

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**OTOİMMÜN TİROİDTE SERUM ESER ELEMENT
DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
DNYA ALİ HASSAN**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Recep SARAYMEN**

Yüksek Lisans Tezi

**Mayıs 2018
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OTOİMMÜN TİROİDİTTE SERUM ESER ELEMENT
DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
DNYA ALİ HASSAN**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Recep SARAYMEN**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
7595 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs 2018
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Dnya Ali Hassan



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Otoimmün Tiroidde Serum Eser Element Düzeyleri ve Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Dnya Ali HassanDr.

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Recep SARAYMEN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Recep SARAYMEN danışmanlığında **Dnya Ali HASSAN** tarafından hazırlanan “**Otoimmün Tiroidtte Serum Eser Element Düzeyleri ve Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi**” adlı **7595** kodlu BAP tarafından desteklenen bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../2017

JÜRİ:

Üye : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU
(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı)

Danışman : Dr. Öğretim Üyesi Recep SARAYMEN
(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı)

Üye : Dr. Öğretim Üyesi Mustafa NİSARİ
(Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Aykut ÖZDARANDELİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde, değerli yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, çok kıymetli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Recep SARAYMEN'e, Yüksek lisans öğrenciliğim boyunca, yardımını ve desteğini esirgemeyen, çok değerli hocam Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU'na, örneklerin temininde yardımcı olan hemőire Elif ELİŐ ve hemőire Havva KUYUMCU'ya teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme, beni her zaman ve her konuda destekleyen eőim Yashar JWMAH'ya, yaőamlarının ilk günlerinden beri, yüksek lisans eğitimi nedeniyle kendilerine ilgimi sınırlandırmak zorunda kaldığım, bana sadece varlıklarıyla bile enerji veren biricik yavrularım, Yunus ve Yusuf Mert'e sonsuz teşekkür ederim.

OTOİMMÜN TİROİDİTTE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DNYA ALİ HASSAN

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Mayıs 2018
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Recep SARAYMEN

ÖZET

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), bağışıklık sisteminin regülasyon bozukluğundan kaynaklanan ve tiroid bezi üzerine bir immün saldırısı başlatır. Hashimoto tiroiditi (HT) tiroid bezinin kronik bir enflamasyonudur. En sık görülen otoimmün hastalığın yanı sıra hipotiroidinin en yaygın nedeni olarak kabul edilir. Bu çalışmanın amacı, Hashimoto tiroiditi (HT) ve tiroid otoantikörleri, serum selenyum eser element düzeyleri ve ötiroid ve subklinik hipotiroid aşamalarındaki oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi; Bunlardan 71'i yeni HT tanısı almış (ötiroidte 51 hasta ve subklinik hipotiroid alt grupta 20 hasta), 18 yaş üstü ve daha önce herhangi bir tedavi almayan ve 29'u sağlıklı gönüllü kişilerden oluşmaktadır. Ortalama total oksidan durum (TOS), kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede bulundu. TAS düzeyleri ötiroid ve subklinik hipotiroid grupları arasında belirgin bir farklılık göstermezken, kontrol grubuna göre düşük seviyelerde olup anlamlı bulunmuştur. Çalışma grupları arasında serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bulgularımız, HT'li hastalarda hipotiroidin gelişimi sırasında oksidatif stresin sürekli arttığını göstermektedir. Selenyum eser elementi HT hastalarında doğrudan tiroid fonksiyonunu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün tiroid hastalıkları, Hashimoto tiroiditi, oksidatif stres, Selenyum

EVALUATION OF SERUM TRACE ELEMENT LEVELS AND OXIDATIVE STRESS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

DNYA ALI HASSAN

Erciyes University Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Biochemistry
M.Sc. Thesis, May 2018
Supervisor: Dr. Recep SARAYMEN

ABSTRACT

Autoimmune thyroid diseases (OITH) result from a deregulation of the immune system leading to an immune attack on the thyroid gland. Hashimoto thyroiditis (HT) is a chronic inflammation of the thyroid gland. It is considered to be the most common autoimmune disease, as well as the most common cause of hypothyroidism. The aim of this study was to study the relationship between Hashimoto's thyroiditis (HT) and thyroid autoantibodies, serum selenium trace element levels and oxidative stress parameters in euthyroid and subclinical hypothyroid stages. A total of 100 patients were included in the study; 71 of whom were newly diagnosed with HT (51 patients in the euthyroid, and 20 patients in subclinical hypothyroid subgroups), aged over 18 and had not received any prior treatment and 30 of whom were healthy volunteers. The total oxidant status (TOS) levels were higher in patient groups compared to controls. The mean serum selenium levels were similar between the control, euthyroid and subclinical hypothyroid groups. The total antioxidant status (TAS) levels were lower in Euthyroid and subclinical hypothyroidism patients in comparison to control group.

Our results suggest that oxidative stress increases continuously during the development of hypothyroidism in patients with HT. Selenium trace element may directly influence the thyroid function in patients with HT.

Keywords: Autoimmune thyroid diseases, Hashimoto thyroiditis, oxidative stress, Selenium

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi.....	3
2.1.1. Tiroid Anatomisi.....	3
2.1.2. Tiroid Hormonları.....	3
2.1.2.1. Hormon biyosentezi	4
2.1.2.2. Tiroid hormon biyosentezinde rol oynayan moleküller	8
2.1.2.2.1. İyot.....	8
2.1.2.2.2. Thyroglobulin (TG).....	9
2.1.2.2.3. Tiroid peroksidazı (TPO)	10
2.1.2.2.4. Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	10
2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OİTH).....	10
2.2.1. Tirotoksikoz (Graves Hastalığı, GD).....	11
2.2.2. Hashimoto tiroiditi (HT).....	13
2.3. Selenyum Eser Element.....	15
2.4. Oksidatif Stres.....	17
2.5. Otoantikorlar	17
2.5.1. Anti-Tiroid Peroksidaz Antikorları (Anti-TPO).....	18
2.5.2. Tiroglobulin Antikorları (Tg-Abs)	18
2.5.3. TSH Reseptör Antikorları (TRAbs).....	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Gereçler	19
3.2. Çalışma Gurubunun Seçimi.....	19
3.3. Örnek Hazırlanması.....	20
3.4. Hormonal ve İmmünolojik Tiroid Testleri.....	20
3.4.1. ELISA Yöntemi	20
3.4.2. Serbest T3 Çalışma Prensibi.....	21
3.4.3. Serbest T4 çalışma prensibi	22
3.4.4. TSH çalışma prensibi.....	22
3.4.5. Anti-Tg çalışma prensibi	23
3.4.6. Anti-TPO'nun çalışma prensibi	23
3.5. TOS (Toplam Oksidatif Durum) Testi	24
3.6. TAS (Toplam Antioksidan Durum) Testi	24
3.7. Serum Selenyum Ölçümleri	25
3.8. İstatistik Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
KAYNAKLAR	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tiroid Hormonlarının Sistematik Etkileri	6
Tablo 2.	Kanda tiroid hormonlarının taşınması.....	7
Tablo 3.	Serum Se, Anti-TPO ve TSH değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel sonuçları	25
Tablo 4.	Kontrol Grubun Korelasyonu.....	29
Tablo 5.	Ötiroid Grubunun Korelasyonu	30
Tablo 6.	Subklinik Hipotiroidi Grubunun Korelasyonu	31
Tablo 7.	OİTH ile ilgili Se ve Oksidatif stres çalışmaları	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tiroid Bezinin Anatomisi (31)	4
Şekil 2.	Tiroid Hormon formüller (31).....	5
Şekil 3.	Tiroid hormonlarının taşınması(35)	7
Şekil 4.	Hormon sentezi ve salgılanması (35)	8
Şekil 5.	ELİSA Yöntemi.....	21



KISALTMALAR

OİTH	: Otoimmün Tiroid Hastalıkları
Anti-Tg	: Anti Tiroglobülin Antikor
Anti-TPO	: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru
GD	: Graves Hastalığı
HT	: Hashimoto Tiroiditi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
Se	: Selenyum
T3	: Triiyodotirozin
T4	: Tiroksin
TAS	: Toplam Antioksidan Durum
Tg	: Tiroglobülin
TH	: TiroidHormonları
TOS	: Toplam Oksidatif Durum
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TSH_R	: Tiropin-Reseptör

1. GİRİŞ

Tiroid disfonksiyonu, bireylerde yaygın şekilde görülen bir sağlık sorunudur. Semptomları sıklıkla yavaş yavaş ortaya çıkar ve yanlış teşhis edilir. En sık görülen tiroid problemleri: Hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid nodülleridir(1,2).

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH'ler) insanlarda en sık görülen otoimmün hastalıklarıdır(3). Tiroid bezinin anormal patolojik koşullarından kaynaklanır ve T hücre aracılı organa özgü otoimmün bozukluğudur(4,5). OİTH'nin birkaç özelliği vardır. Bunlardan biri bağışıklık sisteminin düzensizliği nedeni ile tiroid üzerinde bir immün saldırının meydana gelmesidir(6). En yaygın patolojik özelliği ise tiroid içindeki lenfosit infiltrasyonunun varlığıdır.

Hashimoto tiroidi (HT), tiroid bezinin kronik bir enflamasyonudur. Günümüzde en sık görülen otoimmün tiroid hastalığı olup(7,8) yaygın endokrin bozukluğu(9)ve hipotiroidin(10,11) nedeni olarak kabul edilmektedir(12). Son on yılda otoimmün tiroid bozukluğunu değerlendirmek için anti-tiroglobulin antikorları (anti-TG), ve anti-tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) gibi önemli antikorlar teşhis amaçlı kullanılmıştır (13, 14). Bu antikorlar, hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olup tiroid içine sızan oto-reaktif lenfositlerin sayısı ile korelasyon gösterir (12, 15). Bu çalışmada, tiroid hormonları ve tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) ile anti-TG ve anti-TPO arasındaki ilişki değerlendirmiştir.

Eser elementler, vücut sıvılarında ($\mu\text{g}/\text{dL}$) ve dokularında (mg/kg) çok düşük konsantrasyonlarda bulunan inorganik bileşenlerdir. ng/dL veya $\mu\text{g}/\text{kg}$ konsantrasyonlarında bulunanlar ultra-eser elementler olarak da bilinirler. Tiroid metabolizması ve hormon sentezi için birkaç eser element gerekli olup bunların eksikliği hormonların homeostazını etkileyebilir (16). Selenyum (Se), antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle insanlar için vazgeçilmez bir eser elementtir(17).Son yıllarda selenyum için raporlanan bilimsel çalışmalarda bu

elementin, başışıklık-endokrin fonksiyonunu, metabolizmayı ve hücrese homeostazı koruduğu tespit edilmiştir (18). Tiroid bezi, selenoproteinlere dahil edilen yüksek bir Se konsantrasyonu ile karakterizedir. Başışıklık fonksiyonunun regülasyonunda selenyumun önemli olduğu gösterilmiştir (19–22). Bu elementin eksikliğinde başışıklık sistemi fonksiyonları etkinliğini kaybeder. Araştırmacılar, tiroid metabolizması ve selenyum arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar ve selenyum desteğinin otoimmün tiroid bozukluklarının tedavisinde yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (17).

Tiroid hormonları, normal fizyolojik durumlar sırasında bazal metabolizma hızını belirlemede en önemli faktörlerden biridir (23). Bu hormonları, serbest radikallerin ana üretim yeri olan mitokondrideki oksijen tüketimini değiştirirler (24). Serbest oksijen radikalleri, hipotiroid ve hipertroid de dahil olmak üzere birçok patolojik durumda doku hasarının patogenezinde önemli rol oynamaktadır (25–27). Reaktif oksijen türleri (ROS) yüksek reaktif moleküller olup sayıları arttığında koruyucu sistemlere zarar veren lipid peroksidasyonu ile sonuçlanır (25, 28). ROS, oksidatif stres esnasında oluşur ve normalde tüm hücrelerde ve dokularda nispeten düşük seviyelerde bulunur. Son yıllarda hipotiroidli ve hipertroidli hastalarda oksidatif stresi değerlendiren çalışmalara rastlanmıştır. Toplam antioksidan durumu (TAS) ve toplam oksidan durumu (TOS) ölçümleri oksidatif stres tespitinde kullanılabilir (29).

