

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
FARKLI DOZLARDA SELENYUM UYGULAMASININ
SELENOPROTEİNLER VE BAZI İMMÜN PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

AYSUN YOLDAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.Ş.SELMİN TOPLAN**

**BİYOFİZİK A.D.
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
FARKLI DOZLARDA SELENYUM UYGULAMASININ
SELENOPROTEİNLER VE BAZI İMMÜN PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

AYSUN YOLDAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.Ş.SELMİN TOPLAN**

**BİYOFİZİK A.D.
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

← AYSUN YOLDAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2018

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA SELENYUM
UYGULAMASININ SELENOPROTEİNLER VE BAZI
İMMÜN PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

AYSUN YOLDAŞ

**DANIŞMAN
PROF.DR.Ş.SELMİN TOPLAN**

**BIYOFİZİK A.D.
DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI


Bu çalışma 17.12.2018 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Doktora ProgramıDoktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr.Ş.SELMİN TOPLAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte



Prof. Dr.Ü.BORA BARUTÇU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte



Prof. Dr.M.CAN AKYOLCU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte



Prof. Dr.NURAN DARIYERLİ
Üniversite
Fakülte



Prof. Dr.SÜLEYMAN DAŞDAĞ
Üniversite
Fakülte



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Aysun Yoldaş (İmza)

İTHAF

Tezimi bitirmemi çok isteyen, aramızdan çok erken ayrılan güzel günlerimizi paylaşamadığımız, emeklerini, merhametini asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babam'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimimin başlangıcından bu yana geçen uzun engembeli bu yolda bana her zaman destek olan, hep ailesinden biri gibi davranan, sonsuz sabır, ilgi alaka gösteren; bilgi ve tecrübelerinden her zaman çok faydalandığım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Ş. Selmin TOPLAN' a minnet duyuyor çok çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın başlangıcından bu yana değerli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sevgili Hocam Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ 'ye,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Dr. Nurten Bahtiyar'a,

Tezim için hayvan kesiminde beni yalnız bırakmayan arkadaşım Dr. Devrim SARIBAL KANBER 'e,

Uzun eğitim hayatım boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, aralarında olmaktan mutluluk duyduğum başta İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ü. Bora BARUTÇU olmak üzere değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Can AKYOLCU'ya ve çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştirip okutan her zaman destek olan rahmetli anneme ve babama; kardeşlerime,

En büyük destekçim ve her zaman bana inanan sevgili eşim Mustafa YOLDAŞ'a, biricik yaramaz oğlum Ömer YOLDAŞ'a

Saygı, sevgi ve minnetle teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Fizyolojisi	2
2.2. Tiroid Hormonlarının Yapımı ve Sentezi	3
2.2.1. İyot Hemostazı	4
2.2.2. Tiroid folikül hücrelerine iyodür taşınması (iyodun organifikasyonu) ve tiroid hormonlarının sentezi.....	4
2.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması	7
2.4. Tiroid Hormonlarının Salgı Mekanizması	8
2.4.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)	9
2.4.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)	9
2.5. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	10
2.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	10
2.7. Tiroid Hastalıkları	11
2.7.1. Hipotiroidizm:	11
2.7.2. Hipertiroidizm:.....	12
2.8. Selenyum.....	13
2.9. Selenyumun Vücutta Emilimi ve Kullanımı.....	14
2.10. Selenoproteinler:	18
2.10.1. Selenoprotein Biyosentezi:	18

2.10.2. Selenoproteinlerin Yapısı ve Selenoprotein Çeşitleri:	20
2.10.2.1. Glutasyon peroksidazlar:	20
2.10.2.2. Tiyoredoksin redüktazlar:	22
2.10.2.3. İyodotironin deiyodinazlar:	23
2.10.2.4. Selenoprotein P	24
2.11. Selenyum ve Tiroid Metabolizması	26
2.12. Sitokinler	29
2.12.1. Tümör Nekrozis Faktör–Alfa (TNF- α)	31
2.12.2. İnterlökin-1 Beta (IL-1 β)	32
2.12.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	34
2.12.4. İnterlökin-18 (IL-18).....	35
2.13. Hipertiroidi ve İmmün Sistem	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Deneysel hayvanlar	40
3.2. Deneysel gruplar	40
3.3. Numunelerin alınması ve saklanması:	41
3.4. Kullanılan Kitler ve Kimyasallar	41
3.5. Kullanılan Cihazlar	41
3.6. Sarf Malzemeleri.....	42
3.7. Yöntemler	42
3.8. Tiroid Hormonları Ölçümü:	42
3.9. Selenoproteinlerin Ölçümü:	46
3.10. İmmün Parametrelerin Ölçümü.....	48
3.11. Kanda Selenyum Düzeyi Ölçümü:.....	51
3.12. İstatiksel Yöntemler:	53
4. BULGULAR.....	55
4.1. Tiroid Hormon Düzeylerine Ait Bulgular:	55
4.2. Selenoproteinlere Ait Bulgular:	58
4.2.1. Glutasyon Peroksidaz-1 (GPx1) Bulguları:.....	58
4.2.2. Selenoprotein-P (SelP) Bulguları:.....	59
4.3. İmmün Parametre Bulguları:.....	60
4.3.1. TNF- α Bulguları:	60
4.3.2. IL-1 β Bulguları:	61

4.3.3. IL-6 Bulguları:	62
4.3.4. IL-18 Bulguları:	63
4.4. Selenyum Düzeyi Bulguları:	64
5.TARTIŞMA	65
KAYNAKLAR	76
ETİK KURUL KARARI	101
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	102
ÖZGEÇMİŞ	103



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Selenoproteinlerin yerleşim yerleri ve fonksiyonları.....	25
Tablo 3-1: FT3, FT4, TSH tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı.....	43
Tablo 3-2: GPx ve SelP tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı	46
Tablo 3-3: TNF- α tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı.....	49
Tablo 3-4: IL-1 β tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı.....	49
Tablo 3-5: IL-6 tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı.....	49
Tablo 3-6: IL-18 tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı.....	49
Tablo 3-7: Se standart değerleri.....	53
Tablo 4-1: Tiroid hormon düzeyi sonuçları	55
Tablo 4-2: Serum GPx1 düzeyi	58
Tablo 4-3: Serum SelP düzeyi	59
Tablo 4-4: Serum TNF- α düzeyi.....	60
Tablo 4-5: Serum IL-1 β düzeyi	61
Tablo 4-6: Serum IL-6 düzeyi	62
Tablo 4-7: Serum IL-18 düzeyi	63
Tablo 4-8: Serum Se düzeyi.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:Tiroid Bezi.	2
Şekil 2-2: Tiroid Folikül Hücreleri	3
Şekil 2-3: İyodun organifikasyonu ve MIT, DIT oluşumu.	5
Şekil 2-4: Tiroid hormonları ve molekül formülleri	6
Şekil 2-5: Tiroid hormonunun sentez aşamaları.	7
Şekil 2-6: Tiroid hormon salgı mekanizmasının düzenlenmesi.....	9
Şekil 2-7: Selenosistein Molekül Formülü	14
Şekil 2-8: Selenyumun organik formları	14
Şekil 2-9: Selenyumun Metabolik Yolları	15
Şekil 2-10: Memeli hücrelerinde Sec1 biyosentez mekanizması	18
Şekil 2-11:Tirosit hücreleri içindeki selenoproteinlerin ekspresyonu ve TSH reseptörlerinin stimülasyonu ile hormon salgılanması	28
Şekil 2-12:İnflamassome'un dönüşümü ve protein sekresyonu yollarını gösteren şema	33
Şekil 2-13:TSH hormon sentezinin regülasyonu ve sekresyonuyla ilişkide olan önemli faktörler.....	36
Şekil 2-14: Kronik Otoimmün Tiroidit (cAIT) ve Graves' hastalığı (GD)	38
Şekil 3-1: FT3 ölçümü kalibrasyon grafiği	44
Şekil 3-2: FT4 ölçümü kalibrasyon grafiği	45
Şekil 3-3: TSH ölçümü kalibrasyon grafiği	45
Şekil 3-4: GPx1 ölçümü kalibrasyon grafiği	47
Şekil 3-5: SeLP ölçümü kalibrasyon grafiği	47
Şekil 3-6: TNF- α ölçümü kalibrasyon grafiği	50
Şekil 3-7: IL-1 β ölçümü kalibrasyon grafiği	50
Şekil 3-8: IL-6 ölçümü kalibrasyon grafiği	51
Şekil 3-9: IL-18 ölçümü kalibrasyon grafiği	51
Şekil 3-10: ICP-OES cihazı şematik görünümü.	52
Şekil 3-11: Se kalibrasyon grafiği	53
Şekil 4-1: Serbest T3 (FT3) düzeyi.....	56
Şekil 4-2: Serbest T4 (FT4) düzeyi:	57
Şekil 4-3: TSH düzeyi.....	57
Şekil 4-4: GPx1 düzeyleri.....	58

Şekil 4-5: Selp düzeyleri.....	59
Şekil 4-6: TNF- α düzeyleri.....	60
Şekil 4-7: IL-1 β düzeyleri.....	61
Şekil 4-8: IL-6 düzeyleri.....	62
Şekil 4-9: IL-18 düzeyleri.....	63
Şekil 4-10: Selenyum düzeyleri.....	64



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ATP	Adenozin trifosfat
Ca	Kalsiyum
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FT3	Serbest triiyodotironin
FT4	Serbest tetraiyodotironin
TSH	Tiroid sitümulan hormon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
ICP-OES	İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi
IFN- α	İnterferon alfa
IFN- γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin
LPS	Lipopolisakkarit
MRNA	Haberci ribonükleik asit
Se	Selenyum
Na ₂ SeO ₃	Sodyum selenit
NADPH	Soyum dehidrogenaz
NK cells	Doğal öldürücü hücreler
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
Sec	Selenosistein
SECIS	Selenosistein ekleme dizisi
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
Anti TPO	Tiroid peroksidaz
TrxRS	Tiyoredoksin redüktazlar
GH	Büyüme hormonu
STH	Somatotropin hormonu(büyüme hormonu)
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
HPTA	Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı

TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
NIS	Sodyum iyot birlikte taşıyıcı
α -MHC	α - miyozin ağır zinciri
SelR	Selenoprotein R
SelP	Selenoprotein P
TMNG	Toksik multinoduler guatr
TNFBP	Tümör nekroz faktör bağlayıcı protein
SAPKs	Stres-aktive eden protein kinazlar
Ig	İmmünglobulin
TNF-RI	Tümör nekroz faktör reseptörü tip 1
TNF-RII	Tümör nekroz faktör reseptörü tip 2
ZO-1	Zonula okuludens-1
Claudin JAM-A	Bağlantı yerlerine yapışan moleküller

ÖZET

YOLDAŞ, A. (2018). Deneysel Hipertiroidi Oluşturulan Sıçanlarda Farklı Dozlarda Selenyum Uygulamasının Selenoproteinler ve Bazı İmmün Parametreler Üzerine Etkisi. Biyofizik ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Selenyum, organizmada immün yanıtın regülasyonunda ve tiroid bezinin korunması ve normal fonksiyonlarını sürdürmesinde önemli rolü olan bir elementtir. Hipertiroidizm, tiroid bezinden tiroid hormonlarının aşırı üretilmesi ve kana yüksek düzeyde salınması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hipertiroidizm, reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasını hızlandırarak, çeşitli dokuların antioksidan savunma sistemlerinde değişikliklere yol açmaktadır. Sitokinler ise normal ve patolojik koşullarda (stres, cerrahi operasyon, inflamasyon) immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu amaçla çalışmamızda farklı dozlarda selenyum uygulamasının bazı selenoproteinler ve immün parametreler üzerine etkilerini deneysel hipertiroidide incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda sıçanlar 6 deney grubuna ayrıldı. GRUP I: Kontrol grubu, GRUP-II: Hipertiroidi (0,4 mg L- tiroksin /100 gr yem) GRUP III: (0,5 mg/kg Na₂SeO₃/yem), GRUP-IV: (1 mg/kg Na₂SeO₃/yem), GRUP V: (L- tiroksin ve 0,5 mg/kg Na₂SeO₃/yem), GRUP VI: (L- tiroksin ve 1 mg/kg Na₂SeO₃/yem). 30 gün süren deney sonunda hayvanlardan kan örnekleri alındı. FT3, FT4, TSH ve selenyum düzeyleri; selenoprotein olarak glutatyon peroksidaz-I (GPx1), selenoprotein P, immün parametre göstergesi olarak IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. L-tiroksin uygulanan hipertiroidi grubunda anlamlı düzeyde FT3 ve FT4 düzeylerinin arttığı TSH düzeylerinin ise azaldığı tespit edildi. Uyguladığımız 1mg/kg selenyum dozunun hipertiroidide azalmış olan selenoprotein P ve GPx1 düzeylerini hipertiroidi+Se2 grubunda düzelterek kontrol değerine yaklaştırdığımızı saptadık. Hipertiroidide plazma TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-18 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. TNF- α ve IL-6 seviyelerinin, 1 mg Na₂SeO₃ verilen grupta hipertiroidi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. Sonuç olarak; hipertiroidi ile birlikte alınan selenyum dozunun konsantrasyonu iyi ayarlandığında antioksidan savunmada etkili ve inflamasyonu önleyici olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Selenyum, Selenoprotein, Sitokin, İmmün sistem.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:39880

ABSTRACT

YOLDAŞ, A. (2018). The Effects Of Different Selenium Doses On Selenoproteins And Immune Parameters At Experimental Hyperthyroidism In Rats. Istanbul University, Institute of Health Science, Biophysics Department. Doctoral Thesis. Istanbul.

Selenium (Se), is intensively involved in the immune response, it also has important roles in maintaining the normal function of thyroid. Hyperthyroidism is over production of thyroid hormones from the thyroid gland and blood. Hyperthyroidism accelerates reactive oxygen species production, induces changes in the antioxidant protective systems of body. Cytokines important in the regulation of immune responses under normal and pathological conditions (stress, surgery, inflammation). The present study was designed to investigate the effects in hyperthyroidism with different doses of Se on selenoproteins and some immune parameters. Rats were distributed into 6 groups; Group I (control), Group II (L-thyroxine (0.4 mg/100 gr fodder)), Group III (0.5 mg/kg Na₂SeO₃), Group IV (1 mg/kg Na₂SeO₃), Group V (L-thyroxine and 0.5 mg/kg Na₂SeO₃), GroupVI (L-thyroxine and 1 mg/kg Na₂SeO₃). After 30 days treatment, blood samples were taken to determine the IL-I β , IL-6, TNF- α , IL-18, selenoprotein P and GPx1 levels. FT3 and FT4 concentrations were significantly higher and TSH concentration was lower than that in the control group. IL-I β , IL-6, TNF- α , IL-18 were increased significantly in the hyperthyroid group when compared to the control group. Co-administration of 1 mg/kg Na₂SeO₃ with L-thyroxine significantly decreased the elevated T3 and T4 levels. 1 mg/kg Na₂SeO₃ treatment significantly increased the lowered TSH concentration in hyperthyroid group. 1 mg/kg Na₂SeO₃ treatment decreased the elevated IL-I β , IL-6, TNF- α , IL-18 levels in rats with hyperthyroidism. After treatment with Se decreased GPx1 levels and selenoprotein P levels were significantly increased in the GroupVI. Our results indicate that suitable doses of Se application may be useful in preventing inflammation and protective agent against oxidative stress in hyperthyroid rats.

Key Words: Hyperthyroidism, Selenium, Selenoproteins, Cytokines, Immune system

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: **39880**.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

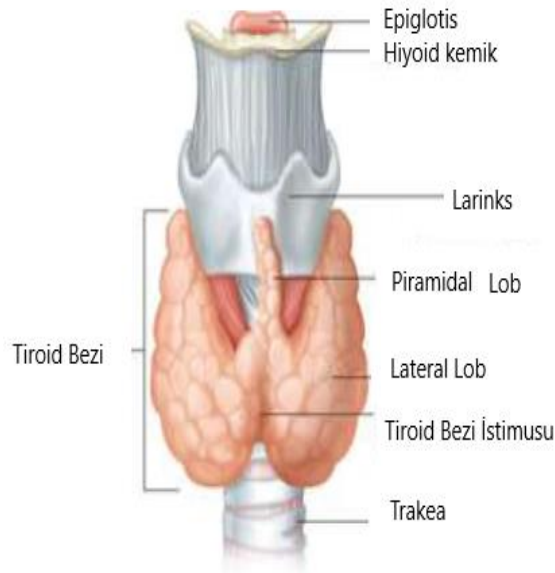
Selenyum vücudumuzdaki bütün dokularda bulunmakta ve temel olarak antioksidan, antiinflamatuar, immünregülatör ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için hem yapısal hem de birçok enzimin kofaktörü olarak rol almaktadır (Stawicki ve ark. 2007; Utomo ve ark. 2004). Yapılan çalışmalarda selenyumun bazı kanser türlerinde özellikle tiroid, prostat kanserlerinde koruyucu etkinliği olduğu, erkek fertilitasını arttırdığı, kardiyovasküler mortalitede azalmaya yol açtığı ve astımda inflamatuvar mediatörlerin yapımını baskıladığı gösterilmiştir (Brown ve Arthur 2001). Selenyum biyolojik etkilerini yapısındaki selenosistein aminoasitlerini içeren selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Tiroid bezi, selenyum konsantrasyonunun en yüksek seviyelerde olduğu dokulardan biridir (Yen 2001). Özellikle son yıllarda selenyumun tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri oldukça merak uyandırmaktadır. Tiroid hormon metabolizmasının bozulması genel olarak organizmanın immün sisteme cevap oluşturamaması ya da kendi kendini baskılaması sonucu otoimmün tiroid hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Darimont ve ark. 1998). Yapılan çalışmalarda selenyum diyetinin immün sistem ajanı olan T hücre fonksiyonu için esansiyel bir aktivatör olduğu, immün sistemi uyardığı, T hücre proliferasyonunu aktive ettiği ve doğal antitümör ajanı gibi görev yaptığı bildirilmiştir (Hoffmann ve ark. 2010). T hücreleri oksidatif strese oldukça duyarlıdırlar ve reaktif oksijen türevlerinin proliferasyon yeteneği üzerine baskılayıcı etkinlik gösterebilmektedirler (Carlson ve ark. 2010). Spesifik hormonların sentez ve salınımında görevli endokrin sistem metabolik yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda sitokinlerin salınımıyla immün hücrelerin aktivitesini de modüle etmektedirler. Birçok nöroendokrin hücrelerin biyolojik aktivitesi sitokinlerle sitümüle edilebilirken, immün hücreler farklı hormonlara, nörotransmitterlere, nöropeptitlere bağlanabilirler. Sitokinler, hipotalamus-hipofiz-adrenal ya da tiroid aksisini sitümüle edebilirler (Klein ve ark. 2006; Schaefer ve Klein 2011).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda; uygulanan farklı dozlardaki selenyum diyetinin deneysel hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda, selenoproteinler ve immün sistem üzerine olan etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemeyi, aralarındaki ilişkilerin ortaya çıkarılmasını ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Fizyolojisi

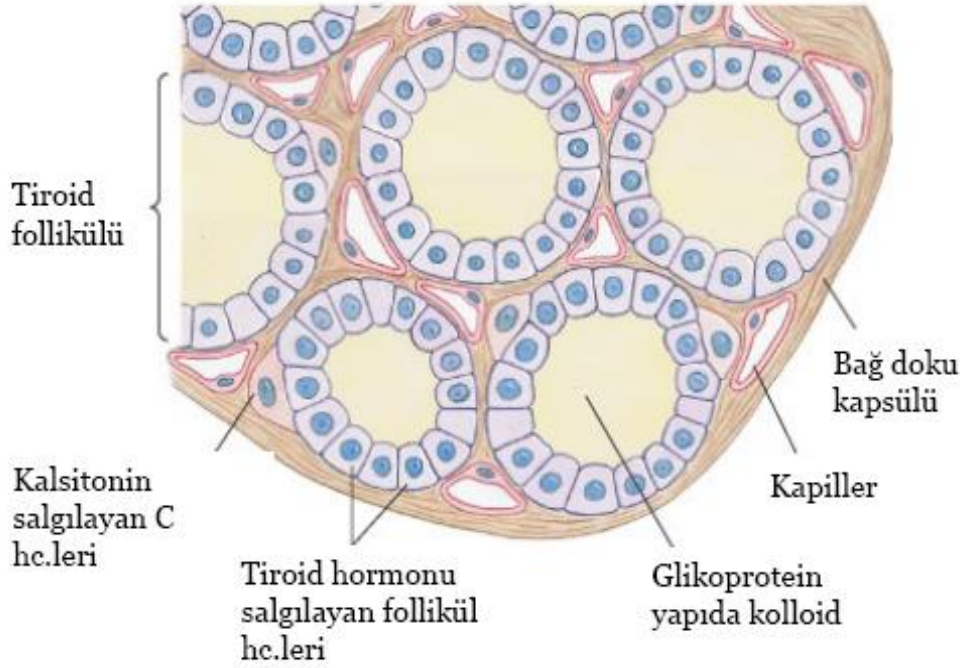
Tiroid bezi trakeanın önünde, larinksin hemen altına yerleşmiş endokrin bir organdır. Yapısal olarak kelebeğe benzer. Yutkunmakla hareket edebilir ve 2 lobdan oluşur (lobus dexter ve lobus sinister). Loblar istmus ile birbirine bağlıdır (Şekil 2-1). İnsanda yaklaşık 20-30 gr ağırlığında bir bezdir. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Gebelik ve menstruasyon esnasında da bir miktar büyür.



Şekil 2-1:Tiroid Bezi (Patton ve Thibodeau 2010).

Mikroskopik olarak bakıldığında tiroid bezi 200 mikron çapında ve ortalama 2-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Erişkin bir tiroid bezinde yaklaşık olarak 3×10^6 folikül olduğu saptanmıştır. Foliküller, sferik şekillidir ve tek katlı epitel hücre tabakası ile kaplıdır. Folikül lümeni kolloid adı verilen protein yapıda bir madde içerir. (Şekil 2-2). Kolloid, tiroid hormonlarının depolanmasını sağlayan, tiroglobulin (TG) içeren bir sıvı bileşenidir. Tiroid folikül hücreleri tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretir ve salgılar. T4 ve T3 tirozin amino asidinin iyotlanması ile oluşan iyodotironin'lerdir. Tiroid bezinde, folikül hücrelerinin (tirosit) duvarında çok az sayıda kalsitonin sentezleyen ve salgılayan parafoliküler hücre (C hücreleri) bulunur.

Kalsitonin, paratiroid bezinden salgılanan parathormon ile birlikte vücudun kalsiyum miktarının ayarlanmasında görev alır (Ağar 2017).



Şekil 2-2: Tiroid Folikül Hücreleri (Guyton ve Hall 2015).

Tiroid bezi embriyoda ilk oluşan endokrin organdır. Gebeliğin 7.haftasında ilk olarak köklendiği ve istmusun oluştuğu görülmüştür. Tiroksin hormonu sentezinin ise 10. haftalarda başladığı saptanmış ve bu evrede iyot alımının gerekli olduğu tespit edilmiştir (Ağar 2017).

2.2. Tiroid Hormonlarının Yapımı ve Sentezi

Tiroid bezi tarafından salgılanan hormonların yaklaşık % 90'ı tiroksin (T4) ve % 7'si triiyodotironindir (T3). Bunlar iyot içeren amin yapıdaki hormonlardır. T4'ün hemen hemen tamamı karaciğer, beyin, kahverengi yağ dokusu gibi birçok dokuda deiyodinasyona uğrayarak T3'e dönüşür.

2.2.1. İyot Hemostazı

İyot, atomları güçlü elektron bağlama enerjileri ve çok yüksek elektron çekici özellikleri ile vücutta bulunan en ağır atomik kütleyle sahip elementtir. İyot, vücutta öncelikle gıdalarla beraber alınır. Başlıca iyot kaynakları iyotlu tuz, deniz ürünleri, süt ürünleri, tahıllar, patates ve mineral tabletleridir (Pennington ve Young 1991). Tiroid fonksiyonlarının normal düzeyde çalışması için günlük olarak, bebeklerde 90 µg/gün, 6-12 yaş çocuklarda 120 µg/gün, yetişkinlerde 150 µg/gün, gebelik ve süt verme durumunda ise 250 µg/gün iyot alınması gereklidir. Son yıllarda sofraya iyot eklenerek, günlük diyetle alınan doz 500 µg'a yükselmiştir. Serumda serbest iyot şeklinde ya da proteine bağlı şekilde bulunur ve tiroid bezinde depo edilir. Diyetle alınan iyot tiroid hormonlarının sentezi için gereklidir. Diyetle alınan iyot miktarı az olduğunda tiroid hormon üretimi azalır. Kandaki T4 ve T3 hormon düzeylerinin azalması nedeniyle hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim engellenir. Bunun sonucunda hipofizden salgılanan TSH miktarı kronik olarak artar. TSH artışı, tiroid folikül hücrelerini sürekli uyarır. TSH uyarımı tiroid folikül hücrelerinin genişlemesine ve guatr oluşumuna neden olur (Barrett ve ark. 2010; Newsome ve Hickmen 2010).

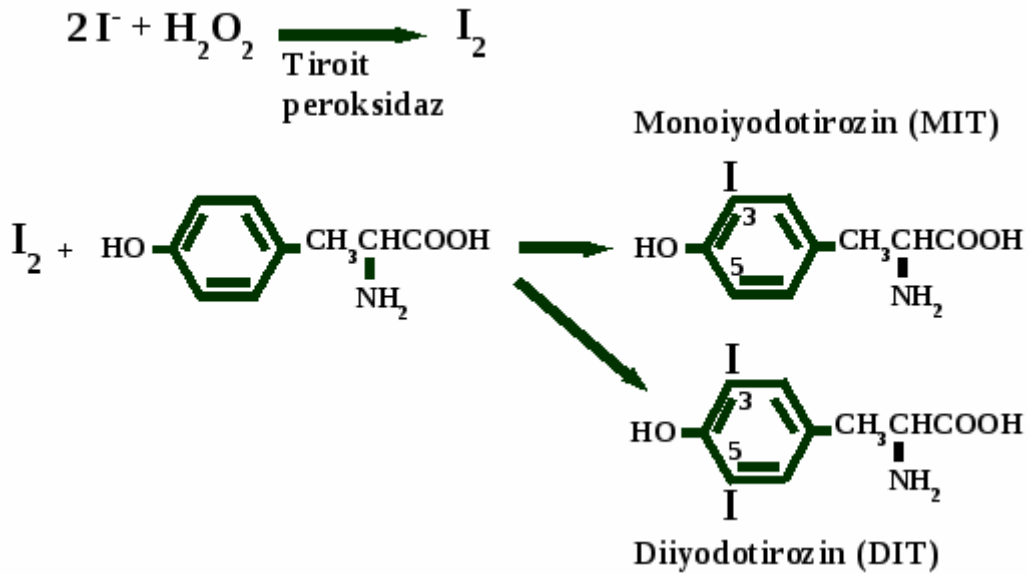
2.2.2. Tiroid folikül hücrelerine iyodür taşınması (iyodun organifikasyonu) ve tiroid hormonlarının sentezi

T4 ve T3 folikül lümeninde depolanmış olan tiroglobulindeki (TG) tirozin kalıtlarının kimyasal değişimi sonucu oluşur. TG isimli büyük glikoprotein yapıdaki molekülün sentezi tirozit hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda gerçekleşir, düz endoplazmik retikulum ve ekzositik vesiküllerle golgiye transfer edilir. Tiroglobulin, intrasellüler olarak apikal bölgeye transfer edilirken dimerizasyon ve glikolizasyon işlemine uğrar.

İyodürler, tiroid bezine kan yoluyla gelir ve folikül hücrelerinin bazal membranında bulunan sodyum-iyodür simporteri (NIS) denen bir aktif taşıma kanal sistemi ile folikül epitel hücrelerine taşınır. Burada hücre içine her seferinde iki Na⁺ iyonu ile birlikte bir I⁻ iyonu girer ve tiroid epitel hücrelerinin kolloidine geçer. Na-I Simporter (NIS) (Chambard ve ark. 1983) denen ikincil taşıma sistemi Na⁺-K⁺-ATPaz bağımlı bir

sistemdir. ATP, Na⁺'un hücre içi ve dışı konsantrasyonunun devamı için kullanılır. NIS'in aktif hale gelmesiyle folikül hücrelerindeki iyodür konsantrasyonu plazmaya göre 20-40 kat daha büyük miktara ulaşır (Barrett ve ark. 2010; Okuyucu ve Alaçam 2012). Tiroid bezi en aktif olduğu durumda hüce içi iyot konsantrasyonu 250 kata kadar yükselebilir. Pompanın aktivitesi TSH ile kontrol edilir. TSH tiroid hücrelerinde NIS aktivitesini artırır. NIS aracılığı ile folikül hücrelerinin içine alınan iyodür iyonları hızla apikal membrana diffüze olarak pendrin denen bir Cl/I zıt taşıyıcısı ile folikül içine taşınır (Whitley 2001).

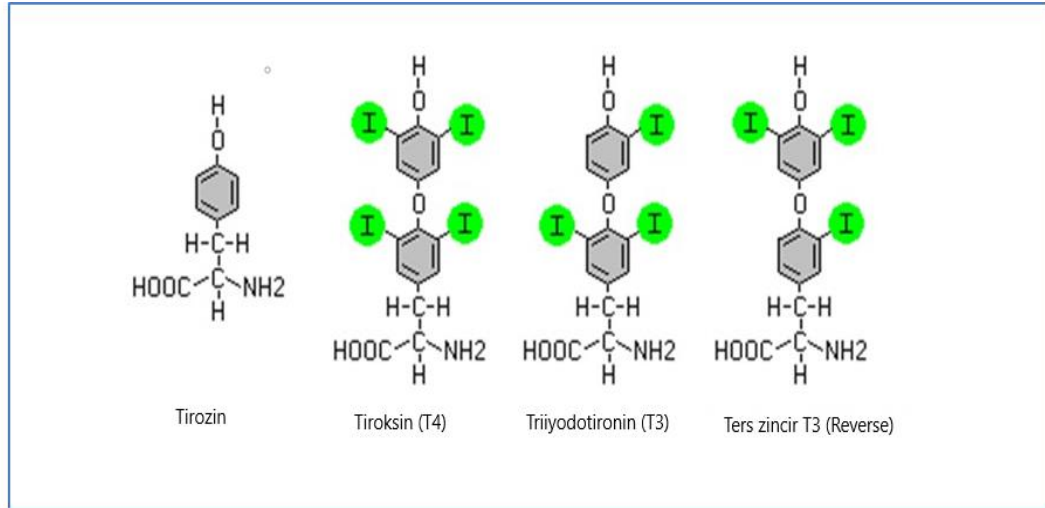
İyodür iyonları, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve peroksidaz enzimi ile iyota oksitlenirler. Bu oksitlenme foliküler hücrelerde olur. Okside olmuş iyot tirozin amino asidine bağlanmaya hazır hale gelir. Bu olaya **iyodun organifikasyonu** denir. Plazma inorganik iyot miktarı 0,8-6 µg/L arasında değişir. (Newsome ve Hickmen 2010). Tirozine bağlanan iyot sayısına göre farklı hormon formları oluşur. Tirozin aminoasidine bir iyot bağlandığı zaman monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlandığında diiyodotirozin (DIT) oluşur (Şekil:2-3 ve Şekil:2-4). (İşgör 2000). Bunlar inaktif formdadır. T₃, bir monoiyodotirozin (MIT) ve bir diiyodotirozin (DIT)'in birleşmesiyle meydana gelirken, T₄, iki DIT'in birleşmesiyle oluşur.



Şekil 2-3: İyodun organifikasyonu ve MIT, DIT oluşumu (İşgör 2000).

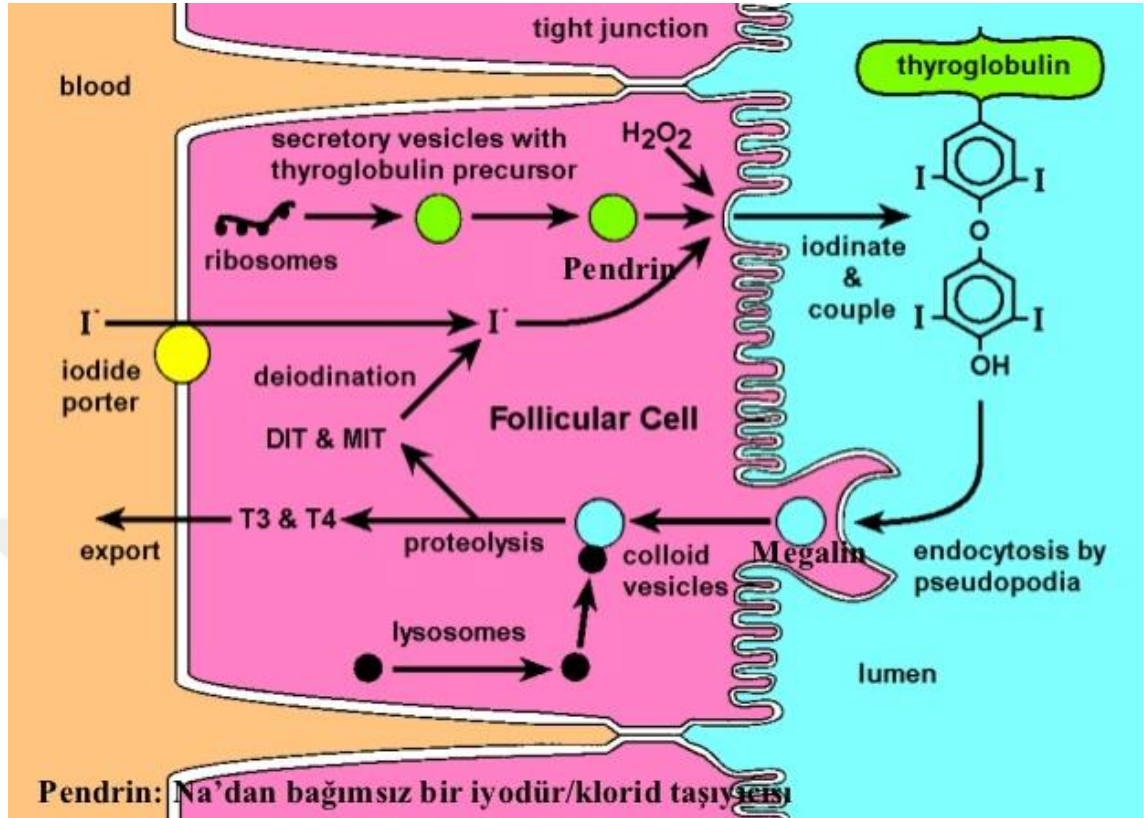
MIT + DIT = Triiodotironin (T3)

DIT + DIT = Tiroksin (T4)



Şekil 2-4: Tiroid hormonları ve molekül formülleri
(<http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/chem.htm>)

Oksidasyon, organifikasyon ve bağlanma tepkimeleri tiroid peroksidaz enzimi (TPO) ile katalizlenir. Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra, her bir TG molekülü 30 kadar T4, az sayıda da T3 molekülü bulundurur. Böylece tiroid hormonları folikülde, vücudun normal tiroid gereksinimini 2-3 ay boyunca karşılayacak miktarda depo edilir. Tiroid bezi, tiroid hormonlarını salgılamak için uyarıldığında folikül hücrelerinin apikal membranında etkin bir şekilde pinositoz oluşur. Apikal membrandan çıkan yalancı ayaklar folikül lümenine ulaşarak apikal membran reseptörü megalin aracılığı ile küçük bir kolloid parçasını folikül hücrelerine alır. Folikül hücrelerine alınan kolloid damlacığı hücre içindeki lizozomlarla kaynaşır ve TG yapısındaki aminoasitleri hidrolize ederek T4, T3, DIT, MIT ve az miktarda ters T3 sitozolün içine salgılanır. T4 ve T3 folikül hücrelerinden kapiller dolaşıma geçer. DIT ve MIT ise folikül hücrelerinde hızla deiyodine edilerek tekrar TG'nin iyodinasyonu için kullanılır. Tiroid hormonunun sentez aşamaları Şekil 2-5'de gösterilmiştir (Guyton ve Hall 2015).



