

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA SERUM SELENYUM  
DÜZEYLERİ**

**DR. DAVUT SAKIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2014**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA SERUM SELENYUM**  
**DÜZEYLERİ**

**DR. DAVUT SAKIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. AHMET KAYA**

**KONYA, 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizi aşamasındaki emeklerinden dolayı Sn. Sinan İyisoy'a teşekkür ederim.

Tez çalışması sırasında bilgisi, ilgisi ve eğiticiliği ile her zaman bana destek olan, derin hoşgörü anlayışı ve deneyimi ile beni yönlendiren, insani değerleri ile örnek aldığım Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında emek ve ilgisini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Kaya'ya teşekkürü borç bilirim.

Yaptığım her işte emeği olan sevgili aileme; bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Ayşe Sakız'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### ÖTİROİD NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA SERUM SELENYUM DÜZEYLERİ

Dr. Davut SAKIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

**Amaç:** Tiroid dokusu nodülasyona çok elverişli bir dokudur. Tiroid nodüllerinin temel klinik önemi kanser prevalansının % 5-15 arasında olmasındandır. Birçok çalışmada tiroid bezi hastalıkları ile serum selenyum düzeyi arasında ilişki saptanmıştır. Selenyum ve çeşitli organ kanserleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Selenyum aynı şekilde tiroid nodülü gelişiminde de bir risk faktörü olabilir. Bu çalışmanın amacı Konya ili ve çevresinde ötiroid nodüler tiroid hastalığı ile selenyum düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Tiroid nodülü şüphesiyle yapılmış fizik muayene ve USG’de tekli tiroid nodülü saptanmış ötiroid 70 hasta, çoklu tiroid nodülü saptanmış ötiroid 70 hasta ve tiroid nodülü saptanmamış 60 kişilik ötiroid kontrol grubunun kanı alınıp santrifüj edilmiş ve serumlar -80<sup>0</sup>C derecede saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra bu serumlardan selenyum düzeyleri spektrometrik yöntemle topluca çalışılmıştır.

**Bulgular:** Çoklu tiroid nodülü olan, tekli nodülü olan ve nodülü olmayan hasta gruplarının ortalama selenyum düzeyleri sırasıyla  $57,3 \pm 1,76$ ;  $58,7 \pm 1,80$  ve  $57,6 \pm 1,71$  µg/L olarak tespit edildi. Çalışmaya alınmış tüm hastaların ortalama serum selenyum düzeyi  $57,92 \pm 14,43$  µg/L idi. Erkeklerde serum selenyum düzeyleri minimal yüksek olmakla birlikte arada istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamızda serum selenyum düzeyleri ile nodüler tiroid hastalıkları arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Konya ve çevre ilçelerden gönüllülerle yapılmış çalışmamızda serum selenyum düzeyleri ülkemizde yapılmış diğer çalışmalara göre düşük saptanmıştır. Bu durum toprağın düşük selenyum içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Nodüler tiroid hastalıkları multifaktöryel özellik göstermektedir. İyot eksikliği yanında selenyum yetersizliği gibi ek faktörlerin olması nodül oluşumunun artışı üzerine etkili olabilir. Ülkemizde selenyum yetersizliğinin düzeyi ve halk sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi ile nodüler tiroid hastalıklarının etyolojisinin tetkiki için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** eser element, endokrinoloji, tiroid nodülü

## ABSTRACT

### SERUM SELENIUM LEVES IN EUTHYROID NODULAR THYROID DISEASES

Dr. Davut SAKIZ

### MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

KONYA, 2014

**Introduction:** Thyroid gland tissue is quite favorable for nodulation. Fundamental clinical significance of thyroid nodules is because of the prevalence of cancer between 5-15%. Many studies with diseases of the thyroid gland has determined the relationship between serum selenium levels. The relationship between selenium and cancer of various organs has been shown in several studies. Selenium is likewise can be also a risk factor in the development of thyroid nodules. The aim of this study to investigate the relationship between selenium levels and euthyroid nodular thyroid disease in and around Konya.

**Materials and Methods:** Euthyroid 70 patients with identified single thyroid nodule, euthyroid 70 patients with detected multiple thyroid nodules and control group of euthyroid 60 people without nodule formation included in the study. Participants blood samples was taken and centrifuged. Obtained sera stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until all samples have collected. Then from this serums selenium levels were studied collectively with spectrometric method.