Bu tez çalışmasında gönüllü OİT hastalarının ve sağlıklı bireylerin serum Se konsantrasyonu ile TAS ve TOS düzeyleri incelenmiştir. Se ve tiroid hormonları arasındaki ilişkinin ve buna bağlı olarak oksidatif stres ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

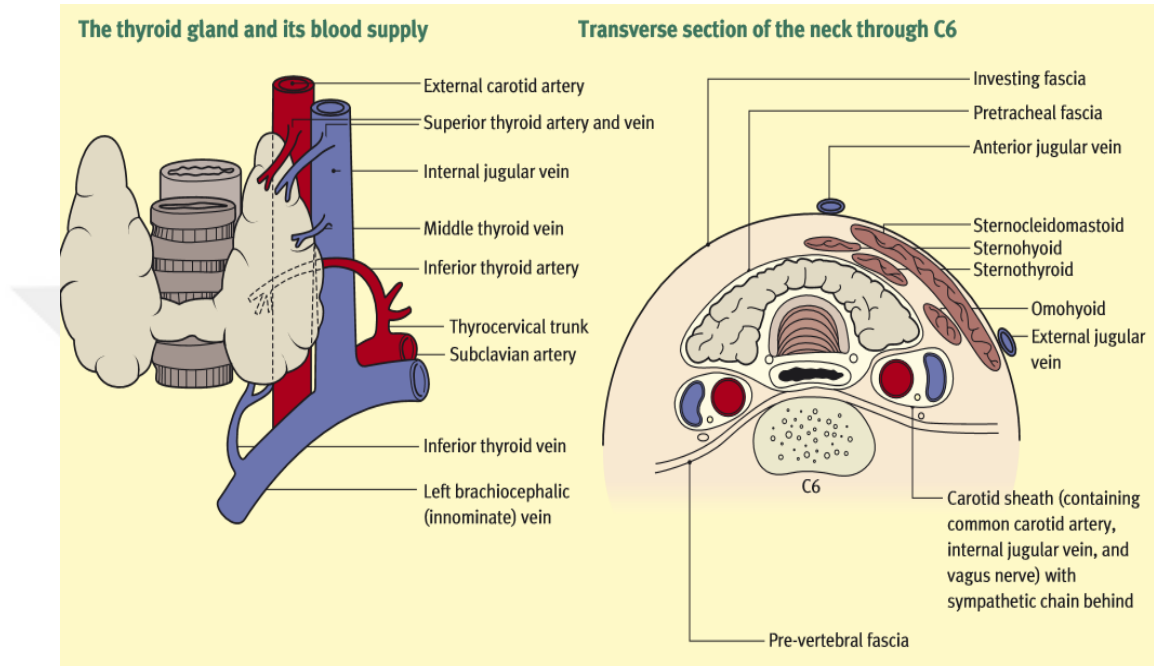
2.1.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid kelebek şeklinde geniş bir endokrin bezdir. Boynun strap kaslarının altındaki pretracaleal fascia içine alınmış, alt boynunun ön kısmında bulunur. Tiroid bezi iki lob'dan oluşmakta olup merkezi bir isthmus ile birbirine bağlanmıştır (30, 31). Normalde boyutlandırılmış bir tiroid ağırlığı 15-20 g olup folliküllerden oluşur; Bunlar zengin bir kılcal şebeke ile çevrili tek bir foliküler hücre (tirositler) tabakasından oluşur. Foliküllerin içi tiroglobulin içeren açık proteinli kolloidle doludur(30,31).Tiroid bezi ile iki sinir yakın ilişkide bulunur; tekrarlayan laringeal sinir, trakea ve özofagus arasındaki olukta uzanır ve üst laringeal sinirin dalı üst kutbun derinliklerine uzanır ve krikotiroid kasa geçer (Şekil 1) (32).

2.1.2. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları (TH) omurgalıların bütün organlarına ve hücrelerine bol miktarda etki eder(33). Tiroid hormonları insan vücudundaki neredeyse her organ sisteminin işlevini etkiler. Tiroid hormonları ve metabolitleri, farklı organ ve dokularda gen ekspresyonu, mitokondriyal fonksiyon ve çeşitli diğer fizyolojik etkilerin aktif düzenleyicileridir (23, 31, 33). Tiroid hormonları, büyüme, metabolizma, nörolojik gelişim ve kardiyovasküler fonksiyon için çok önemlidir (Tablo 1). Karaciğer, kalp, beyin ve ayrıca hipofiz bezi ve hipotalamus gibi çoğu dokularda bulunan reseptörlere bağlanır, katekolaminlerin etkisini artırır, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını değiştirir ve oksijen tüketimini artırır(34). Metabolik süreçler için ATP üretiminin uyarılması ve iyonik gradyanların korunması yoluyla bazal metabolik hızı ve ısı üretiminin düzenlenmesinde temel faktörlerdir.

Fazla tiroid hormonu üretimi, hipertiroidizmle sonuçlanır. Tiroidin kendisinin bir hastalığı veya aşırı TSH üretimi ile oluşabilir. Hipotalamus, pituiter veya tiroid bezinin hastalıklarından veya iyot yetersizliğinden kaynaklanabilir. Tiroid hormonlarının eksikliği hipotiroidi ile sonuçlanır (31).



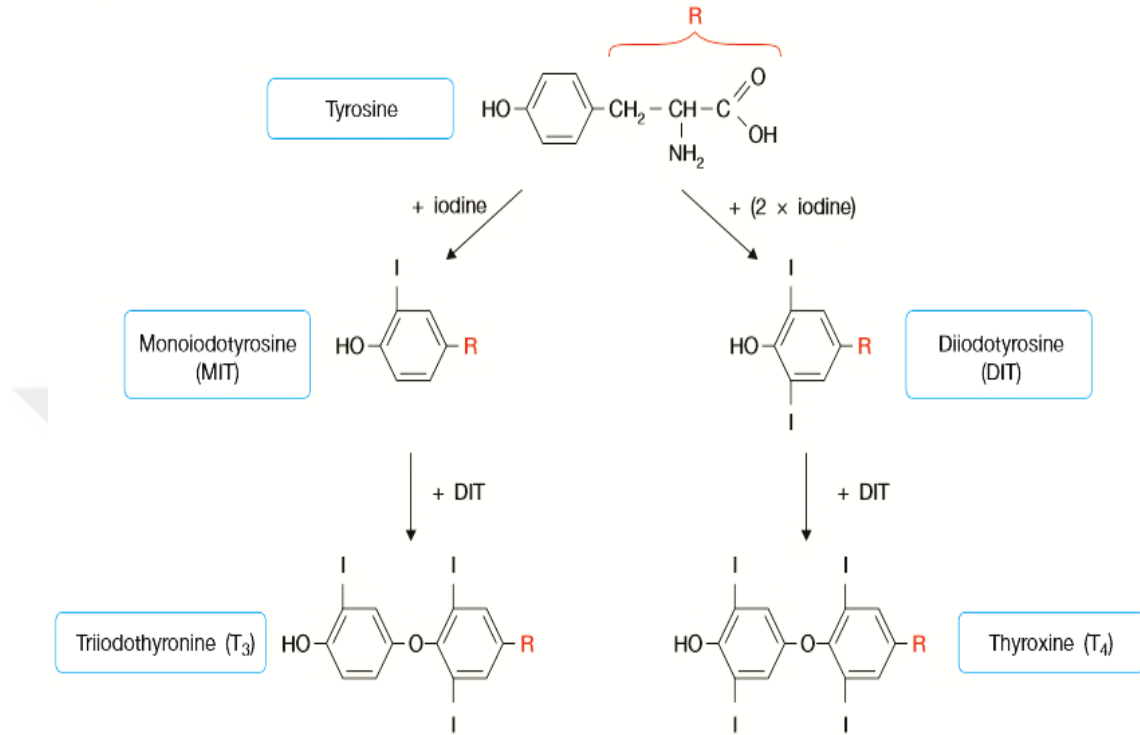
Şekil 1. Tiroid Bezinin Anatomisi (31)

2.1.2.1. Hormon biyosentezi

Tiroid hormonları aktif olarak iki hormondan oluşmaktadır, tiroksin (T4 veya tetrayodotironin) ve 3,5,3-triiodotironin (T3). Bunlar folliküler tiroid bezinde küçük miktarlarda bulunan biyolojik olarak inaktif hormon mono-iyodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) tarafından üretilir (30, 31, 34, 35).

Tiroid hormonlarının biyosentezi için substrat olarak iyot gerektirir. Bir sonraki aşama, apikal membranda lokalize olan tiroid peroksidazı (TPO) ve hidrojen peroksit gerektiren iyodun oksidasyonudur. Okside olmuş iyot, monoiyodotironin veya diiyodotironin (MIT veya DIT) oluşturmak üzere tiroglobulinin tirozin kalıntılarını hızla düzenlenir. Daha sonra TPO, iki DIT molekülünün bir T4 molekülünü oluşturduğu ve MIT ve DIT'nin T3 molekülünü oluşturduğu birleştirme reaksiyonunu katalize eder. Hem T3 hem de T4, bir eter bağlantısıyla bir fenil halkasına bağlanır ve tirozin halkasında iki iyot atomuna sahiptir. Bununla birlikte, T4'ün fenil halkasında iki iyot

atomu vardır, oysa T3 sadece bir tane içerir (Şekil 2). Son olarak, bu hormonlar hücre dışı sıvıya salınır ve daha sonra dolaşıma bırakılır (Şekil3) (30, 31).



Şekil 2. Tiroid Hormon formüller (31).

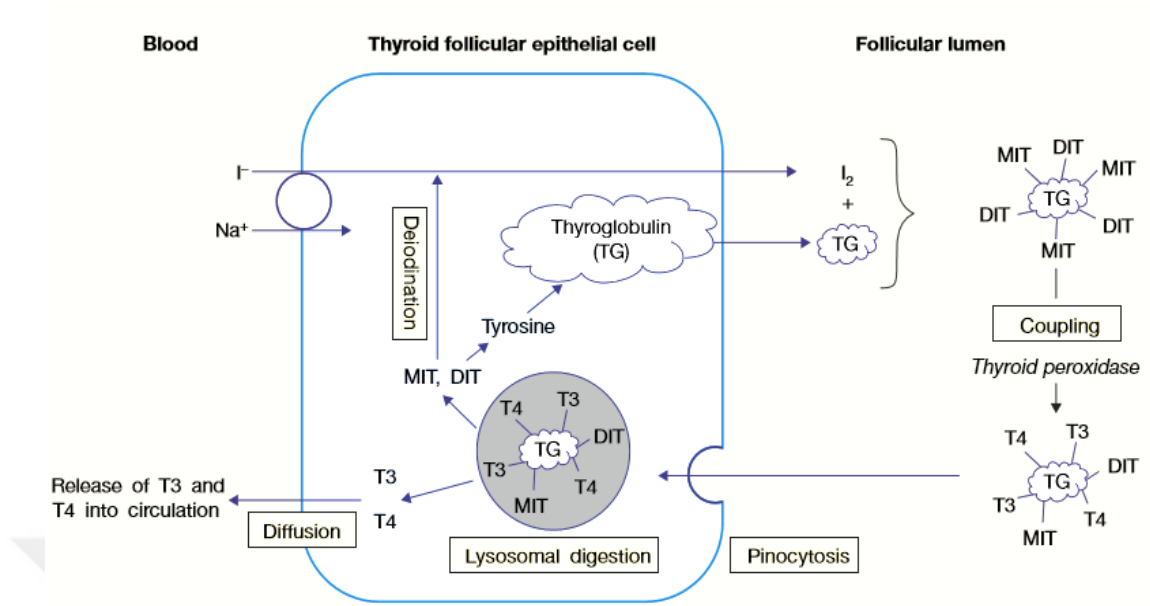
T4 sadece 80-100 mg/gün hızında tiroid bezinde üretilir. T3'ün yaklaşık %20'si tiroid bezi tarafından üretilir ve yaklaşık 30-40 mg/gün üretim oranı ile üretilir. Karaciğer ve böbreklerde bu işlemin gerçekleştiği belirli bölgelerdir. Ancak bazı T3 dokuların çoğunda üretilir. T3, T4'ten önemli ölçüde daha güçlüdür (31).

T3 ve T4 nispeten çözünmez, bu nedenle serum bağlayıcı proteinlere bağlı kanda taşınırlar (Şekil 4, Tablo 2). Bunlara tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), albumin, lipoproteinler ve transtiretin (TTR) dahildir.

Tiroid hormonları, çekirdekteki reseptörlerine bağlanmadan önce membran taşıyıcı proteinler yoluyla hücrelere girerler. Bu hormon reseptör kompleksi DNA ile etkileşime girerek yeni mRNA ve proteinin sentezini sağlar (30,31).

Tablo 1.Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri

Tiroid Hormonlarının Sistemik Etkileri	
Metabolik	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bazal metabolizma hızını artırır. ❖ Tüm dokularda oksijen tüketimini artırır. ❖ Isı üretimi.
Lipit	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Yağ asitlerinin lipolizini ve b-oksidadasyonu uyarır. ❖ Serum kolesterol ve trigliseritleri azaltır.
Karbonhidrat	<ul style="list-style-type: none"> ❖ İnsülin duyarlılığını azaltarak ve insülin metabolizmasını artırarak glikoneogenezi ve glikojenolizi uyarır. ❖ Bağırsaktan emilimini artırır.
Protein	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Kasta Katabolizma
Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none"> ❖ β-adrenerjik reseptörlerin sayısını ve duyarlılığını artırır. ❖ Kalp atış hızını artırır. ❖ Kontraktiliteyi artırır. ❖ Periferik vazodilatasyon.
Merkezi sinir sistemi	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Serebellar gelişim. ❖ Sinir miyelinasyonu: sinir iletim hızını artırır. ❖ Duygusal kararlılık.
Solunum	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Yükseltilmiş PaCO₂ artan tidal hacim ve solunum hızını uyarır
İskelet	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Büyüme hormonu salgısını artırır