Şekil 2-5: Tiroid hormonunun sentez aşamaları (Guyton ve Hall 2015).

Tiroid içerisindeki organik iyot konsantrasyonu arttıkça iyot alımı başlangıçta artarken, daha sonra azalma eğilimi gösterir. Yüksek miktarda iyodid alımında (8-10 mg/gün insanda) iyodid organifikasyonunda belirgin bir düşüş meydana gelir. Bu duruma **Wolff-Chaikoff etkisi** denir. Burada iyodidin tirozil rezidülerine bağlanması ile tiroglobulin seviyesi düşer ve hormon sentezinde azalma olur (Thomas 1997).

2.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Dolaşımdaki T_3 'ün %80'i başlıca karaciğer, böbrek ve iskelet kasında olmak üzere periferik dokularda T_4 'ün T_3 'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. T_4 'ün çoğu T_3 'den sentezlenir. İnsanda T_4 'ün yarı ömrü bir hafta iken, T_3 'ün yarı ömrü 24 saatten

daha azdır. Periferal dokularda T_4 inaktif halde bulunur. İyodotironin deiyododinaz enzimi vasıtasıyla bir iyot halkası ayrılma reaksiyonu gerçekleşir ve T_3 'e dönüşür. Tiroid hormonları üzerine 3 farklı deiyodinaz enzimi etkilidir. Bunlar selenosistein içeren selenoproteinlerdir.

Deiyodinaz 1: Karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde yüksek konsantrasyondadır ve T_4 'ü T_3 'e dönüştürür.

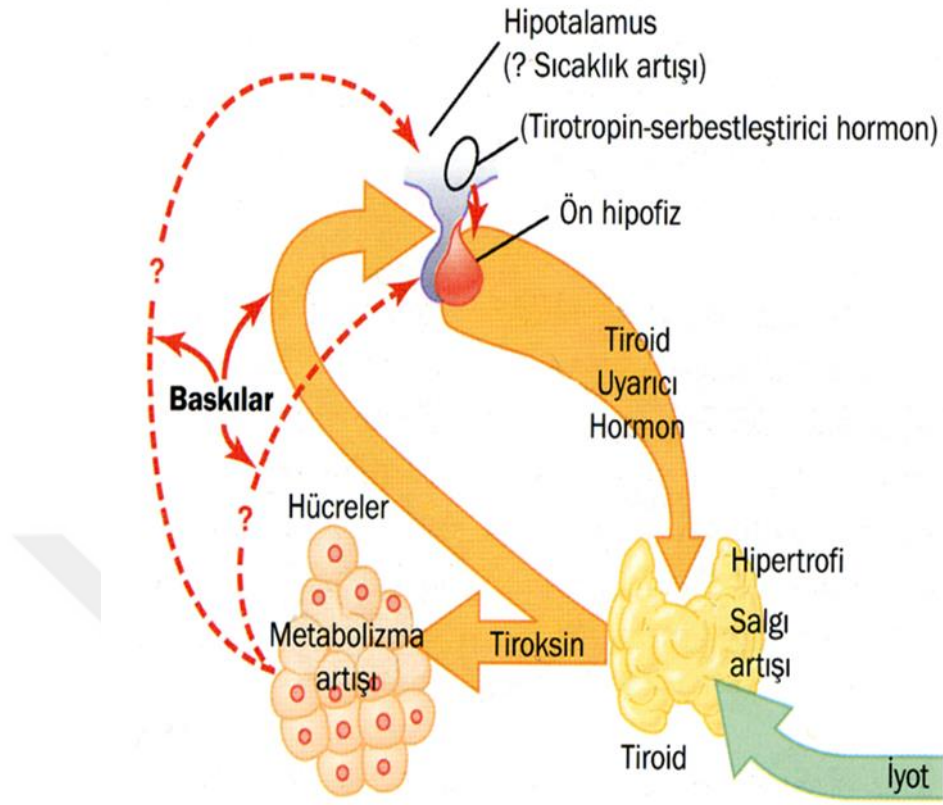
Deiyodinaz 2: Beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda T_3 oluşumuna katılır. Ayrıca beyinde astroglialarda bulunur ve nöronların T_3 kaynağıdır.

Deiyodinaz 3: Beyinde ve üreme organlarında bulunur. Büyük olasılıkla RT_3 'ün kan ve dokulardaki kaynağıdır (Arthur ve Beckett 1999).

Tiroid hormonları dolaşıma verildiğinde öncelikle karaciğerdeki plazma proteinlerine bağlanırlar. Tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve az miktarda tiroksin bağlayıcı albumin ile bağlanarak dokulara taşınır, metabolik yollarda görev alırlar ve işleri bitince en çok karaciğerde, daha sonra böbrek ve iskelet kasında depo edilirler, yıkıma uğrayarak yapısal moleküllerine ayrılırlar. Bu yıkım sonucu açığa çıkan iyotun büyük bir bölümü yeniden tiroidde kullanılmak üzere geri gelir (Ganong 2010; Guyton ve Hall 2015).

2.4. Tiroid Hormonlarının Salgı Mekanizması

Tiroid hormonlarının sentez ve salgısı iki farklı feedback mekanizması ile kontrol edilir. Birincisi, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı (HPTA) üzerinden olur (negatif geri bildirim). Bu sistemle plazma FT_3 ve FT_4 düzeylerinin normal seviyelerde tutulması sağlanır. Tiroid hormonlarının düşük kan seviyesi TRH ve TSH salgılanmasını artırırken, kandaki yüksek seviyeleri ise TRH ve TSH salgılanmasını baskılar. İkincisi ise tiroid otheregölasyon sistemidir. Tirotropinden bağımsız olarak intratiroidal iyodin havuzunu ve bezin tiroid hormon sentezini kontrol eder. Ayrıca hipotalamusa gelen limbik uyarılar, atmosferik ısı vb. gibi çevresel değişimler de hormon salgı düzeninde etken faktörlerden sayılabilir. Tiroid hormonu salgı mekanizması Şekil 2-6 'da gösterilmiştir (Guyton ve Hall 2017).



Şekil 2-6: Tiroid hormon salgı mekanizmasının düzenlenmesi (Guyton ve Hall 2017).

2.4.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

Sentezlenme uyarısı öncelikle hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında yer alan parvosellüler nöronal sistem tarafından tirotropin salgılatıcı hormonun, hipotalamusta proTRH olarak sentezlenmesi ile başlar. TRH hipotalamusun medyan çıkıntısında sonlanan sinir uçlarından salgılanır. Daha sonra hipotalamiko-hipofizel portal damar ile hipofizinin ön lobuna taşınır. Ön hipofizde TSH salgılayan bez hücrelerindeki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH'nin sentezlenmesini uyarır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu hormon, hedef hücre yüzeyinde reseptöre bağlanarak fosfolipaz C üzerinden etkisini gösterir (Guyton ve Hall 2017).

2.4.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, ön hipofizdeki tiroisitlerin gelişmesini kontrol eder. Aynı zamanda tirositlerde T3-T4 hormonlarının yapımı ve dolaşıma salınmasını, tiroid peroksidaz ve

triglobulin (TG) proteinlerinin yapımını, TG moleküllerinde proteolizisi arttırır. Folikül hücrelerine iyot transportunu hızlandırır, iyodun oksidasyonunu düzenler, iyodotirozinlerin yapımını ve iyot bağlanmasını kontrol eder.

TSH'nin salınması belirli bir ritim içinde gerçekleşir. Sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır, sabaha doğru azalır ve öğlen saatlerinde minimum düzeye düşer. Bu durum TSH' nin "sirkadiyen ritmi" olarak tanımlanmıştır (Kaynaroğlu 1996). Tiroid hormonları, memelilerde büyüme, gelişme, enerji tüketiminin kontrolü, vücut ısısı ve cinsel olgunlaşmayı düzenleyen bir hormon sistemidir. Bu hormonlar özellikle embriyonal dönemde iskelet ve beyin gelişiminde kritik rol üstlenmekte olup; eksikliklerinde birçok gelişim problemi ortaya çıkmaktadır. Tiroid hormonları, eritrositlerde 2,3-difosfogliserat konsantrasyonunu arttırarak oksijenin dokulara salınmasına aracılık ederler. Ayrıca ATP sentezi ve kullanımının artmasına ve dolayısıyla oksijen ve enerji tüketiminin artmasına sebep olurlar. Bu sebeple metabolik hızlandırıcıdır (Onat ve ark. 2006; Adam 2012; Dillmann 2010).

2.5. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Vücutta tiroid hormon reseptörleri birçok organda yaygın bir şekilde bulunur. Tiroid hormon reseptörleri DNA üzerinde yerleşik konumdadır ve her bir hedef hücre için tiroid hormon yanıtına özel bulunan elementler olarak yerleşmişlerdir. İnsanda iki farklı tiroid reseptör (TR) geni vardır. Kodlanmış reseptörleri ise birkaç çeşittir. Bunlar TRa1, TRb1, TRb2, TRb3' dür ve farklı dokularda görevlidirler. Tiroid hormonlarında asıl etkiyi serbest T₃ (FT₃) gösterir. Serbest T₄ (FT₄) ise bir öncü hormondur. Bu hormonların etki mekanizmaları ve şiddetleri farklılık göstermektedir. FT₃, FT₄' den yaklaşık 4 kat daha güçlüdür, ama kandaki stabilitesi daha kısadır (Ganong 2010).

2.6. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormon reseptörleri vücudun tüm hücrelerinde bulunur. Yağda eridikleri için hücre membranından geçerek nükleustaki reseptörlerine bağlanırlar. Nükleustaki reseptörler çoğunlukla T₃'e özgüdür. T₃ reseptörleri yarı yarıya hormonla doyunluğa

ulaştığı zaman gen transkripsiyonu başlar ve protein sentezi hızlanır (Lee ve ark. 1997). Mitokondride oksidatif solunum zincirindeki enzimlerin transkripsiyonunu ve diğer bazı enzimlerin sentezini arttırır. ATP sentezi uyarılmış olur, böylece oksijen kullanma hızı yani bazal metabolizma hızı artar (Lee ve ark. 1997; Woldstein ve ark. 1960). Tiroid hormonları O₂ tüketimini ve enerji üretimini arttırır. Hücrelerde ısı miktarı da artar. Tiroksin hormonunun kandaki yoğunluğuna bakılarak metabolik hız ölçülebilir. Tiroid hormonları aynı zamanda metabolizmada karbonhidrat, protein, yağ metabolizması üzerinde etkindir. Vücutta solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, iskelet kas sistemi ve kemik gelişimi, büyüme hormonları üzerinde düzenleyici ve aktive edici etkinliklere sahiptir. Çocuklarda büyüme hormonu (GH=STH) ile birlikte iskelet gelişimine yardımcı olur. Kardiyovasküler sistem üzerinde düzenleyici etkileri vardır. β adrenerjik reseptörlerinin sayısını artırır. Dolaşımdaki katekolaminlere yanıt hızını artırır. α -MHC (α -miyozin heavy chain-miyozin ağır zincir) oranını artırır. ATP kullanımını kolaylaştırarak kaslara gerekli enerjiyi sağlar. Kalp atım hızı ve kasılma gücü artar. Kan akımı ve kalp debisi artar. Periferik damarlarda dilatasyona sebep olur ve sistolik basıncın artıp, diastolik basıncın düşmesine neden olur (Guyton ve Hall 2017). Merkezi sinir sisteminde sinir gelişimi ve büyümesi üzerine kritik etkiye sahiptir. Sinir terminalleri ve sinapsların oluşumu, dendritlerin ve dendritik uzantıların büyümesi, miyelinizasyon gelişiminde tiroid hormonları etkindir. Neonatal evrede hipotiroidi oluşumunda bebekte sinir sistemi gelişmediğinden zeka geriliği, motor katılık ve ayrıca sağırılık-dilsizlik görülür (Thomas 1997).

2.7. Tiroid Hastalıkları

2.7.1. Hipotiroidizm:

Tiroid bezinin yetersiz çalışması nedeniyle hormon düzeyinin düşük olması ya da hormona karşı doku yüzeyinde direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkan klinik bir bozukluktur. Üç farklı şekilde sınıflandırılabilir:

a)Primer Hipotiroidi: Hipotiroidi oluşumu tiroid bezi kaynaklı ise bu duruma **primer hipotiroidi** denir. Primer hipotiroidi; otoimmün tiroid hastalığı, hashimoto tiroiditi, iyot eksikliği, ilaçlar, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde düzensizlik ve bozukluk sonucu oluşabilir.

b) Sekonder Hipotiroidi: TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişir. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi sekonder hipotiroidi sebepleri arasında sayılabilir.

c) Tersiyer Hipotiroidi: Hipotalamusta sentez edilen ve salınan TSH yetersizliği sonucu nadir gelişebilir. İyot eksikliği ve otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroidi) en sık görülen hipotiroidi nedenleridir (Sağlam ve Çakır 2012 ; Özata 2005).

2.7.2. Hipertiroidizm:

Bazı metabolik bozukluklar nedeniyle tiroid bezinden aşırı miktarda hormon salgılanması sonucu kanda tiroid hormonunun artması durumuna **tirotoksikoz**, tiroid bezinin fazla çalışıp aşırı hormon üretmesine de **hipertiroidi** denir (Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016). Hipertiroidi; Graves hastalığı, iyoda bağlı hipertiroidi, Plummer hastalığı (Toksik MNG), toksik adenom (TA), tiroid kanserleri, metastatik fonksiyonel tiroid kanseri, TSH salgılayan tümörler sebepleriyle oluşabilir. Tirotoksikoz nedenleri ise, tiroiditler, ekzojen tiroid hormonu fazlalığı olarak gösterilebilir. Graves' hastalığı (vakaların yaklaşık %80'inde), hipertiroidinin diğer yaygın görülen otoimmün bozukluk biçimidir. Bu hastalıkta tiroidi sitüme eden ve fazla hormon sentezlenmesine yol açan immunglobulin G antikoru (IgG antikoru) aşırı üretilir. Bu antikorlar, TSH'ın bağlandığı reseptörlere bağlanarak cAMP sistemini sürekli aktive edip hipertiroidiye neden olurlar (Ünal 2000).

Hipertiroidinin başlıca belirtileri; bazal metabolizma hızında artma, guatr, kilo kaybı, taşikardi, iştahın artışı, palpasyon, aşırı terleme, sıcağa dayanıksızlık, anksiyete, sinirlilik, çarpıntı, tremor, güçsüzlük, ishal, gözlerde aşırı şişkinlik olarak sayılabilir (Guyton ve Hall 2011). Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve kadınlarda daha yüksektir. Vakaların %15'i 60 yaş üzerindedir. Tanıyı koymak için TSH ve sT4 (FT4) bakılır. sT4 normal bulunduğunda T3 bakılır. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini gösterir.

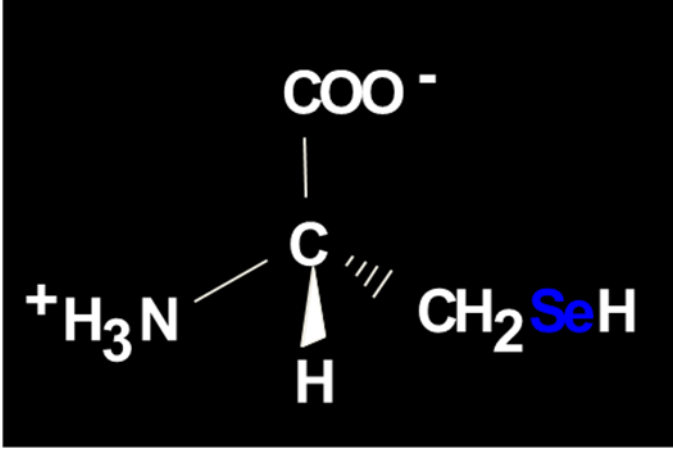
Selenyumun tiroid metabolizması üzerindeki önemi ve Se-I-TH metabolizma ilişkisi birçok araştırma ile ortaya koyulmuştur (Hotz ve ark.1997; Watt ve ark. 2013) Tiroksin (T4) hormonunun, biyolojik açıdan aktif hormon olan triiyodotrone (T3) dönüşümünü sağlayan deiyododinaz enziminin biyolojik aktivitesi için selenyum gereklidir (Arthur ve Beckett 1999). Selenyum konsantrasyonu tiroidde diğer

dokulardan özellikle de karaciğer ve böbrekten daha yüksektir. Bu da selenyumun tiroid bezi için fonksiyonel olduğunu gösterir. Selenyum, proteinlerin geniş alanının aktif bölümünde selenosistein olarak toplanır.

2.8. Selenyum

Selenyum 1817 yılında İsveçli kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiştir. Eser element olarak fonksiyonları daha sonraki yüzyılda tanımlanmaya başlanmıştır. Vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür ve antioksidan olarak birçok hayati fonksiyonlarda görev alan esansiyel bir eser elementtir (Kutsky 1981).

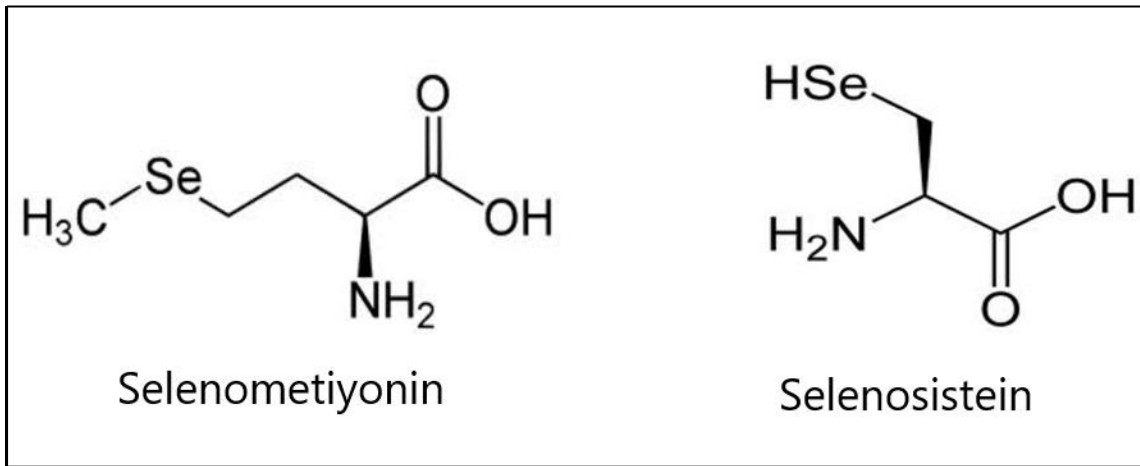
Selenyum enfeksiyon hastalıklarında, organizmanın immun cevap vermesinde prostaglandinlerin sentezlenmesini baskılar. Üreme ve fertilizasyonda, sperm gelişimi ve spermatozoa oluşumunda etkindir. Hücrel büyüme ve gelişme, transkripsiyon faktörlerinin çalışmasında hücrel sinyalizasyonda önemli rol üstlenir. Biyolojik rolünün ise viral mutasyonlar (Beck 2001); kanser (Combs 2001; Garland ve ark. 1993; Gromadzinska ve ark. 2008); kardiyovasküler hastalıklar (Rayman 2000; Saxena ve Jaiswal 2007) gibi durumları önleyici özellikte olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endokrin sistemde optimal fonksiyonlarda inflamasyon cevap oluşumunda kritik rol üstlenir (Beckett ve Arthur 2005; Mc Kenzie ve ark. 2002). Selenyum genellikle diyetle organizmaya alınır. Bira mayası, tahıllar, karaciğer, tereyağı, balık, kırmızı et, sebzelerde bulunur. Ayrıca kozmetik malzemelerinin içinde de bulunur. Bunların içindeki selenyumun deriden de emilmesi mümkündür. Günlük diyet içinde 0,1 µg Se/gün bütün memeli organizmalar için normal büyüme ve gelişmede yeterli olduğu belirlenmiştir (World Health Organization, 1996) Ökaryotlarda Se'un en önemli formu selenoproteinleri oluşturan selenosisteindir (Sec). Selenosistein 21.aminoasit olarak belirlenmiştir ve sistein amino asidinde bulunan sülfür atomlarından birinin yerine selenyum atomu geçmesiyle oluşur (Wessjohann ve ark. 2007) (Şekil 2-7). Selenyum enzimlerin yapısındaki selenosistein gruplarının amino grubunda bulunarak fonksiyon gösterir.



Şekil 2-7: Selenosistein Molekül Formülü (Wessjohan ve ark. 2007).

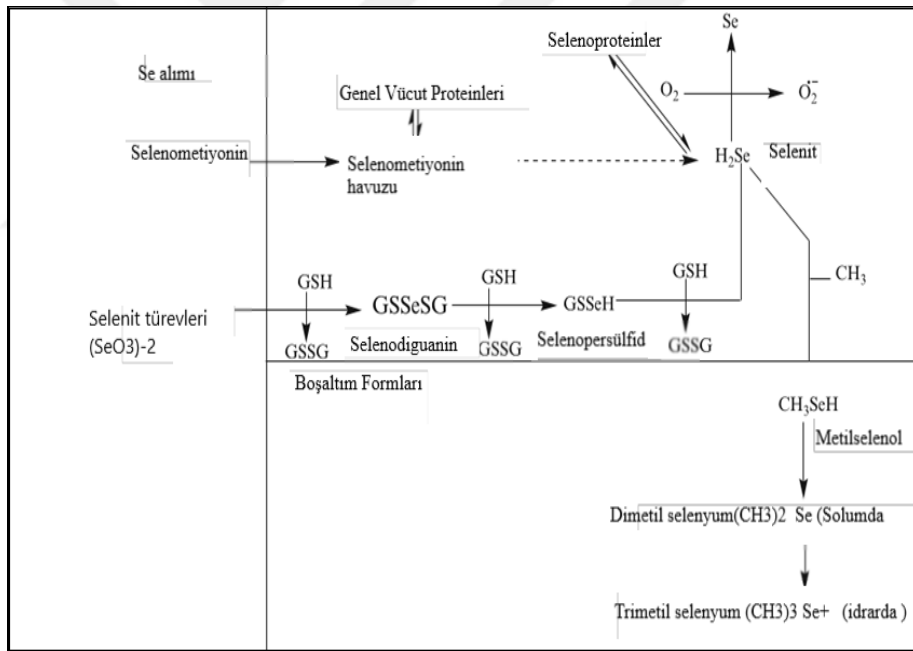
2.9. Selenyumun Vücutta Emilimi ve Kullanımı

Se organizmada organik formda, besinlerde selenometiyonin, selenosistein, Se-metil-selenosistein ve Se'un disülfid dimeri selenosistein şeklinde ya da inorganik Se olarak bulunmaktadır (Björnstedt ve ark. 1997). Selenyumun organik formlarının formülleri Şekil 2-8'de gösterilmiştir (Mehdi ve ark. 2013). Selenosisteinler, biyolojik pH' da anyonik halde bulunur ve bu sayede elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlarlar (Böck ve ark. 1991).



Şekil 2-8: Selenyumun organik formları (Mehdi ve ark. 2013)

Selenyum bulunduğu forma göre emiliminde değişiklik gösterir. İnorganik selenyumun absorpsiyonu pasif olarak gerçekleşebilmesine rağmen, organik form olan selenometiyonin aktif aminoasit transfer metabolizması sayesinde absorbe olabilmektedir. Sodyum selenit içindeki Se oral olarak alındığında ratlarda %95 ile %100 oranında gastrointestinal sistemde duodenumda en yüksek oranda emilir. Duodenumdan sonra jejunum ve iliumda da az miktarlarda emilim olur, midede pek emilim sağlanamaz (Whanger ve ark. 1976). Absorbe olan selenyum önce plazmaya geçer ve plazmadan gerekli dokulara transfer edilir. Bu selenyum en yüksek miktarda karaciğer, böbrekler ve kas dokusunda depolanır (Thomson ve Stewart 1973). Selenyumun vücuttan atılımı en fazla idrarla, daha sonra feçes ve hava yoluyla solunuma verilmesi ile olur. Selenyum vücuttaki metbolik yolları Şekil 2-9'da anlatılmıştır (Bansal ve Kaushal 2014).



Şekil 2-9: Selenyumun Metabolik Yolları (Bansal ve Kaushal 2014).

Selenyum yetersiz diyetle beslenen sıçanlarda büyüme ve gelişme geriliği, saç dökülmesi, karaciğer nekrozu, testiküler atrofi, aspermatogenezis, multiple skleroz, gece körlüğü, defektif immun cevap, malarya ve çocuklarda ani ölüm sendromu (sudden infant death) ve üreme sorunları gözlenir (McCoy ve Weswig, 1969; Hurt ve ark. 1971).

Karaciğer nekrozu, selenyum içeren bir enzim olan glutatyon peroksidazın eksikliği nedeniyle gelişen lipid peroksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca pankreas, karaciğer ve böbrek dejenerasyonu, kalp ve kas dokusu hasarlanmaları görülebildiği rapor edilmiştir (Hafeman ve Hoekstra 1977).

Selenyum hem mutajenik hem antimutajenik etki gösterebilir. Biyolojik sistemlerde iz miktarda bulunan selenyum bir radikal oksijen toplayıcı gibi davranır, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda olduğunda ise, bazı sistemlerde toksik etki gösterir. Özellikle in vitro memeli hücrelerinde mutasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir. Se eksikliği sebebiyle görülen Keshan hastalığı (endemik kardiyomiyopati) Çin'de sık görülen bir kalp kası hastalığıdır. Yine Se eksikliği sonucu genellikle 5-13 yaş grubu çocuklarda Kashin-Beck hastalığı denen bir hastalık ortaya çıkmaktadır (Levander ve Beck 1997). Se eksikliğinde tırnaklarda beyazlaşma, kas ağrıları, kas zayıflığı, deri ve saçlarda renk kaybı (ağarma) görülür (Aydın 1997). Se ayrıca toksik ağır metallerin etkisini yok eder. Kadmiyum ve cıvanın toksik etkisini önlediği saptanmıştır (Rayman 2000). Selenyum da fazla miktarda alındığında toksik etki gösterebilir. Eser miktarda biyolojik sistemde antimutagenik ve oksijen radikal sisteme karşı koruyucudur fakat yüksek konsantrasyonda mutasyona sebep olur. (Kramer ve Ames 1988).

Selenyum endüstride sodyum selenat ve sodyum selenit formlarında kullanılabilir. Bunlardan sodyum selenit molekül ağırlığı 172,95 olan, Na_2SeO_3 formülü ile gösterilen, suda çözülebilir özellikte bir kimyasaldır (85 g/100g su 20 °C' de) (Mackison ve ark. 1981). Sodyum hidroksit ve selenius asidinin sulu çözeltisinin 60° - 100° C'de sodyum klorür ve selenyum oksit karışımı ile kaynatılması ve buharlaştırılması işlemi sonucu elde edilmektedir (Merck Index 1983). Sodyum selenit içindeki Se atomu +4 oksidasyon değerliklidir. Selenyum alkali solüsyon içinde yavaşça +6 değerlikli hale oksitlenir. Selenat iyonlarına hidroklorik asit ya da Na-klorür eklenmesi sonucu selenat iyonlarının redüklenmesi ile selenit oluşur (Kirk-Othmer 1982). Sodyum selenit, kümes ve çiftlik hayvanlarının beslenmesinde büyümeyi destekleyici olarak kullanılan bir maddedir.

Selenyumun dimetil selenitten selenide metilasyon ya da oksidasyon ile metabolize edilmesi rat karaciğer ve böbrek dokusunda deneysel olarak gösterilmiştir. Glutatyon varlığını gerektiren glutatyon-glutaredoksin ve tiyoredoksin sistem ve

NADPH tarafından uyarılan reaksiyon, aşağıdaki adımları içerir: (Ganther 1971a;1979b).

- 1) Selenotrisülfid türevi oluşturmak için selenit ve glutatyon arasında enzimatik olmayan bir reaksiyon gerçekleşir;
- 2) Selenotrisülfid yüksek glutatyon varlığında selenopersülfüre indirgenir veya NADPH ve glutatyon redüktaz vasıtasıyla indirgenir;
- 3) Kimyasal olarak kararsız selenopersülfid elemental selenyuma ayrışır ya da selenopersülfid glutatyon redüktaz sistemi ile hidrojen selenide indirgenir;
- 4) Hidrojen selenit, metil transferaz enzimi ile metillenerek dimetil selenit oluşturur.

Maya ve bitkiler Sec'i içermez ve selenoprotein yapıları yoktur (Heras ve ark. 2011). Ancak yapılan bir çalışma, kızılıcak bitkisinin mitokondriyal genomunun analizinde iki kopya selenosistein ekleme dizisi (SECIS) ve tRNA-Sec (Fajardo ve ark.2014). varlığını ortaya koymuştur. Bitkiler, selenat veya selenit formunda topraktan Se emer ve SeMet 'i sentezleyebilirler. Bu da doğal yem katkı maddelerinde Se'un esas olarak SeMet formunda olduğunu gösterir (Rayman 2004; Combs 2001) Omurgalılar Se'u SeMet ve diğer Se-amino asitler şeklinde ya da Se' un metillenmiş formları olarak besinlerden alırlar. Çiftlik hayvanları Se'u inorganik olarak yemleriyle sodyum selenit ya da selenat olarak ya da organik olarak mayalardan alırlar. Metabolize edilmeleri ise biraz farklıdır. Örneğin, sodyum selenit bağırsakta pasif olarak emilirken ileumda daha etkin bir şekilde absorbe edilir fakat SeMet aktif transport mekanizmaları ile absorbe edilir; enterosit hücre membranından geçerek bütün ince bağırsak membranından emilir (Pesti and Combs 1976; Wolfram 1999) Se bileşiklerinin hücrelere emiliminin anyon taşıyıcıları ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Se'nin diyetten alındığı formdan bağımsız olarak, selenoproteinlere katılacak şekilde metabolize edilmesi gerekir. (Würmli ve ark.1989; Huang ve ark. 1994; Vendeland ve ark. 1994)

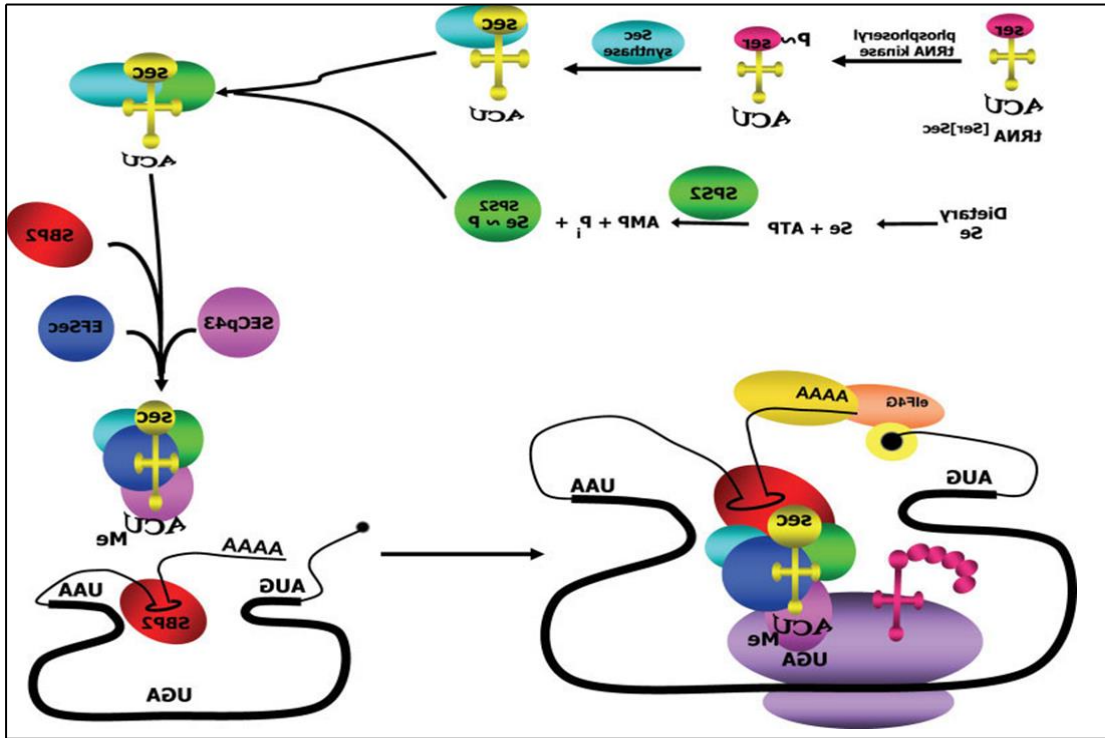
Selenyum TH metabolizmasının kontrolünde rol oynar. Bu kontrolü selenoproteinler adı verilen selenosistein türevlerinin (Sec) yapısına kofaktör olarak bağlanarak yapar. Tiroid bezi vücutta en yüksek miktarda selenoprotein içeren dokudur.

2.10. Selenoproteinler:

2.10.1. Selenoprotein Biyosentezi:

Selenoproteinler birçok metabolik döngüde anahtar enzimlerin yapısında bulunurlar. Günümüzde insanda 25 tane farklı selenoprotein kodlama geni tanımlanmıştır fakat henüz yarısının işlevi tam olarak açıklanamamıştır (Schomburg ve ark. 2004; Kryukov ve ark. 2003).

Selenoproteinlerin; Sec UGA kodonunun nukleusta mRNA'ya şifrelenmesi ve tRNA'nın serin atomu ile şarj edilerek tRNA[Ser]Sec molekülünü oluşturması ile başlayan ve birçok mekanizma ile devam eden biyosentez süreci vardır. Normalde mitokondride UGA triptofan molekülünü kodlar. Nükleer genomda ise, UGA seleneosisteini kodlar. Bununla beraber genetik kodlamada bilindiği gibi translasyon mekanizmasının sonlandırma kodonu UGA, UAA ve UAG kodonlarıdır. Fakat, UGA'nın seleneosistein için kullandığı proteinlerin mRNA'sı farklıdır. mRNA'da SECIS (Seleno Cysteine Insertion Sequence) elementi içerdiği formunda ribozom UGA'yı bitim kodonu olarak algılamaz. Bunun yerine seleneosisteinil-tRNA'daki seleneosisteini proteinin yapısına dahil eder.



