

Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi *

Effect of different selenium levels on thyroid hormone synthesis

Ceylan BAL¹, Murat BÜYÜKŞEKERCİ², Müjgan ERCAN³, Asım HOCAOĞLU⁴,
Hüseyin Tuğrul ÇELİK⁵, Sedat ABUŞOĞLU⁶, Engin TUTKUN⁴, Ömer Hınç YILMAZ⁷

ÖZET

Amaç: Selenyum esansiyel bir element olup tiroid fonksiyonları açısından oldukça önemlidir. Periferde tiroksin'den triiodotironin üretiminden sorumlu olan iyodotironin deiyodinaz-I selenyum içeren bir enzimdir. Bu çalışmanın amacı, farklı selenyum düzeylerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: 2012-2014 yılları arasında Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran tiroid hormonları ve serum selenyum düzeylerine bakılan 303 kişi serum selenyum seviyelerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1: 50-75 µg/L, grup 2: 75,1-100 µg/L, grup 3: 100,1-125 µg/L. Grupların tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (FT3) serbest T4 (FT4) düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum TSH ve FT3 düzeyleri açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,91; p=0,18). Serum FT4 düzeyleri grup 3'te diğer gruplara göre düşüktü. Bu fark grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005). T3/T4 oranı grup 3'te diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti (p=0,004). Selenyum ile FT4 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon (r=-0,184; p=0,001) varken selenyum ile

ABSTRACT

Objective: As an essential element, selenium is very important for thyroid functions. Iodothyronine deiodinase-I is a selenium containing enzyme that is responsible for production of triiodothyronine (T3) from thyroxin (T4) in peripheral tissues. The aim of this study is to investigate the effect of different levels of selenium on thyroid hormone synthesis.

Methods: 303 participants who had admitted to several clinics of Ankara Occupational Diseases Hospital and whose serum thyroid hormone and selenium levels were determined between years 2012 and 2014 were separated into 3 groups according to serum selenium levels. Group 1: 50-75 µg/L, group 2: 75,1-100 µg/L, group 3: 100,1-125 µg/L. The thyroid stimulating hormone (TSH), free T3 (FT3) and free T4 (FT4) levels of groups were compared with each other.

Results: There was statistically non-significant difference among 3 groups concerning the serum TSH and FT3 levels (p=0,91; p=0,18). Group 3 serum FT4 levels were lower than other groups. FT4 levels of group 3 were significantly different from group 1 (p= 0,005). T3/T4 ratio was significantly higher

* Bu makale; 22-26 Haziran 2014 tarihinde İstanbul'da yapılan IFCC-WorldLab 2014'te bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Biyokimya Bölümü, ANKARA

² Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Farmakoloji Bölümü, ANKARA

³ Aydın Halk Sağlığı Laboratuvarı, Biyokimya Bölümü, AYDIN

⁴ Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Toksikoloji Bölümü, ANKARA

⁵ Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

⁶ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, KONYA

⁷ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Ceylan BAL

Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Biyokimya Bölümü, ANKARA

Tel : +90 312 580 83 95

E-posta / E-mail : ceylandemirbal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06.05.2015

Kabul Tarihi / Accepted : 29.08.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.17037

Bal C, Büyükkercer M, Ercan M, Hocaoglu A, Hüseyin Tuğrul Çelik HT, Abuşoğlu S, Tutkun E, Yılmaz ÖH. Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(4): 311-6.

T3/T4 oranları arasında pozitif korelasyon ($r=0,178$, $p=0,002$) vardı.

Sonuç: Selenyum; tiroid fonksiyonlarında önemli bir rol üstlenmekte olup selenyum eksikliğinde FT4 düzeyi artmaktadır. FT4 yüksekliğinde serum selenyum düzeyinin düşük olabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İyodotironin deiyodinaz I, selenyum, tiroid hormonları

in group 3 than other groups ($p=0,004$). There was a negative correlation between selenium and FT4 levels ($r=-0,184$; $p=0,001$), whereas a positive correlation existed between selenium and T3/T4 ratio ($r=0,178$, $p=0,002$).

Conclusion: Selenium has an important role in thyroid functions and FT4 levels increase in selenium deficiency. High FT4 levels should be considered in low selenium levels.