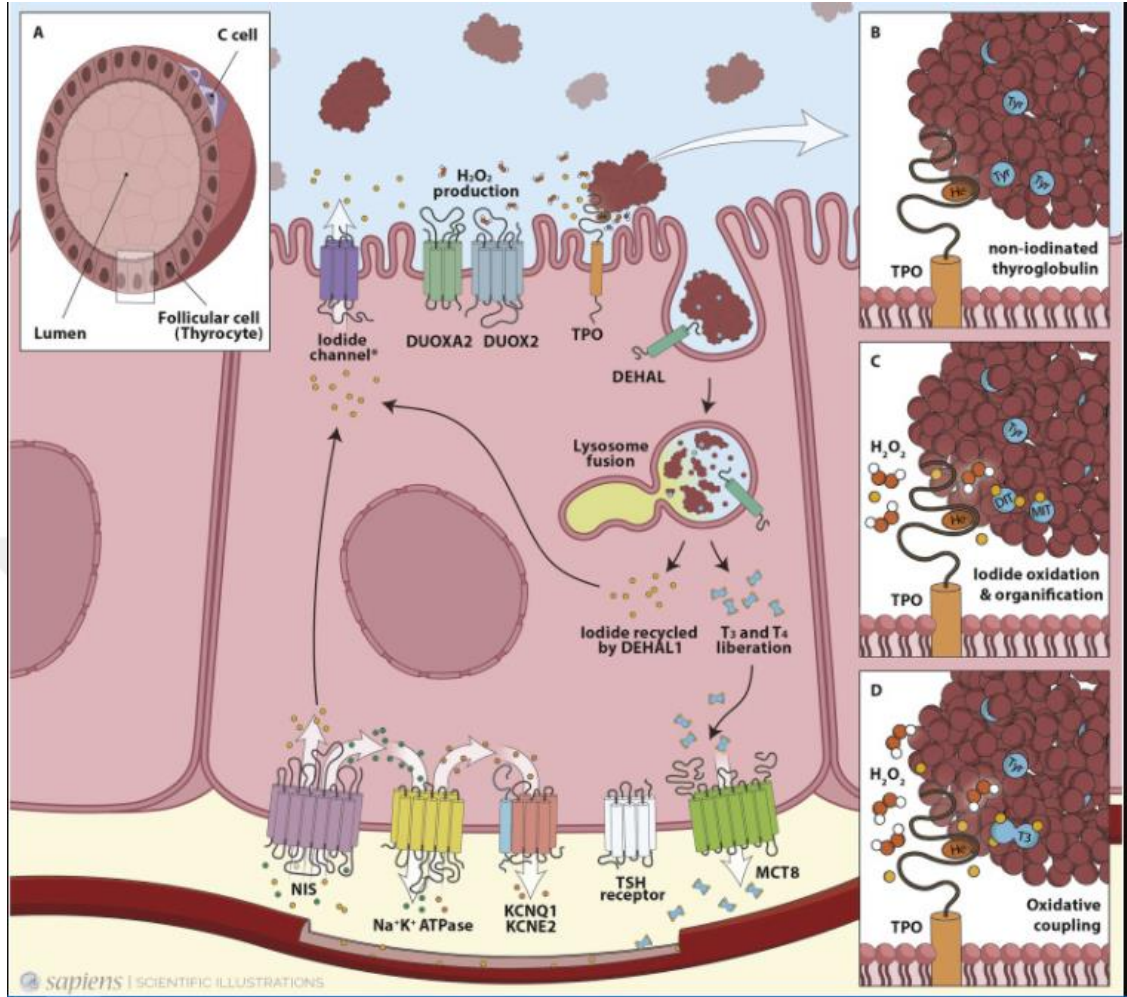


Şekil 3. Tiroid hormonlarının taşınması(35)

Tiroid hormon biyosentezinin oluşması için bir tiroisit apikal plazma zarında etkileşime girmesi gereken en az dört molekül vardır: iyodür, TG, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve tiroid peroksidaz (TPO) (35).

Tablo 2. Kanda tiroid hormonlarının taşınması

Bağlayıcı protein	T4 (% Bağlı)	T3 (% Bağlı)
TBG	75	80
TTR	10	5
Albümin	12	}15
Lipoproteinler	3	
Serbest	0.02	0.5



Şekil 4. Hormon sentezi ve salgılanması (35)

2.1.2.2. Tiroid hormon biyosentezinde rol oynayan moleküller

2.1.2.2.1. İyot

İyot, insan vücudu için önemli ve tiroid hormonları tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) üretimi için gerekli olan mikro besin maddesidir(36,37). İyodun yetersiz alınması, tiroid işlevini bozar. Tiroid uyarıcı hormonun (TSH) uyarılmasını artırır ve bir dizi rahatsızlığa neden olur(36,37). Diyet iyodu, yetişkinlerde günde 150 mg tavsiye edilen günlük tiroid hormonlarının üretimi için gereklidir. İyot açısından zengin olan gıdalar ise deniz ürünleri, süt ürünleri ve bazı sebzelerdir. Birçok ülke popülasyonunun diyetinde yeterli seviyeleri korumak için iyodu tuza ekler.

İyodür (I⁻), hücrenin bazolateral membranı üzerindeki sodyum iyodür taşıyıcısı vasıtasıyla aktif olarak tiroid foliküler hücrelerine taşınır. İyodür daha sonra apikal hücre zarındaki veziküllerde tiroid peroksidaz ile katalize bir işlemle oksitlenir. Daha

sonra kolloid'e difüzyon olur ve kroa bağla tiroglobülin tiroz kalıntılarına bağlanır. Buda, MIT ve DIT'yi oluşturur. Tiroid peroksidaz daha sonra bu kalıntıların 'çiftleşme' katalizörünü oluşturarak iki DIT kalıntısından T4 ve bir MIT'den bir TIT ve bir DIT kalıntısı oluşturur (31,36).

2.1.2.2.2. Thyroglobulin (TG)

Tiroglobulin, tiroksin ve triiodotironin sentezi için gerekli olan diğer ana bileşendir (38). Tiroglobulin, tiroid hormonu sentezi için matriksi olup hormona bezin içinde depolandığı biçimdir. TG, iyot metabolizmasında iki ana görevi yerine getirir: i) tiroid hormon biyosentezi için bir kalıp görevi görür, ii) tiroid homeostazı için kritik öneme sahip olan iyotun intrathyroidal depolanmasını sağlar (35, 39, 40). TG bazı otoimmün tiroid hastalıklarında önemli bir otoantijendir (41). Son olarak, TG gen mutasyonları kalıtsal hipotiroidi ile ilişkili guatr'lerin nedenidir (35). Tiroglobulin ribozomlar üzerinde sentezlenir, endoplazmik retikulumun sisternasında glikozile edilir, Golgi aparatına taşınır ve apikal yüzeyden lümen içine boşaltılan salgı veziküllerinde paketlenir (38). Lümene tiroglobulin sekresyonu senteziyle birleştirildiğinden, foliküler hücreler, protein salgılayan hücrelerin karakteristik salgı granüllerinin geniş bir birikimine sahip değildir (38).

Tiroglobulin, sadece tiroid bezinde sentezlenen bir homodimer proteini olup iki alt birimden oluşan her biri 330 kDa'lık yüksek molekül ağırlığa sahiptir (660 kDa, TG19S) (38, 42–45). İnsan genomunda kromozom 8q24 üzerinde bulunur ve 8307 bp içeren kodlama dizisi 42 ekzona bölünür. TG mRNA tiroid hücrelerinde en uzun majör transkript olup, polipeptit zinciri 66 tirozin kalıntı içeren 2750 amino asitten oluşur(42).

Tiroglobülin, cerrahi ve/veya radyo iyot tedavisinden sonra foliküler veya papiller tiroid karsinomalı hastaların izlenmesinde önemli bir role sahiptir (46). Tiroid stimüle edici hormon (TSH) tiroid foliküler hücrelerini tiroglobulini üretmeye teşvik ettiğinden, serum tiroglobulin konsantrasyonları, tiroid dokusu kalmışsa veya tekrarlayan bir tümör varlığında yükselmiş TSH'li hastalarda daha yüksek olacaktır. TSH bu nedenle her zaman tiroglobülin ile aynı zamanda ölçülmelidir (46). Serum tiroglobülin ölçümü, konjenital hipotiroidi nedeninin belirlenmesinde de yararlıdır (47).

2.1.2.2.3. Tiroid peroksidazı (TPO)

Başlangıçta tiroid mikrozomal antijen olarak tanımlanan tiroid peroksidaz antijeni, 1985 yılında TPO olarak tanımlandı (44, 45). TPO, tiroid hormonogenezinde anahtar enzim olarak düşünülür (48, 49). Tiroid peroksidaz (TPO), tiroid hormonunun biyosentezinde iki reaksiyona girer: tirozin kalıntılarının iyotlanması (35) ve tiroglobülin (Tg) molekülündeki iki iyodotirozin kalıntısının oksidatif bağlanması (50). TPO, aynı zamanda hormonojenik iyodotirozin kalıntılarının T4 ve T3 iyodotironinlere oksidatif olarak bağlanması için de temel bir unsurdur (35). TPO geninin mutasyonları, konjenital hipotiroid guatlardan sorumludur. Buda iyodun düzenlenmesindeki kusurlardan dolayıdır (51–53).

TPO, Tg ile birlikte, OİTH'deki "mikrozomal antijen" olarak adlandırılan ana oto antijendir. Özellikle Hashimoto tiroiditi olan hastalarda yüksek titerler dolaşımli otoantikör üreten, bir tiroid farklılaşma markörüdür (50,54). TPO, 100 kDa (50), 933 amino asit kalıntısı glikoproteini olup (55) sitoplazmada olduğu gibi tiroid foliküler hücrelerinin apikal yüzeyinde dimer olarak da bulunur.

2.1.2.2.4. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Her heme peroksidaz gibi, TPO, ilk önce bir H_2O_2 molekülü tarafından oksitlenmeden substratlarını oksitleyemez. Hormon sentezine bağlı H_2O_2 üreten sistem, tiroidlerin apikal yüzeyinde aktif olup sadece bu yüzeyde bulunan TPO molekülleri aktive edilir (yaklaşık %20). Hormonogenez ile bağlantılı H_2O_2 üreten enzimin, çift oksidaz 2 (DUOX2) 'ye (56) karşılık gelen kalsiyum bağımlı bir NADPH oksidaz olduğu artık iyi bilinmektedir (57, 58). DUOX2, tiroid hormon sentezinde yer alan enzim olarak tanımlandı; çünkü DUOX2 genindeki mutasyonların iyodun düzenlenmesindeki kusurlardan dolayı konjenital hipotiroidi vakaları ile ilişkilidir (59, 60).

2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OİTH)

Tiroid hastalığı binlerce yıldır tarihte yerini kurumuştur. Guatr ilk olarak Çinliler tarafından M.Ö. 1600 yıllarında tanımlanmış ve guatrların tedavisinde yanık sünger ve yosun kullanıyorlardı. Tiroid ameliyatı için ilk belgelenmiş kanıt 12. yüzyılda İtalya'da meydana geldi, ancak olağanüstü kötü sonuçlar verdi. 1849'da Nikolai Pirogoff ilk

olarak tiroid ameliyatı için genel anestezi uyguladı. Bu, 1920'li yıllarda yaygın bir uygulama haline geldi, ancak 1940'lara kadar, genelde lokal anestezi ile kombine edilen genel anestezi, tiroid cerrahisinde güvenli ve rutin bir uygulama olarak başarıyla kuruldu (61). Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH'ler) insanlardaki en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir (3).

Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), bağışıklık sisteminin düzensizleşmesinden kaynaklanır ve tiroid üzerine immün saldırısı başlar (4). OİTH, T hücresi aracılı organa özgü otoimmün bozukluklardır(5,6).OİTH, en sık görülen otoimmün bozukluklardır. Tiroid bezinin en yaygın patolojik koşullarıdır (4). Tiroid otoimmün saldırıyı tetikleyen mekanizmalar halen araştırılmaktadır (4). Genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyiciler, hastalığın gelişimine temel aktif olarak etkileşimde bulunurlar (62). OİTH, iki temel klinik tablo içerir: Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto tiroiditi (HT). Her iki tiroid parankimi lenfosit infiltrasyonu ile karakterize edilir. GD ve HT'nin klinik özellikleri, sırasıyla tiroksosis ve hipotiroididir.

Otoimmün tiroid hastalıkları diğer birçok otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha sık etkilenir (63). Muhtemelen bunun nedeni erkeklerin ve kadınların bağışıklık sistemi arasındaki farklılıklardan dolayıdır (64). Birçok hayvan türünde de mevcuttur; Aslında, kadınlara karşın erkeklerde erkek cinsel aktivitesine bağlı bağışıklık baskılaması vardır (65). Kadınlarda daha fazla bağışıklık reaktivitesi gösterirler (66), ve artan immünokompetansı bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklara daha fazla esneklik gösterebilir. Kadınlarda, hamilelik sırasında immünolojik değişiklikler ve postpartum dönemde gerileme belirleyicidir. Niasitli kadınlarda bile OİTH'ye yatkınlık görülmüştür.

2.2.1. Tirotoksikoz (Graves Hastalığı, GD)

Tirotoksikoz vücutta çok fazla tiroid hormonunun varlığına işaret eder. Tirotoksikoz tiroid bezinin aşırı tiroid hormonunun üretilmesinden kaynaklanır. Tirotoksikoz, klinik sendromu belirtir (30, 67, 68). Dokunun aşırı dolaşan serbest tiroid hormonları olan tiroksin (3,5,30,50-tetraiodo-L-thyronine; T4) ve/veya triiodotironin (3,5,30-triiodo-L-thyronine; T3)'e maruz kalmasıdır (30). En yaygın endokrin klinik sunumlarından birini temsil eder ve nüfusun yaklaşık % 1-1.5'ini (69) etkiler. Kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülür. Tirotoksikoz çeşitli koşullardan (Table 2) kaynaklanmasına

rağmen vakaların çoğunun (% 80'e kadar) Graves hastalığına (GD) bağlı olduğu belirtilmektedir (30, 34). Diğer yaygın nedenler arasında da toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik adenom (TA) ve herhangi bir etiolojinin tiroiditi (30) vardır. Tiroid hormonları metabolik hızı ve protein sentezini etkiler ve neredeyse tüm insan dokularında bulunan reseptörlere sahiptir. Bu nedenle, tirotoksikozun klinik bulgu ve semptomlarının plörotropik (tek bir genin birden fazla fenotipik özelliği etkilemesi durumudur) olması şaşırtıcı değildir (Table 3). Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen tirotoksikoz, atriyal fibrilasyon, kardiyovasküler mortalite, tromboembolik olaylar, osteoporoz ve nöropsikiyatrik durumlar gibi yüksek risklerin yanı sıra yaşam kalitesinde önemli bir bozulma ile sonuçlanır. İyot yeterli alanlarında, tirotoksikoz genel nüfusun yaklaşık % 1.3'ünde görülür, erkeklerde % 0.2 iken kadınlarda % 2'dir (61).