Şekil 2-10: Memeli hücrelerinde Sec1 biyosentez mekanizması (Squires ve Berry 2008).

Sec biyosentezi serin atomunun seril-tRNA sentetaz enzimi ile Sec-tRNA[ser]sec 'dan Seril-tRNA[ser]sec. 'e dönüşümü ile başlar. Fosforil- tRNA kinaz bu kompleksi fosforile eder. Fosfat daha sonra selenyum donörü selenid ile yer değiştirir. Selenosisteil-tRNA[Ser]Sec molekülünü oluşturulmak üzere polipeptid zincirine devredilir. Sec biyosentezi Şekil 2-10'da anlatılmaktadır (Squires ve Berry 2008).

Selenat indirgenme mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da selenidin diyetle alınan selenometiyoninden liyaz aktivitesi ile üretildiği ve Sec biyosentezi için önemli bir kaynak olduğu bilinmektedir. Selenid selenofosfat sentetaz enzimi ile monoselenofosfata dönüşülür. Monoselenofosfat selenyumun aktif donörüdür ve selenyumun seril-tRNA_{Sec}'den Sec-tRNA_{Sec} 'ya transferinden sorumludur (Hoffmann ve Berry 2005).

Selenoprotein sentezi birçok özel yapısal protein ve elangasyon faktörlerini içerir. Memeli hücrelerinde bulunan faktörler şunlardır:

- ✚ RNA'ya bağlanmada SECIS element,
- ✚ Transkripsiyon aşamasında Sec-özel elongasyon faktör,
- ✚ Sec-tRNA_{Sec},
- ✚ SBP2 (SECIS-bağlayıcı protein 2),
- ✚ Ribozomal protein L30,
- ✚ 43-kDa RNA-bağlayıcı protein,
- ✚ Çözünebilir karaciğer antijen proteini,
- ✚ Selenofosfat sentetaz 1 (SPS1),
- ✚ Selenofosfat sentetaz 2 (SPS2) (Kim ve Stadtman 1995; Low ve ark. 1995).

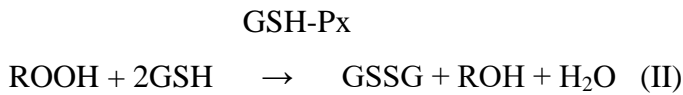
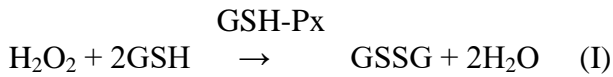
Bunlardan SPS2 bir selenoprotein türevidir ve kendi başına kendi transkripsiyonunu regüle edebildiği ve diğer selenoproteinlerin üretimini de yapabildiği görülmüştür (Guimaraes ve ark. 1996) SPS1' in ise kendi başına sentez yeteneği olmadığı fakat Sec geri dönüşümünde selenyumun geri kazanılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Tamura ve ark. 2004).

2.10.2. Selenoproteinlerin Yapısı ve Selenoprotein Çeşitleri:

Günümüzde 50'den fazla selenoprotein çeşidi tanımlanmıştır (Labunskyy ve ark. 2014). Selenoproteinler yapısal olarak iki grupta sınıflandırılabilirler. Sınıflandırma Sec atomunun lokalizasyonuna göre yapılır. Bir tanesi proteinin C-terminal ucunda lokalize olan formudur ve kapalı form olarak da adlandırılır. Bunlar TrxRS'lar, selenoprotein S,R,O,I ve K'dır. Diğer grupta ise Sec N-terminal ucunda konumlanmıştır. Bu grupta ise GPxs, DIOs, selenoprotein H, M, N, T,U,W, SPS2, Sep1'dir. Bu farklı motifler ve yapısal gövde, onların farklı redoks reaksiyon zincirlerinde yer aldığını göstermektedir. Plazmada selenoproteinlerde bulunan total selenyum içeriği 8 µg/dL olarak ölçülmüştür. (Novoselov ve ark. 2007; Ferguson ve ark. 2006).

2.10.2.1. Glutatyon peroksidazlar:

En önemli selenoprotein ailelerinden biridir. Se içerdiği keşfedilen ilk memeli proteindir. GPx'lar hidrojen peroksidazı ve organik hidroperoksidazların indirgenme reaksiyonlarını katalizleyerek, peroksitlerin bozunmasını ve suya dönüşümünü sağlarlar (Lubos ve ark. 2011). Bu sayede hücreleri oksidatif hasarlardan korumuş olurlar ve hücrel redoks homeostazisinin sürdürülmesini sağlarlar. Bütün GPx izoformları yüksek derece korunan selenosistein, triptofan ve glutamin dizileri vasıtasıyla temelde aynı katalitik mekanizmayı göstermektedirler (Aumann ve ark. 1997; Brigelius-Flohe 1999).



GPx mekanizması hala bütünüyle anlaşılamamıştır. Öncelikli substrat olarak glutatyon olmasına rağmen plazmada oldukça düşük konsantrasyonda bulunur. Hücrel oksidatif stres düzeyi arttığında oksitlenmiş glutatyon olarak plazma kompartımanına salınır. Glutatyon reduktaz ve GPx ile kombinasyon yaparak redoks dengesini düzenler.

İndirgenmiş glutatyonu hücre içine geri gönderir ya da GPx substratı olarak kullanılmasını sağlar (Arthur 2000; Negro ve ark. 2008).

GPx'lar tetramerik selenoprotein yapısındadır. Her bir GPx farklı bir selenoproteindir. Bunlar Selenoglutasyon Peroksidaz Ailesi olarak tanımlanırlar. Memelilerde 8 tane izoformu olduğu bulunmuştur. Bunlardan 5 tanesi (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx6) aktif bölgesinde Sec rezidüsü içerir. Diğer üç tanesi de (GPx5, GPx7, GPx8) aktif bölgesinde Sec yerine Cis içerir (Kryukov ve ark. 2007). Bunlardan GPx1 hücre sitoplazmasında bol miktarda bulunur ve oksidatif hasarı önlemede görev yapar. H₂O₂' yi indirgeyerek aktivitesini azaltır. H₂O₂ organizmada hücre çoğalması apoptozis, strese karşı cevap oluşumu, mitokondriyal fonksiyonlarla ilgili birçok mekanizma ve döngüde önemli bir sinyal molekülüdür (D'Autreaux ve ark. 2007; Lubos ve ark. 2011). H₂O₂ yükselmesi hücre sel sinyalizasyonu bozar ve gereğinden fazla GPx1 üretimi indirgeyici strese sebep olabilir. GPx1 önemli bir selenyum deposudur.

Bilinen GPx'ların organizmadaki lokalizasyonu ve fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir: (Stawicki ve ark. 2007) .

1. **Glutasyon peroksidaz 1 (GPx1)** Sitozolde, karaciğer, eritrosit yapısında bulunur. H₂O₂ 'nin GSH' a bağlı detoksifikasyonunda ve viral enfeksiyonlarda kritik role sahiptir.
2. **Glutasyon peroksidaz 2 (GPx2)** karaciğer ve gastrointestinal sistemde bulunur. Kullanılan organik hidroperoksitlere karşı savunmada ilk düzeydedir. Apoptozis ve hücre çoğalmasıyla ilgilidir.
3. **Glutasyon peroksidaz 3 (GPx3)** Plazma, bağırsak epitel, anne sütü, adrenal bez, akciğer lavaj sıvısı içeriğinde, renal proximal tübüllerin yapısında bulunduğu tespit edilmiştir. Ekspresyonunun hipoksi ile indüklendiği ve oksidatif stres mekanizmasında ve tümöral yapılarda düzenleyici olarak görev aldığı düşünülmektedir. Böbrekler tarafından sentezlenir ve plazmaya salgılanır.
4. **Glutasyon peroksidaz 4 (GPx4, PHGPx)** Sitozolik, nükleer ve mitokondrial izoformları mevcuttur. Testisler, akciğer, kalp ve beyin dokusunda ekspresyonu yapılır. Sperm orta-parçanın yapısal komponentidir. Biyomembranları koruyan antioksidanlarla ilgili olduğu, fosfolipidleri oksidasyon ortamından koruduğu söylenmektedir. Redoks sinyal mekanizmasında ve apoptozis, inhibisyon, lipooksigenaz gibi düzenleyici mekanizmalarla ilgilidir. Sperm hücre kapsülü

mitokondrisinde yapısal role sahiptir ve fertilitede çok önemlidir. Erken embriyonik evrede GPx4 eksikliği öldürücü olabilir.

5. **Glutasyon peroksidaz 5 (GPx5)** epididimide bulunur. GPx izoformları içeren selenosisteinler için yedekleyici olarak işlev görür. Membrana bağlı olarak ya da salgılanmış olarak temin edilir.
6. **Glutasyon peroksidaz 6 (GPx6)** Bowman kapsülü, olfaktör epitel, embriyonik dokularda bulunur. Koku almada etkili enzim mekanizmasında rol oynar.
7. **Glutasyon peroksidaz 7 (GPx7)** meme dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Göğüs kanserlerinde oksidatif strese karşı savunmada görevlidir.
8. **Glutasyon peroksidaz 8 (GPx8)** GPx8 geni tarafından kodlanmış insanlarda bulunan bir enzimdir. Endoplazmik retikulumda bulunur.

2.10.2.2. Tiyoredoksin redüktazlar:

Tiyoredoksini (Trx) indirgemekle görevlidirler. Tiyoredoksin redüktazlar (TrxR) hücrel proteini regüle eder, tiol redoks düzeyini denetlerler, Trxlerin oksidasyonunu azaltırlar. Selenoproteinlerden bazı tipleri örn; SelR ve SelP, Trx' ı elektron donörü olarak kullanır ve okside olmuş proteinlerin ve lipitlerin detoksifikasyonunda redoks çiftleri formunu oluşturur.

Glutasyon peroksidazlar ve tiyoredoksin redüktazlar antioksidan metabolizmada rol oynarlar. Tirositlerin ürettiği hidrojen peroksitten tiroid bezini korudukları belirtilmektedir. Bu enzimlerin her biri genomun farklı yerlerinde lokalizedir ve glutasyon varlığında hidroperoksitleri katabolize ederler. Herbirinin farklı bir substrata afinitesi vardır. Memelilerde üç çeşit TrxR selenoenzimi bulunmuştur:

1. **Tiyoredoksin redüktaz 1 (TR1, Txnrd1)** Sitozolde bulunur. Sitozolik tiyoredoksinlerin okside formunu indirger. N-terminal ucunda en az 6 farklı izoformu vardır (Tamura ve Stadtman 1996),
2. **Tiyoredoksin/glutasyon redüktaz (TGR, TR2, Txnrd3)** Sitozolde bulunur. Tiyoredoksin ve glutaredoksin için spesifik sistemlerde çeşitli reaksiyonları katalizler. Spermatidlerde eksprese edilir (Lee ve ark. 1999),

3. **Tiyoredoksin redüktaz 3 (Txnrd2, TR3)** Mitokondride bulunur. Mitokondriyal tiyoredoksinin ve glutaredoksin 2'nin okside formlarını indirger (Sun ve ark. 2001).

Tiyoredoksin reduktazların fizyolojik bir substratı olan tiyoredoksinler, hücre büyümesini artırır ve apoptozisi inhibe ederler. Diğer tiol redoks sistemi olan glutatyon reduktaz/glutatyon sistemi gibi TrxR/Trx sistemide reaktif oksijen türleri ve elektrofilik türlerden dolayı oluşan hasarlardan hücrenel makromolekülleri korurlar (Mustacich ve Powis 2000). Ayrıca yapılan çalışmalarda kültür hücrelerinde ortama Se eklendiğinde TrxR aktivitesinin arttığı ve buna bağlı olarak hücrelerin büyüme hızı üzerinde belirgin bir artış olabildiği gösterilmiştir (Gallegos ve ark. 1997).

Tiyoredoksin reduktazlar, tiroisitlerde H_2O_2 'nin zararlı etkilerine karşı koruyucu olabilir. Bu selenoenzim ayrıca bir büyüme faktörünü ve hücredeki biyolojik etkileri ya doğrudan ya da tiyoredoksin ile etkileyebilir. Artmış H_2O_2 üretimi ile ilgili olarak sinyal yolları tiroisitlerde tiyoredoksin reduktazın sentezini sitümüle edebilir. Aynı zamanda potansiyele sahip antioksidan rolü tiyoredoksin reduktaz ve tiyoredoksine IDI faaliyeti için indirgeyici eşdeğerlik sağlayabilir (Howie ve ark. 1998). Tiol redüksiyon sistemi, tiyoredoksin ve glutatyon-glutaredoksin sistemleri okside SBP2 için çok iyi bir elektron vericisidir. Şiddetli oksidatif stres SBP2'nin nüklear akümülyasyonunu uyarır ve Sec'in içine birleşmesini bloke eder (Papp ve ark. 2007). Yüksek ihtimalle bu durum selenoprotein sentezinde SBP22'i kontrol ederek redoks durumunu ve trafiğinden hücreleri korur (Papp ve ark. 2006).

2.10.2.3. İyodotironin deiyodinazlar:

İyodotironin deiyodinazlar üç türdür. **Tip I ve Tip II iyodotironin deiyodinazlar** tiroid hormon metabolizmasında görevlidirler. T4'ün T3'e dönüşümünü aktive ederler **Tip III iyodotironin deiyodinaz** ise T3'ü inaktive eder. Bu selenoenzimlerin ekspresyonu embriyonik gelişim ve metabolik regülyasyon ile kontrol edilir. T4, tiroksin hormonu bir ön moleküldür ve tip 1 ya da tip 2 selenodeiyodinaz enzimleri ile aktive edilerek 3,5,3' triiyodotironin (T3) hormonuna dönüştürülür (Larsen ve Zavacki 2012). T3 sirkülyasyonunda üretilen deiyodinasyon enzimlerinden tip1

iyodotironin 5'-deiyodinaz (DIO1), en çok karaciğer, böbrek, tiroid yapısında ekspresyonu yapılır (Bianco ve ark. 2002). DIO2'nin tiroid, beyin, kahverengi yağ dokusu, retina, iskelet-kas sisteminde, DIO3'ün ise çoğunlukla hamilelik esnasında uterus, plasenta, embriyonik karaciğerden, embriyonik beyin dokusu ve deri yüzeyinden ekspresyonu yapıldığı belirlenmiştir (Larsen ve Zavacki 2012). Aminoasit dizilimlerindeki ufak farklar dışında bütün DIOs'lar yapısal olarak birbirine benzerler ve önemli integral membran proteinlerindedir. Aktif bölgesinde Sec bulunur. DIO1 ve DIO3 plazma membranında lokalizedir, DIO2 ise ER membranında bulunur (Baqui ve ark. 2000; Baqui ve ark. 2003). Burada Sec molekülü DIO'nun katalitik aktivitesini sürdürmesi için zorunlu bir moleküldür ve selenyum direk olarak DIOs'ların regülasyonunu düzenlemekte esas elementtir (Bates ve ark. 2000; Köhrle 2005). Se eksikliğinde DIOs düzeyleri artar. Özellikle tiroid bezinde DIO1 düzeyi artar.

2.10.2.4. Selenoprotein P

Plazmadaki selenyumun %50'sini oluşturur ve taşıyıcı protein olarak bilinir. (Burk ve Hill 2005). Vasküler endotelial hücreler ile bağlantılıdır. Peroksinitratlar tarafından zarar görmüş endotelial hücrelerin antioksidanı olduğu düşünülmektedir. Selenyumun dokulara transferinde ve depolanmasında görevlidir. En yüksek oranda karaciğerde üretilir ve plazmaya salgılanır. Birçok dokuda sentezlendiği tespit edilmiştir. Yarılanma ömrü oldukça hızlıdır. Sıçan plazmasında 3-4 saattir. Diğer selenoproteinlerden farklı olarak SelP her bir protein yapısında ortak Sec rezidüleri içerir. Örneğin insandaki 10 Sec rezidüsü ile zebra balığındaki 17 Sec rezidüsü homologdur (Burk and Hill 2005; Kryukov ve ark. 2003). Tamamen Se doygunluğuna erişilmiş durumda insanda Selenoprotein P düzeyi, 6–7 µg/dL, GPx-3 1–2 µg/dL olarak ölçülmüştür (Burk ve ark. 2003). SelP ağır metal şelatörü olarak da görev yapar (Sasakura ve Suzuki 1998). Büyük ihtimalle toksik olmayan Se-metal kompleksleri nörotoksitesiteyi engellemektedir (Whanger 2001). SelP hücreleri peroksinitrit aracılı oksidasyon ve nitrazyona karşı korur (Arteel ve ark. 1998). In vitro ortamda direkt olarak fosfolipid hidroperoksitleri indirger ve bir antioksidan olarak görev yapar (Takebe ve ark. 2002). Endotelial hücreleri (Atkinson ve ark. 2001) ve astrositleri

(Steinbrenner ve ark. 2006) oksidatif hasardan korur ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu inhibe eder (Traulsen ve ark. 2004).

Bunların dışında diğer bazı önemli selenoproteinler ve fonksiyonları Tablo 2-1'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Selenoproteinlerin yerleşim yerleri ve fonksiyonları (Kasaikina 2012).

Selenoprotein H (SelH) Nukleusta bulunur. Trx-benzeri protein yapısındadır. Hücreleri H ₂ O ₂ ' den korur. Mitokondriyal biyogenezi arttırır.
Selenoprotein I (SelI) Membranda bulunur. Fonksiyonu bilinmiyor.
Selenoprotein K (SelK) Endoplazmik retikulum (ER) membranında bulunur. Ca ²⁺ hücre içine akışını kontrol eder. İmmün hücre fonksiyonlarını etkiler.
Selenoprotein M (SelM) ER'da bulunur. Oksidatif stresten nöronları korur.
Selenoprotein N (SelN, SEPN1, SelN1) ER membranında, iskelet kaslarında, kalp akciğer ve plasentada eksprese edilmiştir. İntraselüler Ca ²⁺ salgılatıcı kanallarının redoks durumunu kontrol eder. Rryanodine reseptor (RyR), ve bunun için Ca ²⁺ homeostasisini etkiler. Konjenital miyopatiye neden olan SelN geninde mutasyonları önler.
Selenoprotein O (SelO) Mitokondride bulunur. Fonksiyonu bilinmiyor.
Selenoprotein R (SelR, MsrB1, Selx1) Sitozolde bulunur. Metiyoninde methionine-R-sulfoksit residülerini azaltır.
Selenoprotein S (SelS, SEPS1, VIMP, SELENOS) ER membranında bulunur. Proinflamatuvar sitokinleri düzenleyici ve glukoz metabolizmasında görevlidir.
SPS2 Sitozolde bulunur. Selenofosfat sentezinde görevlidir.
Selenoprotein T (SelT) ER ve golgide bulunur. Redoks regülasyonu ve hücre adhezyonunda önemli rol oynar.
Selenoprotein V (SelV) Sitozolde bulunur. Fonksiyonu tam bilinmiyor. Spermatidlerde eksprese edilir.
Selenoprotein W (SelW) Sitozolde bulunur. İskelet kası ve diğer dokularda eksprese edilir.
15 kDa selenoprotein (Sep15) ER'da bulunur. UDP-glukoz:glikoprotein ile glikozil transferaz ile ilişki halindedir.

2.11. Selenyum ve Tiroid Metabolizması

Selenyum tiroid metabolizmasının kontrolünde önemli bir etkinliğe sahiptir. Bu kontrolü selenoproteinler adı verilen selenosistein türevlerinin (Sec) yapısına kofaktör olarak bağlanarak yapar. Tiroid bezi vücutta en yüksek miktarda selenoprotein içeren dokudur. Selenoprotein sentezinin regülasyonu, günlük selenyum alımına bağlı olarak mRNA stabilitesine göre düzenlenir. Düşük Se diyetle beslenenlerde GPx1 düzeyinin düştüğü görülmüştür. Bu durum mRNA miktarındaki eksiklik ve dolayısıyla protein sentezi miktarındaki düşüş arasında bir korelasyon olması ile açıklanabilir. Selenyum takviyesi selenosistein yapısına dahil olarak Sec-tRNA düzeyinin ve sonuçta selenoprotein sentezinin artmasına sebep olur (Driscoll ve Copeland 2003).

Plazmada selenyum düzeyinin az olduğu durumlarda T3/T4 oranında azalma, TSH miktarında artış görülmüştür. Selenyum eksikliği olan sıçan ve sığırlarda plazma T3 miktarının azalmış, T4 konsantrasyonunun ise artmış olduğu tespit edilmiş ve selenyumun tiroid hormon metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu değişiklikler, T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan karaciğer ve böbrekteki tip I iyodotironin deiyodinaz (IDI) enziminin aktivitesindeki düşüş ile bağlantılı bulunmuştur. Bu gözlemler IDI'nın bir selenoenzim olduğu fikrini doğurmuştur. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalar ile bu durum kanıtlanmıştır (Arthur ve ark. 1999; Beckett ve Arthur 1994 ; Larsen ve Berry 1995).

Selenyum ve iyot, tiroid hormonlarının normal fonksiyonu için gereklidir. Tiroid hormonlarının sentezinde tiroglobulin üzerinde tirozil kalıntıları iyodinasyona uğrar ve tiroid folikül lümeninde depolanır. Bu reaksiyon, tiroid peroksidaz (TPx) ile katalize edilir ve reaksiyon sonucu tirositler için oldukça zarar verici olan hidrojen peroksit (H_2O_2), yüksek miktarda üretilir. H_2O_2 üretimi tiroid hormon sentezi sırasında sınırlayıcı bir etken olarak etkinlik gösterir. Bu TSH aktivitesi ile ikincil taşıyıcı sistemler kullanılarak kontrol edilir. Tiroglobulin ve H_2O_2 iyodinasyonu tirositlerin apikal membranı üzerinde gerçekleşir. Burada bir yandan H_2O_2 iyodinasyon reaksiyonu için kullanılır, diğer yandan da hücre içi GPx, TrxR ve katalaz enzimleri ile H_2O_2 'in tirositlere diffüze olmasını indirmek için organize olurlar. Selenyum burada deiyodinazlar vasıtasıyla T3 üretimini düzenler. Tirositlerdeki selenoprotein

ekspresyonundaki değişiklikler de TSH hormonu tarafından stimule edilir (Ruseva ve ark 2013). Bu değişiklikler şunlardır:

- ❖ Kalsiyum fosfoinositol sinyal yolu aktivasyonu
- ❖ H₂O₂ üretiminin stimülasyonu
- ❖ GPx1 ve TrxR1 ekspresyonunun stimülasyonu
- ❖ GPx3 sekresyonunun inhibisyonu
- ❖ Burada sadece GPx4' ün ekspresyonunun TSH'dan etkilenmediği görülmüştür.



eder ve GP_x1 ve TR1 ekspresyonu başlar. GP_x3 salgılanması engellenir. Bu değişiklikler hücrelerdeki antioksidan koruma sisteminin çalışmasını artırır. Tirositleri, hidrojen peroksidin zararlı etkisinden yani peroksidatif hasardan korumaya çalışır. cAMP sinyal yolu ise D1 (ve insanda D2) ekspresyonunu stümüle eder ve öncü hormon tiroksinin (T4) metabolik aktif hali triiyodotironinin (T3)'e deiyodinasyonunu sağlar (Beckett ve Arthur 2005).

Tirositler sürekli olarak H₂O₂ ve lipid hidroperoksidlerin potansiyel toksik konsantrasyonlarına maruz kalmaktadırlar. H₂O₂ sitotoksik etkileri tiroid hücreleri üzerinde kaspaz-3 bağımlı apoptozisi uyarır ve nekroz gelişir. Selenyum eksikliği H₂O₂'nin sitotoksik etkisini artırır (Demelash ve ark. 2004). Se alımı yeterli düzeyde olduğunda hücre içi GP_x ve TR_x sistemleri tirositleri peroksidlerin zararlı etkilerinden korur. Yine iyot eksikliği veya hipertiroidizmde TSH reseptörü sinyallerinin aşırı uyarılması ile H₂O₂ üretiminde artış meydana gelirken, kalsiyum-fosfoinositol sinyal yolu aktivasyonu GP_x1 ve TR1 üretimini stümüle eder ve böylece antioksidan koruma sistemi regüle edilmiş olur (Howie ve ark. 1998).

2.12. Sitokinler

Sitokinler, moleküler ağırlıkları 8-40.000 Dalton arasında değişen glikoprotein yapıdaki küçük yapısal olmayan proteinlerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere **lenfokin**, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise **monokin**, kemotaktik aktiviteye sahip olanlara **kemokin** denir (Dinarello 1999). İmmün modulatör kapasiteye sahiptirler. Hücresel göç ve hücre farklılaşmasını kontrol ederler. Sitokinler en yüksek miktarda T hücreleri (Th cells) ve makrofajlardan olmak üzere, bütün nükleer hücreler tarafından üretilip salgılanırlar (Watkins ve Maier 1999). Özellikle yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarını düzenlerler. İmmün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Sitokinler hücreler arası ilişkileri sistemik veya lokal olarak düzenleyebilirler. Bazıları klasik hormon gibi davranarak belirli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücresel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerin transmembran reseptörlerine bağlanırlar. Etki yolları üç şekilde olmaktadır:

1. **Otokrin etki** bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi;
2. **Parakrin etki** belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi
3. **Endokrin etki** dolaşıma salınan sitokinlerin uzaktaki hücrelere etkisi (Zhang ve An 2007).

Bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadırlar. Büyüme faktörleri hücre bölünmesi üzerinde pozitif etki gösterirken, bazı sitokinlerin hücre bölünmesini engelleyici etkileri bilinmektedir. Belli bir hücrenin yüzeyinde mevcut olan reseptörler, bu hücrenin hangi faktörlere cevap vereceğini belirlerler. Sitokinler, salınımlarını sınırlayarak kontrol altında tutabilen kısa süreli etki gösteren yapılardır. Öncül moleküller olarak depolanmazlar ve ihtiyaç halinde gen transkripsiyonunun uyarılması ile sentezleri başlar. Sentezlenen sitokinler hızlıca salınırlar ve değişik hücre tiplerine etki ederler. Sitokinler genellikle birbirlerinin fonksiyonlarını etkilerler. Birbirini **antagonize** edebilirler ya da **additif etkili** ve ya **sinerjik etki** gösterebilirler (Zlotnik ve ark. 2000).

Sitokinlerin tanımlanması fonksiyonel benzerliklerine ve etki mekanizmalarına göre yapılmaktadır. Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır:

İnterferon içerenler (α , β ve γ), TNF (TNF- α ve TNF- β), koloni sitümülant faktörleri (granülosit koloni uyarıcı faktör [G-CSF] ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör [GM-CSF]), büyüme hormonları (TGF- β ve PDGF). Doğal bağışıklık mediatörleri lökositler ve makrofajlar tarafından üretilirler. Başlıcaları IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18 (CXCL8), G-CSF ve GM-CSF 'dir (Gabay ve Kushner 1999). Endotelial hücreler ve dokulardaki lökositler tarafından aktive edilirler. Kazanılmış immunitede ise CD4⁺ T hücreleri tarafından aktive edilir ve üretilirler. Bir diğer grup kemokinler, düşük moleküler ağırlıklı sitokinlerden olup transmembran proteinleri ile beraber etkileşerek **rhodopsin-G-protein çifti reseptörleri** ile kombinasyon yapar ve lökosit göçünü düzenlerler (Zlotnik ve ark. 2000).

Sitokinlerin farklılaşması Th1 ve Th2 hücreleri tarafından olur. Ayrıca etki mekanizmalarına göre pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak sınıflandırılırlar. Pro-inflamatuvar sitokinler aktive makrofajlar tarafından üretilirler ve inflamasyon reaksiyonlarına üst düzeyde müdahale ederler. Bunlar IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ' dır. IFN- γ

ve TNF- α , Th1 hücreleri tarafından farklılaşır. Th1 hücreleri, hücre içi patogenlere karşı makrofajları aktive eder ve immun cevap oluşumunu başlatır. Anti-inflamatuvar sitokinler ise immün düzenleyici molekül serisidir ve pro-inflamatuvar sitokinlerin cevabını kontrol ederler. Anti-inflamatuvar sitokinler IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13 interferon-alfa, IL-6 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ; koşullara göre pro ya da anti-inflamatuvar sitokinler gibi işlev görürler. IL-1, TNF- α ve IL-18'in özel reseptörleri pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe edebilirler (Zhang ve An. 2007). Th2 hücrelerince ise IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17, IL-23 'ün farklılaşmaları gerçekleşir (Mosmann ve ark. 1986).

2.12.1. Tümör Nekrozis Faktör–Alfa (TNF- α)

TNF- α doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış immunitede kritik rol oynayan önemli pro-inflamatuvar sitokinlerdendir. Farklı tip hücreler tarafından üretilir. Bunlar makrofajlar, monositler, T hücreleri, düz kas hücreleri, B hücreleri, adipositler ve fibroblastlardır. Bunlar arasında IL-1, IL-6, IL-8 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sayılabilir (Butler ve ark.1995).

TNF- α tip I [tümör nekroz faktör reseptör tip I (TNF-RI); p55] ve tip II (TNF-RII; p75), olmak üzere iki alt birim ile biyolojik fonksiyonlarını gösterir (Aggarwal 2003). İnsanda TNF- α geni kromozom 6' nın kısa kolunda konumlanmıştır ve 1.7 kb TNF- α mRNA 'sı 26 kDa molekül ağırlığında transmembran proteini olup 233 aminoasit içeren bir protein kompleksidir. C-terminal ucundan proteolitik kırılmalar ile 157 a.a.'lik aktif (olgun) TNF- α üretilmiş olur (Grell ve Scheurich 2001). TNF- α kaşeksi denen metabolik bir hastalığa yol açtığı için aynı zamanda kaşektin olarak da adlandırılır (Hotamisligil ve ark. 1993). TNF patojenlere karşı biyolojik savunma mekanizmasında rol alır. Dolaşımdaki yarı ömrü 14-18 dakikadır. Hücresel düzeyde hücresel yaşamı sürdürme, proliferasyon, diferansiyasyon, farklı koşullar nedeniyle oluşan apoptotik ve nekrotik hücresel ölümlerde oldukça etkili özelliklere sahiptir (Goeddel ve ark.1986; Fiers 1991).

TNF- α 'nın, TNF süper ailesinin (TNFSF) 18 tane, TNF reseptör form (TNFR) süper ailesinin (TNFRSF) ise 28 tane üyesi vardır. Bunlar çeşitli hücre ve dokulara uyan ligand ve reseptörleri içerir. Sinyal reseptörleri, sahte reseptörler ve bağımsız reseptörler olarak sınıflandırılırlar (Wu ve Hymowitz 2009).

TNFR1 ve TNFR2 iki yüzey reseptörü önemli sinyal yollarında görevlidir ve apoptotik aktiviteyi düzenler, inflamasyonda NF-kB aktivasyonunu, stres aktive edici protein kinazların (SAPKs) aktivasyonunu düzenler. TNF bağlayıcı protein (TNF-BP), transmembran TNF reseptörünün çözünebilir formudur ve TNF'nin inhibitörüdür. TNF reseptörleri nöron ve glialarda da bulunur. TNF- α inflamatuvar ve nöropatik hiperalgesiya (ağrıya aşırı duyarlılık) durumlarında önemli role sahiptir (Boka ve ark. 1994). TNF patojenleri tanıma üzerine kemokin ve adhezyon moleküllerinin üretim ve üst düzey regülasyonunda görevlidir. İmmun ve inflamasyon cevapta proteinlerin ekspresyonunu hedef alan NF-kB ailesinin transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Enfeksiyon durumunda, kemokin ve adhezyon molekülleri, inflamasyon hücrelerinden olan granülosit, monosit, lenfosit hücrelerinin çabuk iyileşmesinde kritik role sahiptir. Ağır patojen reaksiyonlarında septik şok meydana gelebilir, TNF- α ya da TNFR eksikliği bu durumları hafifletir (Yeh ve ark.1999). Hayvan deneylerinde TNF- α 'nın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) ve sinir sistemini aktive edebildiği ve hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2002).

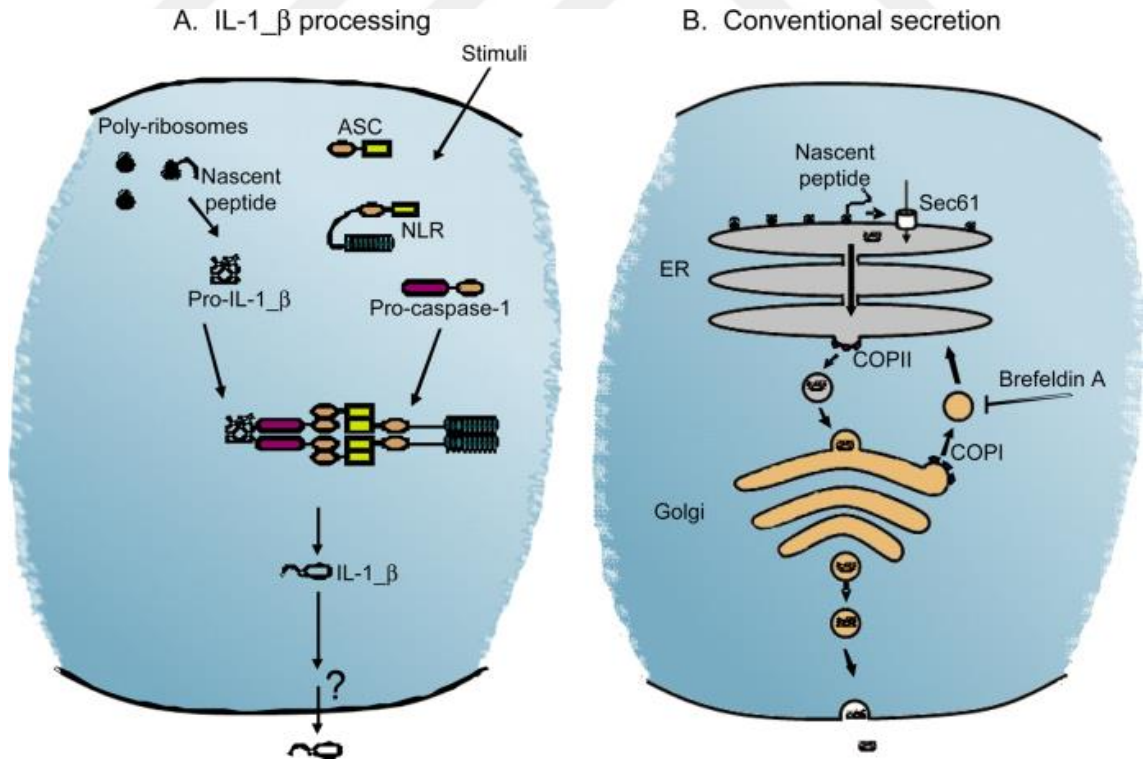
TNF- α ve IL-1'in T lenfositlerin ve polimorfonükleer lökositlerin (PMN) endotele yapışmasını arttırdığı belirlenmiştir (Wang ve ark. 1994). İn vivo uygulamalarda TNF- α 'nın endotelin kasılıp gevşemesini baskıladığı ve endotelial hücrelerde vasodilatör görevinde olan NO seviyelerini düşürdüğü görülmüştür (Johnson ve ark. 1994; Zhang ve ark. 2002). NO seviyelerindeki azalma arteriyel ROS oluşumunu artırır. Damarlarda pıhtılaşmaya sebep olarak doku geçirgenliğini azaltır. TNF- α 'nın NO üretimi ile endotel fonksiyonunun bozulması, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet hastalarında vazomotor işlevlerde bozulma, protrombotik ve hiperproliferasyon durumları oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Corda ve ark. 2001; Muzaffar ve ark. 2003).