**Results:** Selenium levels of patients with multiple thyroid nodules, solitary nodules and patients without nodules respectively  $57.3 \pm 1.76$ ;  $58.7 \pm 1.80$  and  $57.6 \pm 1.71$   $\mu\text{g/L}$  was detected. The mean serum selenium level of all patients included in the study was  $57.92 \pm 14.43$   $\mu\text{g/L}$ . Serum selenium levels were minimal higher in men, although statistically significant difference was not observed. In our study, significant relationship between serum selenium levels and nodular thyroid disease has not been determined.

**Conclusion:** Our study with volunteers from neighboring districts of Konya, serum selenium levels were lower compared to other studies in Turkey. This condition is associated with the low selenium contents of the soil. Nodular thyroid disease shows multifactorial features. Besides iodine deficiency, additional factors such as selenium deficiency can be effective in the increase in nodule formation. Further investigations about the level of selenium deficiency and to evaluate it's effects on public health and the aetiology of nodular thyroid disease studies are necessary in Turkey.

**Key words:** trace element, endocrinology, thyroid nodule

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>vi</b>
<b>GRAFİKLER.....</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENELBİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1.NODÜLER TİROİD HASTALIKLARI VE TİROİD KANSERLERİ.....	2
2.1.1.Tiroid Bezi.....	2
2.1.2. Nodüler Tiroid Hastalıkları.....	3
2.1.3. Tiroid kanserleri.....	4
2.2.SELENYUM VE METABOLİK ÖNEMİ.....	5
2.2.1.Doğadaki Kaynakları ve Günlük İhtiyaç.....	6
2.2.2. Konya Yöresindeki Durum.....	6
2.2.3.Selenyum Metabolizması Ve Selenoproteinlerin Tümörögenezdeki Yeri.....	7
2.2.4.Selenyum ve Kanser.....	9
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>12</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>14</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>17</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>24</b>

## GRAFİKLER

- Grafik 1:** Selenyum düzeyi, nodüler tiroid hastalıkları ve yaş ilişkisi.....15
- Grafik 2:** Serum selenyum düzeylerin yaşa göre dağılımı.....16
- Grafik 3:** Serum selenyum düzeylerinin nodül çapı ile ilişkisi.....16

## KISALTMALAR

CDK	"Cyclin Depended Kinaz"
cGPX	Sitoplazmik Glutasyon Peroksidaz
DIO	İyodotironin Deiyodinaz
DIO1	İyodotironin Deiyodinaz 1
DIO2	İyodotironin Deiyodinaz 2
DIO3	İyodotironin Deiyodinaz 3
DNA	Deoksirübonükleik Asit
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
H <sub>2</sub> Se	Hidrojen Selenit
MAPK	"Mitojen Activated Protein Kinase"
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
pGPX	Plazma Glutasyon Peroksidaz
SU.VI.MAX.	"Suppléments en Vitamines et Minéraux AntioXydants" çalışması
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TRXR	Tiyoredoksin Redüktaz
TRXR1	Tiyoredoksin Redüktaz 1
TRXR2	Tiyoredoksin Redüktaz 2
TRXR3	Tiyoredoksin Redüktaz 3
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
USG	Ultrasonografi



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülü çok yaygındır. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile veya otopside tesadüfen bulunan tiroid nodül prevalansı % 20-65 olarak bulunmuştur (Mazzaferri 1993, Rosen 1993). Kalıtım, intrinsik hormon üretiminde rol oynayan proteinlerde genetik anormallikler, çevresel guatrojenler, tiroid hücrelerindeki selüler heterojenite, iyot eksikliği, sigara kullanımı, enfeksiyonlar ve ilaçlar ile nodül oluşumu arasında ilişki saptanmış olmasına rağmen altta yatan mekanizma tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır (Rojeski 1985, Belfiore 1992, Raber 1997, Nar 2013).

Selenyum insanlarda glutasyon peroksidazların (GPX), tiyoredoksin redüktazın (TRXR), selenoprotein P'nin ve deiyodinazların (DIO) da dahil olduğu pek çok substratın metabolizmasında rol oynamaktadır (Kohrle 2005, Drutel 2013).