Hipertiroidizm, aşırı tiroid hormonunun sentezlendiği ve tiroid bezi tarafından salgılanan patolojik bir hastalıktır (68). Normal veya yüksek tiroid radyoaktif iyot alımı (gerçek hipertiroidizm veya hipertiroidizm ile tirotoksikoz) ile karakterizedir (68). Hipertiroidizm, baskılanmış veya tespit edilemeyen TSH ve artmış ST4 ve/veya ST3 konsantrasyonları ile karakterize edilir (30). T3-toksikoz, bastırılmış serum TSH konsantrasyonu bağlamında izole edilmiş bir ST3 yükselmesine karşılık gelir. Subklinik hipertiroidizm, düşük bir TSH, normal ST4 ve ST3 konsantrasyonları ile karakterizedir (30, 68).

Nadiren, serum TSH konsantrasyonları, yükselmiş ST4 ve / veya ST3 konsantrasyonları bağlamında yükselir (veya uygunsuz normal); sekonder hipertiroidizm olarak tanımlanan ve RTH (Tiroid hormonuna karşı direnç) veya TSH salgılayan hipofiz adenomuna direnç nedeniyle meydana gelmektedir. Daha yaygın olarak, bu biyokimyasal resim, tiroksin replasman tedavisi, nontiroidal hastalık yada TSH veya ST4 / ST3 analiz girişimi ile zayıf uyumluluk durumlarında da bulunabilir (30).

Tirotoksikoz nedeninin araştırılması, tiroid antijenlerine (TSHR, TPO) karşı otoimmünitenin değerlendirilmesini içermelidir. TSHR'ye karşı otoantikörlerin (TRAbs) uyarılması neredeyse tüm GD vakalarında mevcuttur ve bunların titreleri hastalığın şiddeti ile ilişkilidir.

Graves hastalığı (GD), benzersiz bir özelliğe sahip organa özgü yaygın bir otoimmün hastalıktır(34,70,71). Otoimmün bozukluklar arasında en sık görülen hastalıklardan biri olup yıllık oranı her 100,000 de yaklaşık 14 tür(72). GD, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 5/1 oranında daha sık görülür. GD'nin yaygınlığı beşinci ve altıncı onyıllar arasında zirve yapmasına rağmen, GD, her yaşta ve çocukluk yaşlarında da görülebilir(8). GD sıklığında etnik farklılıklar tutarlı bir şekilde araştırılmamıştır; bununla birlikte, Afrikalılar göre Kafkasyalılar ve Asyalılar'da daha yüksek bir sıklıkta görülmektedir (73).

Graves hastalığı (GD) tiroid bezini kapsayan, tipik olarak tiroid hormon reseptörüne (TSHR) bağlanan ve uyarıcı olan dolaşımdaki otoantikorların varlığı ile karakterize edilen (3, 67, 68) otoimmün bir hastalık olup hipertiroidizm ve guatr ile sonuçlanmaktadır (74). Yeterli iyot alanlarındaki hipertiroidizmin en sık nedeni Graves hastalığıdır (67). Tiroid dışındaki organlar da etkilenebilir ve GD'nin ekstratroidal belirtilerine, yani Graves oftalmopatisi, hastaların% 50'sinderastlanırken Graves dermopatisi ve akropyası oldukça nadirdir(74). Graves hastalığı (GD), düşük seviyelerde tiroid uyarıcı hormon ve yüksek T3 ve T4 hormonları ile karakterizedir (71).

GD'nin tam etiolojisi hala bilinmemektedir (74). Graves hastalığında yer alan genler, bağışıklık düzenleyici genler (HLA bölgesi, CD40, CTLA4, PTPN22 ve FCRL3) ve tiroid otoantijenler ise tiroglobulin ve TSH-reseptör genleridir(75). Graves hastalığının gelişimi için genetik olmayan risk faktörleri arasında psikolojik stres (76), sigara içme(77), ve kadın cinsiyeti (8, 74) bulunmaktadır. Graves hastalığının kadınlarda yaygınlığının nedenleri arasında seks hormonları ve kromozomal faktörler vardır (78). Ayrıca enfeksiyon (özellikle *Yersinia enterocolitica*, TSH reseptörü ile moleküler taklit mekanizmasından dolayı), D vitamini ve selenyum eksikliği, tiroid hasarı ve immüno-modüle edici ilaçlar gibi diğer faktörlerden de şüphelenilmektedir (75).

2.2.2. Hashimoto tiroiditi (HT)

Hipotiroidi tiroid hormon eksikliğinin (tiroksin T4 ve triiyodotironin) (79) sık görülen patolojik durumudur (80). Tedavi edilmezse, sağlığı ciddi olarak olumsuz etkiler ve nihayetinde ölüme neden olabilir (80). Yaş arttıkça ve kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha sık görülür (10). En sık görülen neden, kronik otoimmün hastalıktır, yani, guatr

otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve atrofik otoimmün tiroidittir (79). Klinik prezentasyonda büyükvaryasyon ve genel olarak belirsizliğinin genel olarak yokluğunda büyük değişiklikler nedeniyle, hipotiroidi tanımı ağırlıklı olarak biyokimyasaldır. Overt veya klinik primer hipotiroidi, tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonları referans aralığının üzerinde ve serbest tiroksin konsantrasyonları referans aralığının altında olarak tanımlanır. Genellikle erken tiroid yetmezliğinin bir belirtisi olarak görülen hafif veya subklinik hipotiroidi, referans aralığının üzerindeki TSH konsantrasyonları ve normal aralıktaki serbest tiroksin konsantrasyonları ile tanımlanır.

Hipotiroidi primer (tiroid hormon eksikliğine bağlı), sekonder (TSH eksikliği nedeniyle), tersiyer (tirotropin-jans hormon eksikliği) ve periferik (ekstratitroid; panel) olarak sınıflandırılabilir (80). Santral hipotiroidi (hem sekonder hem de üçüncül dahil) ve periferik hipotiroidi nadirdir ve vakaların% 1'inden azını oluşturur (81). Serum serbest tiroksin (T4) 'de artması ile serum tiroid uyarıcı hormon (TSH; tirotropin) azalma primer hipotiroidii göstermektedir (79). İkincil hipotiroidi (hipofiz / hipotalamik hastalığın bir sonucu olarak) indirgenmiş serbest T4 ve yükselmemiş serum TSH ile gösterilir (79).

Hashimoto tiroiditi (HT), başlangıçta bir asırdan önce tarif edilen ancak henüz tam olarak tanımlanmayan etiyopatogenezde tiroid bezinin kronik bir enflamasyonudur. Günümüzde en sık görülen otoimmün hastalık (7,8), en yaygın endokrin bozukluk(9) ve hipotiroidiinin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir(10,11). Hashimoto tiroiditi (HT) ilk olarak 1912 yılında Japonya'da, kompresif belirtiler nedeniyle tiroidektomi geçiren dört orta yaş kadınının tiroid örneklerini inceleyen Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. HT'nin 1950'lerin sonlarına kadar nadir görülen ve şu anda en sık görülen otoimmün hastalık olduğu düşünüldüğünde, yılda 1000 kişi başına yaklaşık 1 vaka görülüyor (82). Kadınlar, HT'li erkeklerden en az 8 kat daha fazladır; bu da Beyazlar ve Asyalılar'da Afrikalı-Amerikalılara göre daha yaygındır. Sigara ve iyot HT ile ilişkili olarak daha kapsamlı olarak incelenen iki çevresel faktördür (12).

HT'in değişen epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalar (8, 10, 83) şunları göstermiştir: (1) kadınların erkeklerden daha büyük bir riski vardır (yaklaşık 4–10 / 1, kadın / erkek); (2) HT'den hipotiroidi ilerleyen yaşla daha sık görülür; (3) HT'nin yaygınlığı ve insidansında önemli bir coğrafi değişkenlik vardır; (4) HT ve tiroid

antikorlarının prevalansı ırkla farklılık göstermektedir; (5) antitiroid antikorları ATA sıklığı yaşla birlikte artar, yılda yaklaşık 45-55 ile zirve de; (6) İyot-yeterli olan popülasyonların HT insidansında iyot eksikliği olanlara göre daha yüksektir (4).

HT, prototipik organa özgü bir otoimmün hastalıktır(84). Bununla birlikte, birçok durumda, OİTH aynı hastada diğer organa özgü otoimmün ataklarla (tip II otoimmün poliglandüler sendrom durumunda olduğu gibi) veya daha az sıklıkla sistemik otoimmün sendromlarla ilişkili olabilir (4). Etiyolojiye dayanarak, HT birincil ve ikincil formlar olarak sınıflandırılabilir. Primer HT, tiroiditin en yaygın şekli olup şu anda tanımlanabilir nedenlere sahip olmayan vakaları içerir. Primer HT, altı ana varlığın klinikopatolojik bir spektrumunu kapsar: klasik form(85), fibröz varyant, IgG4 ilişkili varyant (86), juvenil form (87), Hashitoksikoz ve ağrısız (veya sessiz) tiroidit, ikincisi sporadik olarak veya post-partumda (88) meydana gelir. İkincil HT daha yeni bir tanımdır. Etiyolojik bir ajanın açıkça tanımlanabileceği formları içerir. Daha çok iyatrojeniktir ve immünomodülatör ilaçların uygulanmasıyla uyarılır. Örneğin, hepatit C viral enfeksiyonunun tedavisi için interferon-alfanın uygulanması tiroiditin ortaya çıkışını indüklemekte veya şiddetlendirmektedir(89).

Tiroidte bulunan birkaç antijen, otoimmünitede kendi kendine antijen olma potansiyeline sahiptir. Bunlar arasında tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHR) bulunur (3).

2.3. Selenyum Eser Element

Eser elementler, vücut sıvılarında ($\mu\text{g} / \text{dL}$) ve dokularda (mg / kg) çok düşük konsantrasyonlarda bulunan inorganik bileşenlerdir(90). Ng / dL veya $\mu\text{g} / \text{kg}$ konsantrasyonlarında bulunanlar ultra eser elementler olarak bilinir (91). Eksiklik hastalığının biyolojik etkileri, temel eser elementleri tanımlar; Eksik bir diyet tarafından tetiklenen belirtiler ve semptomlar, araştırılan belirli eser elementin yeterli bir kaynağı tarafından benzersiz şekilde tersine çevrildiğinde, bir elementin gerekli olduğu düşünülmektedir (90, 91).Selenyum (Se), Bakır (Cu) ve Çinko (Zn) gibi normal tiroid hormon sentezi ve metabolizması için birçok eser element gerekli olup bunların eksikliği tiroid hormonlarının homeostazını etkileyebilir (16, 92).

Tiroid, en yüksek selenyum içeriğine sahip organlardan birisidir. Çünkü bazı spesifik selenoproteinleri ifade eder ve bunlardan bazıları tiroid hormon metabolizmasında rol oynadığı ve diğerlerinin bir antioksidan savunma rolü oynadığı bilinmektedir (17, 18). Selenyum, J.J. Berzelius tarafından 1817'de keşfedilen bir kimyasal elementtir (93). Atom numarası 34'tür ve periyodik tablonun grup 16 ve dönem 4'ünde bulunmaktadır (94). Selenyum bağışıklıkta, doku hasarına karşı savunma ve tiroid fonksiyonunda önemli bir rol oynayan önemli bir eser elementtir (95). Selenyum eksikliği, artantirositler hasarı, enfeksiyonları ve kanseri de dahil olmak üzere sayısız koşulla bağlantılıdır (95).

Vücuttaki selenyum seviyeleri, nüfusun özelliklerine, diyetine ve coğrafi alanına bağlıdır (18, 96, 97). Bu mikro besin, son yıllarda çalışılmıştır ve bilimsel raporlarda, bağışıklık-endokrin fonksiyonunun, metabolizmanın ve hücrel homeostazın korunmasında önemli rolünü ortaya çıkarmıştır. Tiroid bezi, selenoproteinlere dahil edilen yüksek bir selenyum konsantrasyonu ile karakterizedir. Bu selenoproteinlerin bazıları, tiroid hormonlarının üretimi sırasında oluşan oksijensiz radikalleri kaldırarak tiroid antioksidan savunmasına katkıda bulunan önemli bir antioksidan aktiviteye sahiptir (18).

Glutasyon peroksidaz (GPx'ler) (yedi gen ile), tioredoksin redüktazlar (TRs) (üç gen ile) ve deiyodinazlar (üç gen ile) dahil başlıca selenoproteinler olmak üzere büyük miktarlarda tiroid bezinde eksprese edilir. Glutasyon peroksidazların ana işlevi, vücudu oksijen içermeyen radikallerin neden olduğu hasara karşı korumaktır (98,99). Tioredoksin redüktazları antioksidan süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bazı transkripsiyon faktörlerinin (NF-K β , Ref-1, P53) düzenlenmesinde ve gen ekspresyonunda da rol oynamaktadır (17). Son olarak, üç deiyodinaz izoformu (D1, D2, D3) bulunup bunların lokalizasyonu ve işlevleri, insanlarda buldukları dokulara bağlı olarak değişir (99).

Selenyum insan vücuduna gıda ürünleri ile girer. Kabuklu deniz hayvanları, Brezilya fıstığı ve hayvanların karaciğeri ve böbrekleri selenyum açısından zengindir (94). İnsanlar selenyumunu amino asitler formundaki selenometiyonin ve selenosisteinden alır. Selenometiyonin, metiyoninin yerini alarak vücudun proteinlerine dahil edilebilir ve bu şekilde selenyum, insan dokularında depolanır.

2.4. Oksidatif Stres

Tiroid hormonları oksidatif metabolizmayı düzenler ve böylece serbest radikal üretiminde rol oynarlar (23). Serbest radikaller ve radikaller lehine antioksidanlar arasında bir dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres (100), birçok hastalığın patogenezinde ve komplikasyonlarında rol oynar. Ana hücrel makromoleküllerin oksidasyonuna ve sonuçta meydana gelen moleküler disfonksiyona yol açar (23). Tiroid bozuklukları dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar, oksidatif stres ile bağlantılıdır (101, 102). AİT patogenezinde oksidatif stres mekanizmasının katılımı hala belirsizdir (103–106).