2.12.2. İnterlökin-1 Beta (IL-1 β)

IL-1 ailesi toplamda 11 alt birime sahiptir. Bunlardan en önemlileri **IL-1 α** ve **IL-1 β** aktivasyon sitokinleridir, **IL-1RA** reseptör antagonisti ise inhibitor mediatörüdür. IL-1, kaspaz-1 enzim mekanizmasına bağlı olarak işlem görür ve aktive edilir. IL-1 β

enfeksiyon ve yaralanmalarda savunma mekanizmasında önemli potansiyele sahip bir sitokindir. IL-1 β birincil aşamada monosit ve makrofajlardan, aynı zamanda T hücreleri, NK hücreleri, endotelial hücreler, mikroglial hücreler, fibroblastlar, astrositler, adrenal kortikal hücreler, pankreas B hücrelerinde (Heitmeier ve ark. 2001); dendritik hücreler ve çeşitli dokularda üretilir (Dinarelo 1996; Sasaki ve ark. 2002).

IL-1 β inaktif halde 31 kDa ağırlığında bir proteindir. NF-Kb sinyal yolunun aktivasyonu ile uyarılır. Biyolojik inaktif formu sitozolde lokalizasyon gösterir (Takeuchi 2010). Caspaz-1 enzimi ile kesilerek aktif formu 17.5 kDa ağırlığında olan bir proteine dönüştürülür. İnaktif caspaz-1 inflamassome denen öncü molekülün ayrılması ile aktifleşir (Şekil 2-12). Bunu takiben IL-1 β ve IL-18 de aktifleşir ve etkinliklerini gösterebilirler. Bu nedenle inflamassome molekülü doğuştan ya da sonradan edinilmiş immün bağışıklık için önemli bir kontrol mekanizmasıdır (Thornberry ve ark. 1992; Barker ve ark. 2011; Lamkanfi ve ark. 2011). IL-1 α , IL-1 β 'ya kıyasla biyolojik olarak aktif formda bulunur ve kalpain enzimi ile aktif molekül üretir. Aminoasit dizilimine göre insanda IL-1 α ile IL-1 β %22, IL-1 α ile IL-1Ra %18, IL-1 β ile IL-1Ra %26 benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Burger ve ark. 2006).



Şekil 2-12: İnflamassome'un dönüşümü ve protein sekresyonu yollarını gösteren şema

(A) caspaz-1 aktivasyonu ve IL-1 β sekresyonu (B) salgılanan proteinlerin ER ve golgide lokalizasyonu ve transferi (Castejon ve Brough 2011).

IL-1 β düzeyindeki ani artış ateş, hipotansiyon, adrenokortikotropik (ACTH) hormonun salgılanması ve çeşitli inflamasyon ve immün cevap sitokinlerinin üretimine sebep olabilir (Li ve ark. 2008). IL-1 β , otoimmün hastalıklarda inflamasyonla ilgili genlerin ekspresyonunu stimüle eden bir proinflamatuvar sitokindir. Özelleşmiş yüksek affiniteli hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak pleiotropik etki gösterirler. Yani T lenfosit ön uyarıcı, B hücre proliferasyonu, damarlarda lökositlerin endotele yapışması, fibroblastların büyümesi, adhezyon molekülleri indüksiyonu, otokrin veya parakrin yollarla diğer inflamatuvar sitokinlerin üretiminin başlatılması ve hücrel büyümeyi inhibe etme gibi özellikleri vardır (Onozaki ve ark. 1985; Gramantieri ve ark. 1999). Ayrıca tümör gelişimi, nükleer genom üzerinde DNA etkinliğinin azaltılması, protein sentezi inhibisyonu, intrasellüler enerji üretimini azaltmak gibi birçok mekanizmada etkindir. B hücre apoptozisini uyarabilir ve nekroz oluşturur (Sparre ve ark. 2004).

2.12.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 pleiotropik etki gösteren inflamasyon, immün cevap ve hematopoezde önemli bir sitokindir. İnsanda 212 aminoasit içerir. 7p21. kromozomda konumlanmıştır. Esas molekül 20 kDa ağırlığındadır, glikolizasyon ile 21-26 kDa arasında molekül ağırlığına ulaşır (Kishimoto 1989). Doku inflamasyonu sonucu IL-6 sentezlenmeye başladığında karaciğer uyarılarak hepatosit hücrelerinde çeşitli akut faz proteinleri seri olarak sentezlenmeye başlar. Bunlar C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin ve α 1-antikimotripsindir (Heinrich ve ark. 1990). Bunların yanısıra fibronektin, albumin ve transferrin üretimini azaltır. Kemik iliğinde megakaryositlerin olgunlaşmasını ve trombosit salınmasını uyarır (Ishibashi ve ark. 1989). Kronik inflamasyonlarda lenfosit ve osteoklastları uyarır (Kotake ve ark. 1996) bunun sonucunda da kemik erimesi ve osteoporozu yol açabilir (Poli ve ark. 1994). CD4⁺T hücrelerinin farklılaşmasını destekler. CD4⁺T hücrelerinin Th17'ye farklılaşması için zorunlu olan transforme büyüme faktörü (TGF)-b ile kombinasyon yaptığı gösterilmiştir (Korn ve ark. 2009). T foliküler hücre farklılaşmasını ve IL-21 üretimini destekler. İmmunoglobulin (Ig) sentezini regüle eder (Ma ve ark. 2012).

2.12.4. İnterlökin-18 (IL-18)

İnterlökin-18 (IL-18), ilk kez 1989'da "IFN- γ -indükleyici faktör" olarak tarif edilmiştir (Nakamura ve ark. 1989) ve T lenfosit yardımcı hücrelerin gelişimini tetikleyen özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Öncelikle serum faktörünün IL-12 olduğu düşünülmüş fakat 1995'de (Okamura ve ark. 1995) aminoasit diziliminin birbirlerine hiç benzemediği klonlama ile gösterilmiş ve ayrı bir sitokin IL-18 olarak adlandırılmıştır. Üç boyutlu yapısı ile IL-1 ailesi ile özellikle de IL-1 β ile güçlü bir benzerlik gösterdiği ve aynı enzimler tarafından işlenebildiği görülmüştür (Bazan ve ark. 1996).

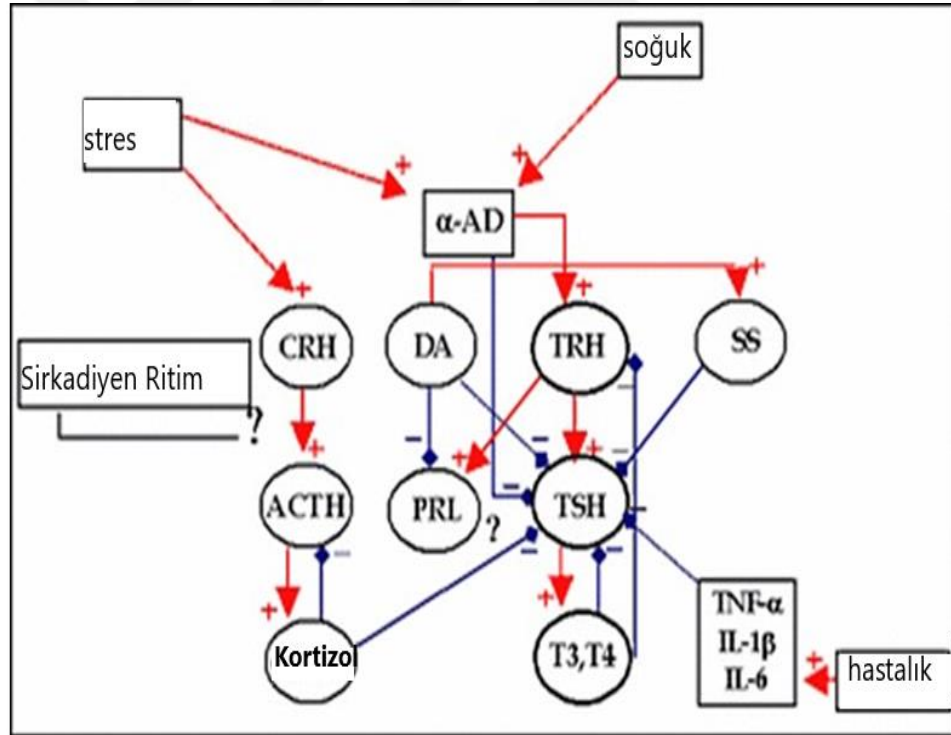
IL-18 öncü molekülü, 24 kD moleküler ağırlığa sahiptir ve aktif moleküle bölen hücre içi sistein-proteaz-kaspaz-1 tarafından işlenir. IL-1 β öncü molekülü, inaktif pro-kaspaz-1'in ilk olarak nükleotid-bağlama alanı ve lösin açısından zengin tekrar pirini içeren protein-3 (NLRP3) ile aktif kaspaz-1'e aktive edilir. IL-18 prekürsörünün % 80'inden fazlasının hücre içinde işlenmemiş halde kalmasına rağmen, aktif kaspaz-1'in ayrılmasıyla işlevsel IL-18'in monosit / makrofajlar tarafından sentezlenmesi uyarılmış olur (Fantuzzi ve ark. 1999). IL-18 molekülü iki alt birimden oluşur. Bunlar IL-18R α ve IL-18R β birimleridir. Bunlardan IL-18' in olgunlaşmış formunu aktive eden IL-18R α daha zayıf bağlanma afinitesi gösterir. Hücrelerdeki öncü molekülü, ekspresyonunu yapan IL-18R β zinciri hücre sinyalizasyonunda yüksek afinite ile bağlanan komplekstir. Hem olgun hem de propeptit formlarında IL-18, %64 aminoasit sekansı özdeşliği gösterir. Ratlardan izole edilen IL-18 ile insan genomundaki IL-18'in aminoasit dizilişi %91 benzerlik gösterir. İnsanda 193 aminoasit ile kodlanırken, ratlarda 194 aminoasit ile kodlandığı belirlenmiştir (R&D Systems' 1998 Catalog).

IL-18 mRNA'sı oldukça geniş konumlanmıştır. T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, Kupferr hücrelerinden üretimi yapılır (Tsutsui ve ark. 1996). TNF üretimini sitümüle ederek IL-18 Fas ligandları düzenleyerek, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreleri, miyelomonositik hücreleri aktive eder (Dao ve ark. 1997). Makrofajlar ve dendritik hücreler aktif IL-18'in serbest bırakıldığı birincil kaynaklardır. İnaktif prekürsörü mezenşimal hücrelerin intrasellüler bölümünde kalırlar Ayrıca Fas ligand, nüklear faktör-kB (NF-kB)' in nüklear translokasyonunda etkindir (Matsimoto ve ark. 1997). İnsanda makrofaj hücrelerinde HIV-1 virüsüne karşı diğer proinflamuar sitokinleri uyarır, sistemik cevap oluşumunu teşvik eder. Makrofaj

hücreleri ile beraber keratinositlerin; dokunma duyularının stimülasyonu ile fonksiyonel IL-18 üretimine başladığı görülmüştür, bu da özellikle atopik dermatit gibi dermatolojik ve immün kaynaklı hastalıklarda, alerjen teması sonucu inflamasyonda IL-18'in de rol oynadığını göstermektedir (Stoll ve ark. 1997).

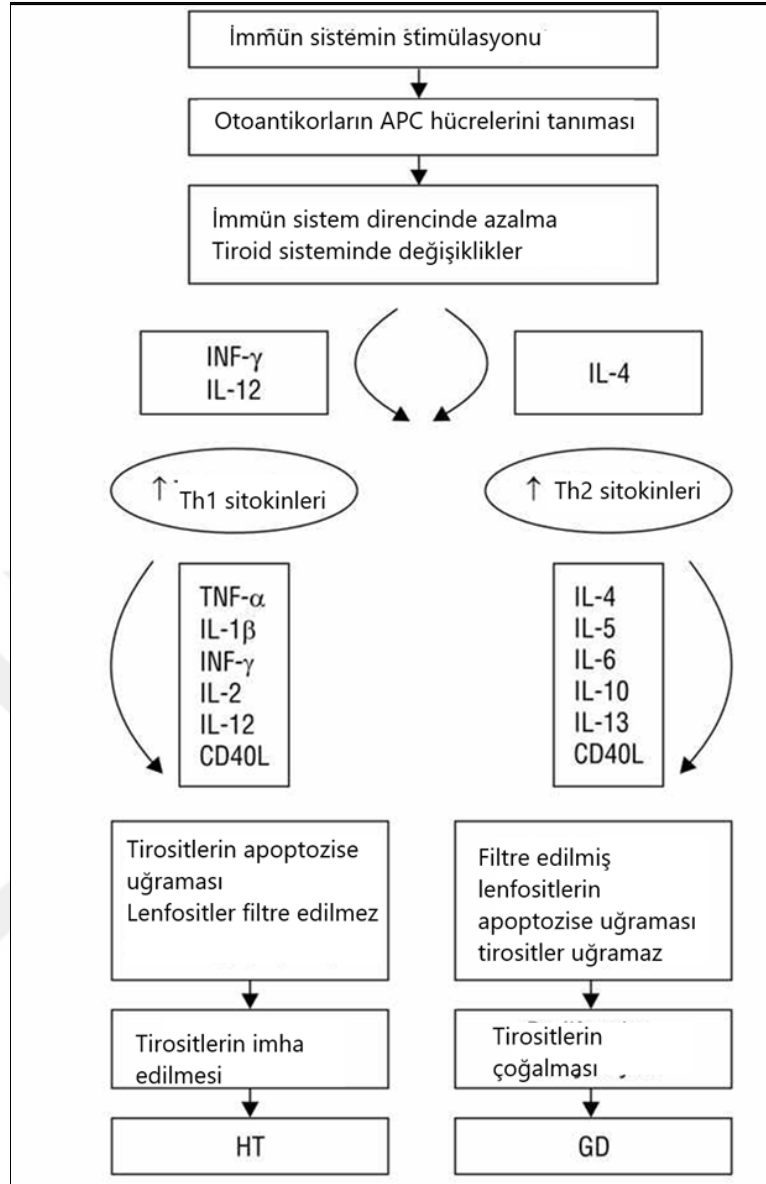
2.13. Hipertiroidi ve İmmün Sistem

Tiroid hormonları normal B lenfosit gelişimi (Dorshkind ve Horseman 2000) ve humoral immün cevap (Fabris ve ark. 1995) için gereklidir. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri, glukokortikoidler, somatostatin ve sitokinler aracılığıyla değişebilir. Sitokinlerden IL-1, IL-6, TNF- α inflamatuvar olayları tetikler. CRH ve ACTH salgısını artırıcı etkileri vardır. TSH hormonunu tetikleyen ve baskılayan hormonal sistem faktörleri Şekil 2-13'de gösterilmiştir.



Şekil 2-13: TSH hormon sentezinin regülasyonu ve sekresyonuyla ilişkili olan önemli faktörler (DA: dopamin; SS: somatostatin; α-AD: α adrenerjik yolu). kırmızı stimülasyonu mavi oklar inhibisyonu göstermektedir (Mikoš ve ark. 2014).

Sitokinlerin artışıyla beraber kortizol hormonu da artış gösterir. Bu durumda tiroid hormonları sentezlenmesi yavaşlar ve genel metabolizma da yavaşlar. İmmun sistemin stres koşullarında baskılanması organizmada enfeksiyonlara davetiye çıkarır (Sternberg ve Licinio 1995; Mastorakos ve ark. 1993; Baybutt ve Holsboer 1990). Bu esnada IL-1 ve IL-6'nın yıkıcı etkilerinin arttığı görülmüştür. Tiroid hormonları, büyüme hormonları ve büyüme faktörleri azalır, kemik yıkımı artar. IL-1 hipofizin ön lobunda yaygın reseptör dağılımı göstermektedir ve sitokin uyarılmasıyla adenohipofizin pek çok hormonu salgılanmaktadır. Bu nedenle tiroid hormonlarının IL-1 salgısını arttırdığı görülmüştür. Tiroid hormonlarının pek çok fonksiyonunu IL-1 aracılığıyla yaptığı görülmüştür. IL-1 salgısının ardından IL-6 salgısının arttığı fetal ve yenidoğan döneminde hücrelerin çoğalması, dokuların gelişimi ve büyümesi açısından regülatör etki gösterdiği bildirilmiştir (Dunn 1993; Ciccimarra 1994). IL-6 hipofiz hormonlarının salgılanmasını düzenler. Ön hipofiz bezinde ACTH salgısını artırır, GH ve TSH salgılanmasını baskılar (Ciccimarra 1994).



Şekil 2-14: Kronik Otoimmün Tiroidit (cAIT) ve Graves' hastalığı (GD) (Mikoš ve ark. 2014).

Sitokinler lenfositler ve tiroid foliküler hücreler tarafından üretilirler. In vitro yapılan deneysel çalışmalarda IL-1, IFN- γ ve TNF- α tarafından tiroid foliküler hücrelerin uyarılmasıyla sitokin üretilebildiği gösterilmiştir. Bu da aktivite artışı ile birlikte in vivo olarak pro-inflamatuvar hücrelerin artan infiltrasyonunu düşündürmektedir. Bu sitokinler tiroid foliküler hücrelerinin yüzeyindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, bu da nitrik oksit (NO) ve prostaglandin (PG) üretimini sitümüle edebilir. Böylece AITD' de inflamatuvar cevapta artışla sonuçlanır (Şekil 2-14). Graves' hastalığında ise IL-1 β tiroid epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda

hiyaluronik asit üretimini uyarır, bu da guatrın gelişimini teşvik eder (Natt ve Bahn 1997; Rasmussen 2000; Hunt ve ark. 2000; Gianoukakis ve ark. 2008). Deneysel olarak yapılan tiroid doku immunohistokimyasında; tiroid bezinden izole edilen ve IFN- γ bulunan, tiroid endotel hücre kültürlerinin içinde IL-1, IL-6 ve TNF- α seviyesinde artma ve tiroid folikül hücrelerinin varlığı görülmüştür. IL-1 ve IL-6 tiroid foliküler hücrelerinin çoğalmasını artırır. TSH tiroisitler üzerinde inhibitör etki gösterebilir (Ajjan ve ark.1996).

Makrofajlar ve NK hücreleri, doğuştan gelen immünitede önemli fonksiyonlara sahiptirler. Ancak T lenfosit aktivasyonundan sonra ortaya çıkan adaptif immün yanıt, NK hücrelerinin ve makrofajların fonksiyonel regülasyonu ve proliferasyonu için de önemlidir (Janeway ve ark. 2001). IL-18 ve IL-12, makrofajlar tarafından salgılanır ve T lenfositler ve NK hücreleri tarafından IFN- γ üretimini indükler (Dinarello 1999; Germann ve Rude 1995). Bu nedenle bu sitokinler, makrofajların ve NK hücrelerinin aktivasyonuna ve proliferasyonuna yönelik adaptif immün yanıtın önemli etkileycileridir. Burada IFN- γ , inflamatuvar hücrelerin infiltre edilmesiyle parakrin tarzında etki ederek intratiroidal olarak üretilir (Weetman 1994, Heuer ve ark. 1996). IFN- γ , tiroid foliküler hücrelerdeki majör doku uyuşmazlık kompleksi sınıf II moleküllerinin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlendirir. (Weetman 1994). Ayrıca otoimmün tiroid yıkımında IFN- γ 'nın doğrudan rolü tiroid-spesifik IFN- γ transgenik farelerinde belgelenmiştir (Caturegli ve ark. 2000). IFN- γ ' ye yanıt veren tiroidlerin lenfositik spontan otoimmün tiroidit gelişimi ve NOD.H-2h4 farelerinde tiroisit proliferasyonunun inhibisyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir (Yu ve ark. 2006) Hipertiroidi nedeniyle oluşan tiroid yapısındaki ve fonksiyonundaki bozukluklarda, IL-18 ve IFN- γ arasındaki intratiroidal ilişkilerin lokal immün cevabı destekleyici etkinlik sağlayabildiği düşünülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları

Çalışmada, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen, bakımı ve barınması sağlanan ortalama 250 ± 15 gr ağırlığında toplam 48 adet sıçan kullanıldı. Deneyin devamlılığı açısından ve deney sonunda değerlendirilecek materyalin elde edilmesi açısından Wistar-Albino erkek sıçanlar tercih edildi. Hayvanlar deney süresince; 22 ± 2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde rutin yaşam alanında polietilen kafeslerde bakıldı. Sıçanlar yem ve musluk suyu kısıtlaması olmadan ad libitum olarak beslendi.

Literatür incelemeleri sonucunda selenyumun toksik etkisi ve doz ayarlaması titizlikle yapılarak hayvanlar için iki farklı dozda (0,5 mg ve 1 mg Na_2SeO_3) sodyum selenit içeren yemler hazırlandı. Aynı şekilde hipertiroidi oluşumunun sağlanması için L- tiroksin verildi (0,4 mg/100 gr/yem) (Yücel ve ark. 2009).

3.2. Deney grupları

Toplam 48 adet erkek sıçan her grupta 8 hayvan olmak üzere 6 deneysel gruba ayrıldı. İçme suları çeşme suyu ile günlük hazırlanarak verildi.

Grup I kontrol grubu deney süresince standart sıçan yemi ve çeşme suyu verildi.

Grup II: 30 gün süreyle L-tiroksin (0,4 mg/100 gr yem) olacak şekilde hipertiroidi oluşturuldu.

Grup III: Standart içme suyu ve 0,5 mg/kg sodyum selenit (Na_2SeO_3) 30 gün boyunca yemlerine ilave edildi.

Grup IV: Standart içme suyu ve 1 mg/kg Na_2SeO_3 30 gün boyunca yemlerine ilave edildi.

Grup V: 30 gün süreyle 0,4 mg/100 gr yem L-tiroksin ve 0,5 mg/kg Na_2SeO_3 yem ile beslendi.

Grup VI: 30 gün süreyle 0,4 mg/100 gr yem L- tiroksin ve 1 mg/kg Na_2SeO_3 ile beslendi.

3.3. Numunelerin alınması ve saklanması:

30 gün süren deneysel çalışma sonunda hayvanlara ketamin hidroklorür (50 mg/kg) uygulanarak anestezi yapıldı. Daha sonra dekapitasyon yapılarak hayvanlardan kan örnekleri alındı. Kalp dokusundan alınan kan örnekleri sarı jelli tüplere aktarılarak 10-15 dk bekletildikten sonra 3500 x g de 5 dk santrifüj edilerek serum elde edildi ve ayrılan serumlar paketlenerek biyokimyasal analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı.

3.4. Kullanılan Kitler ve Kimyasallar

L-Tiroksin (Sigma-Aldrich,T-2376)
Sıçan Free T3 Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan Free T4 Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan TSH Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan GPx Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan Selenoprotein P Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan IL-1 β Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan IL-6 Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan IL-18 Eliza Kiti (SunRed)
Sıçan TNF- α Eliza Kiti (SunRed)
Sodyum Selenit (Sigma)
Selenyum Standart Çözeltisi (Chem-Lab)
Fosfor Standart Çözeltisi (Chem-Lab)
Nitrik Asit (Merck)
Perklorik Asit (Ridel-De Haën)

3.5. Kullanılan Cihazlar

Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800)
Eliza Okuyucu (BioTek DAR800)
Eliza Yıkayıcı (DAW50 ELISA WASHER)
ICP-OES (ICAP 6000 Serisi, Thermo)

Biyokimya Analiz Cihazı (Roche Cobas Modüler c 702)

Etüv (Elektroheliol)

Ayarlanabilir Otomatik Pipet Seti (Eppendorf)

Derin Dondurucu (-80°C Rua Instruments)

Santrifüj (Hettich-Universal 30 RF)

Deiyonize Su Cihazı (Nüve NS104)

Vorteks (Vortex Mixer Vm-20)

Hassas Terazi (Scaltec)

3.6. Sarf Malzemeleri

Deney tüpü (8,5 ml BD Vacutainer Jelli Tüp)

Enjektörler (2 ml, 5 ml, 10 ml; SET inject)

Eppendorf tüpleri (1,5 ml; Labosel)

Parafilm (PM-996, 4 IN.x125 FT.; Pechiney Plastic Packaging)

Pipet uçları (Beyaz, sarı, mavi; Labosel)

Distile su

3.7. Yöntemler

Alınan örneklerde serum FT3, FT4, TSH ve selenyum düzeyleri; selenoprotein olarak glutasyon peroksidaz-I (GPx1), selenoprotein P, immün parametre göstergesi olarak IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α düzeyleri ölçüldü. Ölçümler 450 nm dalga boyunda BioTek DAR800 model ELISA cihazı ile spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Selenyum düzeyleri ICP-OES Thermo (İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-6000 Thermo) cihazı ile ölçüldü.

3.8. Tiroid Hormonları Ölçümü:

Tiroid hormon düzeyleri çift antikor sandwich sistemine göre ELISA prensibi ile FT3 için Sunred 201-11-0738, FT4 için Sunred 201-11-0338, TSH için Sunred 201-11-0181 katalog numaralı ticari kitler ile ölçüldü. Numuneler ölçümden önce 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

- ✓ Öncelikli olarak tablodaki miktarlarda standartlar her bir parametre için ayrı ayrı hazırlandı (Tablo 3-1).

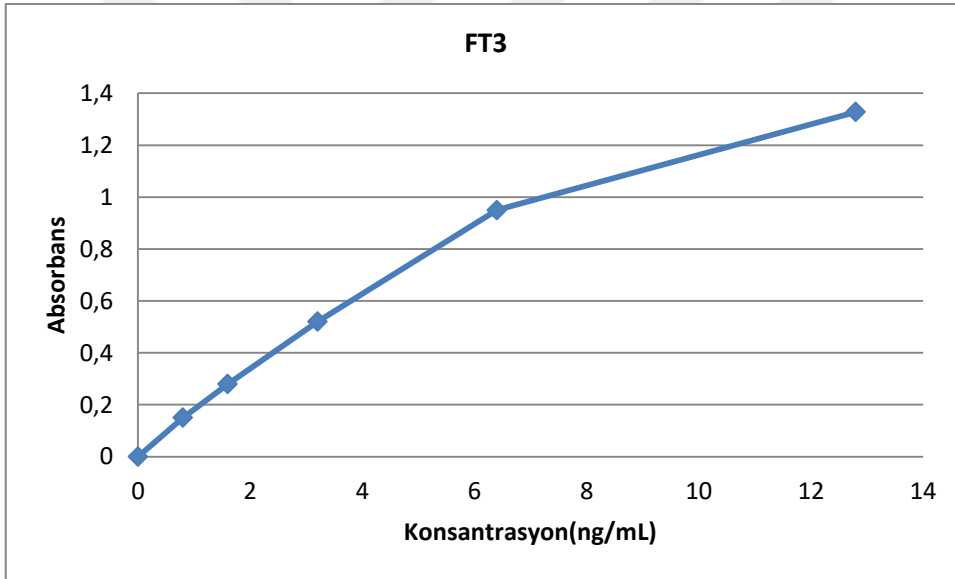
Tablo 3-1: FT3, FT4, TSH tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

FT3	FT4	TSH		
12.8ng/mL	120ng/mL	4IU/L	StandartNo.5	120µl Orijinal Standart + 120µl Standart seyreltici
6.4ng/mL	60ng/mL	2 IU/L	Standart No.4	120µl Standart No.5 + 120µl Standart seyreltici
3.2ng/mL	30ng/mL	1 IU/L	Standart No.3	120µl Standart No.4 + 120µl Standart seyreltici
1.6ng/mL	15ng/mL	0.5 IU/L	Standart No.2	120µl Standart No.3 + 120µl Standart seyreltici
0.8ng/mL	7.5ng/mL	0.25IU/L	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120µl Standart seyreltici

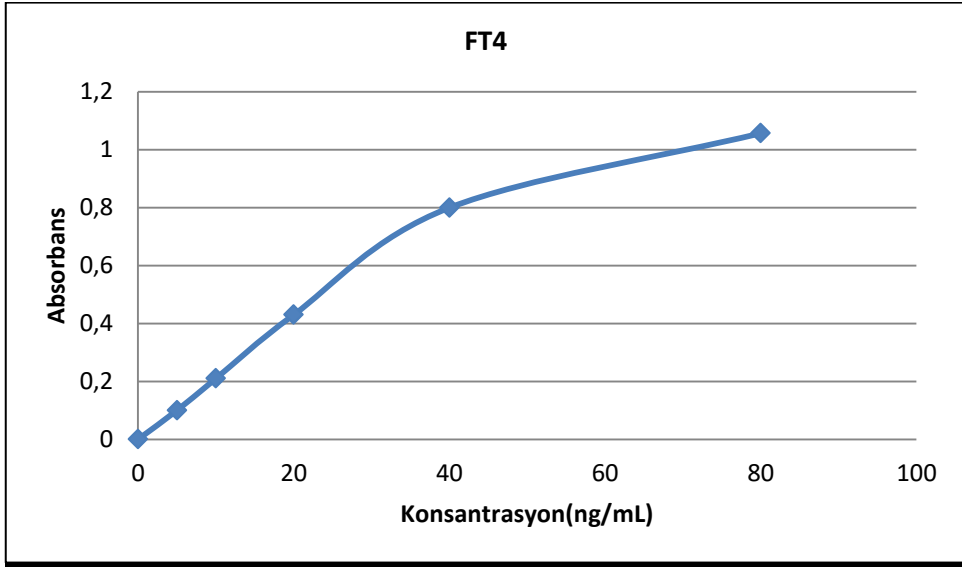
- ✓ Ölçümler, kit içerisindeki serbest T3 (FT3)' e özgü bir antikor ile kaplanmış olan mikrokuyucuklu plakaya sırasıyla aşağıdaki işlemler ile pipetleme yapılarak uygulandı.
- ✓ Kör ve standartlar çift kuyucuklu olarak çalışıldı.
- ✓ İlk kuyucuğa (kör) sadece kromojen A ve B solüsyonları ve durdurma solüsyonu eklendi.
- ✓ İkinci kuyucuğa (standart), 50 µl standart solüsyonu, 50 µl biotin ile kombine edilmiş streptavidin-HRP koyuldu.
- ✓ Örnek kuyucuklarına sırasıyla tayin edilecek hormonlar için 40 µl örnek koyuldu. Aynı kuyucuklara sırasıyla 10 µl antikor ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi.
- ✓ Daha sonra kuyucukların üzeri membranla kapatıldı ve hafifçe karıştırılarak 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi dolunca membran kaldırıldı ve DAW50 Elisa Yıkayıcıda yıkama yapıldı.
- ✓ Sonra bütün kuyucuklara 50 µl Kromojen A, 50 µl Kromojen B eklendi. Hafif bir şekilde karıştırıldı. 37°C 'de 10 dk karanlıkta inkübasyon yapıldı.

- ✓ Son olarak 50 µl durdurma solüsyonu, reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara eklendi. 15 dk sonra ölçümler yapıldı. Sıvı renginin önce mavi sonra da eklenen asit nedeniyle sarıya döndüğü görüldü.
- ✓ Kör kuyucuğu 0 (sıfır) olarak referans alındı. Spektrofotometrede 450 nm’da optik dansite (OD) ölçüldü.

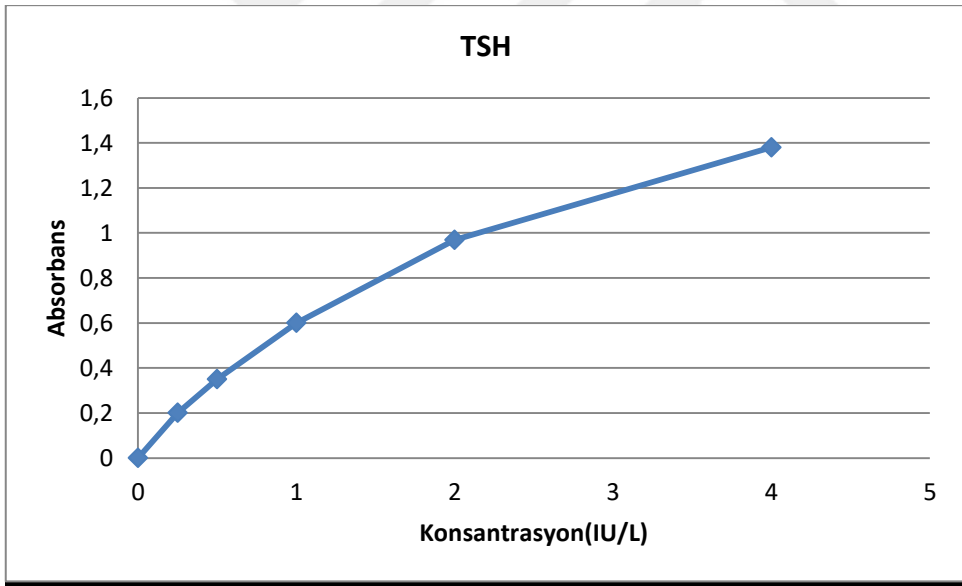
Renk oluşumunun FT3 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Bu sonuçlara göre standart eğrileri çizildi (Şekil 3-1). Serbest T4 (FT4) ve TSH hormon düzeyleri de aynı prosedürle ölçülerek sonuçlara göre grafikleri çizildi (Şekil 3-2 ve Şekil 3-3).



Şekil 3-1: FT3 ölçümü kalibrasyon grafiği



Şekil 3-2: FT4 ölçümü kalibrasyon grafiği



Şekil 3-3: TSH ölçümü kalibrasyon grafiği

3.9. Selenoproteinlerin Ölçümü:

Selenoprotein olarak glutasyon peroksidaz-I (GPx1) ve selenoprotein P (SeP) sırasıyla Sunred 201-11-1705, Sunred 201-11-1158 katalog no'lu ticari kitlelerle, çift antikor sandwich sistemine göre BioTek DAR800 model ELISA cihazı ile ölçüldü.