Selenyumunun fertilitede, viral enfeksiyonlara karşı savunmada, kanserden korunmada, mental sağlığın iyileştirilmesinde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir (Weeks 2012).

Ulusal iyot replasman programlarına rağmen, birçok ülkede tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel hastalıkları önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Bu nedenle iyot dışı eser elementlerin tiroid bezi bozuklukları ile ilişkisi araştırılmıştır. Birçok çalışmada bu eser elementlerden biri olan selenyumun serum düzeyi ile tiroid bezinin yapı ve fonksiyon bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Kvicala 2003, Triggiani 2009, Kandhro 2011, Kishosha 2011). Ayrıca selenyum eksikliği ile çeşitli organ kanserleri arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. (Salonen 1984, Novotny 2010). Selenyum eksikliği aynı şekilde tiroid nodülü gelişiminde de bir risk faktörü olabilir ama bu konuda yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. (Samir 1998, Doupis 2009, Giray 2010, Rasmussen 2011).

Bu çalışmada, patofizyolojisi şu an için net olarak açıklanamamış tiroid nodülasyon ve tümörogenez sürecine dair bilgi birikimine katkıda bulunulmaya çalışılmıştır. Bu nedenle, Konya ili ve çevresinde, ötiroid nodüler tiroid hastalığı ile serum selenyum düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 NODÜLER TİROİD HASTALIKLARI VE TİROİD KANSERLERİ**

#### **2.1.1 Tiroid Bezi**

Tiroid bezi ile ilgili bilgilerimiz tarih öncesi çağlara kadar gitmektedir. MÖ 1500 yıllarında yazılmış olan, Ayurveda tıbbını anlatan Susrut Samhita kitabında tiroid bezi büyümesi 'galaganda' adı ile tanımlanmış ve tedavisi tariflenmiştir. Tiroid terimi Grekçe kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tıpta ilk olarak bu bezi Galen (Galenos M.S.129-198) tarif etmiştir (Schwartz 1999).

Tiroid bezi sağ lob, sol lob ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Bu yapılar ek olarak, %50-80 oranında istmustan yukarı doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Her bir tiroid lobunun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 1-2 cm'dir. Tiroid bezi tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında (C5-T1 vertebra seviyesinde) uzanır. Tiroid bezi erişkinde yaklaşık 15-20 g ağırlığındadır (Skandalakis 1995). Tiroid bezi bütün endokrin bezlerde olduğu gibi damarlar bakımından oldukça zengin olup başlıca superior tiroidal arter ile inferior tiroidal arterden kanlanır. Tiroidin innervasyonu vagus sinirinin dalları olan nervus laringeus inferior ve nervus laringeus superior ile sağlanır. Lenfatik kapiller bir ağ tüm tiroid foliküllerinin drenajını alarak yüzeysel subkapsüler lenf pleksusuna drene olur. Buradan parakapsüler bölge ile pretrakeal, juguler ven ve rekürren sinir boyunca bulunan ilk kademe lenf bezlerine drene olur. (Fancy 2010).

Tiroidi çevreleyen fibröz kapsülü, bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül vardır. Erişkin tiroid bezinde yaklaşık 3 milyon folikül bulunmaktadır. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre bulunmaktadır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücresi, oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve tiroid stimulan hormonun (TSH) etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit,

Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içerip, tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. "Amin precursor uptake decarboxylase" (APUD) sisteminin de bir parçasıdır (Henry 1997).

Tiroidin foliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonu salgılanmaktadır. Tiroid bezinden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (negatif feed-back). TSH salınımı ayrıca hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) kontrolü altındadır. (Spitzweg 2000, Erdoğan 2012).

## **2.1.2 Nodüler Tiroid Hastalıkları**

### **Epimiyolojisi ve Klinik önemi**

Tiroid nodülü çoğunlukla tiroisitlerin hiperplazi ve/veya hipertrofisi ile gelişen, kistik/solid komponent içerebilen, çevre tiroid parankiminden palpasyonla veya sonografi ile ayrılabilen kitlelerdir. Nodüller tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır. Tiroid nodülleri, radyasyona maruz kalan veya ülkemizde olduğu gibi iyot eksikliği bulunan bölgelerde daha fazla olmak üzere, palpasyonla genel popülasyonun %3-7'sinde saptanmaktadır (Hegedus 2004). Klinik olarak anlaşılamayan ve USG sonucunda tanı konulan tiroid nodüllerinin genel popülasyondaki oranı %20-76 arasında değişmektedir (Ezzat 1994, Tan 1997).

