Se oranları arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte Fe düzeyleri ile Fe/Se ve Fe/Zn oranları arasında pozitif korelasyon; Se düzeyleri ile Cu/Se ve Fe/Se oranları arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Eser element oranlarında görülen değişikliklerin hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile ilgili olarak artan oksidatif stres ve inflammatuar yanıtla bağlantılı olduğu düşünülebilir. Otoimmün hastalıklarda artan oksidatif stres ve inflammatuar süreçlerin rol oynadığı bilinmektedir. Eser elementlerin bu kompleks süreçlerde etkileşimleri de oldukça karmaşıktır. Artan oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili herhangi bir durumun Se ve Zn seviyelerini düşürmesi beklenebilir. Bu özellikle selenyum ve çinkonun antioksidan element olarak daha fazla tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, hastalığın şiddeti açısından inflamasyon ve/veya oksidatif stresin izlenmesinde, eser element düzeyleri ile birlikte eser element oranlarının daha hassas gösterge olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, HT'nin etiopatogenezinde Se, Zn, Cu ve Fe ile Cu/Zn ve Cu/Se oranlarının sebep veya sonuç olarak rol oynayabileceği düşünülebilir. HT etiopatogenezinde redoks-aktif geçiş metallerinin ve ilişkili oksidatif stres/antioksidan moleküler mekanizmalarının açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi bulunmamaktadır.

1. Rostami, R, Aghasi M, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem* 2013; 46: 308-12.
2. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 25-31.
3. Dellal FD, Niyazoglu M, Ademoglu E, Gorar S, Candan Z, Bekdemir H, Uc Z A. Senes, M.; Ozderya, A.; Aral, Y. Evaluation of serum trace elements and vitamin levels in Hashimoto's Thyroiditis: Single centre Experience from Turkey. *Open J Endocrin Metab Dis* 2013; 3: 236.
4. Stehle P, Stoffel-Wagner B, Kuhn K. Parenteral trace element provision: recent clinical research and practical conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 886.
5. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123: 1.
6. Arthur JR, Beckett G J. Thyroid function. *Brit Med Bull* 1999; 55: 658-68.
7. Nazifi S, Saeb M, Abangah E, Karimi T. Studies on the relationship between thyroid hormones and some trace elements in the blood serum of Iranian fat-tailed sheep. *Vet Arh* 2008; 78: 159.
8. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, Djalali M. Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2015; 34: 391-99.
9. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. The role of selenium in thyroid hormone metabolism and effects of selenium deficiency on thyroid hormone and iodine metabolism. *Biol Trace Elem Res* 1992; 33: 37-42.
10. Mc Gregor B. Extra-Thyroidal factors impacting thyroid hormone homeostasis: a review. *J Rest Med* 2015; 4: 40-9.
11. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Ku niarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders—assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res* 2011; 141: 65-75.
12. Adedapo KS, Sonuga AA, Afolabi AO, Amosu A. Interaction of Some Selected Trace Elements with Thyroid Hormones in Patients with Goiter in Ibadan, Nigeria. *J Scient Res Rep* 2014;3(22): 2875-2883.
13. Duntas LH. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res* 2015; 47(10): 721-6.
14. Rasic-Milutinovic Z, Jovanovic D, Bogdanovic G, Trifunovic J, Mutic J.; Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125(2): 79-85.