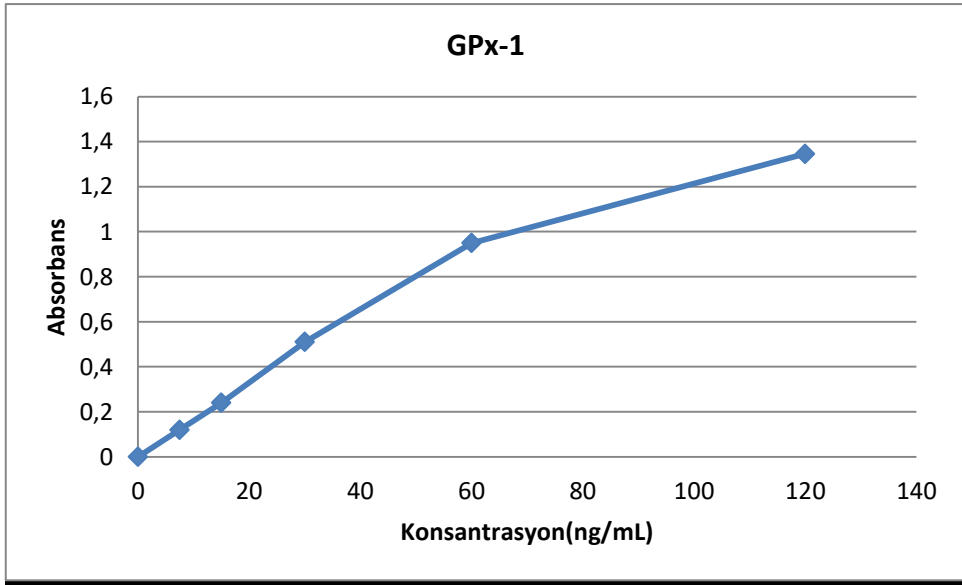
- ✓ Ölçümler kit içerisindeki serbest GPx1 ve SeP' ye özgü antikorlar ile kaplanmış olan mikrokuyucuklu plakaya aşağıdaki işlemlerle pipetleme yapılarak sırasıyla şu şekilde uygulandı.
- ✓ Öncelikli olarak tablolardaki miktarlarda standartlar her bir parametre için ayrı ayrı hazırlandı (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: GPx ve SeP tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

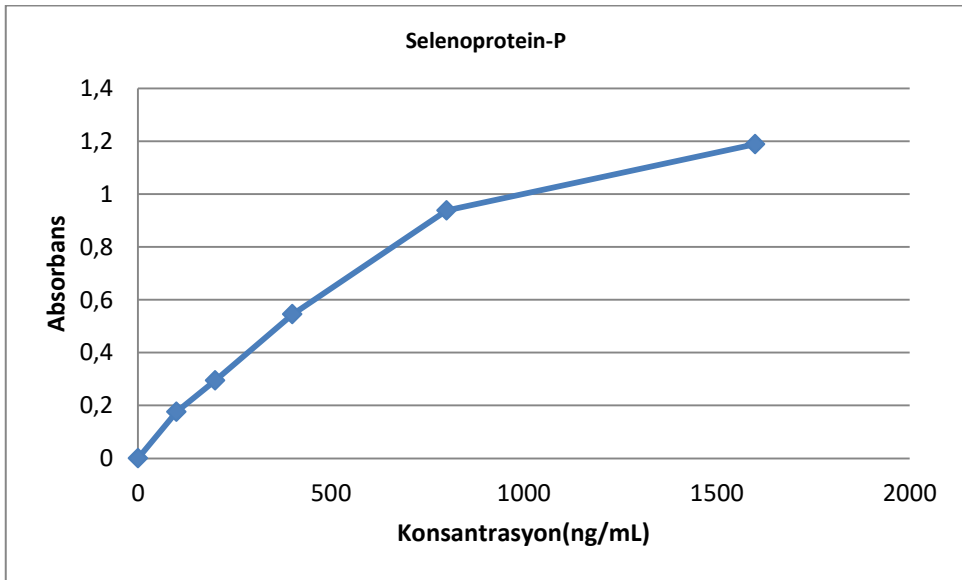
GPx1	SeP		
120ng/mL	1600ng/mL	StandartNo.5	120µl orijinal Standart + 120µl Standart seyreltici
60ng/mL	800ng/mL	Standart No.4	120µl Standart No.5 + 120µl Standart seyreltici
30ng/mL	400ng/mL	Standart No.3	120µl Standart No.4 + 120µl Standart seyreltici
15ng/mL	200ng/mL	Standart No.2	120µl Standart No.3 + 120µl Standart seyreltici
7.5ng/mL	100ng/mL	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120µl Standart seyreltici

- ✓ Kör ve standartlar çift kuyucuklu olarak çalışıldı.
- ✓ İlk kuyucuğa (kör) sadece kromojen A ve B solüsyonları ve durdurma solüsyonu eklendi.
- ✓ İkinci kuyucuğa (standart) 50 µl standart solüsyonu, 50 µl biotin ile kombine edilmiş streptavidin-HRP koyuldu.
- ✓ Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek koyuldu. Aynı kuyucuklara sırasıyla 10 µl GPx1 antikor, 50 µl Streptavidin-HRP eklendi.
- ✓ Daha sonra kuyucukların üzeri membranla kapatıldı ve hafifçe karıştırılarak 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi dolunca membran kaldırıldı ve DAW50 Elisa Yıkayıcıda yıkama yapıldı.
- ✓ Sonra bütün kuyucuklara 50 µl Kromojen A, 50 µl Kromojen B eklendi. Hafif bir şekilde karıştırıldı. 37°C 'de 10 dk karanlıkta inkübasyon yapıldı.

- ✓ Son olarak 50 µl durdurma solüsyonu, reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara eklendi. 15 dk sonra ölçümler yapıldı. Sıvı renginin önce mavi sonra da eklenen asit nedeniyle sarıya döndüğü görüldü.
- ✓ Kör kuyucuğu 0 (sıfır) olarak referans alındı. Spektrofotometrede 450 nm'da optik dansite (OD) ölçüldü.
- ✓ Renk oluşumunun GPx1 ve SelP konsantrasyonu ile pozitif koreleasyon gösterdiği görüldü. Bu sonuçlara göre standart eğrileri çizildi (Şekil 3-4 ve Şekil 3-5).



Şekil 3-4: GPx1 ölçümü kalibrasyon grafiği



Şekil 3-5: SelP ölçümü kalibrasyon grafiği

3.10. İmmün Parametrelerin Ölçümü

İmmün parametre göstergesi olarak TNF- α (Sunred 201-11-0765), IL-1 β (Sunred 201-11-0120), IL-6 (Sunred 201-11-0136), IL-18 (Sunred 201-11-0118) düzeyleri enzim immün assay (ELISA) yöntemiyle sıçanlara özel ticari kitlerle tayin edildi. Ölçümler 450 nm dalga boyunda BioTek DAR 800 model ELISA cihazı ile ölçüldü.

Enzim ile işaretlenmiş antikora örnek ve standartlar herbir parametre için tablodaki miktarlarda hazırlanarak ilave edildi (Tablo 3-3; Tablo 3-4; Tablo 3-5; Tablo 3-6).



37 °C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.



Kuyucuklar 5 kez yıkandı ve kromojenik solüsyonlar A ve B ilave edilerek 10 dakika 37°C de reaksiyonun gerçekleşmesi beklendi.



Reaksiyonu durdurma solüsyonu eklendi.



15 dk sonra ölçümler yapıldı. Sıvı renginin önce mavi sonra da eklenen asit nedeniyle sarıya döndüğü görüldü. Kör kuyucuğu 0 (sıfır) olarak referans alındı. Spektrofotometrede 450 nm'da optik dansite (OD) ölçüldü.



Bu sonuçlara göre standart eğrileri çizildi (Şekil 3-6; Şekil 3-7; Şekil 3-8; Şekil 3-9).

Tablo 3-3: TNF- α tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

640 ng/L	Standart No.5	120 μ l Orjinal Standart + 120 μ l Standart seyreltici
320 ng/L	Standart No.4	120 μ l Standart No.5 + 120 μ l Standart seyreltici
160 ng/L	Standart No.3	120 μ l Standart No.4 + 120 μ l Standart seyreltici
80 ng/L	Standart No.2	120 μ l Standart No.3 + 120 μ l Standart seyreltici
40 ng/L	Standart No.1	120 μ l Standart No.2 + 120 μ l Standart seyreltici

Tablo 3-4: IL-1 β tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

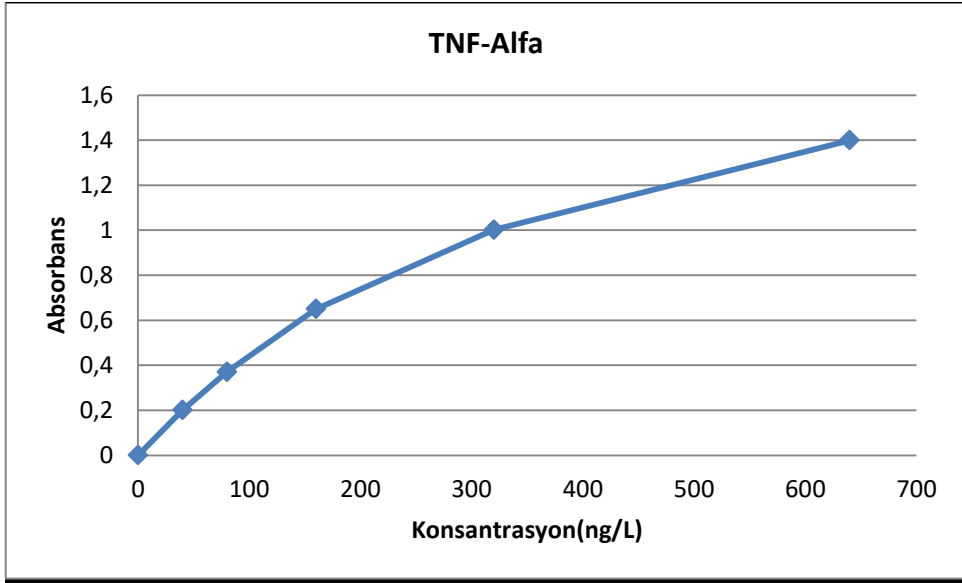
4800pg/L	Standart No.5	120 μ l Orjinal Standart + 120 μ l Standart seyreltici
2400pg/L	Standart No.4	120 μ l Standart No.5 + 120 μ l Standart seyreltici
1200pg/L	Standart No.3	120 μ l Standart No.4 + 120 μ l Standart seyreltici
600pg/L	Standart No.2	120 μ l Standart No.3 + 120 μ l Standart seyreltici
300pg/L	Standart No.1	120 μ l Standart No.2 + 120 μ l Standart seyreltici

Tablo 3-5: IL-6 tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

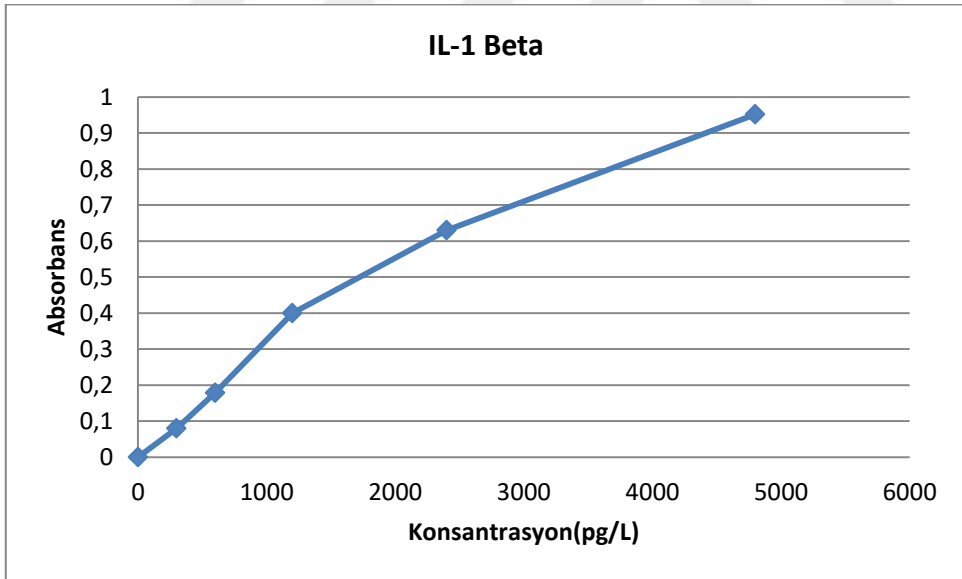
320pg/ml	Standart No.5	120 μ l Orjinal Standart + 120 μ l Standart seyreltici
160pg/ml	Standart No.4	120 μ l Standart No.5 + 120 μ l Standart seyreltici
80pg/ml	Standart No.3	120 μ l Standart No.4 + 120 μ l Standart seyreltici
40pg/ml	Standart No.2	120 μ l Standart No.3 + 120 μ l Standart seyreltici
20pg/ml	Standart No.1	120 μ l Standart No.2 + 120 μ l Standart seyreltici

Tablo 3-6: IL-18 tayini için kullanılan standart solüsyonların hazırlanışı

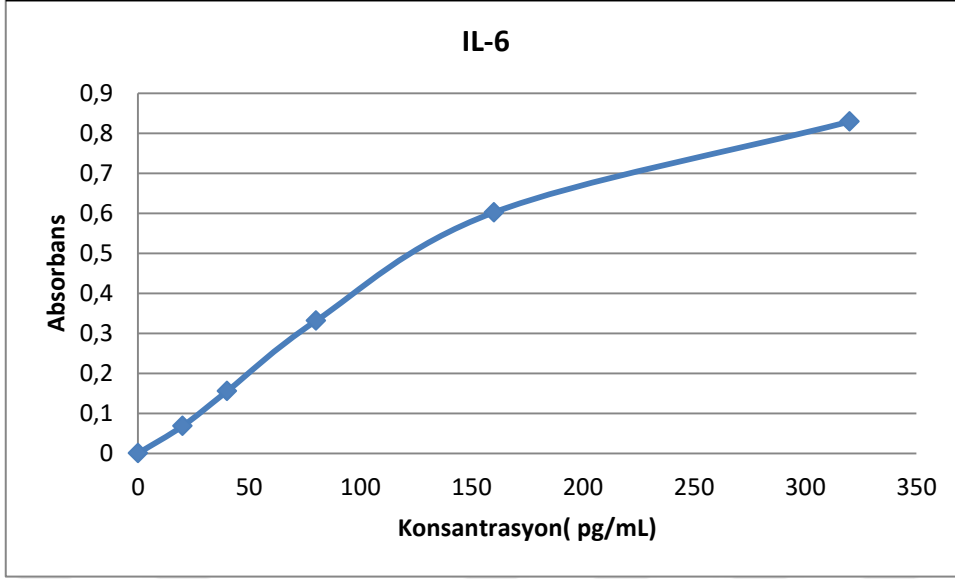
80ng/L	Standart No.5	120 μ l Orjinal Standart + 120 μ l Standart seyreltici
40ng/L	Standart No.4	120 μ l Standart No.5 + 120 μ l Standart seyreltici
20ng/L	Standart No.3	120 μ l Standart No.4 + 120 μ l Standart seyreltici
10ng/L	Standart No.2	120 μ l Standart No.3 + 120 μ l Standart seyreltici
5ng/L	Standart No.1	120 μ l Standart No.2 + 120 μ l Standart seyreltici



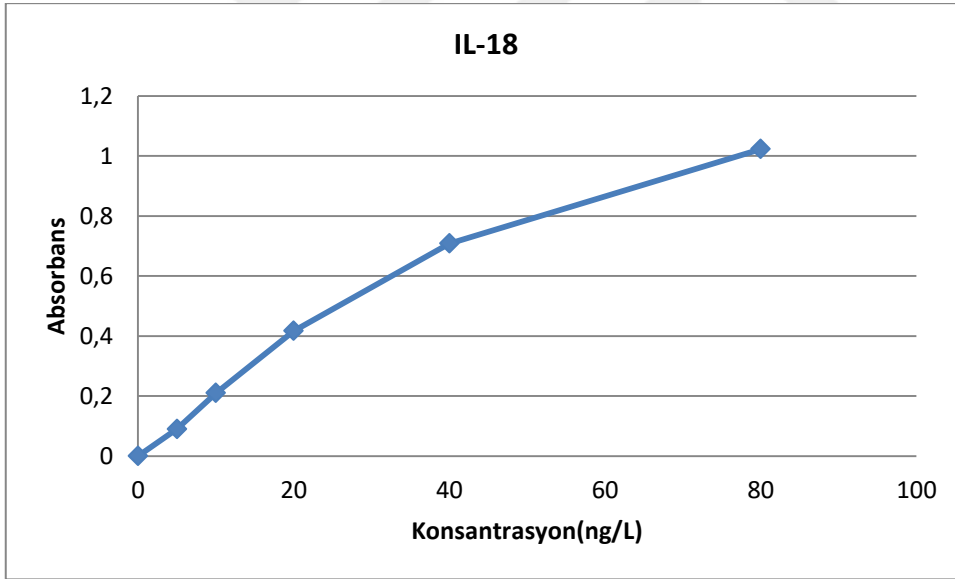
Şekil 3-6: TNF- α ölçümü kalibrasyon grafiği



Şekil 3-7: IL-1 β ölçümü kalibrasyon grafiği



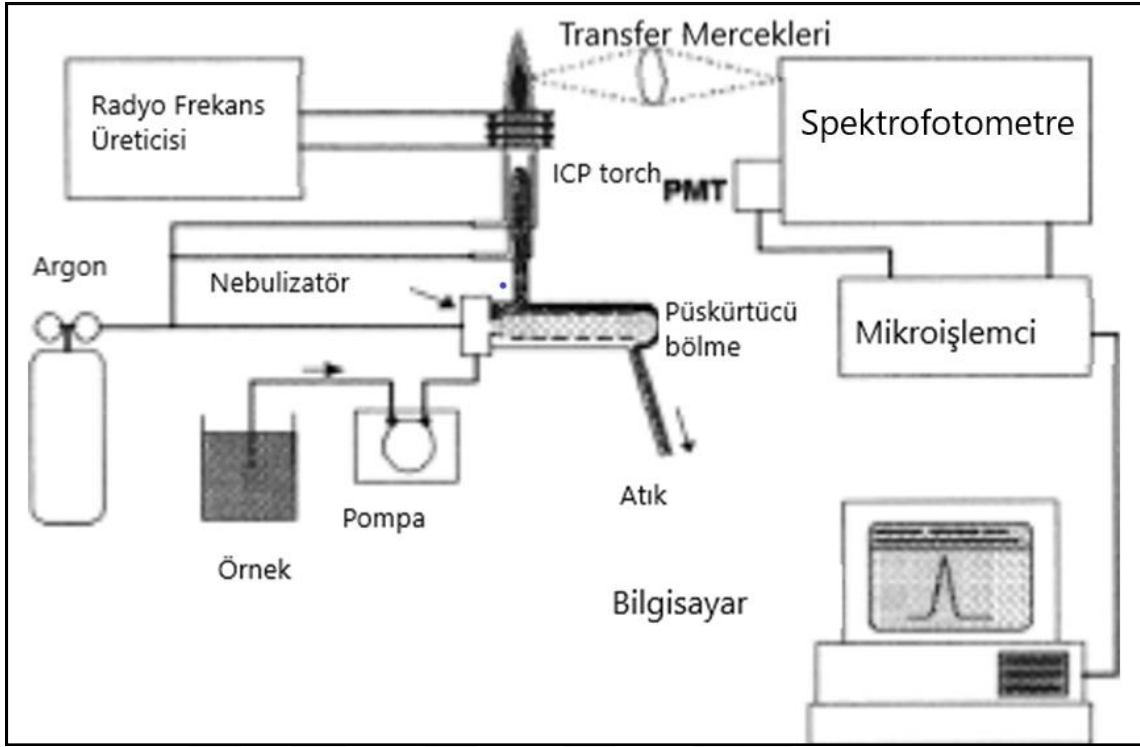
Şekil 3-8: IL-6 ölçümü kalibrasyon grafiği



Şekil 3-9: IL-18 ölçümü kalibrasyon grafiği

3.11. Kanda Selenyum Düzeyi Ölçümü:

Selenyum düzeyleri İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda bulunan ICP-OES (İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi-ICAP 6000 Serisi-Thermo) cihazı ile ölçüldü.



Şekil 3-10: ICP-OES cihazı şematik görünümü (Analytical Instruments, 2013).

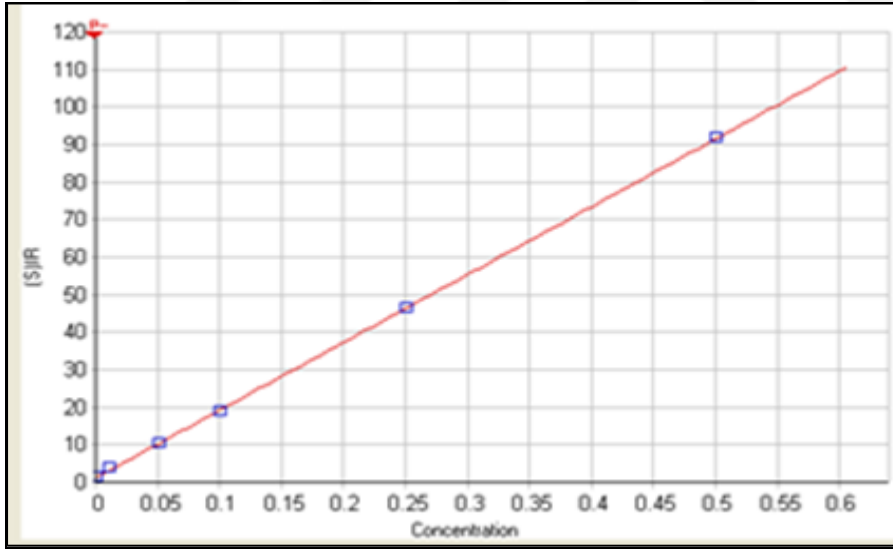
ICP-OES tekniği, elementlerin aynı anda kantitatif tayininde kullanılır. Kaynakta, argon gibi reaksiyona girmeyen gazlardan, frekansı ve enerjisi yüksek iyonlaşmış bir plazma üretilmektedir. Plazmanın merkezine ölçümü yapılacak örnek element verildiğinde, çok yüksek sıcaklığa (6000-10000 K) ulaştırılır. Bu yüksek sıcaklık elementlerin atomlarını uyarır ve ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemleri meydana gelir. Sonuçta da bu elementler kendilerine özgü frekansta ışın yayarlar. Bu ışığın şiddeti, örnekteki elementlerin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Elektronlar buldukları enerji düzeylerinden bir üstteki enerji düzeylerine çıkarlar. Elektronlar bu enerji düzeyinde kararsızdırlar. Yaklaşık 10-15 saniye içerisinde tekrar eski enerji seviyelerine dönerler. ICP tekniğinin esası, tekrar kendi enerji düzeylerine dönerken yaydıkları (emisyon) ışınların analiz edilmesine dayanır. Bu ışınlar her element için özeldir ve farklı dalga boyundaki bu ışınlar toplayıcı bir mercek vasıtasıyla vakumlu bir spektrofotometre ünitesine gelirler. Bu ışınlar ICP fototüpünde sinyaller oluşturur, oluşan bu sinyaller bilgisayar ortamına aktarılarak sayısal değerler şeklinde okuma yapılır. ICP cihazı torch (plazma) deneni iç içe geçmiş üç adet kuartz borudan oluşur. En geniş boru çapı yaklaşık 2,5 cm'dir. Argon gazı en dıştaki boru ile 15 L/min hızla taşınır ve böylelikle plazma beslenir, soğumasını sağlayarak kuartz tüpünün erimesini

önler ve korur. Ortadaki boru, organik numunelerle çalışırken yardımcı gaz olarak plazmaya 1L/min argon gazı taşır. En içteki boru ise 0,3-1,5 L/min aralığında numuneyi plazmaya taşır (Şekil 3-10) (Kaçar ve İnal 2008; Atakuru 2009; Keleşoğlu 2011).

Tayini yapılacak Se elementinin standart stok solüsyonundan (1000 mg/L) Tablo 3-7’de gösterilen standart çalışma çözeltileri hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör olarak % 0,3’lük HNO₃ deiyonize su ile ölçüme uygun katsayılarla sulandırıldı. Se elementi için kalibrasyon grafikleri çizildi (Şekil 3-11). Se için 196,090 nm dalga boyu seçilerek ölçümler yapıldı. Elde edilen sonuçlar sulandırma katsayısı ile çarpılarak (x 10) ppm cinsinden ifade edildi.

Tablo 3-7: Se standart değerleri

	Standart 1	Standart 2	Standart 3	Standart 4	Standart 5
Selenyum	0.01 ppm	0.05 ppm	0.1 ppm	0.25 ppm	0.5 ppm



Şekil 3-11: Se kalibrasyon grafiği

3.12. İstatiksel Yöntemler:

Sonuçlar SPSS 21.0 paket programı ile, Mann-Whitney U testi ve Student’s-T Testleri kullanılarak istatiksel olarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma

(M±SD) olarak verildi ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafik olarak gösterildi.



4. BULGULAR

Deney sonucunda elde ettiğimiz bulgular ve istatistiksel değerlendirmeler aşağıda verilmiştir.

4.1. Tiroid Hormon Düzeylerine Ait Bulgular:

Tablo 4-1: Tiroid hormon düzeyi sonuçları

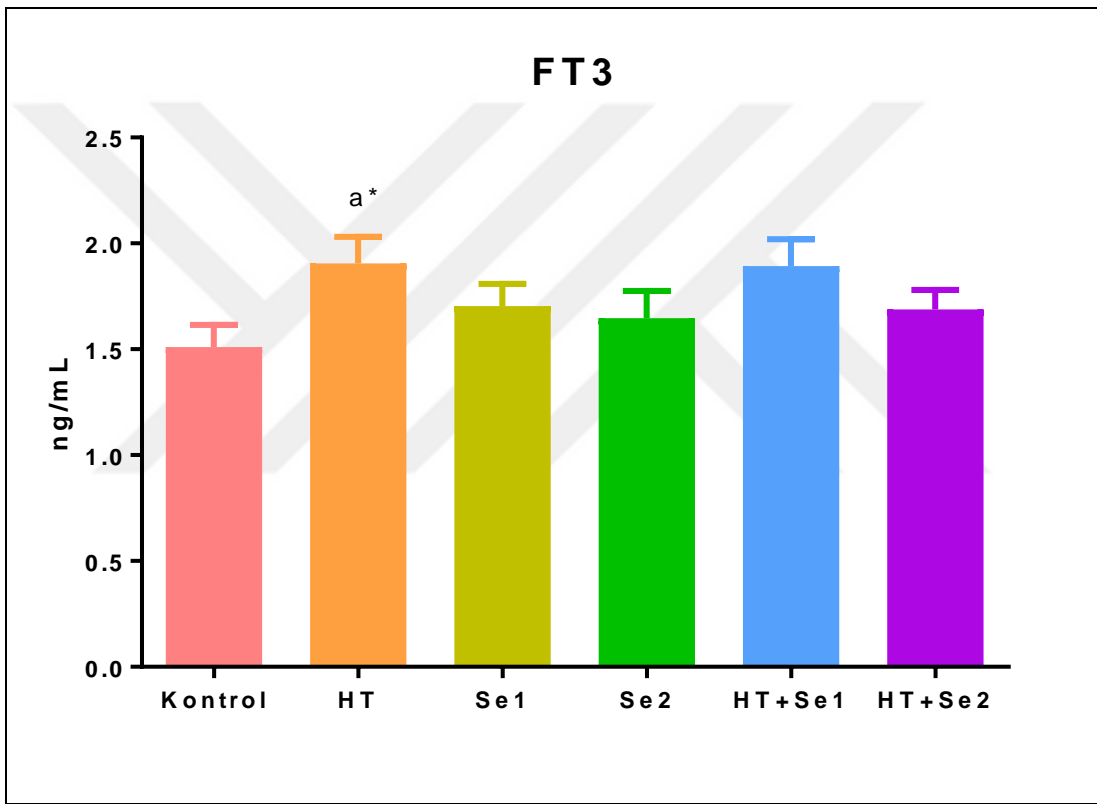
	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
FT3(ng/ml)	1,51±0,29	1,91±0,35 ^a	1,64±0,36	1,70±0,29	1,89±0,36	1,69±0,26
FT4(pmol/l)	8,62±1,95	11,76±2,33 ^b	9,94±1,21	9,42±1,61	10,1±1,1	9,45±0,65 ^c
TSH(mlU/)	0,79±0,13	0,65±0,13 ^d	0,69±0,09	0,71±0,07	0,68±0,13	0,80±0,08 ^e

*Kontrol grubu; HT (Hipertiroidi grubu (0.4 mg/100 gr L-tiroksin); Se1 grubu (0.5 mg/kg sodyum selenit (Na₂SeO₃); Se2 grubu (1mg/kg sodyum selenit (Na₂SeO₃); HT+Se1 grubu (0.4mg/100gr L-tiroksin+0.5mg/kg Na₂SeO₃); HT+Se2 grubu (0.4 mg/100 gr L-tiroksin +1mg/kg Na₂SeO₃). ^ap<0,05 ,^bp<0,05^dp<0,05 kontrole göre, ^cp<0,05 ve ^ep<0,05 hipertiroidi grubuna göre anlamlılıklar.

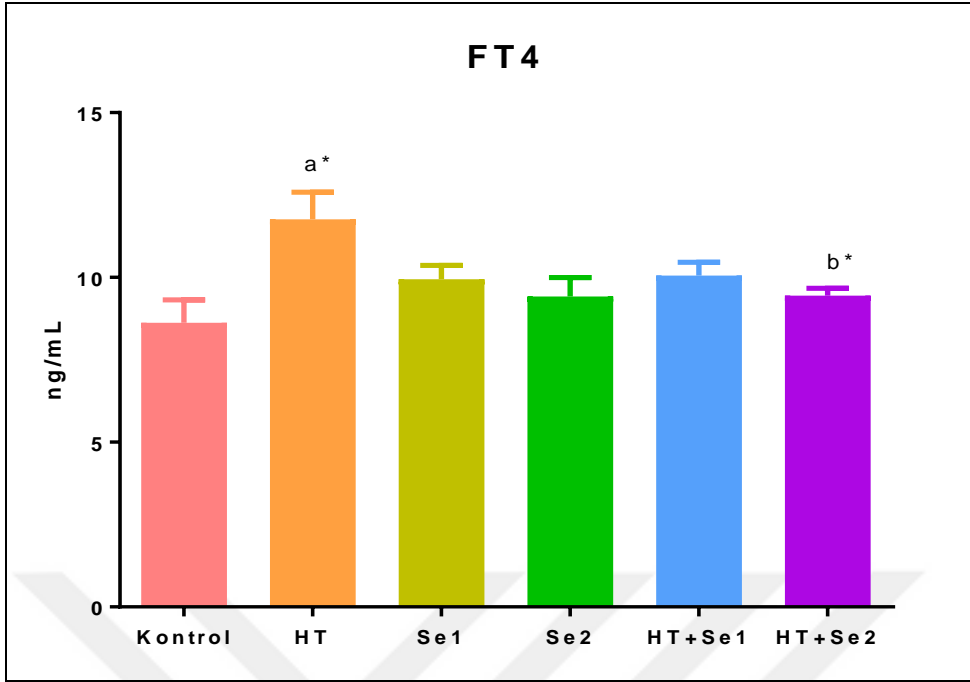
Tiroid hormon düzeylerinden FT3 düzeyinin, gruplar arası karşılaştırılmasında, hipertiroidi oluşturulan grubun FT3 değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görülürken; selenyum uygulanan ve hem Se hem L-tiroksin uygulanan gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 4-1 ve Şekil 4-1).

FT4 düzeyinin hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı görüldü (p<0,05); HT+Se2 grubunda ise FT4 düzeyinin hipertiroidi grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı (p<0,05). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4-1 ve Şekil 4-2).

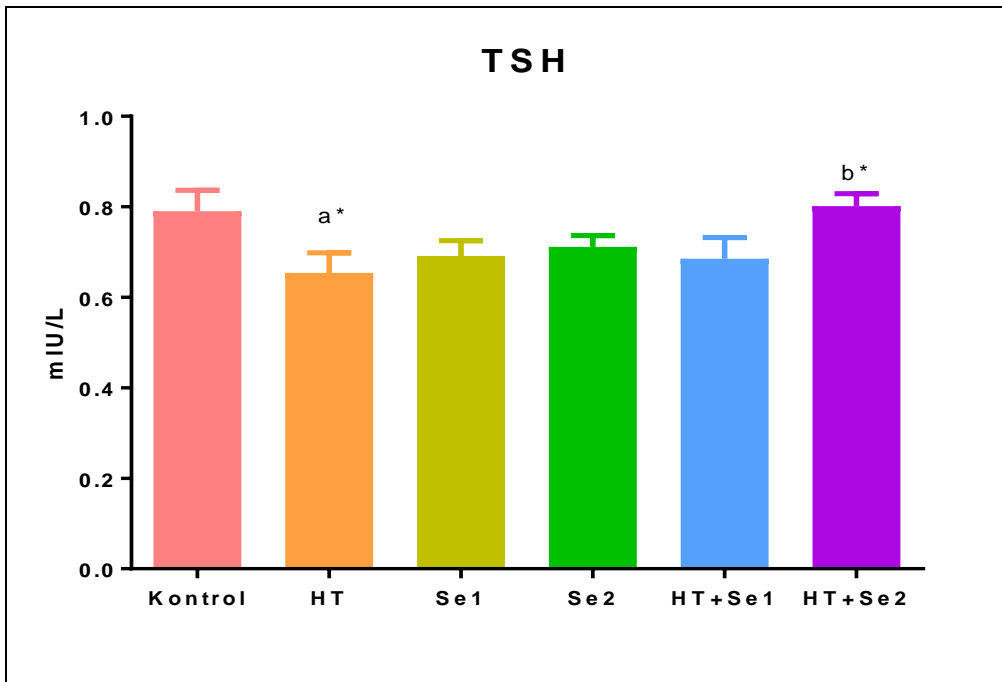
Gruplar arasındaki TSH düzeylerini karşılaştırdığımızda; hipertiroidi grubunun TSH düzeyinin kontrol grubu değerine göre anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$); selenyum verilen gruplarda TSH değerlerinde kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlılık saptanmadı. Aynı şekilde kontrol grubu ve HT+Se1 grubu arasında ve HT+Se1 grubu ile hipertiroidi grubu arasında da TSH değerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Oysa HT+Se2 grubunda TSH düzeyinin hipertiroidi grubuna göre anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$) ve bu değer kontrol grubu değerine yaklaştığı saptandı. HT+Se1 ile HT+Se2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4-1 ve Şekil 4-3).



Şekil 4-1: Serbest T3 (FT3) düzeyi: Kontrol grubuna göre HT grubu (a). (* $p<0,05$).



Şekil 4-2: Serbest T4 (FT4) düzeyi: Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se2 (b). (* $p<0,05$).



Şekil 4-3: TSH düzeyi: Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se2 (b).(* $p<0,05$).