Tiroid nodülleri, kadınlarda erkeklerden dört daha sık olarak gözlenir (Mazzaferri 1993). Framingham popülasyon çalışmasında 15 yıllık takipte %1,3 yeni nodül oluşumu görülmüş, yıllık insidans ise 100.000 kişide 100 olarak saptanmıştır (Vander 1968). Tiroid nodüllerinin klinikteki önemi; sık rastlanmayan lokal bası semptomları ya da tiroid disfonksiyonundan çok, esas olarak tiroid kanseri olma ihtimalidir. Boyutlarından bağımsız olarak tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-15'inde malignite olasılığı vardır. (Belfiore 1989, Filetti 2006).

### **Tiroid Nodüllerinin Oluşumu**

Nodüler tiroid hastalıkları bez içerisindeki foliküler hücre gruplarının hiperplazisinin anormal bir büyüme potansiyeli göstermesiyle oluşur. Günümüzde hangi moleküler mekanizmaların tiroid folikülleri içerisinde sadece bazı folikül hücrelerinin büyümesini uyardığı veya niçin bu sürecin normal tiroide karşın nodüler guatrda meydana geldiği net olarak açıklanamamıştır. Ancak otonom çoğalan folikül hücrelerinin bir varsayıma göre fetal tiroid dokusu kalıntıları olduğu düşünülmektedir. Bu fetal tiroid dokusu kalıntısı hücrelerin proliferasyonunun, TSH artışı ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerin uyarısı ile oluştuğu düşüncesi kabul gören hipotezlerden biridir.

Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid dışı faktörler ve guatrojenler, folikül hücrelerinin intrinsek veya anormal büyüme potansiyeline etki ederek nodüler büyümeyi hızlandırır. Son yıllarda yapılmış çok sayıda çalışma tiroid hücre büyümesi ve fonksiyonunun fizyolojik kontrolünde trofik faktörler arasında kompleks bir ağı işaret etmektedir (Hard 1998, Tezelman 2002, Baştürk 2007).

Kabul gören diğer bir hipotez de her bir tiroitin büyüme potansiyeli ve fonksiyonundaki heterojenitedir. Nodüler tiroid hastalığındaki heterojenitede çok sayıda faktör etkilidir. Normal folikül hücrelerinin esas heterojenitesi kendi soy hücrelerinin yüksek değişken özelliklerini belirleyebilir (Mezosi 2002).

Tiroid nodülleşmesini uyarıcı mekanizmalardan biri de tiroid içerisinde foliküler nekroz ve kanama sonucu fibröz doku oluşumudur. Son olarak; nodül oluşumu tek bir soy hücresinde, oksidatif hasarla da gelişebilen somatik mutasyonlar sonucu oluşabilir. Tiroid folikül hücresinde gelişebileceği bilinen somatik mutasyonları Ras onkogeni, guanin nükleotid proteinleri ve TSH reseptör geni mutasyonları oluşturabilir (Greenspan 1991, Tezelman 2002).

### **2.1.3 Tiroid Kanseri**

Tiroid kanseri endokrinolojik maligniteler içinde en sık karşılaşılanlardır (Jameson 2008). Tiroid kanseri insidansı erkeklerde 100.000'de 0,5-10, kadınlarda ise 1,9-19,4 arasında değişebilmektedir (Tai 2003). Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2008 verilerine göre tiroid kanseri kadınlarda en çok görülen ikinci kanser türüdür. Tiroid

kanserlerinin %95'ten daha fazlası folikül epitelyal hücrelerinden kaynaklanır ve büyük çoğunluğu iyi diferansiye kanserdir (Kondo 2006).

Diferansiye tiroid kanserleri daha genç yaşlarda görülürler ve daha selim bir seyir izlerler. Ancak kötü diferansiye kanserler ileri yaşlarda görülürler ve daha malign bir seyir izlerler. Ayrıca, diferansiyasyon bozuldukça daha çok uzak metastaz ve lenf nodu metastazı görülür (Kondo 2006).