Reaktif oksijen türleri (ROS), savunma mekanizmaları veya sinyal iletimi gibi birçok normal hücrel süreçte çok önemlidir (107). Üretimleri, koruyucu mekanizmalar olarak hareket eden çok sayıda antioksidan sistem tarafından kontrol edilir. Enzimler ve antioksidan substratlardan oluşurlar (108). Tiroidde reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller sürekli olarak oluşur ve bezdeki fizyolojik ve patolojik süreçlere katılırlar (100). Esas olarak süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali içeren reaktif oksijen türleri (ROS), geleneksel olarak kanserojen potansiyele sahip olduğu ve invazifliği arttırdığı düşünülmektedir (109–111).

ROS seviyeleri, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimler tarafından kontrol edilir. Lipit peroksidasyonu için bir markör olarak serum malondialdehid (MDA) düzeyi, hücrelerde ve dokularda oksidatif hasarın bir göstergesi olarak yaygın olarak kullanılır (112). Lipid peroksidatların oluşumu ve çıkarılması arasındaki denge, hücrelerdeki peroksit seviyesini belirler. Hücre savunması azalır veya peroksidatif reaksiyonlarda belirgin bir artış varsa bu denge bozulabilir .

2.5. Otoantikörler

Otoimmün tiroid hastalığı, hücrel hasara neden olur ve hem humoral hem de hücre aracılı mekanizmalar tarafından tiroid bezi işlevini değiştirir (45). Hücre zararı, hassas T-lenfositler ve / veya otoantikörler tiroid hücre zarlarına bağlandığında ve tiroid bezi fonksiyonundaki değişikliklerin, hücre membranı reseptörleri üzerindeki otoantikörlerin uyarılması veya bloke edilmesi etkisinden kaynaklandığı zaman meydana gelir (45).

En önemli laboratuvar bulgularından biri olan tiroid otoantikörlerinin pozitifliği Otoimmün tiroid hastalığında incelenmektedir. Antitiroid antikörler, Tg veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikörlerin klinik uygulamalarında kullanılmaktadır.

2.5.1. Anti-Tiroid Peroksidaz Antikörleri (Anti-TPO)

Eskiden anti-mikrozomal Abs olarak bilinen TPO-Abs, hem tiroidit hem de Graves hastalığı olmak üzere OİTH'nin duyarlı bir göstergesidir (5). TPO-Abs tiroid disfonksiyonunun belirteçleridir (113). Varlıkları subklinik hipotiroidili olgularda daha sonra tiroid yetmezliği oluşumunu öngörmektedir. TPO-Abs komplemente bağımlı sitotoksitate (CDC- complement dependent cytotoxicity) veya ADCCdoğal öldürücü hücre (ADCC-natural killer cell mechanism) mekanizması yoluyla tiroid hücre nekrozunda rol oynayabilir (114, 115).

2.5.2. Tiroglobulin Antikörleri (Tg-Abs)

Tg muhtemelen OİTH sırasında bir dominant veya erken antijeni temsil etse de, Tg-Ab tanısal değeri TPO-Abs kadar güçlü değildir. Gerçekten de, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda Tg-Abs prevalansı % 25-50 iken , TPO-Abs'nin ise % 90'dır (116). tiroiditli genç hastalarda tiroid antikörlerinin prevalansı erişkinlerden daha azdır, oysa TPO-Ab'lerin yokluğunda Tg-Abs mevcut olabilir. TRAb'nin tespit yöntemleri yaygın olarak gözden geçirilmiştir.

2.5.3. TSH Reseptör Antikörleri (TRAbs)

TRAbs, otoantikörler patojenik olan Graves 'hastalığının damgasını taşımaktadır. Aslında, uyarıcı TRAb'ler Graves hastalığının hipertiroidizm'inden sorumludur. TRAbs, hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur. Bununla birlikte, otantik Graves hastalığı olan hastaların yaklaşık% 5'nin TPO-Abs'si pozitifdir olsada, TRAb-negatiftir. TRAb'nin tespit yöntemleri yaygın olarak gözden geçirilmiştir (117). TRAb radyo immünometrik rekabet analizleri, reaktifler olarak çeşitli TSH reseptörü ve monoklonal TRAb formları kullanılarak daha yaygındır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 07.04.2017 Tarihinde 2017/176 Karar Numarası ile onaylanan bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı.

3.1. Gereçler

Biyokimyasal ölçümlerde; santrifüj (ependorf), etüv (Mın 55), derin dondurucu (Newbrunswick scientific), vorteks (Velp scientifica 2x³), buzdolabı (Arçelik), kronometre, mikro ELISA okuyucu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcı (BioTek ELx50), otomatik pipetler (Socorex, Nichipet EX, Genex Gamma), balon jojeler, polipropilen ve ependorf tüpler, beher, mezür ve cam pipetler kullanıldı. Cam malzemeler ve polipropilen tüpler, kullanılmadan önce demineralize edildi.

3.2. Çalışma Gurubunun Seçimi

Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Araştırma ve Uygulama hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine 2017-2018 yılları arasında çeşitli şikayetlerle veya kontrol amaçlı başvuran olan gönüllü kişilerden toplam 71 otoimmün tiroid hastası (ötiroid ve subklinik hipotiroidi) olan gönüllü hasta grubu belirlendi. Gönüllü kontrol grubunu belirlemek için aynı poliklinikten olan ve otoimmün tiroid hastalığı saptanmamış kişilerden 29'u kontrol gurubu olarak bertilendi. Çalışmaya katılan gönüllü bireyler 18 -70 yaş gurupları arasından seçildi.

3.3. Örnek Hazırlanması

Gönüllü kişilerden alınan venöz kan örnekleri 10 dakika boyunca 1500xg'de santrifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak küçük miktarlarda saklandı. Tüm serum örnekleri hemen donduruldu ve analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı.

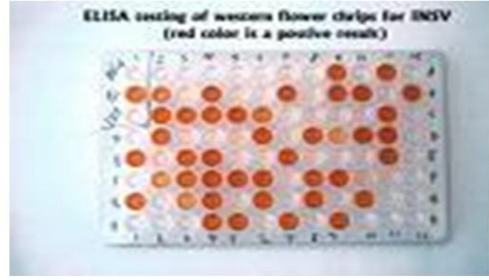
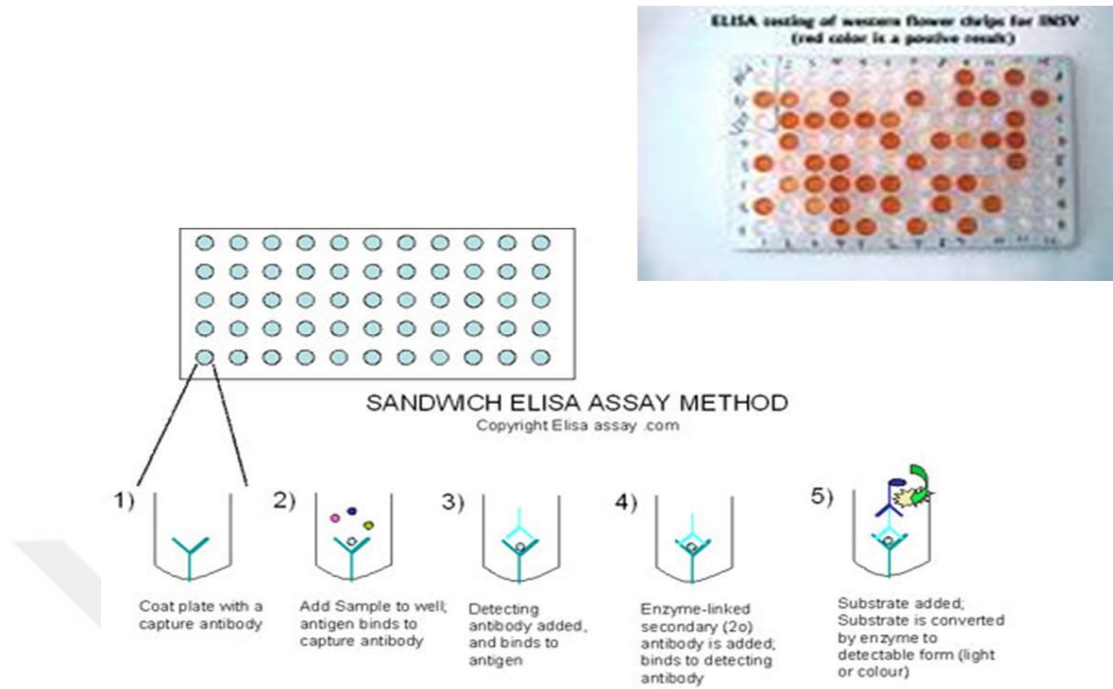
3.4. Hormonal ve İmmünolojik Tiroid Testleri

Anti-Tg, anti-TPO antikorları, anti TSHRAb, tri-iyodotironin (T3), tetra-iyodotironin (T4) ve TSH, değerlerininelektro-kemilüminesans immünoassay yöntemi ile Cobas e 601 (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, Indiana, ABD) analizörü kullanılarak ölçüldü.

ST3, ST4, TSH, Anti-TgAb, Anti-TPOAb ve serum Se için referans aralıkları sırayla 2.00-4.40 pg/mL, 0.93–1.97 ng/dL, 0.27–4.2 µIU/mL, 0-115 U/mL, 0-34 U/mL ve 70 to 150 ng/mL dir.

3.4.1. ELISA Yöntemi

- “ELISA plate” antikor ile kaplı olup antijen miktarı belirlenecek olan örnek kuyulara yüklenir. Antijen ile antikorun bağlanması beklenir.
- Bağlanmamış veya özgün olmayan proteinler yıkama ile uzaklaştırılır.
- Enzim bağlı ikincil antikorlar eklenir ve bunlarda antijen-antikor yapısına bağlanır (sandviç yapısı).
- Enzimle etkileşecek substrat eklenerek oluşan ışımaya ile protein miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.



Şekil 5. ELİSA Yöntemi

3.4.2. Serbest T3 Çalışma Prensipli

Yarışma prensibi. Toplam test süresi: 18 dakika.

- İnkübasyon: 15 μ L numune ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti-T3'e spesifik antikorla inkübe edilir.
- İnkübasyon: Biotinli T3 ve streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun hala boş olan bağlanma yerleri antikor-hapten kompleksinin oluşması ile doldurulur. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanır.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür.
- Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir

3.4.3. Serbest T4 çalışma prensibi

Prensibi: Yarışmalı yöntem. Toplam test süresi: 18 dakika.

- İnkübasyon: 15 µL numune ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş T4'e özgü antikor ile inkübe edilir.
- İnkübasyon: Biotinlenmiş T4 ve streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, işaretlenmiş antikorun halen serbest kalan bağlanma yerleri, antikor-haptent kompleksi oluşumuyla dolu hale gelir. Biotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla, tüm kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür.
- Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

3.4.4. TSH çalışma prensibi

Prensibi: Sandviç yöntemi. Toplam test süresi: 18 dakika.

- İnkübasyon: 50 µL numune, biotinlenmiş monoklonal TSH'ye özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal TSH'ye özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur.
- İnkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür.

- Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

3.4.5. Anti-Tg çalışma prensibi

Prensibi: Yarışmalı yöntem. Toplam test süresi: 18 dakika.

- İnkübasyon: 10 µL numune biyotinli Tg ile inkübe edilir ve numune içindeki antikolar antijene bağlanır.
- İnkübasyon: Rutenyum kompleksia ile işaretli anti-Tg antikolarının ve streptavidin-kaplı mikropartiküllerin eklenmesinden sonra meydana gelen immünokompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlı hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür.
- Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

3.4.6. Anti-TPO'nun çalışma prensibi

Toplam test süresi: 18 dakika.

- İnkübasyon: 20 µL numune, rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti-TPO-antikoları ile inkübe edilir.
- İnkübasyon: Biyotinli TPO ve streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, numunedeki anti-TPO antikoları rutenyum-işaretli anti-TPO antikoları ile biyotinli TPO antijeni için yarışır. Bütün kompleks biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması

kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür.

- Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

3.5. TOS (Toplam Oksidatif Durum) Testi

Serum TOS düzeyi ELISA yöntemi ile ticari bir kit (Human TOS ELISA KİT, Katalog No: 201-12-5807) kullanılarak yapıldı.

Tüm reaktantlar, örnekler ve standart üretici firmanın protokolüne göre yapılır.

- Hazırlanan örnekler, standartlar ve ELISA solüsyonları belirtilen oranlarda kuyucuklara eklenir.
- 60 dakika 37°C'de inkübe edilir.
- Kuyucuklar otomatik yıkayıcıda beş defa yıkanır.
- Kromojen A ve B solüsyonları belirlenen oranlarda eklenir. 10 dakika 37°C'de inkübe edilir.
- Stop solüsyonu eklenir ve 10 dakika içerisinde 530 nm'de OD değeri ölçülür.
- OD değerleri standart eğri ile karşılaştırılarak pg/mL olarak ifade edildi.

3.6. TAS (Toplam Antioksidan Durum) Testi

Serum TAS düzeyi ELISA yöntemi ile ticari bir kit (Human TAS ELISA KİT, Katalog No: 201-12-7412) kullanılarak ölçüldü.

1. Standart kuyucuklara 100 µL standart eklenir.
2. Kör kuyucuklara 100 µL PBS (pH 7.0-7.2) eklenir.
3. 10 µL denge solüsyonu 100 µL örnek solüsyonu ile karıştırılıp standart kuyucuklara eklenir.