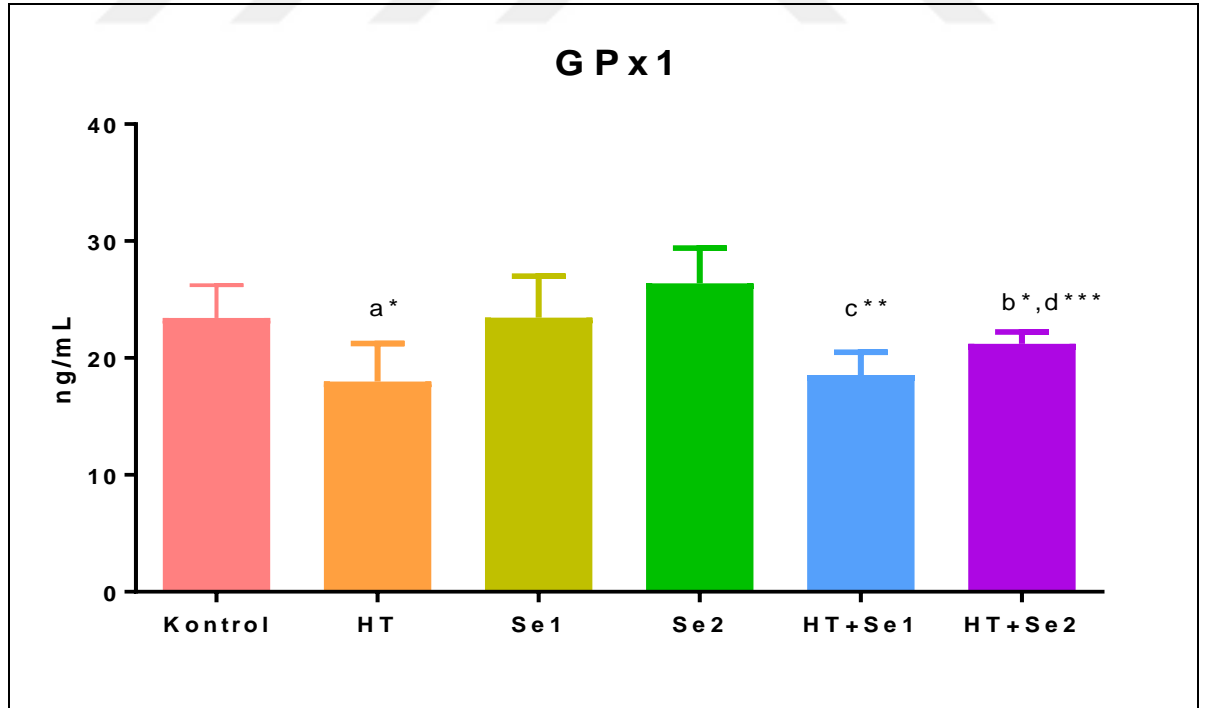
4.2. Selenoproteinlere Ait Bulgular:

4.2.1. Glutasyon Peroksidaz-1 (GPx1) Bulguları:

GPx1 düzeyinin hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu ile Se1 ve Se2 grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hipertiroidi grubu ile HT+Se1 grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmezken HT+Se2 grubunda, hipertiroidi grubuna göre anlamlı olarak artma saptandı ($p<0,05$). Se1 grubuna göre, HT+Se1 grubunda ve Se2 grubuna göre HT+Se2 grubunda GPx1 düzeylerinde anlamlı olarak azalma saptandı (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$) (Tablo 4-2 ve Şekil 4-4).

Tablo 4-2: Serum GPx1 düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
GPx1(ng/ml)	23,43±2,81	17,98±3,27 ^a	26,46±3,54	26,38±3,02	18,55±1,95 ^c	21,22±1,01 ^{b,d}



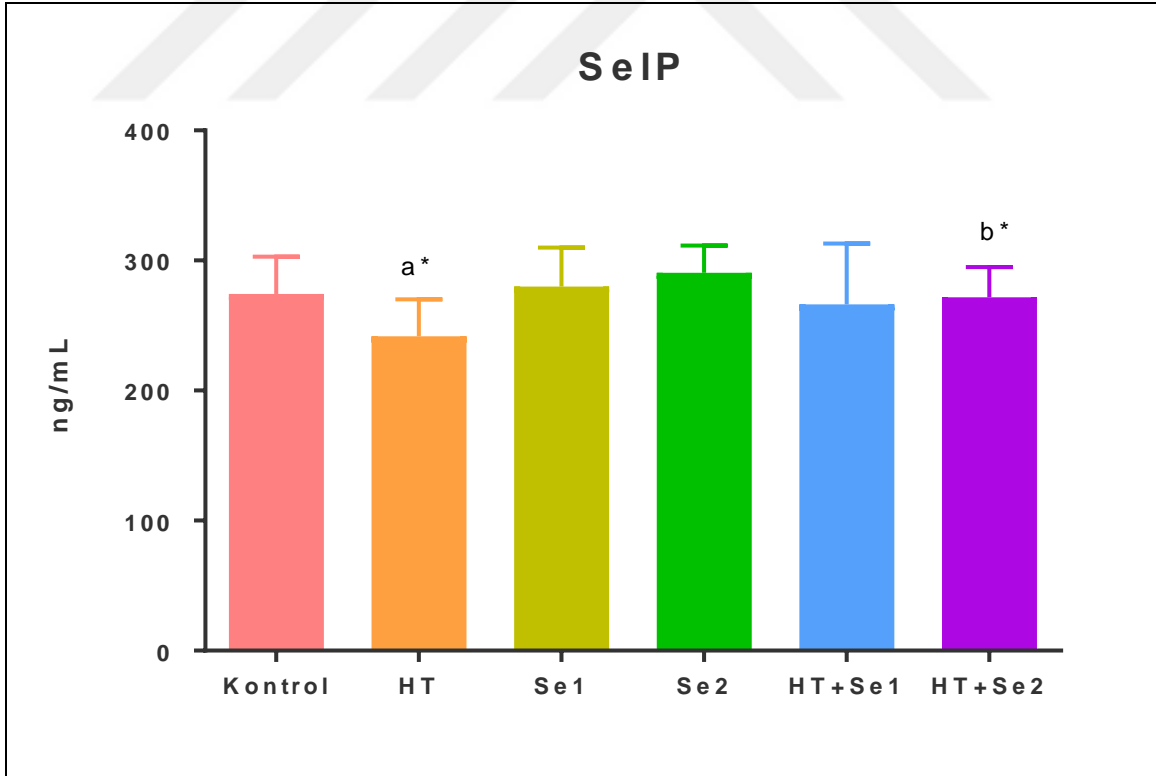
Şekil 4-4: GPx1 düzeyleri. Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se2 (b), Se1 grubuna göre HT+Se1 (c), Se2 grubuna göre HT+Se2 (d) anlamlılıklar. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.2.2. Selenoprotein-P (SeIP) Bulguları:

Selenoprotein-P düzeyinin hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p<0,05$); kontrol grubu ile Se1 ve Se2 grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hipertiroidi grubu ile HT+Se1 grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, HT+Se2 grubunda, hipertiroidi grubuna göre SeIP düzeyinde anlamlı artma görüldü ($p<0,05$). (Tablo 4-3 ve Şekil 4-5).

Tablo 4-3: Serum SeIP düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
SeIP(ng/ml)	274,2±28,8	242±28,3 ^a	280±30	291±20,7	266,4±46,5	272±23,1 ^b



Şekil 4-5: SeIP düzeyleri. Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se2 (b) anlamlılıklar.* $p<0,05$

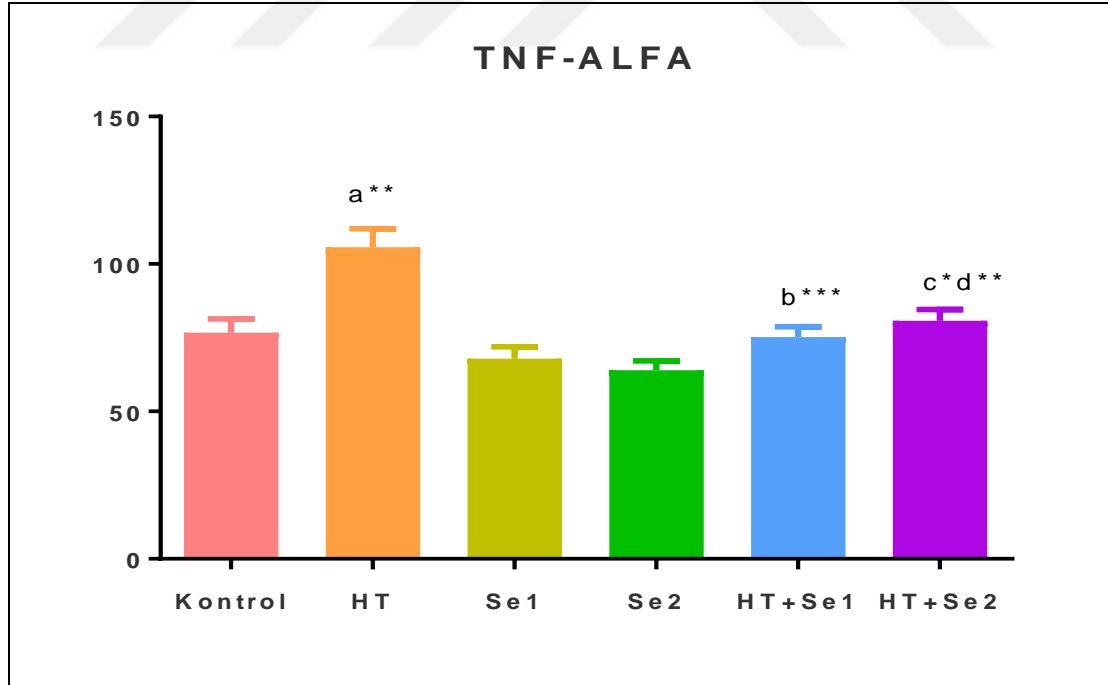
4.3. İmmün Parametre Bulguları:

4.3.1. TNF- α Bulguları:

TNF- α düzeyinin, hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0,01$). HT+Se1 ve HT+Se2 grubunda hipertiroidi grubuna göre TNF- α düzeyinde anlamlı azalma görüldü (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,05$). HT+Se1 grubunda Se1 grubuna göre anlamlı bir fark saptanmazken; HT+Se2 grubunda Se2 grubuna göre TNF- α düzeyinde anlamlı olarak artma görüldü ($p<0,01$) (Tablo 4-4 ve Şekil 4-6).

Tablo 4-4: Serum TNF- α düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
TNF- α (ng/ml)	76,73 \pm 13,22	105,6 \pm 17,76 ^a	67,9 \pm 11,1	63,4 \pm 8,9	80,7 \pm 11,01 ^b	75,25 \pm 9,8 ^{c,d}



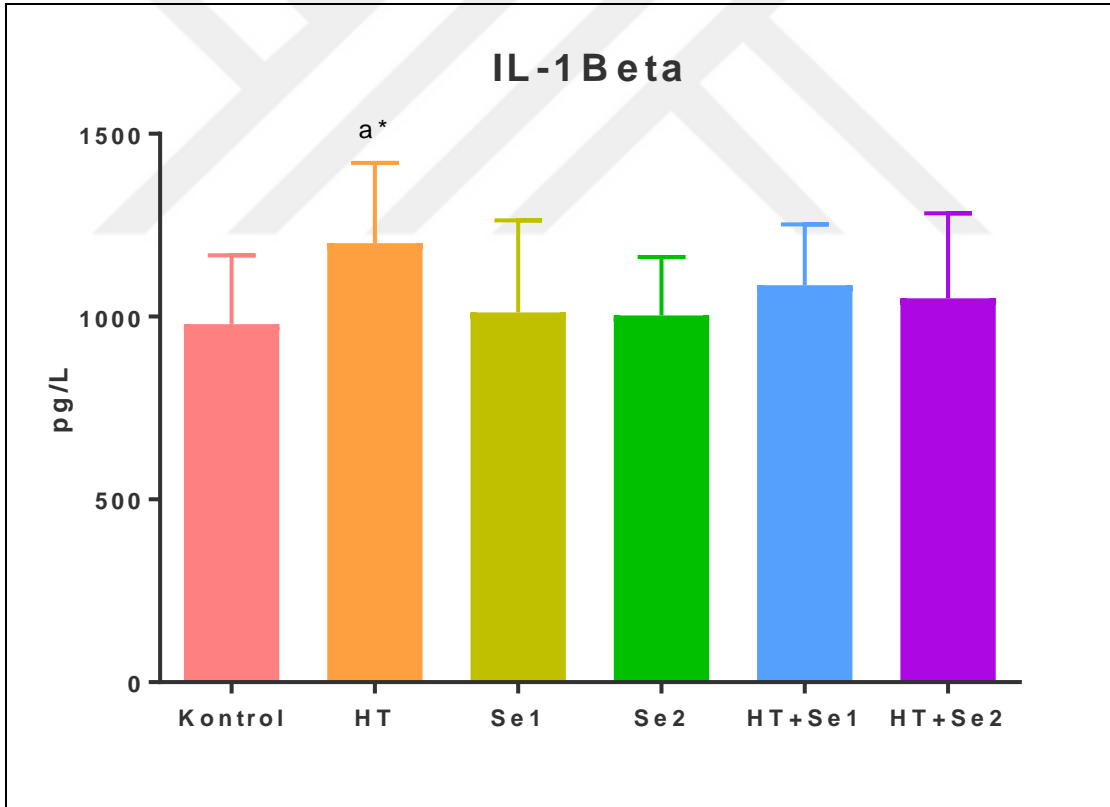
Şekil 4-6: TNF- α düzeyleri: Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se1 (b), HT grubuna göre HT+Se2 (c), Se2 grubuna göre HT+Se2 (d) anlamlılıklar.* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.3.2. IL-1 β Bulguları:

İnterlökin-1 β düzeyinin hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p<0,05$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (Tablo 4-5 ve Şekil 4-7).

Tablo 4-5: Serum IL-1 β düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
IL-1 β (pg/L)	978,9 \pm 189	1201 \pm 219,1 ^a	1011 \pm 252	1003 \pm 159,6	1086 \pm 166,3	1050 \pm 232,4



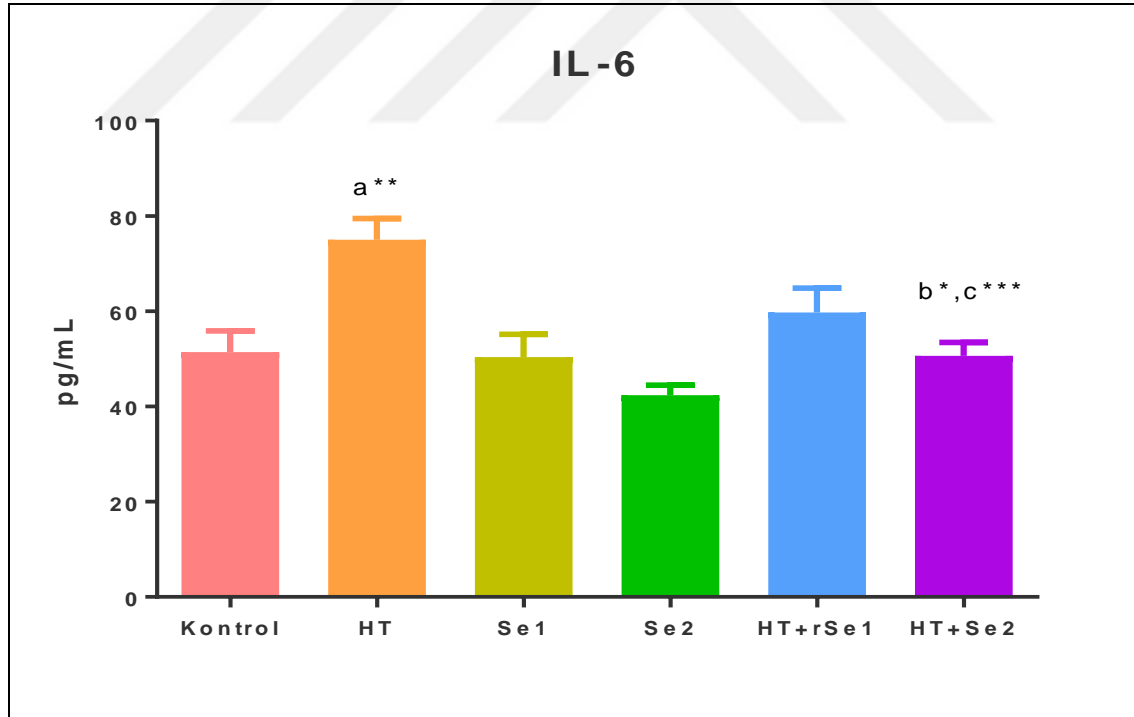
Şekil 4-7: IL-1 β düzeyleri: Kontrol grubuna göre HT grubu (a), anlamlılıklar * $p<0,05$

4.3.3. IL-6 Bulguları:

İnterlökin-6 düzeyinin, hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p<0,01$). HT+Se2 grubunda ise Se2 grubuna göre anlamlı düzeyde artış olduğu görülürken ($p<0,05$); hipertiroidi oluşturulan gruba göre anlamlı olarak azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). HT+Se1 grubunda Se1 grubuna göre bir anlamlılık saptanmadı (Tablo 4-6 ve Şekil 4-8).

Tablo 4-6: Serum IL-6 düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
IL-6(pg/ml)	51,39±4,48	74,99±4,44 ^a	50,36±4,75	42,38±2,1	59,71±5,12	50,64±2,80 ^{b,c}



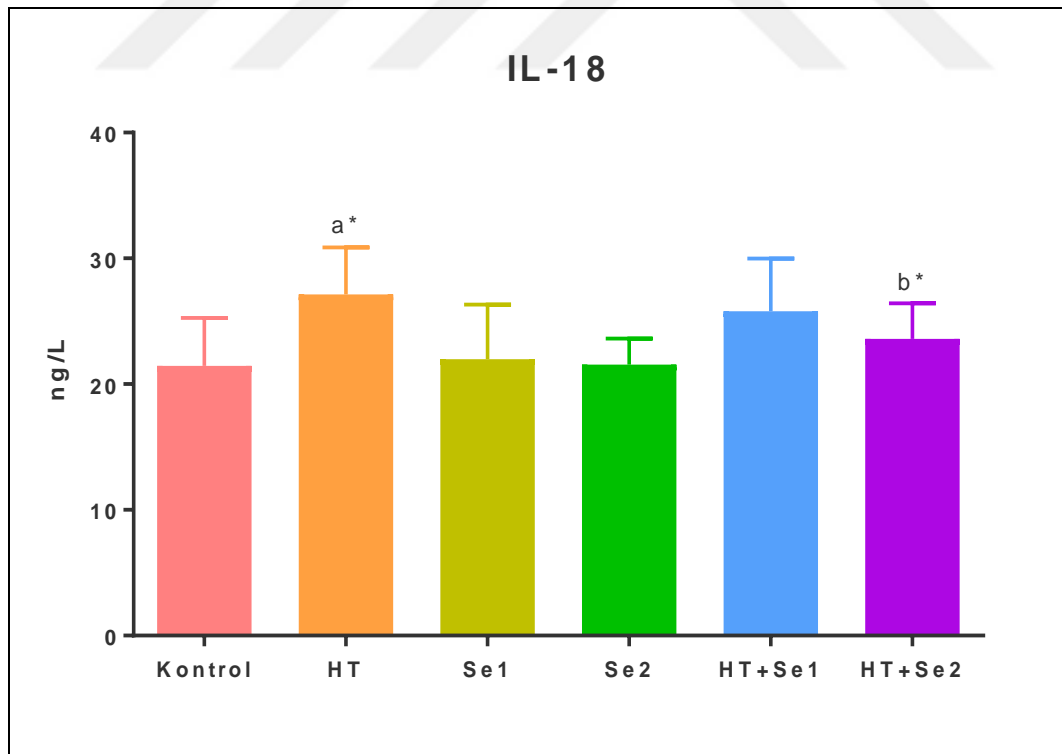
Şekil 4-8: IL-6 düzeyleri. Kontrol grubuna göre HT grubu (a), Se2 grubuna göre HT+Se2 (b), HT grubuna göre HT+Se2 (c) anlamlılıklar. * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.3.4. IL-18 Bulguları:

IL-18 değerinin hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu görüldü ($p<0,05$); HT+Se2 grubunda ise hipertiroidi oluşturulan gruba göre IL-18 düzeyinde anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p<0,05$). HT+Se1 grubunda ise hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki bir fark saptanmadı. Se1 ve Se2 grubu ile HT+Se1 ve HT+Se2 grupları arasında da IL-18 düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4-7 ve Şekil 4-9).

Tablo 4-7: Serum IL-18 düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
IL-18(ng/L)	21,45±3,82	27,13±3,74 ^a	21,98±4,34	21,56±2,08	25,8±4,21	23,6±2,84 ^b



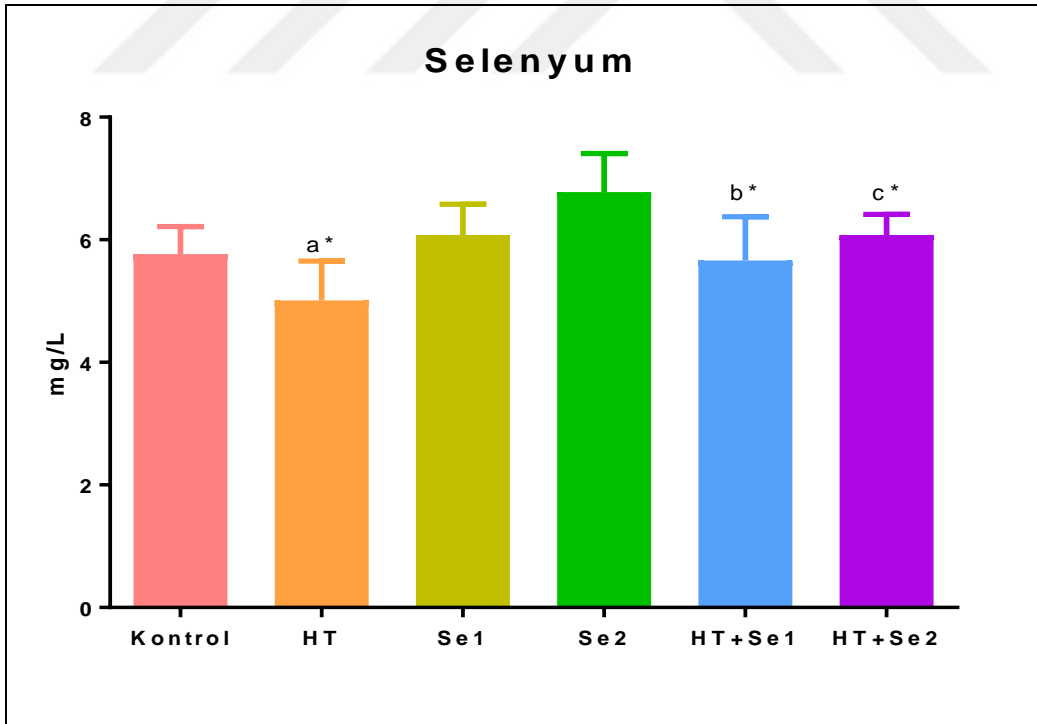
Şekil 4-9: IL-18 düzeyleri. Kontrol grubuna göre HT grubu (a), HT grubuna göre HT+Se2 (b) anlamlılıklar.* $p<0,05$

4.4. Selenyum Düzeyi Bulguları:

Selenyum düzeylerinde hipertiroidi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma olduğu görüldü ($p<0,05$). Se1 grubuna göre HT+Se1 grubunda ve Se2 grubuna göre HT+Se2 grubunda da selenyum düzeylerinde anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4-8 ve Şekil 4-10).

Tablo 4-8: Serum Se düzeyi

	Kontrol	HT	Se1	Se2	HT+Se1	HT+Se2
Se (mg/L)	5,77±0,45	5,01±0,64 ^a	6,08±0,5	6,78±0,63	5,66±0,71 ^b	6,07±0,34 ^c



Şekil 4-10: Selenyum düzeyleri. Kontrol grubuna göre HT grubu (a), Se1 grubuna göre HT+Se1 (b), Se2 grubuna göre HT+Se2 (c) anlamlılıklar.* $p<0,05$

5.TARTIŞMA

Tiroid bezinden salgılanan hormonlar vücutta hemen hemen bütün sistem ve organların işlevlerini düzene sokmakta ve metabolizmanın kontrolünde etkilidir. Tiroid hormonlarının enerji oluşumu, büyüme, gelişme, vücut ısı dengesinin ayarlanması ve devamlılığı, her türlü metabolik faaliyetler, başka hormonların etkileri ve enzimlerin normal bir şekilde regülasyonunun devamının sağlanmasında önemli etkileri vardır. Tiroid hormonlarının aşırı üretilmesi durumu olarak bilinen hipertiroidizm metabolik bir bozukluk olarak ortaya çıkabildiği gibi otoimmün bozukluklar sonucu da gelişebilir. Tiroid metabolizmasındaki bu bozukluk özellikle tiroisit hücrelerinin oksidatif hasara uğraması nedeniyle çeşitli sonuçlar doğurabilir. Bazal metabolizmada bozukluk, çarpıntı, bulantı, kusma etkileri olur. İleri seviyelerde tiroid bezinde tümöral yapılar gelişebilir. İmmün yanıtlar, antikor üretimi, lenfosit proliferasyonu ve serbest radikallerin üretimi artmaktadır. Oysa proinflamatuvar belirteçler, antioksidan enzimler ve aktiviteleri azalmaktadır. Burada koruyucu mekanizmaların ve antioksidan metabolizmada anahtar enzimlerin çalışmasını sağlayacak selenyum gibi esansiyel elementlerin varlığının yeterli düzeyde ve doğru olarak çalışıp çalışmadığı önemlidir. Selenyum bağlı enzimler antioksidatif ve antiinflamatuvar özellikleri ile burada sistemi regüle ederler (Negro 2008).

Yaptığımız literatür taramalarında selenyumun hipertiroidide selenoproteinler ve immün sistem üzerine etkilerini birlikte inceleyen çok az çalışmaya rastladık. Bu nedenle çalışmamızda, deneysel hipertiroidi oluşturduğumuz sıçanlarda antioksidan olarak selenyumunu farklı dozlarda uygulayarak hipertiroidi durumunda selenyumun immün yanıtlarına etkisini ve antioksidan özelliği olan selenoproteinler üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Yapılan çalışmalarda deneysel hipertiroidi sıçanlarda ya gıdalarına (Yücel ve ark. 2009) ya da içme sularına (Bozhkov ve Nikitchenko 2014; Varedi ve ark. 2014). L-tiroksin katılarak ya da subkutan L-tiroksin enjeksiyonu yapılarak oluşturulmaktadır (Halapas ve ark. 2007; Navas ve ark. 2014; Messarah ve ark. 2011; Karakoç 2015). Çalışmamızda 30 gün boyunca L-tiroksin sıçanların yemlerine 0,4 mg/100 gr eklenerek (Yücel ve ark. 2009), yedikleri yem miktarları takip edildi. Hipertiroidi oluşup oluşmadığı serum FT3, FT4 ve TSH düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Kontrol grubu sıçanlarla karşılaştırıldığında L-tiroksin uygulanan hipertiroidi gruplarında FT3 ve FT4

düzeylelerinin anlamlı olarak artması, TSH düzeylelerinin ise anlamlı olarak azalması çalışmamızda L-tiroksin uygulaması ile deneysel hipertiroidi oluşturulduğunu göstermektedir (Tablo 4-1). Kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda HT grubunda FT3 ve FT4' de anlamlı artış saptanırken sadece selenyum uyguladığımız ve hipertiroidi oluştururken selenyumu birlikte uyguladığımız HT+Se1 ve HT+Se2 gruplarında FT3 ve FT4 düzeylelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine aynı şekilde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HT grubunda, TSH düzeyinin azaldığı saptanmış diğer gruplarda anlamlılık saptanmamıştır. HT grubu ile diğer grupların karşılaştırılmasında ise HT+Se2 grubunda sadece FT4 düzeyinde anlamlı azalma TSH düzeyinde ise anlamlı artış görülmüştür (Tablo 4-1; Şekil 4-1; Şekil 4-2; Şekil 4-3).

Günümüzde selenyum insan sağlığı açısından ve hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Selenyumun hipertiroidi dahil birçok metabolik ve otoimmün hastalıklarda tedavi edici olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Bal ve ark. 2015; Hawkes ve Keim 2003; Tirosh ve ark. 2007; Amara ve ark. 2010). Se konsantrasyonu tiroid bezinde, karaciğer ve böbrekten ve diğer dokulardan daha fazladır (Stawicki ve ark. 2007; Utomo ve ark. 2004). Bu da onun tiroid bezinde önemli fonksiyonları olduğunu göstermektedir. Selenyum tiroid hormon sentezini düzenler, oksidatif stres şartlarında tiroid bütünlüğünü korur ve nontiroidal dokularda prohormon T4'ün biyolojik aktif T3 ya da onun inaktif isomeri rT3'ün aktif T3'e dönüşümünde hormon metabolizmasını kontrol eder. Tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3)'e dönüşümünde rol oynayan deiyodinaz enzimlerinin aktif merkezinde bulunurlar (Arthur ve ark. 1999; Beckett ve Arthur 1994; Larsen ve Berry 1995). Selenyumun otoimmün tiroid hastalıklarında otoimmün prosesleri durdurmakta faydalı bir rol oynayacağı düşünülmektedir (Watt ve ark. 2013). Besinsel kaynaklı Se eksikliğinde hastalarda otoimmün tiroid yıkımında başlatıcı ya da devam ettirici etkisi olduğu, otoimmün genetik hastalıklara yatkınlık sağladığı hipotezini güçlendirmektedir (Köhrle ve Gärtner 2009).

Yapılan birçok çalışmada hipertiroidili hastalarda plazma selenyum düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (Aihara ve ark. 1984; Reglinski ve ark. 1992). Wertenbruch ve ark. (2007) ise tedavi edilen bir grup Graves' hastasında, Se düzeylelerinin arttığını ve böylece Graves' hastalığında Se'un pozitif etkisini gözlemlemişlerdir.

Biz de selenyumun farklı dozlarda etkinliğini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, hipertiroidi oluşturduğumuz sıçanlarda Se düzeylerinde azalma tespit ettik. Farklı dozlarda selenyum verdiğimiz Se1 ve Se2 gruplarındaki sıçanlarda ise plazma selenyum konsantrasyonlarının arttığını saptadık. Fakat bu artış anlamlı bulunmadı. Hipertiroidi grubu ile karşılaştırıldığında hipertiroidi oluştururken aynı anda antioksidan olarak farklı dozlarda selenyum uyguladığımız sıçanlarda HT+Se1 grubu ve HT+Se2 gruplarında anlamlı bir farklılık saptanmazken sadece Se verilen grupların karşılaştırılmasında, Se1 grubuna göre HT+Se1 grubunda ve Se2 grubuna göre HT+Se2 grubu arasında anlamlı azalma saptadık. HT+Se1 ve HT+Se2 gruplarında ise Se düzeylerinin arttığını tespit ettik (Tablo 4-8 ve Şekil 4-10). Buna göre selenyum düzeyinin düşme nedeninin hipertiroidi gruplarında selenyumun substrat olarak kullanılması ile miktarında azalma meydana geldiğini düşünebiliriz. Selenyumun tiroid hormon metabolizmasını etkileyebileceği ilk defa sıçanlarda ve sığırlarda selenyum yetersizliğinden dolayı plazmada artmış T4 konsantrasyonu ve azalmış T3 konsantrasyonlarının saptanması ile gösterilmiştir (Arthur ve Beckett 1999).

Olivieri ve ark (1996) selenyum takviyesinin plazma T4 düzeyini azalttığını fakat T3 ve TSH konsantrasyonlarının selenyum statüsü ve tedavisi ile etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızda hipertiroidi ile birlikte selenyum uygulamasında 1mg'lık doz verdiğimiz HT+Se2 grubunda T4 konsantrasyonunda azalma saptadık. Şimşir ve ark. (2010) selenyum uygulaması ile tiroid hormon konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık saptamamışlar fakat yüksek TSH düzeylerinin kaybolduğunu ve tiroglobulin konsantrasyonunun anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır. Chanoine ve ark. (2001) selenyum takviyesinin hipotalamo-hipofiz hattında tiroid hormonlarının geri dönüşümünü geliştirdiğini ve kalıntı tiroid dokusunun situmulasyonunu azalttığını, muhtemelen hücresele seviyede T4'ün T3'e dönüşümünü önermektedirler (Bates ve ark. 2000). Selenyum biyolojik aktif tiroid hormonu T3'ün sentezi ve parçalanmasını kontrol eden deiyodotironin deiyodinazlar için gereklidir (Larsen ve Berry 1995). Çalışmamızda FT4'de azalma görmemiz uyguladığımız bu konsantrasyondaki selenyumun T4'ün T3'e dönüşümünde etkili olduğunu göstermektedir.

Lipit peroksidasyonu kanda tiroid hormonlarının yükselmesiyle serbest radikal oluşumlarının artmasına bağlıdır (Hoch 1988). Sıçanlarda deneysel hipertiroidide (Yücel ve ark. 2009; Gredilla ve ark. 2001; Venditti ve ark. 2006; Venditti ve Di Meo

2006) ve Graves' hastalığında oksidatif stres gösterilmiştir (Komosinska-Vassev ve ark. 2000). Bununla beraber birçok çalışmada örneğin, melatonin (Baydas ve Meral 2005), vitamin E (Seven ve ark. 1996), GSH (Maddaiah 1990), selenyum (Arthur ve ark. 1991) ve kafeik asid feniletal ester (CAPE) (Mohamadin ve ark. 2006) gibi çeşitli ajanların hipertiroide oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir. Nordio (2017) yaptığı çalışmada Graves' orbitopatisi olan hastalarda selenyum karnitin ile birlikte verdiklerinde hastaların yaşam kalitesinin arttığını, hipertiroidi ile ilgili semptomları ve kardiyovasküler riski azalttığını ve overt hipertiroidi gelişimini önleyebileceğini beyan etmişlerdir.