Kalıtım, intrinsik hormon üretiminde rol oynayan proteinlerde genetik anormallikler, çevresel guatrojenler, tiroid hücrelerindeki selüler heterojenite, iyot eksikliği, sigara kullanımı, infeksiyonlar, ilaçlar, radyasyona maruziyet, lenfositik tiroidit, hormonal nedenler, aile öyküsü ve selenyum eksikliği gibi faktörlerin tiroid kanseri için risk taşıdığı düşünülmektedir (Moncayo 2008, Muzza 2010, Royer 2010).

BRAF, TRK, RET veya Ras gibi proto-onkogenlerinin tiroid kanserlerinin 2/3'ünde olduğu gösterilmiştir (Xing 2005). İyi diferansiye tiroid kanserlerinde MAPK sinyal yolağını kodlayan genlerde mutasyon veya yeniden düzenlenimlerin maligniteye dönüşümde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Kondo 2006).

Etiyopatogenezde ilişkili olabilecek faktörlerden birinin de selenyum düzeyi olduğu düşünülmektedir. Kimi çalışmada selenyum düzeyleri ile tiroid kanseri arasında ilişki olmadığı saptanmışsa da, birçok çalışmada böyle bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (Jellum 1995, Zaichick 1995, Zagrodzki 2001, Menth 2005, Moncayo 2008). Selenyumun tiroid kanseri ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların önemli bir kısmı neden-sonuç ilişkisinin incelendiği çalışmalardır ve selenyumun hangi mekanizmalar üzerinden kansere yol açtığı az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmaların önemli bir kısmı sınırlı sayıda hasta içeren ve homojen olmayan grupların değerlendirildiği çalışmalardır (Kılıçlı 2011). Habis hastalıklar ile selenyum düzeyi ilişkisinin mekanizmasının incelendiği çalışmalarda oksidatif stresin neden olduğu reaktif oksijen radikallerinin en çok suçlanan faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (Lu 2005). Benzer etkinin tiroid kanserlerinde de etkili olduğu düşünülmektedir; ancak bu mekanizmanın veya bunun dışındaki mekanizmaların bu süreçteki rolünün ortaya çıkarılabilmek için bu konunun incelendiği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## **2.2 SELENYUM VE METABOLİK ÖNEMİ**

Selenyum adı eski yunan tanrıçası Selene'den gelmektedir. Atom numarası 34 olan bu element 1917 yılında Jöns Jakob Berzelius tarafından bulunmuştur. Telluryum elementine kimyasal benzerliğinden dolayı bu element selenyum olarak adlandırılmıştır. Zira Yer tanrısı Tellus ismine nispeten, bu yeni element Ay tanrısına ithaf edilerek Berzelius tarafından selenyum olarak adlandırılmıştır (Berzelius 1818). Yüksek değerleri toksik olan bu esansiyel elementin biyolojik fonksiyonları, keşfinden ancak bir asır sonra tanımlanmaya başlayabilmiştir (Kohrle 1999). Tiroid bezi ile selenyum ilişkisi ilk defa 1987 yılında Goyens ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Afrika'nın endemik guatr bölgesinde kreten çocuklarda serum selenyum ve GPX düzeylerinin düşük olduğu saptanarak bu çocuklarda toksik oksijen hasarının ve selenyum eksikliğinin tiroid bezi destrüksiyonuna yol açabileceği belirtilmiştir (Goyens 1987).

### **2.2.1 Doğadaki Kaynakları ve Günlük İhtiyaç**

Selenyumun ana kaynağı, topraktaki selenyum içeriğidir. Bitkisel veya hayvansal tüm besinlerin selenyum içeriği topraktaki selenyum düzeylerinden büyük ölçüde etkilenir (Mehdi 2013). Topraktaki selenyum düzeyi dünyanın çeşitli bölgelerinde, toksik düzeylerden çok düşük düzeylere kadar büyük ölçüde değişiklik gösterir (Lockitch 1989).

Besinsel selenyumun ana kaynağı tahıllar, hayvansal besinler ve deniz ürünleridir. Ceviz, et, sakatatlar, balık ve kabuklu deniz ürünleri, kepekli unlar, süt ürünleri, yumurta, sebze ve meyveler gibi besinlerde bol miktarda selenyum vardır. Bitkisel kaynaklı selenyumun biyoyararlanımının hayvansal kaynaklı selenyumdan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İçme suyunun günlük selenyum alım düzeyine etkisinin düşük olduğu bildirilmiştir (Combs 1988, Mehdi 2013).