Key Words: Iodothyronine deiodinase I, selenium, thyroid hormones

GİRİŞ

Selenyum; insanlar ve hayvanlar için esansiyel bir element olup doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Selenyum; başlıca kömür yakılması, toprak ve kayaların aşınması ve volkanik patlamalar sonucu ortaya çıkmaktadır. İnsanlar selenyum günlük diyetlerinde organik ve inorganik formlarında alırlar. Bu yolla alınan selenyumun büyük bölümünü tahıl, hububat ve bitkilerde selenometionin ve selenosistein şeklinde bulunan organik selenyum formu oluşturur. Diyetteki en önemli inorganik selenyum kaynakları ise selenat ve selenitler olup bunların emilimi organik selenyumlara göre daha azdır (1).

Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteinler selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. İnsan vücudunda 100 civarında selenoprotein bulunduğu tahmin edilmektedir ve bunların 30 tanesi tanımlanmıştır (2). Bunlardan en önemlileri glutasyon peroksidaz (GPXs), tioredoksin redüktaz (TRs) ve iyodotironin deiyodinaz (İD) enzim aileleridir (3). Selenoproteinler insan vücudunda

birçok yaşamsal öneme sahip fonksiyonu yerine getirirler.

Örneğin, selenoproteinler:

- Kanser ve diğer kimyasal toksisitelerde vazgeçilmez antioksidan enzimlerdir,
- Tiroid hormon ve tiroid fonksiyonlarını düzenlerler,
- Üreme fonksiyonu için spermde yapısal proteinlerdir,
- Bazı viral enfeksiyonlarda, HIV-1 dahil, virulansı azaltabilirler (4).

Büyüme, gelişme ve metabolizmayı da içeren bir çok işlev insanlarda doğrudan veya dolaylı olarak tiroid hormonlarının kontrolündedir. Tiroid hormonlarının tam işlevsel olması için tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) deiyonize olması gerekmektedir. T3 tiroid bezi tarafından salınsa da asıl olarak periferde T4'den iyodotironin 5' deiyodinaz (İD) enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla oluşur. İD enziminin üç izoenzimi tanımlanmıştır. Tip 1 (İD-1) karaciğer, böbrek ve tiroide, Tip 2 (İD-2) beyin, kahverengi yağ dokusu ve hipofizde ve Tip 3 (İD-3) beyin ve plasentada bulunmaktadır (5). Periferde T4' den T3 üretiminden

asıl sorumlu olan İD-1'in selenyum içeren bir enzim olduğu gösterilmiştir (6). Selenyumdan kısıtlı diyetle beslenen ratlarda İD-1'in inhibe edildiğini bildiren çalışma da bunu desteklemektedir (7). Selenyumun tiroid hormon sentezinde İD-1 aracılığı ile yaptığı T4'ün T3'e dönüşümü fonksiyonundan başka önemli bir rolü daha vardır. Tiroid bezi hücreleri hormon sentezi esnasında iodinyasyon işlemi için gereksinim duydukları H₂O₂'in oksidatif hasar yapıcı etkisine karşı selenoprotein içeren bir enzim olan glutatyon peroksidazin antioksidan etkisi ile korunurlar (8). Selenyum eksikliğinde İD-1 ve İD-2 içeren dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı dolayısıyla T4/T3 oranının arttığı gösterilmiştir (9).

Bu çalışmanın amacı, farklı selenyum düzeylerinin tiroid hormon düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen bireyler

2012-2014 yılları arasında Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran, tiroid hormonları ve serum selenyum düzeyleri bakılmış 388 kişiye ait veri retrospektif olarak laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Bilinen bir tiroid hastalığı olanlar, klinik ya da subklinik hipotroidi ya da hipertroidi hastaları, tiroid ilacı kullananlar, tiroid otoantikor pozitif olanlar bu çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 303 kişi (285 erkek, 18 kadın) serum selenyum düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı: Grup 1: 50-75 µg/L, Grup 2: 75,1-100 µg/L, Grup 3: 100,1-125 µg/L.

YÖNTEMLER

Serum selenyum analizi için numuneler eser element tüpüne, tiroid hormon analizi için numuneler vakumlu jelli tüplere alındı. Kan örnekleri otuz dakika bekletildikten sonra 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Tüm numuneler

sabah alındı ve aynı gün çalışıldı. Serum selenyum düzeyleri Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi Toksikoloji Laboratuvarında ICP-MS (Agilent, Tokyo, Japonya) cihazı ile ölçüldü. TSH, FT3 ve FT4 ölçümleri Architect i200 SR (Abbott, North Chicago, IL, USA) oto analizör ile kemilüminesans mikropartikül enzim immünoassay (CMIA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistik

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak "The Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS v18)" programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanların tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standard sapma; normal dağılıma uymayanların ise median (minimum-maximum) şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA sonrası grupların ikili karşılaştırılması Bonferroni, normal dağılım göstermeyenler için Kruskal Wallis testi sonrası Mann Whitney U testleri kullanıldı. Gruplar arasında korelasyon bulunup bulunmadığı Spearman's rho testi ile araştırıldı. p<0,05 tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Serum TSH ve FT3 düzeyleri açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. T3/T4 oranı grup 3'te diğer iki gruptan da anlamlı olarak farklı ve yüksekti (p=0,004) (Tablo1). Serum FT4 düzeyleri grup 3'te diğer gruplara göre daha düşüktü (Şekil 1). Bu fark grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005). Selenyum ile FT4 düzeyleri arasında negatif zayıf bir korelasyon var iken (r=-0,184; p=0,001) T3/T4 oranları ile selenyum düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon vardı (r=0,178; p=0,002) (Tablo 2).

Tablo 1. Selenyum seviyelerine göre tiroid hormon düzeyleri

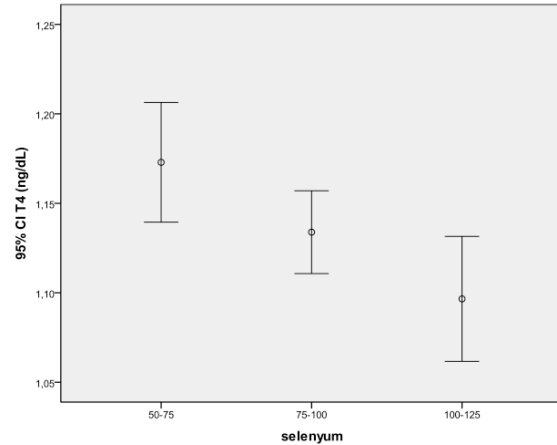
Parametreler	Grup 1 (n=93)	Grup 2 (n=140)	Grup 3 (n=70)	p değerleri
Selenyum (µg/L)	70 (54,72-75)	87 (75,1 - 100)	109 (101 - 125)	<0,001
TSH (mIU/mL)	1,25 (0,35-4,93)	1,27 (0,35 - 4,90)	1,39 (0,35 - 4,89)	0,91
FT4 (ng/dL)	1,16 ± 0,16	1,13 ± 0,13	1,09 ± 0,15	0,005 ^a
FT3 (pg/mL)	3,15 (1,71 - 3,70)	3,07 (1,71 - 3,71)	3,16 (1,70 - 3,70)	0,18
T3/T4 oranı	2,65 (1,48 - 4,04)	2,74 (1,22 - 3,91)	2,86 (1,12 - 4,18)	0,004 ^{a,b}
Yaş (yıl)	38,97 ± 10,01	39,47 ± 8,52	40,78 ± 7,97	0,28

Veriler ortalama ± SD veya median (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. b: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2. Selenyum düzeylerinin korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişken	r	p
TSH	0,017	0,76
FT4	-0,184	0,001
FT3	0,039	0,49
YAŞ	0,08	0,142
T3/T4 oranı	0,178	0,002



Şekil 1. Serbest tiroksin düzeylerinin selenyum düzeylerine göre karşılaştırılması

TARTIŞMA

Selenyumun insan metabolizmasındaki rolünün anlaşılmasında en önemli gelişme T4 hormonunun periferde T3'e dönüşmesinden sorumlu olan Tip 1 iyodotironin deiyodinaz selenoenziminin keşfedilmesi ile olmuştur. Daha sonra keşfedilen ve T4'ün beyinde T3'e dönüşümünden sorumlu Tip 2 deiyodinaz ile T4 ve T3'ün deaktivasyonundan sorumlu Tip 3 deiyodinaz da birer selenosistein

enzimleridir (10). Ayrıca tiroid hormonu sentezi esnasında tiroid bezi H₂O₂'ye maruz kalmakta bu oksidatif strese karşı tiroidin kendisini koruması gerekmektedir. Söz konusu doku koruması glutatyon peroksidazlar gibi selenyum bağımlı enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu durumdan dolayı serum selenyum düzeyleri GPX aktivitesi ve tiroid fonksiyonları için belirleyici rol oynar (11).