Selenyum tiroid metabolizmasında enzimler tarafından kofaktör olarak kullanılır. Selenoperoksidazlar ve tiyoredoksin redüktazlar hormonların sentezi sırasında üretilen peroksidazlardan tiroid bezini korurlar (Arthur ve Beckett 1999). Bu nedenle birçok çalışmada organizmada selenyumun önemi değerlendirilmektedir. Selenyum biyolojik etkilerini yapısındaki selenosistein aminoasitlerini içeren selenoproteinler yoluyla göstermektedir (Utomo ve ark. 2004; Brown ve Arthur 2001). En önemli selenoprotein ailesi glutatyon peroksidazlar, tiyoredoksin redüktazlar ve iyodotironin deiyodinazlardır. Glutatyon peroksidazlar ve tiyoredoksin redüktazlar tiroid bezindeki tiroisitler tarafından üretilen hidrojen peroksit ve reaktif oksijen türlerinden tiroid bezini koruyarak, tiroid fonksiyonlarının düzgün bir şekilde devamını sağlamak için kompleks bir defans sistemi oluştururlar (Bacic ve ark. 2004). Tiroid hormon sentezi için fonksiyonel yapılar olan tiroisit kümelerinden oluşan foliküller, yüksek molekül ağırlıklı protein olan tiroglobulin sentezlerler. Bunlar folikül içinde depolanır ve salınırlar. Tiroid hormonlarının sentezi tiroglobulindeki tirozil kalıntılarının iyodinasyonunu ve bu iyot türevlerinin birleşmesini gerektirir. Bu reaksiyon tiroisit içinde değil apikal membranın yüzeyindeki foliküler lümende yer alır (Hetzl ve ark. 1997; Arthur ve ark. 1999). Tiroglobulin üstündeki tirozil kalıntılarının iyodinasyonu yüksek konsantrasyonda hidrojen peroksit oluşumunu ve ayrıca membranın luminal tarafında lokalize olmuş bir enzim olan tiroid peroksidazın etkisini gerektirir. H_2O_2 oluşumu muhtemelen tiroid hormon sentezinin kontrolü için çok önemlidir ve ikincil haberci sistemlerinin etkileşmesiyle oluşan bir kompleks ağla regüle edilir. Tiroisit böylece yüksek konsantrasyonda H_2O_2 'e ve sonuç olarak toksik lipid hidroperoksitlere maruz kalır. Bununla birlikte, H_2O_2 'in varlığı ve daha sonra peroksidatif hasar tiroisitlerdeki selenoenzim sistemleriyle azaltılır. Ekstrasellüler GPx

foliküler lümen tirositler tarafından salgılanır ve apikal membranda tiroid peroksidaz için H_2O_2 durumunu regüle edebilir (Howie ve ark. 1995). İntrasellüler GPx, H_2O_2 ve tirositlerdeki lipit hidroperoksitlerin etkisini ortadan kaldırabilir ve bezi oksidatif hasardan koruyabilir. GPx aktivitesinin karaciğerde %99'un üzerinde azalması fakat sadece tiroide selenyum yetersizliği olan sıçanlarda 50% ile azalması anlamlıdır (Bermano ve ark. 1995).

Selenoproteinler selenyumun taşınması, tüketilmesi, apoptosiz, hücre çoğalması ve kanser, kas hücresi fonksiyonları, inflamasyon ve oksidasyon gibi birçok olayda rol almaktadırlar (Labunsky ve ark. 2014). Selenyum eksikliği olan farelerle yapılan çalışmalarda örneğin akciğer doku hasarında, viral enfeksiyonlarda selenyum yeterli beslenen farelere göre artış gözlenmiştir (Beck MA ve ark. 2001). Aynı şekilde miyokarditiste farelerin koksaki virüsüne yakalanma oranı yükselmiştir (Beck MA ve ark. 1995). Selenyum eksikliğinde inflamasyona uğrayan dokularda oksidatif stres düzeyinde artma, nüklear faktör B ekspresyonunda ve kemokin mRNA ekspresyonunda artma görülmüştür (Hayashi 1993; Makropoulos ve ark. 1996). Son yıllarda selenyumun tiroid hormon metabolizması üzerine etkileri araştırılmakta ve yapılan çalışmalarda selenyumun immün sistem ajanı olan T hücre fonksiyonu için esansiyel bir aktivatör olduğu, immün sistemi uyardığı, T hücre proliferasyonunu aktive ettiği ve doğal bir antitümör ajanı gibi görev yaptığı bildirilmiştir (Negro 2008). Biz de çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda uyguladığımız selenyumun selenoproteinler üzerine etkisine hem hipertiroide hem de hipertiroidi ile birlikte Se uyguladığımız gruptaki sıçanlarda selenoprotein P ve GPx1 seviyelerine bakarak değerlendirmeye çalıştık.

Biz çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda selenyum verdiğimiz gruplarda GPx1 düzeyinde anlamlı bir farklılık saptayamadık. Oysa hipertiroidi ile birlikte 1mg'lık konsantrasyonda selenyum uyguladığımız HT+Se2 grubunda hipertiroidi grubuna göre azalmış olarak saptadığımız GPx1 değerinin arttığını ve kontrol grubu sıçanlarda saptadığımız değerlere yaklaştığını gördük (Tablo 4-2 ve Şekil 4-4). Bu da bize bu konsantrasyonda uygulanan selenyumun hipertiroidi tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Selenoproteinlerin fizyolojik ve patofizyolojik etkileri selenyum statüsü ile yakından ilgilidir. Çünkü Se, GPx1 enziminin katalitik integral bir komponenti olduğu için enzim aktivitesinde de etkisi vardır (Rotruck ve ark. 1973; Flohe ve ark.1973). Chanoine ve ark (2001) hipotiroidili ve L-Tiroksin takviyesi alan hastalarla yaptıkları çalışmada, selenyum suplementasyonu sonrasında plazma

selenyum konsantrasyonlarında %74' lük artış saptarken selenoenzim aktivitesinin bir göstergesi olan glutasyon peroksidaz aktivitesinde artış izlememişlerdir. Ancak serum TSH düzeyindeki yükseklik ortadan kalkmış, tiroglobulin konsantrasyonu ise anlamlı olarak azalmıştır. Tiroid hormon konsantrasyonlarında ise değişiklik saptamamışlardır. Buna dayanarak, selenyumun tek başına periferel T4'den T3'e dönüşüm için yeterli gelmediğini bununla birlikte dolaylı olarak hipotalamo-pitüiter seviyede tiroid hormon geri bildirim mekanizmasını iyileştirdiğini aynı zamanda tiroid bezinin uyarılmasını azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca hücre içindeki T4'den T3'e dönüşümü ise arttırabildiği iddia edilmiştir (Chanoine ve ark. 2001). Fakat Howie ve ark (1998) ise TSH reseptörü sinyallerinin aşırı uyarılması ile H₂O₂ üretiminde artış meydana gelebileceğini, böylece kalsiyum-fosfoinositol sinyal yolu aktivasyonu GPx1 ve TR1 üretiminin sitümüle edildiğini ve böylece antioksidan koruma sisteminin de regüle edildiğini söylemişlerdir.

Symth (2003), tiroid hastalıkları ve göğüs kanseri hastaları ile ilgili yaptığı çalışmada plazmada selenyum düzeyinin az olduğu durumlarda T3/T4 oranında azalma, TSH miktarında artış olduğunu ve eritrosit GPx aktivitesinde ise düşüş olduğunu göstermiştir. TSH miktarındaki bu artışın ise H₂O₂ üretiminin artmasına sebep olduğunu belirtmiştir. Selenoproteinlerin mRNA'daki regülasyonu günlük selenyum alışı miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Köhrle (2005) ise organizmada selenyum eksikliğinin GPx1 üretiminde düşüşe sebep olduğunu ve protein eksikliğinin mRNA eksikliği ile koreleasyon gösterebildiğini söylemişlerdir.

Vrca ve ark. (2004), Graves' hastalığında selenyum takviyesinin tedavide etkili olabileceğini düşündüklerini söylemişlerdir. Graves' hastalığında oksidatif stresin arttığı ve serbest radikalleri temizleyici özelliği nedeniyle selenyum takviyesinin enzimatik antioksidan aktiviteyi arttırabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Duntas ve ark. (2006), otoimmün tiroiditi olan hastalarda selenyum uygulamasının muhtemelen GPx aktivitesini arttırarak ve artmış olan H₂O₂ seviyelerini azaltarak immün yanıtın düzenleneceğini göstermişlerdir.

Selenyumun kanserden koruyucu etkinliği için kullanılması gerekli dozun 200 mcg/gün ve plazma GPx aktivitesini normal seviyeye ulaştırmak için gerekli dozun ise 90 mcg/gün olduğu gösterilmiştir (Rayman 2000; Levander 1997; Duffield ve ark.1999). Ancak selenyumun tiroid hastalıkları üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan

deneysel uygulamalarda 200 mcg/günlük dozda verilmiştir (Şimşir ve ark. 2010). Bu durum çalışmamızda hipertiroidi ile birlikte uyguladığımız 1mg'lık selenyum dozunun GPx aktivitesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda selenoprotein P'nin başlıca fonksiyonunun karaciğerden periferel dokulara selenyum transportu olduğu gösterilmiştir (Schomburg ve ark. 2003; Hill ve ark. 2003). Se yetersiz micelerde bazı semptomların ör. koordinasyon kaybı ve erkeklerde kısırlık geliştiği belirtilmiştir (Hill ve ark. 2004; Olson ve ark. 2005). Bütün bu semptomlar kısırlık hariç diyetle Se takviyesi sonrası iyileştirilmiştir (Kasaikina ve ark. 2012). İnsanlarda yapılan çalışmalarda prostat kanseri ve akciğer kanserinde düşük SelP üretiminin bu kanser türleri için risk oluşturduğu gösterilmiştir (Cooper ve ark. 2008; Gresner ve ark. 2009). SelP eksikliği micelerde nörodejenerasyona (Valentine ve ark. 2008), Alzheimer hastalığına yol açabilmektedir (Bellinger ve ark. 2008). Ayrıca bir antioksidan enzim olarak tiroid bezi fonksiyonları için gereklidir. Selenoproteinler tiroid hormon aktivitesini onu inaktive etmekle gösterirler (Bianco ve ark. 2002).

Biz çalışmamızda hipertiroidili sıçanlarda kontrol grubu sıçanlara göre SelP konsantrasyonlarının düşük olduğunu saptadık. Uyguladığımız her iki selenyum dozunun sıçanlarda SelP konsantrasyonunu anlamlı olarak değiştirmedeğini gördük. Oysa hipertiroidi ve selenyum uygulamasının birlikte yapıldığı sıçanlarda 0,5 mg'lık dozun etkili olmamasına rağmen, 1 mg'lık dozun SelP seviyesini arttırdığını ve kontrol seviyesine yaklaştırdığını saptadık (Tablo 4-3 ve Şekil 4-5). Aynı şekilde hipertiroidi modelinde sıçanlarda SelP konsantrasyonlarının düşük olması tiroid durumunun Se metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Beckett ve Peterson (1991) yaptıkları çalışmada hipertiroidili hastaların hipertiroidi sebebine bakılmaksızın ötiroidili hastalardan daha düşük seviyelerde plazma Se ve eritrosit GPx düzeyine sahip olduklarını ve tedavi bir ötroid durumuna düzeldiğinde selenyum belirteçlerinden GPx'in de normale döndüğünü rapor etmişlerdir. Düşük Se durumu hipertiroidinin nedeni olmayabilir fakat hipertiroidizm muhtemelen selenoproteinlerin yarı ömrünü değiştirerek selenyumun plazmadaki miktarını azaltır (Arthur ve Beckett, 1999).

Çalışmamızda hipertiroidide azalmış olan SelP düzeyinin selenyum takviyesi ile düzelmesi hipertiroidide artmış olan oksidatif hasarın bu enzimin aktivasyonu ile düzelebileceğini göstermektedir. Federige ve ark. (2017), HT ve GD'li Graves' oftalmolojisi bulunan hastalarla yaptıkları çalışmada serum SelP düzeyini düşük

bulmuşlardır. Bu durumun immünolojik ataklar sonucu oluşan serbest radikallerin üretimini azaltmak amacıyla selenyum tüketiminde artışla bağlantılı olarak, inflamasyon reaksiyonlarının bir sonucu olabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da hipertirodili ve hipertiroidi+Se her iki doz alan grupta da kontrol grubuna göre SelP düzeyini düşük bulmamız bu bilgilerle paralellik göstermektedir (Tablo 4-3 ve Şekil 4-5).

Yapılan çalışmalarda tiroid bezi içinde tiroid epitel hücrelerinin salgıladığı TNF- α , IL-1 ve diğer inflamatuvar sitokinler gösterilmiştir. Bunlardan TNF- α , adhezyon moleküllerinin ve düzenleyici moleküllerin ekspresyonunu indükleyebilir ve T hücrelerini aktive eder (Ajjan ve ark. 1996; Aust ve ark. 1996; Senturk ve ark. 2003; Weetman ve ark. 1997). Hipertiroidizm ve proinflamatuvar sitokinlerle ilgili birçok çalışma mevcuttur ancak sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda hipertiroidide proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bazı çalışmalarda ise artış olmadığı söylenmektedir (Salvi ve ark, 2000). Özçınar ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada hipertiroidi ile IL-1 ve TNF- α arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Oksidatif stres lipid peroksidasyonunu tetikler ve çeşitli inflamatuvar yolları aktiveleştirir. Serbest radikaller immün ve inflamatuvar yanıtın başlıca yolu olan NF- κ B yolunu uyarır ve bu da TNF- α ve IL-6 sitokinlerinin artmasına neden olur (Barnes ve Karin 1997). Selenyumun NF- κ B yolunu inhibe ederek sitokin üretimini ve inflamasyonunu azaltması ile ilgili mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de antitiroid ilaçlarla birlikte sinerji içinde immün düzenleyici olarak selenyum kullanılmasının, GD ve GO'lu hastalarda potansiyel yarar sağladığı düşünülebilir (Duntas 2012).

Gomaa ve El-Aziz (2016), hipertiroidili ratlarla yaptıkları çalışmada hipertiroidi grubunda TNF- α düzeyinin arttığını bulmuşlardır. Tiroid hormonlarındaki artışın metabolizmayı sitemüle ettiği ve aşırı ROS türleri üretimiyle beraber anitoksidanların üretiminin artışı ve oksidatif stres indeksinde yükselmeye sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Bu dengesizliğin de proteinler ve DNA gibi makromoleküllerin oksidatif hasara uğramasına sebep olduğu belirtilmiştir (Ourique ve ark. 2013). Biz de çalışmamızda hipertiroidili grupta TNF- α düzeyini oldukça yüksek bulduk. Selenyum takviyesi ile bu değerlerin kontrol grubuna yaklaştığını tespit ettik (Tablo 4-4 ve Şekil

4-6). Bu da selenyumun antioksidan sistemde etkili olduğunu ve immün yanıtı düzenleyebileceğini kanıtlamaktadır.

IL-1'in kendi başına Tg (Yamashita ve ark. 1989) ve TPO'nun (Ashizawa ve ark. 1989) regülasyonunu azaltarak tiroid hücrelerinin fonksiyonuna etki edebildiği görülmüştür. Aynı zamanda iyodidin organifikasyonunu (Sato ve ark. 1990), ve Na⁺/I⁻ simporterini (NIS) inhibe edebildiği (Ajjan ve ark. 1998) ve tiroid hormon transfer sirkülasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Enomoto ve ark. 1990). Bu bilgilere göre çalışmamızda IL-1β düzeyinin hipertiroidi grubunda oldukça yüksek bulunması ve hipertirodi ile birlikte selenyum verilen gruplarda anlamlı bir değişiklik saptanmaması, selenyumun antioksidan mekanizmada etkin olduğunu ve burada savunma mekanizmasını aktive ederek proinflamatuvar göstergelerinden biri olan IL-1β seviyesini normale yaklaştırdığını söyleyebiliriz (Tablo 4-5 ve Şekil 4-7). IL-1β'nın TNF-α ve IL-6 sekresyonunu sitümüle ederek tiroid fonksiyonunu etkilediği bildirilmiştir. Bunu epitel geçirgenliğini ve geçiş yollarındaki protein kavşaklarını değiştirerek yapar. ÖR.ZO-1 ve Claudin JAM-A tiroid epitel sıklığını, tiroisit hücrelerinin geçirgenliğini, kavşak proteinlerinin ekspresyonunu ve lokalizasyonunu düzenleyerek tiroid otoimmünesinin patogenezinde kritik rol oynadığı görülmüştür Bu bakımdan tiroid hücrelerine benzerlik gösterdiği, IL-1 gen ekspresyonu ile tiroid bezindeki bozuklukların arasında etkileşim olduğundan şüphe edilmektedir (Rebuffat ve ark.2013).

IL-6 tiroid bezi tarafından da üretilir. TSH ve TSH reseptör antikorları ile ve IL-1 tarafından sitümüle edilir (Aust ve ark. 1996). Yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyinin yüksek bulunması örneğin, Graves' hastalığında IL-6 düzeyindeki artışın fazla olmasına göre hastalığın boyutunun da ileri düzeyde olduğunu göstermektedir (Heuer ve ark. 1996; Bartalena ve ark. 1994). Serumda IL-6 düzeylerinin artması Graves' hastalığında (GD) ve Toksik Nodüler Guatrı (TNG) da içeren hipertiroidizmde gösterilmiştir (Salvi ve ark. 1996; Celik ve ark. 1995; Lakatos ve ark. 1997). IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşma ile beraber immunglobulinlerin yapımının uyarılması için plazma hücrelerini aktive ettiği bildirilmiştir. IL-6 üretimi immün sistemi harekete geçiren önemli bir sinyaldir. IL-6 pleiotropik etkileri oldukça geniş olan ve birçok nöroendokrin değişikliklere sebep olabilen bir sitokindir (Turnbull ve Rivier 1999; Papanicolaou 2000; Hopkins 2003). Bu

yüzden IL-6 tiroid deiyodinaz enzimlerini inhibe ederek D1, D2 ve D3 ROS üretimini arttırarak intrasellüler kofaktör glutasyonu tüketir (Wajner 2011). Çalışmamızda IL-6 düzeyi hipertirodi oluşturduğumuz grupta kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum hipertirodinin inflamasyonu arttırdığının bir göstergesi sayılabilir. Bizim çalışmamızda Hipertiroidi+Se2 grubunda Se2 grubuna göre IL-6 düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması selenyumun dozunun yetersiz kaldığını ya da etkinliğinin az olduğunu düşündürebilir. Yine çalışmamızda Hipertiroidi+Se2 grubunda hipertirodi grubuna göre IL-6 düzeyinin anlamlı derecede azalma göstermesi selenyum yüksek dozunun immün sistem regülasyonunda önemli etkinlik gösterebileceğini yani inflamasyonu azalttığına dair bilgilerle de paralellik göstermektedir (Tablo 4-6 ve Şekil 4-8). Gasparian ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmada nüklear faktör kappa-B (NFκB) sinyal yolunun artmış inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğunu ve bu sinyal yolunun aktivasyonunun ise IL-6 ve TNF-α üretimi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Huang ve ark. (2012) ise Se'nin selenoprotein gen ekspresyonunu modüle ederek NFκB 'nin aktivasyonunu inhibe edebileceğini söylemişlerdir.

Çalışmamızda IL-18 düzeyinin hipertirodi grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğunu gördük (Tablo 4-7 ve Şekil 4-9). Bu da hipertirodide immün modülatör olan IL-18 sentezinin arttığını doğrulamaktadır. Miyauchi ve ark. (2000) serum IL-18 düzeyinin Graves' hastalığında hipertirodizmde anlamlı bir şekilde artmış olduğunu ve methimazole (MMI) ya da propiltiyourasil (PTU) ile tedavi uygulandığında azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Popławska-Kita ve ark. Graves' hastalarından oluşan hipertirodi grubunda IL-6 ve IL-18 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda aynı şekilde IL-18 düzeyinin Hipertiroidi+Se2 grubunda hipertirodi grubuna göre anlamlı olarak azaldığını saptadık. Buradan inflamasyonda yükselen sitokin düzeyinin selenyumun yüksek doz uygulandığında azalma göstermesi hipertirodide selenyumun tedavi edici etkinliği olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda uyguladığımız selenyumun, doza bağlı olarak hipertirodide azalmış olan selenoprotein düzeylerini arttırarak normal seviyelere yaklaştırması ve yine aynı şekilde hipertirodide yükselmiş olan immün parametreleri normal seviyelere çekmesi selenyumun hipertirodi tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; hipertiroidili hastalara uygun dozlarda Se takviyesinin yapılması antitiroid ilaçların etkisini arttırabilir ve antitiroid ilaçlarla birlikte antioksidanların uygulanması, tiroid fonksiyonlarının daha hızlı bir şekilde normale dönmesine, klinik bulguların kontrol edilmesine ve hipertiroidide gözlenen inflamasyonun önlenmesine katkı sağlayabilir.



KAYNAKLAR

Adam B. ve Yiğitoğlu R. (2012). *Tıbbi Biyokimya*. İstanbul, Atlas Nobel Yayıncılık,: 386-399.

Aggarwal, B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* **3**: 745–756.

Ağar E. (Edit). (2017). Rhoades R.A. *Tıbbi Fizyoloji-Klinik Tıbbın Temelleri*. 4.basım. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri.

Aihara K, Nishi Y, Hatano S, Kihara M, Yoshimitsu K, Takeichi N ve ark. (1984). Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr* **40**: 26-35.

Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, Metcalfe RA, Crisp M, Ludgate M ve ark. (1998). The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. *J Endocrinol. Sep*; **158(3)**:351-8.

Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. (1996). Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol*; **6**: 359-386.

Amara BI, Bouaziz H, Guermazi F, Zeghal N. (2010). Effect of selenium on hypothyroidism induced by methimazole (MMI) in lactating rats and their pups. *Acta Biologica Hungarica* **61(2)**:145–157.

Ankara Medical Journal **12(3)**:136-139.

Arteel GE, Mostert V, Oubrahim H, Briviba K, Abel J, Sies H. (1998). Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *Biol Chem*; 379 **(8-9)**: 1201–5.

Arthur J.R. and Beckett G.J. (1999). Thyroid function. *British Medical Bulletin*; 55 (No. 3): 658-668.

Arthur JR, Beckett GJ, Mitchell JH. (1999). The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals. *Nutr Res Rev*; **12**: 57-75.

Arthur JR. (1991). The role of selenium in thyroid hormone metabolism. *Can J Physiol Pharmacol*; **69**:1648–52.

- Arthur JR.(2000). The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci*, **55**:1825–35.
- Ashizawa K; Yamashita S; Tobinaga T; Nagayama Y; Kimura H; Hirayu H; Izumi M; Nagataki S. (1989). Inhibition of human thyroid peroxidase gene expression by interleukin-1 *Acta Endocrinologica (Copenh)* **4**:465.
- Atakuru, İ. (2009). Emet ve Hisarcık bölgesi sularında arsenik ve bor tayini. Yüksek Lisans Tezi. Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü, Kütahya.
- Atkinson JB, Hill KE, Burk RF. (2001). Centrilobular endothelial cell injury by diquat in the selenium-deficient rat liver. *Lab Invest.* **81(2)**:193-200.
- Aumann, K.-D., Bedorf, N., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, D., and Flohé, L. (1997). Glutathione peroxidase revisited. Simulation of the catalytic cycle by computer-assisted molecular modelling. *Biomed. Environ. Sci.* **10**:136–155.
- Aust G, Heuer M, Laue S, Lehmann I, Hofmann A, Heldin NE ve ark.(1996). Expression of tumor necrosis factor alpha mRNA and protein in pathological thyroid tissue and carcinoma cell lines. *Clin Exp Immunol*; **105**: 148-154.
- Aydın, K. (1997). Bir Endemik Guatr Bölgesindeki İlkokul Çocuklarında İyot ve Selenyum Düzeylerinin Tiroid Volümü, Tiroid Fonksiyonları, Fizik ve Zeka Gelişimi Üzerine Etkisi. Erciyes Üniv. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Uzmanlık Tezi). 87 sayfa, Kayseri.
- Bacic V.V., Skreb F, Cepelak I, Romic Z, Mayer L. (2004). Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta* **341**: 55-63.
- Bal C, Büyükşekerci M, Ercan M, Hocoğlu A, Çelik HT, Abuşoğlu S ve ark. (2015). Farklı selenyum seviyelerinin tiroid hormon sentezi üzerine etkisi. *Turk Hij Den Biyol. Derg.*; **72(4)**:311-6.
- Bansal M, Kaushal N. (2014). Selenium: A Potent Natural Antioxidant (İçinde) *Oxidative Stress Mechanisms and their Modulation*. pp:147-164. DOI <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2032-9> Springer New Delhi; Springer India.
- Baqui M, Botero D, Gereben B, Curcio C, Harney JW, Salvatore D. ve ark. (2003). Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem* **278**: 1206–1211.

- Baqui M.M., Gereben B, Harney J.W., Larsen P.R ve Bianco AC. (2000). Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy. *Endocrinology*,**141**:4309–4312.
- Barker BR.,Taxman DJ, Ting JP (2011). Cross-regulation between the IL-1 β /IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines *Curr. Opin in Immunol*; **23(5)**:591-7.
- Barnes PJ, Karin M. (1997). Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. Apr 10;**336(15)**:1066-71.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology*.(23.th edit). The McGraw-Hill Education (Asia), Singapore. pp. 301-314.
- Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. (1994). Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*;**78**:423-7.
- Bates J.M., Spate V.L., Morris J.S, ve ark. (2000). Effect of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity and thyroid hormone economy in the rat during development. *Endocrinology*,**141**:2490-500.
- Baybutt HN, Holsboer F. (1990). Inhibition of macrophage differentiation and function by cortisol. *Endocrinology*. **127(1)**:476-80.
- Baydas B ve Meral I. (2005). Effects of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in rats with experimentally induced hyperthyroidism. *Clin Exp Pharmacol Physiol*;**32**:541–4.
- Bazan, J.F., Timans, J.C., and Kaselein, R.A. (1996). A newly defined interleukin-1? *Nature* 379, 591.
- Beck M.A Beck, Nelson H.K., Shi Q., Van Dael P., Schiffrin E. J., Blum S., Barclay D., Levander O.A. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection, *FASEB J*, **15(8)**:1481-1483.
- Beck M.A, Shi Q, Morris VC, Levander OA. (1995). Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med*. May;**1(5)**:433-6.

Beckett GJ, Arthur JR. (1994). The Iodothyronine deiodinases and 5'-deiodination. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*; **8**: 285-304.

Beckett GJ, Peterson FE, Choudhury K, Rae PW, Nicol F, Wu PS. ve ark. (1991). Interrelationships between selenium and thyroid hormone metabolism in the rat and man. *Trace Elem Dis*; **5**: 265-7.

Beckett, G.J. ve J.R. Arthur (2005). Selenium and endocrine system-review, *J of Endocrinology*, **184**:455-657.

Bellinger FP, He QP, Bellinger MT, Lin Y, Raman AV, White LR ve ark. (2008). Association of Selenoprotein P with Alzheimer's pathology in human cortex. *J Alzheimers Dis*; **15**: 465–72 22.

Bermano G, Nicol F, Dyer JA, Sunde RA, Beckett G J, Arthur JR ve ark. (1995). Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. *Biochem J*; **311**:425-30.

Bianco A.C, Salvatore D., Gereben B., Berry M.J, Larsen P.R. (2002). Biochemistry, cellular and molecularbiology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, **23**: 38–89.

Björnstedt, M., Kumar, S., Björnstedt, L., Spyrou, G. ve Holmgren, A. (1997). Selenium and Thioredoxin and Glutaredoxin System. *Biomed Environ Sci.*, **10**:271-9.

Boka G, Anglade P, Wallach D. ve ark.(1994). Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*; **172**:151–154.

Bozhkov AI, Nikitchenko YV. (2014). Thermogenesis and longevity in mammals. Thyroxin model of accelerated aging. *Experimental Gerontology*, **60**: 173-182.

Böck, A., Forchhammer, K.,Heider J. ve Baron C.(1991).Selenoprotein synthesis:an expansion of the genetic code.*Trends Biochem.Sci.***16**:463-467.

Brigelius-Flohé R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad. Biol. Med.* **27**:951–965.

Brown KM, Arthur JR. (2001).Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr*; **4**:593-9.

- Burger D., Dayer JM., Gaby P, Gabay C. (2006). IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*; **20(5)**: 879-896.
- Burk RF ve Hill KE. (2005). Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr*; **25**:215-35.
- Burk RF ve Hill KE.(1994). Selenoprotein P:A selenium-rich extracellular glycoprotein. *J Nutr* **124**: 1891–1897.
- Burk RF, Hill KE ve Motley AK. (2003). Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *The Journal of Nutrition*, **133(5)**:1517S–1520S.
- Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM (1995). Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* **6**: 225–30.
- Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL ve ark. (2010). Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc*. Aug;**69(3)**:300-10. DOI: 10.1017/S002966511000176X. Epub 2010 Jun 25.
- Castejon G.L ve Brough D.(2011) Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. **22(4)**: 189–195.
- Caturegli P., Hejazi M., Suzuki K., Dohan O., Carrasco N., Kohn L. D., ve Rose N. R. (2000). Hypothyroidism in transgenic mice expressing IFN- γ in the thyroid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**:719–724.
- Celik I, Akalin S, Erbas T. (1995). Serum levels of IL-6 and TNF- α in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment. *Eur J Endocrinol*. **132**:668–672.
- Chambard, M., Verrier, B., Gabrion, J., Mauchamp, J. (1983). Polarization of thyroid cells in culture: Evidence for the basolateral localization of the iodide "pump" and of the thyroid-stimulating hormone receptor-adenyl cyclase complex. *J. Cell Biol*. **96**:1172-1177.
- Chanoine JP, Neve J, Wu S, Vanderpas J, Bourdoux P. (2001). Selenium decreases thyroglobulin concentrations but does not affect the increased thyroxine-to-

triiodothyronine ratio in children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; **86**:1160-3.

Chemistry of Thyroid Hormones Vivo Pathophysiology Endocrine System. Thyroid and Parathyroid Glands <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/chem.html> Richard.Bowen@colostate.edu Erişim:17.02.2018.

Ciccimarra F. (1994). Fetal and neonatal immunology. *J Perinat Med*. **22**:84-7.

Combs, G.F.Jr. (2001). Selenium in global food systems, *Br.J.Nutr*, **85**(5):517-47.

Cooper ML, Adami HO, Gronberg H, Wiklund F, Green FR, Rayman MP. (2008). Interaction between single nucleotide polymorphisms in selenoprotein P and mitochondrial superoxide dismutase determines prostate cancer risk. *Cancer Res*; **68**: 10171–77.

Corda, S., Laplace, C., Vicaut, E., ve Duranteau, J. (2001). Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. **24**: 762–768.

Dao, T., Ohashi, K., Kayano, T., Kurimoto, M. ve Okamura, H. (1997). Interferon-gamma-inducing factor, a novel cytokine, enhances Fas ligand mediated cytotoxicity of murine T helper cells. *Cell. Immunol*. **173**, 230–235.

Darimont BD, Wagner RL, Apriletti JW, Stallcup MR, Kushner PJ, Baxter JD, Fletterick RJ, Yamamoto KR. (1998). Structure and specificity of nuclear receptor coactivator interactions. *Genes Dev*; **12**:3343–56.

D'Autreaux B. ve Toledano M.B. (2007). ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Rev Mol Cell Biol* **8**: 813–824.

Demelash A., Karlsson J.O., Nilsson M. ve Bjorkman U. (2004). Selenium has a protective role in caspase-3- dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes. *European Journal of Endocrinology*, **150**:841–849.

Dillmann W. (2010). Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews*, **15**:125-132.

Dinarello CA (1999). IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **103**:11–24.

Dinarello C.A. (1999). Overview Of Inflammatory Cytokines and Their Role in Pain. In: Watkins L.R. ve Maier S.F (Ed). *Cytokines and Pain*. 1th ed. P.1-19. Birkhäuser Basel, Springer Basel AG., DOI10.1007/978-3-0348-8749-6.

Dinarello CA. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.*, **87 (6)**: 2095-2147.

Dorshkind K. ve Horseman ND. (2000). The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrine Reviews* **21**:292 –312.

Driscoll D. ve Copeland P.(2003). Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis, *Annu Rev Nutr.*, **23**:17-40.

Duffield A.J, Thomson C.D, Hill K.E, Williams S. (1999). An estimation of selenium requirements for New Zealanders. *Am J Clin Nutr*; **70**:896-903.

Dunn AJ. (1993). Role of cytokines in infection-induced stress *Ann NY Acad Sci.* **29**; **697**:189-218.

Duntas L.H.. The Evolving Role of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Ophthalmopathy. (2012). *Journal of Thyroid Research* ID 736161, 6 pages DOI:10.1155/2012/736161.

Duntas LH. (2006). The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid.* May; **16(5)**:455-60.

Elkin, E. M. (1982). Selenium and selenium compounds. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, (3rd ed.). Vol. 20, pp. 575-601. John Wiley and Sons, New York.

Enomoto T, Sugawa H, Kosugi S, Inoue D, Mori T, Imura H. (1990) Prolonged effects of recombinant human interleukin-1 alpha on mouse thyroid function. *Endocrinology.* Nov; **127(5)**:2322-7.

Fabris N. Mocchegiani ve Provinciali M. (1995). Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction. *Hormone Research* **43**:29–38.

- Fajardo D., Schlautman B., Steffan S., Polashock J., Vorsa N., Zalapa J. (2014). The American cranberry mitochondrial genome reveals the presence of selenocysteine (tRNA-Sec and SECIS) insertion machinery in land plants. *Gene.*;536:336–343. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.104.
- Fantuzzi, G., Reed, D.A., Dinarello, C.A. (1999). IL-12-induced IFN γ is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin Invest* **104(6)**:761–7.
- Federige M.A.F., Romaldini J.H., Miklos A.B.P.P, Koike M.K, Takei K, Portes E de S. (2017). Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab.* ;61/6 DOI: 10.1590/2359-3997000000309.
- Ferguson A.D., Labunskyy V.M., Fomenko D.E., Arac D., Chelliah Y., Amezcua C.A. ve ark. (2006). NMR structures of the selenoproteins Sep15 and SelM reveal redox activity of a new thioredoxin-like family. *J Biol Chem.*;281:3536–3543.
- Fiers W. (1991). Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Letts*;285:199–212.
- Flohe' L, Gu'nzler W, Schock HH. (1973). Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Letters* **32**:132–134.
- Gabay C ve Kushner I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* **340**: 448–454.
- Gallegos, A., Berggren, M., Gasdaska, J. R. and Powis, G. (1997). Mechanisms of the regulation thioredoxin reductase activity in cancer cells by the chemopreventive agent selenium *Cancer Res.* **57**, 4965–4970.
- Ganther, H.E. (1971a). Reduction of the selenotrisulfide derivative of glutathione to a persulfide analog by glutathione reductase. *Biochemistry* **10**:4089-4098.
- Ganther, H.E. (1979b). Metabolism of hydrogen selenide and methylated selenides. *Adv. Nutr. Res.* **2**: 107-128.
- Garland, M., Willett, W.C., Manson, J.E., Hunter, D.J. (1993). Antioxidant micronutrients and breast cancer, *J Am Coll Nutr*, **12(4)**: 400-411.
- Gasparian AV, Yao YJ, Lü J, Yemelyanov AY, Lyakh LA, Slaga TJ ve ark. (2002). Selenium compounds inhibit I kappa B kinase (IKK) and nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) in prostate cancer cells, *Mol Cancer Ther.* **1**:1079–87.