4. Her bir kuyucuğa 50 µL Conjugat eklenip (kör hariç) iyice karıştırılarak ve üzeri kapatıldıktan sonra 37°C’de 1 saat bekletilir.
5. 50 µL stop solüsyonu eklendikten sonra 450 nm’de OD değeri ölçüldü.
6. OD değerleri standart eğri ile karşılaştırılarak U/mL olarak ifade edildi.

3.7. Serum Selenyum Ölçümleri

Serum Se ölçümleri hizmet alımı karşılığında İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresi cihazını kullanarak İstanbul Üniversitesi, Cerrah Paşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Enstitüsü’nde ng/mL olarak ölçüldü.

3.8. İstatistik Analiz

Elde edilen verilerin istatistiki analizinde SPSS-24 (SPSS Inc. Release 24.0 Chicago, USA) versiyonu İstatistik paket programı olarak kullanıldı. Sağlıklı ve hasta gönüllü kişiler iki gruba ayrılarak analizler gerçekleştirildi. Birinci grup Otoimmün tiroit hasta grubu olan 71 hastadan oluşmakta ve kontrol grubu ise 29 sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Grupların normal dağılım testi için normallik testi, ANOVA analizi, Post Hoc ve parametrik olmayan testler gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 71 gönüllü OIT hastasının yaş ortalaması 51 (Ötiroidit 45.44 ± 12.69 ve 20 Subklinik hipotiroidi 46.79 ± 9.66) yıl ve gönüllü sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 43.94 ± 14.15 yıldır. Çalışmada elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm SD veya Medyan (minimum – maksimum) istatistiksel olarak ifade edildi. Gruptaki hem gönüllü hasta sayısı hem de gönüllü sağlıklı kontrol sayısı tablolarda “n” olarak gösterildi. Anlamlılık düzeyi İstatistiksel karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Laboratuvar sonuçları hasta ve kontrol grupları için Tablo 3’te verildi.

Tablo 3. Serum Se, Anti-TPO ve TSH değerlerinin hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel sonuçları

Değişkenler	Kontrol (n=29)	Ötiroid (n=51)	Subklinik hipotiroidi (n=20)	P değeri
Yaş	43.94±14.15 ^T	45.44±12.69 ^T	46.79±9.66 ^T	0.733
Se (ng/mL)	65.99±12.29 ^{R T}	69.81±9.63 ^{R T}	72.13±10.97 ^{R T}	0.124
ST3 (pg/ml)	3.24±0.36 ^{R b c T}	2.98±0.39 ^{a R T}	2.88±0.44 ^{a R T}	0.003
ST4 (ng/dl)	1.38±0.22 ^{R b c T}	1.24±0.20 ^{R a c T}	1.07±0.28 ^{R a b T}	<0.001
TSH (µIU/ml)	1.68(0.30-4.20) ^{c KW}	1.82(0.29-4.20) ^{c R KW}	6.88(4.69-21.73) ^{a b Kw}	<0.001
Anti-TG (U/ml)	12.55±1.61 ^{R b c GH}	346.70± 204.15 ^{a GH}	394.57±239.44 ^{a GH}	<0.001
Anti-TPO (U/ml)	15.10±5.60 ^{R b c GH KW}	229.50(60.74-745) ^{a KW}	276.60±174.26 ^{a GH KW}	<0.001
TOS(1mol H ₂ O ₂ equivalent/l)	3.24(2.12-4.16) ^{b c KW}	5.72(3.31-7.41) ^{a KW}	5.55(1.62-6.28) ^{a KW}	<0.001
TAS(mmol Trolox equivalent/l)	1.37±0.08 ^{b c GH}	1.27±0.10 ^{a GH}	1.28±0.09 ^{a GH}	<0.001

^a Kontrol'dan farklı, ^RReferans aralığı içinde, ^b ötiroid'den farklı, ^c Subklinik hipotiroidi'dan farklı, ^T Tukey HSD Testi, ^{GH}Games-Howell, ^{KW} Kruskal-Wallis

ANOVA analizi kullanılarak farklı PostHoc testleri olan Tukey HSD, Scheffe, Tamhane ve Games-Howell testlerinin yanı sıra parametrik olmayan Kruskal-Wallis testide uygulandı. Tablo 3'te görüldüğü gibi serum Se düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Ortalama değerlerin serum Se referans değerleri (70 to 150 ng/mL) içinde olduğu görüldü. Kontrol grubuna göre ortalama TAS seviyeleri OİT hastası gruplarında daha düşük görülmektedir. Hasta grupları arasında TOS düzeyleri fark göstermezken kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

ST3, ST4 açısından kontrol ve diğer gruplar arasında numerik değer olarak fark bulundu. Fakat grupların ortalama değerleri referans değerleri içinde olup fark göstermedi. Subklinik hipotiroidi grubunda TSH medyan değeri kontrol ve ötiroid gruplarına göre anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Anti-TPO ve anti-TG seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 3).

Her grubun serum Se, Anti-TPO, Anti-TG, ST3, ST4, TSH, TAS ve TOS düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını incelemek amacıyla Pearson ve Spearman's rho korelasyonları yapıldı. Kontrol grubunda Anti-TPO ile TAS arasında negatif korelasyon gözlemlense de anti-TPO ve TAS arasında zayıf bir korelasyon bulundu. Anti-TG, TOS seviyeleri arasında negatif zayıf bir korelasyon görüldü. TSH, ST3 ve ST4 düzeyleri ile Se, TAS ve TOS düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Se düzeyi ile anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4).

Ötiroid grubunun düzeylerine bakıldığında Tablo 5'te de görüldüğü gibi anti-TPO ve anti-TG arasında zayıf bir korelasyon söz konusudur. Aynı zamanda Se düzeyi ile ST4, ST3, TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı görülmedi.

Subklinik Hipotiroidi grubunun korelasyon tablosunda, Se ve TSH düzeyleri arasında iyi bir korelasyon varken Se ve TOS düzeyleri arasında negatif orta bir korelasyon izlendi. ST4 düzeyi ve TOS düzeyleri arasında orta bir ilişki görünürken ST4 ile TAS ve TSH düzeyleri arasında negatif orta bir korelasyon görüldü. TSH düzeyi ile TOS düzeyi arasında negatif iyi korelasyon varken TAS düzeyi ile orta bir ilişki görüldü (Tablo 6).

Tablo 4. Kontrol Grubun Korelasyonu

Kontrol Grubun Korelasyonu										
		Selenyum	ST3	ST4	TSH	Anti-TG	Anti-TPO	Yaş	TOS	TAS
Selenyum	Pearson Korelasyonu	1	-.077	.216	.333	-.032	-.281	.153	.424*	-.061
	Sig. (2-tailed)		.690	.260	.077	.871	.140	.428	.022	.753
ST3	Pearson Korelasyonu	-.077	1	-.095	.083	-.153	-.110	-.619**	.184	-.167
	Sig. (2-tailed)	.690		.626	.670	.427	.571	.000	.339	.386
ST4	Pearson Korelasyonu	.216	-.095	1	-.264	.044	-.051	-.026	-.060	.040
	Sig. (2-tailed)	.260	.626		.166	.822	.795	.893	.758	.836
TSH	Spearman's rho Korelasyonu	.260	.093	-.242	1.000	-.139	-.104	-.233	.165	.074
	Sig. (2-tailed)	.173	.631	.206	.	.471	.591	.224	.392	.702
Anti-TG	Pearson Korelasyonu	-.032	-.153	.044	-.110	1	.023	-.253	-.373*	-.109
	Sig. (2-tailed)	.871	.427	.822	.568		.906	.185	.046	.574
Anti-TPO	Pearson Korelasyonu	-.281	-.110	-.051	-.086	.023	1	.097	.080	-.400*
	Sig. (2-tailed)	.140	.571	.795	.656	.906		.617	.678	.031
Yaş	Pearson Korelasyonu	.153	-.619**	-.026	-.211	-.253	.097	1	.078	-.036
	Sig. (2-tailed)	.428	.000	.893	.271	.185	.617		.686	.855
TOS	Spearman's rho Korelasyonu	.424*	.084	-.041	.165	-.390*	.086	.104	1.000	-.156
	Sig. (2-tailed)	.022	.665	.833	.392	.036	.657	.592	.	.420
TAS	Pearson Korelasyonu	-.061	-.167	.040	.134	-.109	-.400*	-.036	-.158	1
	Sig. (2-tailed)	.753	.386	.836	.489	.574	.031	.855	.414	

*. 0.05 seviyesinde korelasyon anlamlıdır (2-tailed). **. 0.01 seviyesinde korelasyon anlamlıdır (2-tailed).

Tablo 5. Ötiroit Grubunun Korelasyonu

Ötiroit Grubunun Korelasyonu (n=51)										
		Selenyum	ST3	ST4	TSH	Anti-TG	Anti-TPO	Yaş	TOS	TAS
Se	Pearson Korelasyonu	1	.085	.146	.143	-.001	.023	.036	.101	.251
	Sig. (2-tailed)		.553	.305	.316	.997	.874	.802	.480	.075
ST3	Pearson Korelasyonu	.085	1	.427**	-.160	-.054	-.189	-.194	.036	-.018
	Sig. (2-tailed)	.553		.002	.262	.705	.184	.172	.805	.898
ST4	Pearson Korelasyonu	.146	.427**	1	-.083	-.016	.072	-.031	-.079	-.081
	Sig. (2-tailed)	.305	.002		.563	.911	.616	.830	.583	.570
TSH	Spearman's rho Korelasyonu	.157	-.123	-.027	1	.105	.270	-.094	.021	.079
	Sig. (2-tailed)	.272	.391	.853	.	.465	.055	.513	.884	.580
Anti-TG	Pearson Korelasyonu	-.001	-.054	-.016	.078	1	.242	-.036	.113	.063
	Sig. (2-tailed)	.997	.705	.911	.587		.087	.802	.429	.661
Anti-TPO	Spearman's rho Korelasyonu	-.015	-.129	-.115	.270	.280*	1	.073	.048	-.004
	Sig. (2-tailed)	.917	.369	.420	.055	.046	.	.611	.741	.980
Yaş	Pearson Korelasyonu	.036	-.194	-.031	-.021	-.036	.040	1	-.119	-.036
	Sig. (2-tailed)	.802	.172	.830	.885	.802	.780		.407	.799
TOS	Spearman's rho Korelasyonu	.094	.069	-.153	.021	.149	.048	-.188	1	.103
	Sig. (2-tailed)	.510	.631	.283	.884	.298	.741	.187	.	.472
TAS	Pearson Korelasyonu	.251	-.018	-.081	.054	.063	-.117	-.036	.094	1
	Sig. (2-tailed)	.075	.898	.570	.707	.661	.413	.799	.514	

** .001 seviyesinde korelasyon anlamlıdır (2-tailed).

Tablo6. Subklinik Hipotiroidi Grubunun Korelasyonu

Subklinik Hipotiroidi Grubunun Korelasyonu										
		Selenyum	ST3	ST4	TSH	Ant-TG	Anti-TPO	Yaş	TOS	TAS
Se	Pearson Korelasyonu	1	-.093	-.281	.690**	.022	-.262	.239	-.493*	.265
	Sig. (2-tailed)		.698	.231	.047	.927	.264	.310	.027	.260
ST3	Pearson Korelasyonu	-.093	1	.032	-.172	-.045	-.219	-.094	.227	.085
	Sig. (2-tailed)	.698		.894	.468	.850	.353	.695	.336	.721
ST4	Pearson Korelasyonu	-.281	.032	1	-.569**	-.021	.011	-.007	.469*	-.447*
	Sig. (2-tailed)	.231	.894		.009	.931	.962	.975	.037	.048
TSH	Spearman's rho Korelasyonu	.690**	-.232	-.569**	1	-.079	.254	.305	-.693**	.575**
	Sig. (2-tailed)	.001	.325	.009	.	.741	.281	.191	.001	.008
Anti-TG	Pearson Korelasyonu	.022	-.045	-.021	-.225	1	.011	.049	-.426	-.220
	Sig. (2-tailed)	.927	.850	.931	.341		.964	.836	.061	.351
Anti-TPO	Pearson Korelasyonu	-.262	-.219	.011	.258	.011	1	.042	-.149	-.111
	Sig. (2-tailed)	.264	.353	.962	.272	.964		.860	.532	.642
Yaş	Pearson Korelasyonu	.239	-.094	-.007	.401	.049	.042	1	-.335	.212
	Sig. (2-tailed)	.310	.695	.975	.080	.836	.860		.149	.370
TOS	Spearman's rho Korelasyonu	-.493*	.259	.469*	-.693**	-.329	-.308	-.105	1	-.280
	Sig. (2-tailed)	.027	.270	.037	.001	.156	.187	.661	.	.232
TAS	Pearson Korelasyonu	.265	.085	-.447*	.559*	-.220	-.111	.212	-.119	1
	Sig. (2-tailed)	.260	.721	.048	.010	.351	.642	.370	.619	

*. 0.05 seviyesinde korelasyon anlamlıdır (2-tailed).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı üretiminin veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliğinin bir sonucudur(100). Moleküllerin oksidatif hasarı birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamış olup kanserojen bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (104,108).Bir dizi çalışmada, sağlıklı bireylere kıyasla HT'li hastalarda oksidatif stres düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23, 108, 118–120). Oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılabilecek biyobelirteçler ilgi odağı haline gelmiştir(110). Araştırmada ötiroid ve subklinik hipotiroidi OİT'li hastaların TAS ve TOS ile oksidatif durumları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri benzer şekilde ötiroid ve subklinik hipotiroidi gruplarında belirlendi. TAS düzeyleri ötiroid ve subklinik hipotiroidi grupları arasında belirgin bir farklılık göstermezken kontrol grubuna göre ise daha düşük seviyelerde olup anlamlı bir fark gösterdi. Oksidatif stres seviyesi HT'nin her iki evresinde kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde bulundu.