Olivieri O. ve ark. 109 sağlıklı kişide (52 kadın, 57 erkek) serum selenyum düzeyleri ve tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi incelemişler. Yaşlarına göre 3 gruba ayırdıkları kişilerde serum selenyum düzeylerinin en düşük olduğu grupta ve T3/T4 oranının da diğer gruplara göre düşük olduğunu ve bu iki parametre arasında da anlamlı derecede doğrusal korelasyon olduğunu göstermişlerdir (5). Yine Carvalho RF ve ark. tarafından 83 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada serum selenyum düzeyleri ile T3/T4 oranı arasında pozitif ilişki ($r=0,273$; $p=0,03$) tespit edildiği bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda serum selenyum düzeyi en düşük olan grupta (Grup 1) FT4 düzeyinin en yüksek olduğunu, serum selenyum düzeyi en yüksek grupta (Grup 3) FT4 düzeyinin en düşük olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte serum selenyum düzeyleri ile FT4 düzeyleri arasında zayıfta olsa negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar yukarıda bahsi geçen iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu idi. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında selenyum düzeyinden bağımsız olarak hormon düzeyleri açısından fark olmadığı görüldü. Normal şartlar altında plazma FT4 düzeyindeki artışın plazma TSH düzeyini azaltması beklenirken selenyum eksikliğine bağlı hipertiroksinemi durumunda plazma TSH düzeyi ya değişmemekte ya da artmaktadır ki bu da hipofiz bezinin artmış plazma FT4 konsantrasyonunu algılayamadığını göstermektedir (9). Winther KH

ve arkadaşları tarafından yaşları 60 ila 74 arasında değişen 491 ötiroid kişide yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada selenyum katkısının doza bağımlı olarak tiroid fonksiyonlarını etkilediği, plasebo ile kıyaslandığında serum serbest T4 ve hormon düzeyini azalttığı gösterilmiştir (13).

Tiroid fonksiyon bozukluğu gösteren çeşitli hastalıklarda selenyum takviyesinin antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz ve diğer selenoproteinlerin aktivitesini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (14). Diffüz veya nodüler guatr ile karakterize, ötiroid, subklinik hipotiroidizm ve kalıcı hipotiroidizm ile seyreden önemli bir tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroditinde selenyum takviyesinin levotiroksine destekleyici olarak kullanılmasının faydalı olduğuna dair kanıtlar vardır (15). Ayrıca gebeliği süresince ve doğum sonrası dönemde selenyum takviyesi alan hastalarda inflamatuvar tiroid hastalığının daha az görüldüğü bildirilmiştir (16).

Sonuç olarak esansiyel bir element olan ve vücudumuzdaki farklı metabolik yollardaki enzimlerin gerek işlevinde gerekse yapısında rol alan selenyum normal tiroid fonksiyonları için de oldukça gerekli olup diyetle yeterli miktarda alınmalıdır (17). Selenyum eksikliğinde serbest T4 düzeyinin artması beklenmektedir ve klinisyenlere tiroid hastalıklarında bu element düzeyini de değerlendirmeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Selenium, 2003.
2. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public Health Nutr, 2001; 4(2B): 593-9.
3. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. J Endocrinol, 2005; 184(3): 455-65.
4. Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. Med Sci Monitor, 2012; 18(8): RA127.
5. Olivieri O, Stanzial AM, Girelli D, Trevisan MT, Guarini P, Terzi M, et al. Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects. Biol Trace Elem Res, 1996; 51(1): 31-41.
6. Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. Nature, 1991; 349(6308): 438-40.

7. Beckett GJ, Beddows SE, Morrice PC, Nicol F, Arthur JR. Inhibition of hepatic deiodination of thyroxine is caused by selenium deficiency in rats. *Biochem*, 1987; 248(2): 443-7.
8. Corvilain B, Contempré B, Longombé AO, Goyens P, Gervy-Decoster C, Lamy F, et al. Selenium and the thyroid: how the relationship was established. *Am J Clin Nutr*, 1993; 57(2 Suppl): 244S-8S.
9. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *Am J Clin Nutr*, 1993; 57(2): 236-9.
10. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J Nutr*, 2003; 133(11): 3443-8.
11. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. 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 Endocr Disord*, 2008; 25:8: 2.
12. Carvalho RF, Rosa G, Huguenin GV, Luiz RR, Moreira AS, Oliveira GM. The association of selenium status with thyroid hormones and anthropometric values in dyslipidemic patients. *Nutr Hosp*, 2015; 31(4): 1832-8.
13. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, Debrabant B, Nybo M, Cold S, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol*, 2015; 172(6): 657-7.
14. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009; 23(6): 815-27.
15. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, 2010; 20(10): 1163-73.
16. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; (7): CD007752.
17. Combs GF Jr, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 2009; 89(6): 1808-14.