- Germann T ve Rude E. (1995). Interleukin-12. *International Archives of Allergy and Immunology* 108:103–112.
- Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. (2008). Cytokines, Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*; **18**: 953–958.
- Goeddel D.V, Aggarwal B.B, Gray P.W., Leung D.W., Nedwin G.E., Palladino M.A. ve ark. (1986). Tumor necrosis factors: gene structure and biological activities. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*; **51(Pt 1)**:597–609.
- Gomaa AM, Abd El-Aziz EA. (2016). Omega-3 fatty acids decreases oxidative stress, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta in hyperthyroidism-induced hepatic dysfunction rat model. *Pathophysiology*. Dec; **23(4)**:295-301.
- Gramantieri, L, Casali, A., Trere, D., Gaiani, S., Piscaglia, F., Chieco, P. ve ark. (1999). Imbalance of interleukin-1 beta and IL-1 reseptör antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-Related chronic hepatitis. *Clin Exp Immunol* ; **115(3)**:515-20.
- Gredilla R, Lopez Torres M, Portero-Otin M, Pamplona R, Barja G. (2001). Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*; **221**:41–8.
- Grell M, Scheurich P (2001). Tumor Necrosis Factors. İçinde. Fullerlove G. and Robertson S. (Ed) *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, Chennai. London, United Kingdom 9780333726211.
- Gresner P, Gromadzinska J, Jablonska E. Kaczmariski J, Wasowicz W. (2009). Expression of selenoprotein-coding genes SEPP1, SEP15 and hGPX1 in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **65(1)**: 34–40.
- Gromadzinska J., Reszka E., Bruzelius K, Wasowicz W., and Akesson B. (2008). Selenium and cancer: Biomarkers of selenium status and molecular action of selenium supplements, *Eur J Nutr.*, 47 Suppl **2**:29-50.
- Guimaraes, M.J., Peterson, D., Vicari, A., Cocks, B. G., Copeland, N. G., Gilbert, D. J. ve ark.. (1996). Identification of a novel SelD homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: Is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**:15086–15091.

Guyton A.C, Hall J.E. (2015). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (13th Edition) Authors: John Hall, United States of America, Elsevier ISBN: 9780323389587 p.951-965.

Guyton A.C., Hall J.E. (2010). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, (11th Edition), United States of America, Elsevier, ISBN: 9781437700602 p. 916-919.

Hafeman D.G. ve Hoekstra W.G. (1977). Lipid peroxidation in vivo during vitamin E and selenium deficiency in the rat as monitored by ethane evolution. *J. Nutr.* **107**: 666-672.

Halapas A, Lembessis P, Mourouzis I, PanTOD C, Cokkinos DV, Sourla A ve ark. (2007). Experimental hyperthyroidism increases expression of parathyroid hormone-related peptide and type-1 parathyroid hormone receptor in rat ventricular myocardium of the Langendorff ischaemia-reperfusion model. *Experimental Physiology*, **93**: 237-246.

Hall J.E. (2017). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13.Edith. Jackson Missisipi: Saunders Comp; 77.Bölüm.951-965. ISBN-13: 978-1455770052.

Hawkes WC, Keim NL. (2003). Dietary Selenium Intake Modulates Thyroid Hormone and Energy Metabolism in Men. *The Journal of Nutrition* 133(**11:1**) 3443–3448.

Hayashi K. (1993). Roles of thyroid hormone in growth and protein turnover. *Animal Science and Technology* **64**:938-947.

Hayashi T., Ueno Y., Okamoto T. (1993). Oxidoreductive regulation of nuclear factor- κ B. Involvement of a cellular reducing catalyst thioredoxin. *JBiolChem.***268**:11380–11388.

Heinrich PC, Castell JV, Andus T. (1990). Interleukin-6, the acute phase response. *Biochem J* **265**: 621-636.

Heitmeier M.R., Arnush M., Scarim A.L. ve Corbett J.A. (2001). Pancreatic beta-cell damage mediated by beta-cell production of interleukin-1.A novel mechanism for virus-induced diabetes.*J Biol Chem* ; **276(14)**:11151-8.

Heras, I.L.; Palomo, M. ve Madrid, Y. (2011). Selenoproteins: The key factor in selenium essentiality. State of the art analytical techniques for selenoprotein studies. *Anal. Bioanal. Chem.* **400**:1717–1727.

Hetzel B.S and Wellby ML. (1997). Iodine. In: O'Dell BL, Sunde RA (Editors) *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements* CRC Press, New York: Marcel Delcker, ISBN 0824793129, 9780824793128.

Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. (1996). Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and non-autoimmune thyroid disorders determined by quantitative RT-PCR. *Thyroid* **6**:97-106.

Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Atkins J.F., Gesteland R.F., Burk R.F. (2003). Deletion of selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. *J. Biol.Chem.* **278**:13640–13646.

Hill K.E., Zhou J., McMahan W.J., Motley A.K., Burk R.F. (2004). Neurological dysfunction occurs in mice with targeted deletion of the selenoprotein P gene. *J. Nutr.* **134**:157–161.

Hoch FL. (1988). Lipids and thyroid hormones. *Prog Lipid Res*; **27**:199–270.

Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR. (2010). Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr*; **140**: 1155–61.

Hoffmann P.R. ve Berry M.J. (2005). Selenoprotein synthesis: a unique translational mechanism used by a diverse family of proteins. *Thyroid* **15**:769–775.

Hopkins S.J. (2003). The pathophysiological role of cytokines *Leg. Med.*, **5**: 45-57.

Hotamisligil G.S., Shargill N.S. ve Spiegelman B.M.. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* **259**: 87–91.

Hotz CS, Fitzpatrick DW, Trick KD, L'Abbe MR.(1997). Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism in rats. *J Nutr*; **127**:1214–8.

Howie A.F., Walker S.W, Akesson B, Arthur J.R. ve Beckett G.J. (1995). Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochemical Journal* **308**:713–717.

Howie AF, Arthur JR, Nicol F, Walker SW, Beech SG, Beckett GJ. (1998). Identification of a 57-kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredoxin reductase and evidence that its expression is regulated through the calcium-phosphoinositol signalling pathway. *Clin Endocrinol Metab* **83**:2052-8.

Huang K., Lauridsen E. Clausen J. (1994). The uptake of Na-selenite in rat brain. *Biol. Trace Elem. Res.*; **46**:91–102. DOI: 10.1007/BF02790070.

Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. (2012). The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxid Redox Signal.*; **1**:705–7.

Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP. (2000). Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*; **85**: 1984–1988.

Hurt, H.D., Cary, E.E., ve Vısek, W.J. (1971). Growth, reproduction, and tissue concentrations of selenium in the selenium-depleted rat. *J. Nutr.* **101**: 761-766.

Inductive coupled plasma optical emission spectrometer. Analytical Instruments. 13 Haziran 2013 (İnternette) Erişim 30.09.2018. <http://analyticalprofessional.blogspot.com/2013/06/inductive-coupled-plasma-optical.html>

Interleukin 18 (IL-18) First printed in R&D Systems' 1998 Catalog. <https://www.rndsystems.com/resources/articles/interleukin-18-il-18> Erişim:24.05.2018

Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, Uchida T, Kariyone S, Hirano T. ve ark. (1989). Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood* **74**: 1241–1244.

İşgör A. (2000). Tiroid Fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. (1. Baskı) İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 69-122.

Janeway CAJ, Travers P, Walport M ve Shlomchik MJ. (2001). Immunobiology: the Immune System in Health and Disease, 5. eds New York: Garland Publishing, Taylor & Francis Books Inc.,

Johnson, A., Phelps, D.T. and Ferro T.J. (1994). Tumor necrosis factor- α decreases pulmonary artery endothelial nitrovasodilator via protein kinase C. *Am. J. Physiol.* **267**, L318–L325.

Kacar, B., İnal, A., 2008. *Bitki Analizleri*. Nobel Yayınları, Yayın No: 1241, Fen Bilimleri, 892. Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti. 892 s. Ankara.

Karakoç A. (2015). Hipertiroidili Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum.

- Kasaikina M.V., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. (2012). Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models. *Biochim Biophys Acta*. 1823(9):1633–1642.
- Kaynaroğlu ZV. (1996). *Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri*, Sayek İ. (Ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi.1523-1524.
- Keleşoğlu, T. (2011). Trabzon ve yöresinde üretilen/tüketilen tereyağlarında bazı elementlerin atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) ve indüktif eşleşmiş plazma-optik emisjonspektrometri (ICP-OES) ile tayinleri. Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, Trabzon.
- Kim IY ve Stadtman TC. (1995). Selenophosphate synthetase: detection in extracts of rat tissues by immunoblot assay and partial purification of the enzyme from the archaean *Methanococcus vannielii*. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**(17):7710-3.
- Kishimoto T. (1989). The biology of interleukin-6. *Blood* **74**: 1–10.
- Klein JR. (2006). The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Experimental Biology and Medicine* **231**:229–236.
- Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ, Marcisz C, Winsz-Sczotka K, Kotulska A. (2000). Free radical activity and anti-oxidant defence mechanism in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chim Acta*; **300**:107–17.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. (2009). IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* **27**: 485–517.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I. ve ark. (1996). Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* **11**: 88–95.
- Köhrle J. and Gärtner R. (2009). Selenium and thyroid, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**:6-(815).
- Köhrle, J. (2005). Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*, **15**:841–853.
- Kramer G.F., Ames B.N. (1988). Mechanisms of mutagenicity and toxicity of sodium selenite (Na₂SeO₃) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res. Sep*; **201**(1):169-80.

Kryukov G.V, Castellano S., Novoselov S.V, Lobanov A.V., Zehtab O., Guigo R. ve ark. (2003). Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* **300**: 1439–1443.

Kutsky RJ. (1981). *Handbook of Vitamins, Minerals and Hormones* (2th Ed.)VNR.,NewYork:157-207.

Labunskyy V.M., Yoo M.-H., Hatfield D.L. ve Gladyshev V.N. (2009). Sep15, a thioredoxin-like selenoprotein, is involved in the unfolded protein response and differentially regulated by adaptive and acute ER stresses. *Biochemistry*, **48**: 8458-8465.

Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. (2014). Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* Jul;**94(3)**:739-77. DOI: 10.1152/physrev.00039.2013.

Lakatos P, Foldes J, Horvath C, ve ark. (1997). Serum IL-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* **82**:78–81.

Lamkanfi M, Walle LV, Kanneganti TD. (2011). Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev.* **243**:163–173.

Larsen P.R. ve Zavacki A.M. (2012). Role of the Iodothyronine Deiodinases in 2009 the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action *Eur Thyroid J*;**1**:232–242.

Larsen PR, Berry MJ. (1995).Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annu Rev Nutr*; **15**: 323-52.

Lee C.H, Lin H.D. (1997). Thyroid Emergencies:Thyroid Storm and Myxedema Coma.In:Clark O.H.,Duh QY (eds) *Textbook of Endocrine Surgery*.Philadelphia:WB Saunders, 175-81.

Lee, S.R., Kim, J.R., Kwon, K.S., Yoon, H.W., Levine, R.L., Ginsburg, A.ve ark. (1999). Molecular cloning and characterization of a mitochondrial selenocysteine-containing thioredoxin reductase from rat liver. *J. Biol. Chem.* **274**:4722–4734.

Levander OA ve Beck MA. (1997). Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan' disease: Insights from Coxackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res*, **56**:5–21.

- Levander OA. (1997). Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition. *Biomed Environ Sci*; **10**:214-9.
- Li L., Fei Z.L., Ren J., Sun R., Liu Z., Sheng Z. ve ark. (2008). Functional imaging of interleukin 1 beta expression in inflammatory process using bioluminescence imaging in transgenic mice *BMC Immunol.* **9**: 49.
- Low, S.C., Harney, J.W., Berry, M.J. (1995). Cloning and functional characterization of human selenophosphate synthetase, an essential component of selenoprotein synthesis. *J. Biol. Chem.* **270**:21659–21664.
- Lubos E, Loscalzo J ve Handy DE. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signaling* **15**: 1957–1997.
- Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. (2012). The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* **209**: 1241–1253.
- Mackison, F.W., Stricoff, R.S. ve Partridge, L.J.,JR. (EDS.) (1981). *Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards*. Niosh/Osha. U.S. Department of Labor, Washington, DC. DHHS (NIOSH) Publication No. 81-123. U.S. Department of Health and Human Services.
- Maddaiah VT. (1990). Glutathione correlates with lipid peroxidation in liver mitochondria of triiodothyronine-injected hypophysectomised rats. *FASEB J*; **4**:1513–8.
- Makropoulos V, Bruening T, Schulze-Osthoff K. (1996). Selenium-mediated inhibition of transcription factor NF κ -B and HIV-1LTR promoter activity. *Arch. Toxicol* **70**:277–283.
- Martini F. (2001). *Fundamentals of Anatomy & Physiology* (5th edition) Prentice Hall College Div. Upper Saddle River ISBN13: 9780130196910 p.
- Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec; **77**(6):1690-4.
- Matsimoto, S., Tsuji-Takayama, K., Aizawa, Y., Koide, K., Takeuchi, M., Ohta, T., ve ark. (1997). Interleukin-18 activates NF-kB in murine T helper type I cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **234**, 454–457.

- Mc Kenzie R.C, Arthur J.R, Miller S.M, Rafferty T.S ve Beckett G.J (2002). Selenium and immune function; *Nutrition and immune function* (eds) P.C Calder, C.J Field and H S Gill (Wallingford: CABI Publishing) pp 229–250.
- McCoy, K.E.M. ve Weswig, P.H. (1969). Some selenium responses in the rat not related to vitamin E. *J. Nutr.* **98**: 383-389.
- Mehdi Youcef, Hornick Jean-Luc, Istasse Louis ve Dufrasne Isabelle. (2013). Selenium in the Environment, *Metabolism and Involvement in Body Functions. Molecules*, **18(3)**: 3292-3311.
- Messarrah M, Saoudi M, Boumendje A, Boulakoud MS, Feki AE. (2011). Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environ Toxicology Pharmacology*, **31**: 33-41.
- Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol* **65(2)**:150–155.
- Miyauchi S, Matsuura B, Onji M (2000). Increased levels of serum interleukin-18 in Graves' disease. *Thyroid* **10**: 815-819.
- Mohamadin A.M., Hammad L.N.A., El-Bab M.F. and Gawad H.S.A. (2006). Attenuation of Oxidative Stress in Plasma and Tissues of Rats with Experimentally Induced Hyperthyroidism by Caffeic Acid Phenylethyl Ester. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* , **100**: 84–90.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA ve Coffman RL (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* **136**: 2348–2357.
- Mustacich D, Powis G. (2000). Thioredoxin reductase. *Biochem J.* 15;346 Pt 1:1-8.
- Muzaffar, S., Jeremy, J.Y., Angelini, G.D., Stuart-Smith, K., ve Shukla, N. (2003). Role of the endothelium and nitric oxide synthases in modulating superoxide formation induced by endotoxin and cytokines in porcine pulmonary arteries. *Thorax* Jul; **58(7)**:598-604.
- Nakamura, K., Okamura, H., Wada, M., Nagata, K., and Tamura T. (1989). Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production. *Infect. Immun.* **57**: 590–595.

- Natt N, Bahn RS. (1997). Cytokines in the evolution of Graves' ophthalmopathy. *Autoimmunity*; **26**: 129–136.
- Navas PB, Redondo AL, Cuello-Carrión FD, Roig LM, Valdez SR, Jahn GA, ve ark. (2014). Luteal expression of thyroid hormone receptors during gestation and postpartum in the rat. *Thyroid*, **24**: 1040-1050.
- Negro R. (2008).Selenium and Thyroid Autoimmunity. *Biologics: Targets & Therapy*:**2(2)**: 265–273.
- Newsome, S., Hickmen, P.E. (2010). Chapter 49: Thyroid. *Clinical Chemistry*. Kaplan, A.L., Pesce, J.A. (Fifth eds). Elsevier, pp: 948-960, ISBN: 9780323036580.
- Nordio M. (2017). A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: a pilot study on the beneficial effects of l-carnitine and selenium. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; **21**: 2268-2273.
- Novoselov, S.V., Kryukov, G.V., Xu, X.M., Carlson, B.A., Hatfield, D.L. (2007). Minireview: Selenoproteins 726 *Journal of biological chemistry*,284; 2• by guest on July 19, 2018 <http://www.jbc.org/> Downloaded from and Gladyshev, V. N. *J. Biol. Chem.* **282**: 11960–11968 11.
- Okamura, H., Nagata, K., Komatsu, T., Tanimoto, T., Nukata, Y., Tanabe, F. (1995a). A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxin shock. *Infect. Immun.* **63**: 3966–3972.
- Okuyucu A. ve Alaçam H. (2012) İyod Metabolizması *DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi - Journal of Experimental and Clinical Medicine* **29**: S.277-279.
- Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R (1996). Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects: low T3/T4 ratio in the elderly is related to impaired selenium status. *Biol Trace Elem Res.* ;**51(1)**:31-41.
- Olson G.E., Winfrey V.P., Nagdas S.K., Hill K.E., Burk R.F. (2005). Selenoprotein P is required for mouse sperm development. *Biol. Reprod.* **73**:201–211.
- Onat T, Sözmén E.Y. ve Emerk K. (2006). *İnsan Biyokimyası*, 2. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık.; 280-758.
- Onozaki K, Matsushima K, Agarwal BB., Oppenheim J.J. (1985). Human interleukin 1 is a cytotoxic factor for several tumor cell lines. *J Immunol*;**135(6)**:3962-8.

Ourique, G.M., Finamor, I.A., Saccol, E.M., Riffel, A.P., Pes, T.S., Gutierrez, K., ve ark. (2013). Resveratrol improves sperm motility, prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defences in the testes of hyperthyroid rats. *Reprod. Toxicol.* **37**: 31–39.

Özata M. (2005). *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım 1*, Epsilon Yayınları, İstanbul, 215.

Özçınar B, Aksakal N., Yanar F, Ağcaoğlu O., Peker K.D, Türkoğlu Ü. , Mercan S , Özarmağan S, Erbil Y. (2014). Increased interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha levels after thyroid surgery *Ulusal Cer Derg*; **30**: 80-84.

Papanicolaou D. (2000). Review: Interleukine-6: The Endocrine Cytokine *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**:3, 1331-1333.

Papp L.V., Lu J., Holmgren A. ve Khanna K.K. (2007). From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid.Redox Signal.* **9**:775–806.

Papp L.V., Lu J., Striebel, F., Kennedy, D., Holmgren, A., ve Khanna, K.K. (2006). The redox state of SECIS binding protein 2 controls its localization and selenocysteine incorporation function. *Mol.Cell.Biol.* **26**:4895–4910.

Patton K.T., Thibodeau G.A. (2010). *Anatomy and Physiology*, 7.Baskı Elsevier Science Health Science Division.16.Bölüm.s.554-557.

Pennington, J.A.T., Young, B.E. (1991). Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *J. Am. Diet. Assoc.* **91**: 179-83.

Pesti, G., Combs, G., Jr. (1976). Studies on the enteric absorption of selenium in the chick using localized coccidial infections. *Poult. Sci.* **55**:2265–2274.

Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H. ve ark. (1994). Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* **13**:1189–1196.

Popławska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, Siewko K, Dziecioł J, Klimiuk PA, Górska M. (2013). Endothelial dysfunction in Graves' disease. *Adv Med Sci.*; **58**(1):31-7. doi: 10.2478/v10039-012-0047-1.

Rasmussen AK. (2000). Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull* ; **47**: 94–114.

- Rayman MP. (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet*; **356**:233-41.
- Rayman, M.P. (2004). The use of high-selenium yeast to raise selenium status: How does it measure up? *Br. J. Nutr.* **92**:557–573.
- Rebuffat SA, Kammoun-Krichen M, Charfeddine I, Ayadi H, Bougacha-Elleuch N, Peraldi-Roux S. (2013). IL-1 β and TSH disturb thyroid epithelium integrity in autoimmune thyroid diseases. *Immunobiology.* Mar; **218(3)**:285-91. doi: 10.1016/j.imbio.2012.05.016.
- Reglinski J, Smith WE, Wilson R, Halls DJ, McKillop JH, Thomson JA. (1992). Selenium in Graves' disease. *Clin Chim Acta*, **211**: 189-190.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* **179**:588–590.
- Ruseva B., Himcheva I. ve Nankova D. (2013). Importance of Selenoproteins For The Function Of The Thyroid Gland. *Science & Technologies* Volume III, Number 1, Medicine, **3**: 60–64.
- Sağlam F, Çakır B. (2012). Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım
- Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M ve ark. (1996). Increased serum concentrations of IL-6 and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* **81**:2976–2979.
- Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G, Giuliani N, Minelli R, Wall JR ve ark. (2000). Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease affect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol*; **143**: 197-202.
- Sasaki H, Sato T, Yamauchi N, Okamoto T, Kobayashi D, Iyama S. ve ark. (2002). Induction of heat shock protein 47 synthesis by TGF-beta and IL-1 beta via enhancement of the heat shock element binding activity of heat shock transcription factor 1. *J Immunol.*, **168 (10)**: 5178-5183.
- Sasakura C, Suzuki KT. (1998). Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. *J Inorg Biochem.* **S;71(3-4)**:159-62.
- Sato K; Satoh T; Shizume K; Ozawa M; Han D C; Imamura H ve ark. (1990). Inhibition of ¹²⁵I organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumor necrosis

factor-alpha, and interferon-gamma in human thyrocytes in suspension culture. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **70**:1735.

Saxena R. ve Jaiswal G. (2007). Selenium and it's role in health and disease, *Kuwait Medical Journal*, **39 (1)**:10-18.

Schaefer JS ve Klein JR (2011). Immunological regulation of metabolism – a novel quintessential role for the immune system in health and disease. *FASEB Journal* **25**:29–34. (DOI:10.1096/fj.10-168203).

Schomburg L, Schweizer U, Khrle J. (2004). Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci* 61:1988–1995.

Schomburg L., Schweizer U., Holtmann B., Flohe L., Sendtner M., Kohrle J. (2003). Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem. J.* 370 397–402.

Senturk T, Kozaci LD, Kok F, Kadikoylu G, Bolaman Z. (2003). Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism. *Clin Invest Med*; **26**: 58-63.

Seven A, Seymen O, Hatemi H, Yigit G, Candan G. (1996). Anti-oxidant status in experimental hyperthyroidism: Effect of vitamin E supplementation. *Clin Chim Acta*; **256**:65–74.

Smyth PP. (2003). Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors*. **19**:121–130.

Sparre T., Christensen U.B., Gotfredsen C.F., Larsen P.M., Fey S.J., Hjerno K. ve ark. (2004). Changes in expression of IL-1 beta influenced proteins in transplanted islets during development of diabetes in diabetes-prone BB rats. *Diabetologia*; **47(5)**:892-908.

Squires JE, Berry MJ (2008). Eukaryotic selenoprotein synthesis: mechanistic insight incorporating new factors and new functions for old factors. *IUBMB Life*. Apr; **60(4)**:232-5. DOI: 10.1002/iub.38.

Stawicki SP, Lyons M, Aloupis M, Sarani B. (2007). Current evidence from phase III clinical trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? *Mini Rev Med Chem*, **7**:693–99.

Steinbrenner H., Bilgic E., Alili L., Sies H., Brenneisen P. (2006). Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. *Free Radic. Res.* **40**:936–943.

Sternberg, E.M. ve Licinio J. (1995). Overview of neuroimmune stress interactions: Implications for susceptibility to inflammatory disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **771**:364-371.

Stoll, S., Mueller, G., Kurimoto, M., Saloga, J., Tanimoto, T., Yamauchi, H. ve ark. (1997). Production of IL-18 (IFN-ginducing factor) messenger RNA and functional protein by murine keratinocytes. *J. Immunol.* **159**:298–302.

Sun, Q.A., Kirnarsky, L., Sherman, S., and Gladyshev, V.N. (2001) Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**:3673-3678.

Şimşir I.Y. (2010). Tiroid ve Selenyum - Olgu Sunumu Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism; **14**: 76-9 ISSN: 1301-2193 E-ISSN: 1308-9846

Takebe G, Yarimizu J, Saito Y, Hayashi T, Nakamura H, Yodoi J. (2002). Comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J Biol Chem.* **277**(43):41254-8. Epub 2002 Aug 15.

Takeuchi O., Akira S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.*; **140**(6):805–820.

Tamura T. ve Stadtman T.C. (1996). A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin reductase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**:1006–1011.

Tamura, T., Yamamoto, S., Takahata, M., Sakaguchi, H., Tanaka, H., Stadtman, T.C., ve ark. (2004). Selenophosphate synthetase genes from lung adenocarcinoma cells: Sps1 for recycling L-selenocysteine and Sps2 for selenite assimilation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**: 16162–16167.

The Merck Index (1983). Windholz M. (Ed.), 10th ed. Rahway, NJ.: Merck and Company, p. 1241.

Thomas J.A. (Ed).(1997). *Endocrine Toxicology*. (2th Edition) Series: Target Organ Toxicology Series. Washington: Tylor and Francis Publis, Washington CRC Press. ;ISBN 9781560326137 - CAT# TF2487.

Thomson, C.D. ve Stewart, R.D.H. (1973). Metabolic studies of [75Se]selenomethionine and [75Se]selenite in the rat. *Br. J. Nutr.* **30**:139-147.

Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D. ve Kostura M.J. (1992). A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. *Nature.*; **356(6372)**:768–774.

Tirosh, O, Levy, E & Reifen, R (2007). High selenium diet protects against TNBS-induced acute inflammation, mitochondrial dysfunction, and secondary necrosis in rat colon. *Nutrition* **23**:878–886.

Traulsen H., Steinbrenner H., Buchczyk D.P., Klotz L.O., Sies H. (2004). Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation. *Free Radic. Res.* **38**:123–128.

Tsutsui, H., Nakanishi, K., Matsui, K., Higashino, K., Okamura, H., Miyazawa, Y., ve ark. (1996). IFN-g-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J. Immunol.* **157**:3967–3973.

Turnbull A., Rivier C. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol. Rev.*, **79** (1):2-43.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2016). Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara, Mayıs.13-31 Erişim:25.05.2018, tekinakpolat.com/wp-content/uploads/2016/11/tiroid-endokrin-kilavuz.pdf.

Utomo A, Jiang X, Furuta S, Yun J, Levin DS, Wang YC. ve ark. (2004). Identification of a novel putative non-selenocysteine containing phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells. *J Biol Chem*; **279**:43522-9.

Ünal G. (2000). Tiroid Hastalıkları İçinde Yiğit G, Yiğit R. (Ed.), *Tiroid Fizyolojisi*. 1. Baskı: İstanbul:İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.s.28-60.

Valentine WM, Abel TW, Hill KE Austin L.M. and Burk R.F. (2008). Neurodegeneration in mice resulting from loss of functional selenoprotein P or its receptor apolipoprotein E receptor 2. *J Neuropathol Exp Neurol*; **67**: 68–77.

Varedi M, Moattari A, Amirghofran Z, Karamizadeh Z, Feizi H. (2014). Effects of hypo- and hyperthyroid states on herpes simplex virus infectivity in the rat. *Endocrine Research*; **39(2)**:51-56

Vendeland S., Deagen J., Butler J., Whanger P. (1994). Uptake of selenite, selenomethionine and selenate by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine. *Biometals.*; **7**:305–312. DOI: 10.1007/BF00144126.

Venditti P and Di Meo P. (2006). Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*; **63**:414–34.

Venditti P, Pamplona R, De Rosa R, Di Meo S. (2006). Effect of experimental and cold exposure induced hyperthyroidism on H₂O₂ production and susceptibility to oxidative stress of rat liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys*; **447**:11–22.

Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, Romic Z, Mayer L. (2004). Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clin Chim Acta.* **341(1-2)**:55-63.

Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. (2011). IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest.* May; **121(5)**:1834-45. DOI: 10.1172/JCI44678.

Wang, P., Ba, Z.F., and Chaudry, I.H. (1994). Administration of tumor necrosis factor- α in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am. J. Physiol.* **266**, H2535–H2541.

Watt T. , Cramon P., Bjorner J.B, Bonnema S.J., Rasmussen U.F. ve ark. (2013). Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial *Trials*, **14**:119.

Weetman AP, Ajjan RA, Watson PF. (1997). Cytokines and Graves' disease (review). *Baillieres Clin Endocrinol Metab*; **11**: 481-497.

Weetman AP. (1994) The potential immunological role of the thyroid cell in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* **4**:493–499.

Wertenbruch T, Willenberg H.S., Sagert C., Nguyen T.B., Bahlo M., Feldkamp J., ve ark.(2007) Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med Chem*; **3**: 281-284.

Wessjohann L.A, Schneider A, Abbas M. ve Brandt W. (2007). Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol Chem.* Oct; **388(10)**:997-1006.

- Whanger PD. (2001).Selenium and the brain: a review. *Nutr. Neurosci.*; **4**:81–97.
- Whanger, P.D., Pederson, N.D., Hatfield, J., ve Weswig, P.H. (1976). Absorption of selenite and selenomethionine from ligated digestive tract segments in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **153**: 295-297.
- Whitley, R.J., (2001). *Thyroid function*. (5.th edit). Chapter 40: Tietz *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. W.B.(editors). Saunders Company, Philadelphia. 839-856.
- WHO, (1996). *Selenium, Trace elements in human nutrition and health*. Geneva s.105-122 ISBN: 92 4 156173 4.
- Woldstein S.S, Sheldon J.S, Kaganeic G.I, Bronsky D.A (1960). Clinical study of thyroid storm. *Ann Intern Med.***52**:626.
- Wolffram, S.(1999). Absorption and metabolism of selenium: *Difference between organic and inorganic sources*. In Biotechnology in the Feed Industry; Nottingham University Press: Nottingham, UK, Volume 15, pp. 547–566.
- Wu H, Hymowitz S.G., (2009). *Structure and Function of Tumor Necrosis Factor (TNF) at the Cell Surface*. In: Ralph A. Bradshaw and Edward A. Dennis (Editors) Handbook of Cell Signaling (2nd Edition) Oxford: Academic Press, , pp. 293-303.. ISBN 0123822122, 9780123822123.
- Würmli R., Wolffram S., Stingelin Y., Scharrer E. (1989). Stimulation of mucosal uptake of selenium from selenite by l-cysteine in sheep small intestine. *Biol. Trace Elem. Res.*;**20**:75–85. DOI: 10.1007/BF02919100.
- Yamashita S; Kimura H; Ashizawa K; Nagayama Y; Hirayu H; Izumi M ve ark. (1989). Interleukin-1 inhibits thyrotrophin-induced human thyroglobulin gene expression. *The Journal of Endocrinology*; **122**:77
- Yeh W.C., Hakem R, Woo M ve Mak T.W. (1999). Gene targeting in the analysis of mammalian apoptosis and TNF receptor superfamily signaling. *Immunol Rev*;**169**:283–302.
- Yen PM. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*; **81**:1097–142.

Yu S., Sharp G., Braley-Mullen H. (2006). Thyrocytes responding to IFN-gamma are essential for development of lymphocytic spontaneous autoimmune thyroiditis and inhibition of thyrocyte hyperplasia. *J. Immunol.* **176**:1259–1265.

Yücel R., Özdemir S., Darıyerli N., Toplan Ş.S., Akyolcu M.C., Yiğit G., (2009). Erythrocyte Osmotic Fragility And Lipid Peroxidation In Experimental Hyperthyroidism, *Endocrine*, vol.36, pp.498-502.

Zhang J.M ve An J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin.* ; **45(2)**: 27–37.

Zhang ZH, Wei SG, Francis J, Felder RB. (2003). Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; **284**:916-927, DOI: 10.1152/ajpregu.00406.2002.

Zhang, D.X., Yi, F.X., Zou, A.P., ve Li, P.L. (2002). Role of ceramide in TNF-alpha-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in coronary arteries. *Am. J. Physiol.* **283**:1785–1794.

Zlotnik A, Yoshie O. (2000). Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity.* **12**:121–127.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2013/ 137

26 / 12 / 2013

Sayın: Prof. Dr. Ş. Selmin TOPLAN
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No :2013/ 137

Başvuru :20.12.2013

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, Msc Aysun YOLDAŞ'a ait "DeneySEL Hipertiroidi Oluşturulan Sıçanlarda Farklı Dozlarda Selenyum Uygulamasının Selenoproteinler Ve Bazı İmmün Parametreler Üzerine Etkisi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelere uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	48
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		Şubat 2014/Eylül 2015

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
İÜ HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Yard. Doç. Dr. Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DENEYSEL HİPERTİROİDİ
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
FARKLI DOZLARDA
SELENYUM UYGULAMASININ
SELENOPROTEİNLER VE BAZI
İMMÜN PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ

Yazar Aysun Yoldaş

Gönderim Tarihi: 14-Kas-2018 08:32AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1038712531

Dosya adı: NIN_SELENOPROTE_NLER_VE_BAZI_MM_N_PARAMETRELER_ZER_NE_ETK_S.pdf (2.7M)

Kelime sayısı: 25559

Karakter sayısı: 168740

DENEYSEL HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA SELENYUM UYGULAMASININ SELENOPROTEİNLER VE BAZI İMMÜN PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **7**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
2	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 2
3	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.turkjem.org İnternet Kaynağı	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
7	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	journals.tubitak.gov.tr	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	AYSUN	Soyadı	YOLDAŞ
Doğ.Yeri	ARDAHAN	Doğ.Tar.	05.09.1981
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	45790981238
Email	aysunkacakci@yahoo.com	Tel	05327072591

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2003
Lisans	İstanbul Üniversitesi	2006
Lise	Kenan Evren Süper Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2003-2007/2013-2018
2.	Biyolog	Özel Sunmed Tıp Merkezi	2007-2011
3.	Biyolog	Özel Çağınır Hastanesi	2006-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
SPSS	İyi

Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A1. Kaçakcı A. , Aslan I., Toplan Ş.S., Oysu Ç. , Aydemir B., "Significance Of The Counteracting Oxidative And Antioxidative Systems In The Pathogenesis Of Laryngeal Carcinoma", Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, vol.38, pp.172-177, 2009

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

B1.Kaçakcı A. , Toplan Ş.S., Aydemir B., Aslan O., "Investigation Of Trace Element Concentrations In Tumor Tissues Of Patients With Laryngeal Carcinoma", AIP Conference Proceedings , vol.899, pp.812-812, 2007

B2.Abaş İ., Kutay H.C., Kahraman R., Toker N.Y., Özçelik D., Ateş Alkan F., KACAĞCI A.,"Effects of Organic Acid and Bacterial Direct-Feed Microbial on Fattening Performance of Kivircik-Male Yearling Lambs ", Pakistan Journal of Nutrition, vol.6, pp.149-154, 2007

B3.Yoldaş A., Bahtiyar N., Dariyerli N., Akyolcu M.C., Toplan Ş.S., "Effects of Selenium Supplementation on Cytokines in Experimental Hyperthyroidism", FEPS 2017, Viyana, AVUSTURYA, 13-16 Eylül 2017, vol.221, pp.84-86

B4.Yoldaş A., Toplan Ş.S., Saribal Kanber D., Aslan O., Aydemir B., "The Relation between Heavy Metals and Lipid Peroxidation Marker in Laryngeal Cancer", Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies and the Austrian Physiological Society (FEPS 2017), Viyana, AVUSTURYA, 13-15 Eylül 2017, pp.256-256

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1.Kaçakcı-Yoldaş A. , Toplan Ş.S., Aydemir B., Aslan O., "Larenks Kanserli Hastalarda Eser Element Konsantrasyonları Ve Oksidan-Antioksidan Sistemin Araştırılması", XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi , ANKARA, TÜRKİYE, - , ss.P3-

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik Dinlemek, sinemaya gitmek, doğa gezileri.