Baser ve ark. (23) ötiroid HT hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük TAS ve daha yüksek TOS düzeylerini bildirmişlerdir (Tablo 7). Wang ve ark. (121) tiroid kanseri, Graves hastalığı, HT hastalarıve kontrol grubunda olan oksidatif stres düzeyini belirlemek için yaptıkları çalışmada, TAS seviyelerini düşük bulunurken, TOS ve OSI hipotiroidili grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Bu durum, HT'nin patogeneğinde rol oynayan inflamasyona bağlı artmış oksidatif stres seviyesi ile ilişkili olabilir. İnflamasyonun oksidatif stres üzerindeki rolü iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, iltihap, tiroit epitel hücrelerindeki hidrojen peroksit seviyesini doğrudan artırır. İkincisi, ROS üretimini artıran T ve B lenfositlerinde NOX enzimini aktive eder (122, 123). Aynı zamanda çalışma gruplarımızda hem oksidatif artış hem de anti-oksidanlardaki azalma, artan oksidatif stresten sorumludur.

Tiroit hormonları, bir organizmanın oksidatif ve anti-oksidatif durumu ile ilişkilidir. Dolayısıyla ROS ve serbest radikallerin üretiminde önemli bir rol oynar (124, 125). Tam tersi, ROS ve serbest radikaller fizyolojik ve patolojik süreçlerden sorumludur. Bu nedenle tiroitte redoks dengesizliğine yol açar (126, 127). Bir organizmanın anti-oksidatif savunma yolları, tiroid bezi disfonksiyonu ile ortaya çıkan artmış serbest radikal seviyelerini azaltmada çok önemli bir rol oynar (128). Bazı çalışmalarda, aşırı hipotiroidide düşük metabolik hız nedeniyle, serbest radikal oluşumunun azalmasının beklendiği bildirilmesine rağmen (129, 130), diğerleri aşırı hipotiroidide artmış bir oksidatif stres belirtmektedir (26, 27, 131). Son zamanlarda, Reddy ve ark. (132) hipotiroid hastalarında anti-oksidan savunma sisteminin eksikliğinden kaynaklanan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ve redükte glutatyon ve plazmanın ferrik indirgenme yeteneğinde azalma olduğunu göstermiştir.

Tablo 7.OİTH ile ilgili Se ve Oksidatif stres çalışmaları

Değişkenler	Bu Çalışmada	Baser & ark. 2015	Wang & ark. 2011	Ates & ark 2015	Milutinovic & ark. 2016
Se	Değişmedi				Yüksek
TAS	Düşük	Düşük	Düşük	Değişmedi	
TOS	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	

Çalışmanın sonuç olarak, oksidatif / anti-oksidatif dengesi otoimmün tiroiditi hastalarda oksidatif tarafında yer almaktadır. Çalışmamızda, artmış oksidatif stresin tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anti-TPO'nun otoimmün tiroid hastalıklarında, jenerik tiroid hastalığında, tedavide ilerleme ve klinik sonuçların değerlendirilmesi açısından önemli bir tanı aracı olduğu iyi bilinmektedir(133,134). Çalışmalara göre anti-TPO korelasyonlarının otoimmün bazlı tiroiditle orantılı olduğunu (135) ve yüksek anti-Tg düzeyine sahip oldukları da ileri sürülmektedir(136). Anti-TG ve anti-TPO, ötiroid ve subklinik hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Selenoproteinleri tiroid hormonların metabolizmasında rol aldığından tiroit, en yüksek selenyum içeriğine sahip organlardan birisidir. Se düzeyleri subklinik hipotiroidi, kontrol ve önitroid grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Se düzeyleri tüm çalışma gruplarında referans değerlerin içinde yer almaktadır.

Se, genellikle selenomethionine, Se bakımından zengin maya (yüksek selenyum ortamında yetiştirilen), sodyum selenit veya sodyum selenat formunda çeşitli multivitamin / multi-mineral supplementlerde ve hatta tek supplement olarak bulunmaktadır (137). İnsan vücudu, selenomethioninde bulunan Se'un %90'dan fazlasını, selenit'ten ise %50'sini alabilmektedir. Tiroid bezi en yüksek selenyum konsantrasyonuna sahip bir organdır. Selenyum, iyot gibi tiroid hormon sentezinde ve metabolizmasında (95) ve tiroid homeostazisinde de önemli rol oynar (18).

Birçok çalışma Se'un mikro besinin supplementasyonunun, tiroid fonksiyonları, tiroid hastalığı ve otoimmün süreçleri üzerine yarattığı etkileri incelenmek amacıyla odaklanmıştır. Hashimoto hastası olan bireylere ve hamile kadınlara Se supplementasyonu uygulandıktan sonra yüksek anti-TPO antikorları değerinin düştüğü öne sürülmüştür (17). Levotiroksin ile desteklenen otoimmün tiroiditi hastalarının 3., 6. ve 9. aylarda desteklenmeyenlere göre serum TPOAb seviyesinde düşüş gösterdiği belirtilmiştir (138).

SU.VI.MAX (139) çalışmasında 1900 bayandan elde edilen verilerin analiz sonuçlarına göre Se seviyeleri ile tiroid bezinin fonksiyonu arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, hafif iyot eksikliği olan bireylerde tiroid hacmi, guatr ve tiroid doku hasarı riski ile selenyum konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (139).

Rasmussen ve ark. (140) tarafından Danimarka'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada, hafif iyot eksikliği olan 805 yetişkin bayandan elde edilen sonuçta serum Se konsantrasyon ile tiroid hacmi arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Gartner ve ark. (141) çalışmasında, 90 gün boyunca selenyum içeren 200µg/gün sodyum selenit diyetin supplementasyonunun otoimmün tiroiditi hastalarının TPOAb ve TgAb seviyeleri üzerine etkisini incelemiştir. Çalışma, Levotiroksin ile tedavi edilen ve yüksek TPOAb ve/veya yüksek TgAb sahip olan 71 otoimmün tiroiditi hastasının

katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, Se ile tedavi edilen grupta TPOAb konsantrasyonlarında 40% düşüş olduğu belirtilmiştir.

Öte yandan, Duntas ve ark. (142) çalışma grupları iki gruptan, grupların yaş aralığı 22-61 yaş ve levotiroksin tedavisi altında olan 65 otoimmün tiroiditi hastası bireylerden oluşmuştur. Birinci grup günde 200µg selenometiyonin, diğerinde ise placebo verilmiştir. Çalışmada, hasta kişilerin Se tedavisinden 3 ve 6 ay sonra TPOAb ve TgAb düzeyindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır. Selenomethionine ilave edilen grupta, 3. ayda TPOAb seviyesinde %46 ve 6. ayda ise %55,5 düşüş görülürken diğer grupta ise 3. ayda TPOAb seviyesinde %21 ve 6. ayda ise %27 düşüş görülmüştür. Çalışma grupları arasında TPOAb seviyesinde TSH, serbest T4 ve T3 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirtilmemiştir.

Türker ve ark.(143) çalışmalarında, 88 otoimmün tiroiditi bayan hastaya farklı 100/200 µg/gün dozlarda Se supplementasyonunu 9 ay boyunca uygulayarak TPOAb ve TgAb konsantrasyonunun değerlendirilmesini amaçlamışlardır. Aslında 9 ay boyunca hedeflenen selenometiyonin supplementasyonunda da 6. ayda 200µg/gün selenometiyonin ile desteklenen hasta bireylerdeki gibi serum TPOAb seviyelerinde keskin bir düşüş görülmüştür. Fakat, çalışmanın ikinci çeyreğinde 100µg /gün Se ile desteklenen diğer grupta TPOAb seviyesinde %38,1'lik bir artış gösterilmiştir. Buna rağmen, aynı grup 200µg/gün ile desteklendiğinde TPOAb seviyesinde %30,3'lük bir azalma gösterilmiştir. Bu nedenle, oral olarak 200µg/gün selenometiyonin ile desteklenen hasta bireylerde serum TPOAb seviyesinde azalma görülmüştür.

Yukarıdaki çalışmalara rağmen, Polonya Endokrinoloji Dergisi'nin güncel kılavuzlarına göre tiroid hastalıklarında Se desteğinin gerekmediği belirtilmektedir (94). Se desteğinin tiroid hastalıklarındaki rolü hala tartışmaya açıktır (94).

Yaptığımız çalışmada, Se eser element düzeyleri kontrol, önitroid ve subklinik hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Se düzeyleri tüm çalışma gruplarında referans değerlerin içinde yer almaktadır. Se düzeylerin daha iyi incelenmesi için çalışma grubundaki örnek sayılarının artırılmasının gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Wiley Online Library; 1977;7(6):481–93.
2. Aziz F, Al-jameil N, Khan MF, Al-rashid M, Tabassum H. Thyroid dysfunction : an autoimmune aspect . *PubMed Commons*. 2015;8(5):6677.
3. Merrill SJ, Minucci SB. Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors [Internet]. 1st ed. *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc.; 2017. 129-145 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2017.07.001>
4. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;14(2):174–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.-2014.10.016>
5. Rotmagnani S. The Th1/Th2 paradigm and allergic disorders. *Allergy*. Wiley Online Library; 1998;53(s46):12–5.
6. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Press médicale (Paris, Fr 1983)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;41(12 P 2):e611-25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498212005556>
7. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. Elsevier; 1997;84(3):223–43.
8. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* [Internet]. 2012 Oct;42(2):252–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>
9. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford University Press; 2009;94(6):1853–78.
10. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*.

- 2011;99(1).
11. Delemer B, Aubert J-P, Nys P, Landron F, Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. Bristol: BioScientifica; 2012 Dec 30;167(6):817–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494865/>
 12. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;13(4–5):391–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
 13. Ali HH, Alam JM, Hussain A, Naureen S. Correlation of Thyroid Antibodies (Anti-Thyroid Peroxidase and Anti-Thyroglobulin) with Pituitary and Thyroid Hormones in Selected Population Diagnosed with Various Thyroid Diseases. *Middle-East J Sci Res* [Internet]. 2015;23(9):2069–73. Available from: [http://www.idosi.org/mejsr/mejsr23\(9\)15/12.pdf](http://www.idosi.org/mejsr/mejsr23(9)15/12.pdf)
 14. Mseddi M, Ben Mansour R, Gargouri B, Mnif F, El Ghawi S, Hammami B, et al. Proteins oxidation and autoantibodies' reactivity against hydrogen peroxide and malondialdehyde -oxidized thyroid antigens in patients' plasmas with Graves' disease and Hashimoto Thyroiditis. *Chem Biol Interact* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017;272:145–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016-j.cbi.2017.04.013](http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.013)
 15. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic Endocrine Disorders. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S226–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835296/>
 16. 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.
 17. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: More good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):155–64.
 18. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.085013243983&doi->

=10.1155%2F2017%2F1297658&partnerID=40&md5=abba3824e7fc03d1409fe036c3c68bda

19. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res*. Wiley Online Library; 2008;52(11):1273–80.
20. Spallholz JE, Boylan L, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci*. Wiley Online Library; 1990;587(1):123–39.
21. McKenzie RC, S. Rafferty T, Beckett GJ. Selenium: an essential element for immune function. *Immunol Today* [Internet]. Elsevier; 2018 Mar 28;19(8):342–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699\(98\)01294-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01294-8)
22. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Elsevier; 2009;23(6):815–27.
23. Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2015;48(3):916–23.
24. Oziol L, Faure P, Bertrand N, Chomard P. Inhibition of in vitro macrophage-induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds. *J Endocrinol. Soc Endocrinology*; 2003;177(1):137–46.
25. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* [Internet]. Elsevier; 1994 Sep 10 [cited 2018 Apr 1];344(8924):721–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369492211X>
26. Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, Purice M, Ionescu V. Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism. *Endocrinologie. Romania*; 1988;26(1):35–8.
27. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Am Heart Assoc*; 1998;18(5):732–7.
28. Gutteridge JM. Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun. Switzerland*; 1993;19(3):141–58.

29. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* [Internet]. Elsevier; 2004 Apr 1 [cited 2018 Apr 4];37(4):277–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912003002315?via%3Dihub>
30. Novodvorsky P, Allahabadia A. Thyrotoxicosis. *Med (United Kingdom)*. 2017;45(8):510–6.
31. Summers R, Macnab R. Thyroid, parathyroid hormones and calcium homeostasis. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;18(10):522–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.06.023>
32. Ellis H. Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery*. 2007;467–8.
33. Wirth EK, Meyer F. Neuronal effects of thyroid hormone metabolites. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017;458:136–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.007>
34. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;44:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.006>
35. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017;458:6–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
36. Daniell K, Nucera C. Effect of the micronutrient iodine in thyroid carcinoma angiogenesis. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(12):3180–4.
37. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Elsevier Ltd; 2010;24(1):117–32.
38. Goodman HM, Goodman HM. Chapter 3 – Thyroid Gland. In: *Basic Medical Endocrinology* [Internet]. Elsevier; 2009 [cited 2018 Feb 4]. p. 43–59. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123739759000033>
39. DUNN ANND, CRUTCHFIELD HE, DUNN JT. Proteolytic Processing of

- Thyroglobulin by Extracts of Thyroid Lysosomes*. *Endocrinology* [Internet]. 1991 Jun 1;128(6):3073–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/endo-128-6-3073>
40. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. Mary Ann Liebert, Inc.; 2001;11(5):407–14.
 41. Caturegli P, Mariotti S, Kuppers RC, Burek CL, Pinchera A, Rose NR. Epitopes on thyroglobulin: a study of patients with thyroid disease. *Autoimmunity*. Taylor & Francis; 1994;18(1):41–9.
 42. Macchia PE, Fenzi G, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al. Genetic Defects in Thyroid Hormone Synthesis and Action*. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric* [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2018 Feb 4]. p. 1638–1647.e4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323189071000949>
 43. Mendive FM, Rivolta CM, Moya CM, Vassart G, Targovnik HM. Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *Eur J Endocrinol. EFES*; 2001;145(4):485–96.
 44. Sinclair D. Review Article Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. 2016;173–83.
 45. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity*. 2008;41(1):46–54.
 46. Sturgeon CM. Tumour markers. In: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects: Third Edition* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2018 Feb 4]. p. 821–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702051401000420>
 47. Dayan CM, Okosieme OE, Taylor P. Thyroid dysfunction. In: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2018 Feb 5]. p. 373–402. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702051401000195>
 48. Gardas A, Lewartowska A, Sutton BJ, Pasiğka Z, McGregor AM, Banga JP. Human thyroid peroxidase (TPO) isoforms, TPO-1 and TPO-2: analysis of

- protein expression in Graves' thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford University Press; 1997;82(11):3752–7.
49. Pang AL-Y, Chan W-Y. Molecular Basis of Diseases of the Endocrine System. In: *Essential Concepts in Molecular Pathology* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2018 Feb 5]. p. 289–307. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123744180000220>
 50. Bülow Pedersen I, Laurberg P. Antibodies to Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin in Iodine Deficiencies. In: *Comprehensive Handbook of Iodine* [Internet]. Elsevier; 2009 [cited 2018 Feb 5]. p. 575–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123741356000601>
 51. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest. Am Soc Clin Investig*; 1992;90(4):1200–4.
 52. DE CARVALHO DP, Rego KGM, Rosenthal D. Thyroid peroxidase in dysmorphogenetic goiters with organification and thyroglobulin defects. *Thyroid*. 1994;4(4):421–6.
 53. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol.* Elsevier; 2010;322(1–2):38–43.
 54. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett.* Elsevier; 1985;190(1):147–52.
 55. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2001 Nov 1;108(9):1253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC209450/>
 56. Ameziane-El-Hassani R, Morand S, Boucher J-L, Frapart Y-M, Apostolou D, Agnandji D, et al. Dual oxidase-2 has an intrinsic Ca²⁺-dependent H₂O₂-generating activity. *J Biol Chem. ASBMB*; 2005;280(34):30046–54.
 57. Deme D, Virion A, Hammou NA, Pommier J. NADPH-dependent generation of

- H₂O₂ in a thyroid particulate fraction requires Ca²⁺. *FEBS Lett.* Wiley Online Library; 1985;186(1):107–10.
58. Virion A, Michot JL, Deme D, Kaniewski J, Pommier J. NADPH-dependent H₂O₂ generation and peroxidase activity in thyroid particular fraction. *Mol Cell Endocrinol.* Elsevier; 1984;36(1–2):95–105.
 59. Grasberger H. Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol.* Elsevier; 2010;322(1–2):99–106.
 60. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, Van Trotsenburg ASP, Baas F, de Vijlder JJM, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* Mass Medical Soc; 2002;347(2):95–102.
 61. Parry Z, Macnab R. Thyroid disease and thyroid surgery. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;18(10):488–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.06.015>
 62. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8(MAR):1–8.
 63. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Vol. 35, *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2014. p. 347–69.
 64. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* Sage Publications Sage UK: London, England; 2013;19(4):392–402.
 65. McKean KA, Nunney L. Bateman's principle and immunity: phenotypically plastic reproductive strategies predict changes in immunological sex differences. *Evolution (N Y).* BioOne; 2005;59(7):1510–7.
 66. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun.* Elsevier; 2009;33(1):3–11.
 67. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012;379(9821):1155–66.
 68. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906–18.
 69. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al.

- 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* [Internet]. 2016;26(10):1343–421. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0229>
70. Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen C-R, Latrofa F, Johnstone AP, McLachlan SM, et al. Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2002 Jul 15;110(2):209–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC151066/>
71. Kashkouli MB, Aghamirsalim M, Karimi N, Shahrzad S. Autoimmune hyperthyroidism and thyroid eye disease: What is the role of pro-oxidants and antioxidants? *Expert Rev Ophthalmol*. 2015;10(2):135–43.
72. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier; 2003 May 1 [cited 2018 Mar 9];2(3):119–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997203000065>
73. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2000 Oct 26;343(17):1236–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010263431707>
74. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):398–402.
75. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(3):283–94.
76. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 1991 Dec 14 [cited 2018 Mar 9];338(8781):1475–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369192298G>
77. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Mar 9];79(2):145–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.12222>

78. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Apr 1 [cited 2018 Mar 9];76(4):457–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x>
79. Gilbert J. Hypothyroidism. *Med (United Kingdom)*. 2017;45(8):506–9.
80. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550–62.
81. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford University Press; 2012;97(9):3068–78.
82. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 1995 Jul 1 [cited 2018 Mar 15];43(1):55–68. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
83. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2008 Nov 1 [cited 2018 Mar 16];69(5):687–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x>
84. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. BioMed Central; 2013 Dec 18;11(1):73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655934/>
85. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid* [Internet]. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA: Mary Ann Liebert, Inc.; 2013 Feb;23(2):142–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3569966/>
86. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry

- of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* [Internet]. Blackwell Publishing Asia; 2009 Sep 1 [cited 2018 Mar 16];59(9):636–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x>
87. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr* [Internet]. BioMed Central; 2013 Jan 30;39:8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567976/>
 88. Stagnaro-Green A. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Feb 1;97(2):334–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2576>
 89. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology*. Wiley Online Library; 2006;43(4):661–72.
 90. Choi R, Sun J, Yoo H, Kim S, Cho YY, Kim HJ, et al. A Prospective Study of Serum Trace Elements in Healthy Korean Pregnant Women. 2016;
 91. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* [Internet]. Saunders; 2013 [cited 2018 Mar 18]. 238 p. Available from: <https://www.aacc.org/store/books/6800/tietz-textbook-of-clinical-chemistry-and-molecular-diagnostics-5th-edition#.Wq5pMKRKaL0.mendeley>
 92. Zimmermann MB, Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid* [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc., publishers; 2002 Oct 1;12(10):867–78. Available from: <https://doi.org/10.1089/105072502761016494>
 93. Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Wpływ suplementacji selenu na przywrócenie eutyreozy u chorych na subkliniczną niedoczynność tarczycy w wyniku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2016 Dec 31;67(6):567–71. Available from: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/45406
 94. Pekar J, Pekar J, Skolarczyk J, Skórzyńska-Dziduszko K, Małecka-Massalska T.

- Effect of selenium supplementation in thyroid gland diseases. *J Elem* [Internet]. 2012;22(1/2017):91–103. Available from: <http://jsite.uwm.edu.pl/articles-view/1030/>
95. Di Dato C, Gianfrilli D, Greco E, Astolfi M, Canepari S, Lenzi A, et al. Profiling of selenium absorption and accumulation in healthy subjects after prolonged l-selenomethionine supplementation. *J Endocrinol Invest*. Springer International Publishing; 2017;40(11):1183–90.
 96. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine* [Internet]. 2015 Apr;48(3):756–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>
 97. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 2012 Mar 31 [cited 2018 Mar 18];379(9822):1256–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611614529>
 98. Castellano S, Lobanov A V, Chapple C, Novoselov S V, Albrecht M, Hua D, et al. Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the SelJ family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Acad Sciences; 2005;102(45):16188–93.
 99. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* [Internet]. 2005 Mar 1;184(3):455–65. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/184/3/455.abstract>
 100. Metwalley KA, Farghaly HS, Saad K, Othman HAK. Oxidative status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Med* [Internet]. Springer Milan; 2016;16(4):571–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10238-015-0386-x>
 101. Gargouri B, Lassoued S, Ayadi W, Karray H, Masmoudi H, Mokni N, et al. Lipid peroxidation and antioxidant system in the tumor and in the blood of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Biol Trace Elem Res*. Springer; 2009;132(1–3):27.
 102. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2010 May 28 [cited 2018 Apr 4];321(1):94–102. Available from: <https://www.sciencedirect.com/>

/science/article/pii/S0303720709005346

103. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr. United States*; 2009 Aug;21(4):523–8.
104. Gerenova J, Gadjeva V. Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Comp Clin Path. Springer*; 2007;16(4):259–64.
105. Wang SH, Baker Jr JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA*; 2007;17(10):975–9.
106. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf). Wiley Online Library*; 2004;60(4):397–409.
107. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol. Elsevier*; 2007;39(1):44–84.
108. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, Abid M, Guerhazi F, Masmoudi H, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res. 2010*;138(1–3):107–15.
109. Akinci M, Kosova F, Çetin B, Sepici A, Altan N, Aslan S, et al. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras [Internet]. 2008*;23(6):551–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502008000600013&lng=en&tlng=en
110. Chakrabarti S, Ghosh S, Banerjee S, Mukherjee S, Chowdhury S. Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation. *Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2016*;20(5):674. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2016/20/5/674/190555>
111. Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, Loukari E, Philippou G, Terzidis K, et al. RAGE polymorphisms and oxidative stress levels in Hashimoto's thyroiditis.

- Eur J Clin Invest. 2017;47(5):341–7.
112. Mono T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M, Hamada M, Uchimura K, et al. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res.* © Georg Thieme Verlag Stuttgart·New York; 1997;29(07):351–4.
 113. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid.* Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2007;17(10):939–48.
 114. Rodien P, Madec AM, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 1996 Jul;81(7):2595–600.
 115. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase Antibody-Dependent Cytotoxicity in Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Mar 1;93(3):929–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2042>
 116. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* United States; 2003 Jun;348(26):2646–55.
 117. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev.* United States; 1988 Feb;9(1):106–21.
 118. Baskol G, Atmaca H, Tanrıverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* © JA Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG· Stuttgart· New York; 2007;115(08):522–6.
 119. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* Germany; 2008;46(7):1004–10.
 120. Öztürk Ü, Vural P, Özderya A, Karadağ B, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of

- Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharmacol*. Elsevier; 2012;14(4):349–52.
121. Wang D, Feng J-F, Zeng P, Yang Y-H, Luo J, Yang Y-W. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer. Soc Endocrinology*; 2011;18(6):773–82.
 122. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev. Am Physiological Soc*; 2007;87(1):245–313.
 123. Segal BH, Grimm MJ, Khan ANH, Han W, Blackwell TS. Regulation of innate immunity by NADPH oxidase. *Free Radic Biol Med. Elsevier*; 2012;53(1):72–80.
 124. Coria MJ, Pastran AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2009;80(2):135–9.
 125. Erdamar H, Çimen B, Gülcemal H, Saraymen R, Yerer B, Demirci H. Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma. *Clin Biochem* [Internet]. Elsevier; 2010 May 1 [cited 2018 Apr 13];43(7–8):650–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912010000664>
 126. Laatikainen LE, Castellone MD, Hebrant A, Hoste C, Cantisani MC, Laurila JP, et al. Extracellular superoxide dismutase is a thyroid differentiation marker down-regulated in cancer. *Endocr Relat Cancer. Soc Endocrinology*; 2010;17(3):785–96.
 127. Young O, Crotty T, O'connell R, O'sullivan J, Curran AJ. Levels of oxidative damage and lipid peroxidation in thyroid neoplasia. *Head Neck. Wiley Online Library*; 2010;32(6):750–6.
 128. Carmeli E, Bachar A, Barchad S, Morad M, Merrick J. Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: A pilot study. *Res Dev Disabil* [Internet]. Pergamon; 2008 Sep 1 [cited 2018 Apr 13];29(5):431–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891422207000650?via%3Dihub>

129. Pereira B, Rosa LC, Safi DA, Bechara EJH, Curi R. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *J Endocrinol. Soc Endocrinology*; 1994;140(1):73–7.
130. Swaroop A, Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochem J* [Internet]. 1985 Mar 1;226(2):403–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1144726/>
131. Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Wiley Online Library; 2009;70(3):469–74.
132. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao P V, et al. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2013;45(10):754–8.
133. Ghoraishian SM, Hekmati Moghaddam SH, Afkhami-Ardekani M. Relationship between Anti-Thyroid Peroxidase Antibody and Thyroid Function Test. *Iran J Immunol. Iran*; 2006 Sep;3(3):146–9.
134. Kotani T. [Anti-TPO autoantibodies]. *Rinsho Byori. Japan*; 1998 Apr;46(4):324–30.
135. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab. United States*; 1978 Jun;46(6):859–62.
136. Mariotti S, Anelli S, Ruf J, Bechi R, Czarnocka B, Lombardi A, et al. Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab. Oxford University Press*; 1987;65(5):987–93.
137. Perkins A V, Vanderlelie JJ. Multiple micronutrient supplementation and birth outcomes: The potential importance of selenium. *Placenta. Netherlands*; 2016 Dec;48 Suppl 1:S61–5.

138. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016;26(12):1681–92. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0256>
139. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault M-C, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*. England; 2003 Mar;148(3):309–15.
140. Rasmussen LB, Schomburg L, Kohrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hog A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. England; 2011 Apr;164(4):585–90.
141. Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. United States; 2002 Apr;87(4):1687–91.
142. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. England; 2003 Apr;148(4):389–93.
143. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J Endocrinol*. England; 2006 Jul;190(1):151–6.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı Soyadı : Dnya Ali Hassan
Uyruğu : Irak
Doğum Tarihi ve Yeri : 11.07.1989 / Kerkük
Tel : 0 552 206 54 20
E-mail : dunya.ali14@gmail.com

mailto:edasvcn_38@hotmail.com

Öğrenim durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıbbi Laboratuvar Teknikeri	Al-Yermuk Üniversitesi	2008-2012
Yüksek lisans	Tıbbi Biyokimya	Erciyes Üniversitesi	2015-2018

Yabancı Dil

İngilizce, Türkçe, Arapça