Selenyum yiyeceklerde çoğunlukla selenometionin, selenosistein ve metilselenosistein şeklinde organik formda bulunurken daha az sıklıkla da inorganik form olan selenat ve selenit formunda bulunur (Lu 1995, Shiobara 1998).

Günlük alınması önerilen selenyum miktarı 55 µg'dır. Ancak alınan miktar 11 µg/günden az olursa Keshan hastalığı ortaya çıkabilir (Whanger 2004). Dünya genelinde selenyum düzeyleri, irksal özellikler, yeme alışkanlıkları ve ölçüm yöntem farklılıklarına bağlı olarak yapılan çalışmalarda 11,7 µg/L ile 132 µg/L arasında geniş bir yelpazede seyretmektedir (Samir 1998, Liu 2013).

### **2.2.2 Konya Yöresindeki Durum**

Yapılmış az sayıda çalışmaya dayanarak Türkiye’de toprak ve gıda maddelerinin selenyum içeriğinin diğer ülkelere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Giray 2004). Konya yöresi ve çevresinden toplanmış toprak örneklerinde Se konsantrasyonunun 0,56-9,76 µg/kg arasında değiştiği ve ortalama değerin 2,25 µg/kg olduğu bulunmuştur (Harmankaya 2009). Ayrıca toprakların selenyum düzeyini, bölgede yetişen bitkilerdeki selenyum düzeyinin en iyi şekilde gösterdiği bilinmektedir (Navarro-Alarcon 2008). Harmankaya’nın çalışmasında topraklar üzerinde yetişen buğday bitkilerinden toplanan tane örneklerinin Se içeriği de tespit edilmiştir. Buğday bitkilerindeki selenyum konsantrasyonlarının ortalama 24,31 µg/kg olduğu ve 10,13 – 96,01 µg/kg arasında değiştiği belirlenmiştir. Bu değerler insan sağlığı açısından arzu edilen en düşük değerin (100 µg/kg) çok altında bulunmuştur. Bunun yanında örneklerin %68’inde Se konsantrasyonunun ortalama 24,31 µg/kg’ın bile altında olduğu tespit edilmiştir (Harmankaya 2009).

### **2.2.3 Selenyum Metabolizması ve Selenoproteinlerin Tümörögenezdeki Yeri**

Hücrel savunma mekanizmalarıyla redükte edilebilenden daha fazla reaktif oksijen radikalleri meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres; yaşlanma, ilaçlar, inflamasyon, radyasyon, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit ve kimyasal maddeler gibi bazı uyarıların etkisiyle artar (Halliwell 1994).

Fonksiyonu reaktif radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek olan mekanizmalar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Tiroid hormon metabolizması, DNA sentezi ve fertilité gibi birçok biyolojik fonksiyonda rol alan selenoproteinlerin esansiyel yapıtaşı olan selenyum antioksidan özelliği ön planda olan bir eser elementtir. Selenyumun insan vücudunda organ ağırlığına göre en yüksek konsantrasyonda bulunduğu organın tiroid bezi olduğu ve bu konsantrasyonun kan düzeyleri ile korelasyon gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir (Dickson 1967, Aaseth 1990, Tiran 1995).

Selenyumun inorganik formları (selenit, selenat vb.) glutatyon ile indirgenir. Bu indirgenme yollarının çoğunda hidrojen selenit (H<sub>2</sub>Se) oluşur veya direk olarak antioksidan metabolizmaya dahil olurlar (Foster 1986). Selenyumun indirgenmesi ve metilasyon yolları arasında oluşan H<sub>2</sub>Se selenoprotein P, GPX, TRXR ve DIO gibi selenoproteinlerin yapısına girer veya thiol S-metil transferazın enzimatik etkisiyle selenyumun metilselenol, dimetil selenit ve trimetilselenyum gibi mono, di ve trimetil

formlarına dönüştürülür (Meuillet 2004). Selenyum nükleer etkilerini TRXR aracılığıyla yaparken, antioksidan etkisini glutatyon peroksidaz aracılığı ile yapar (Lu 2005).

Metabolik önemi iyi tanımlanmış iki çeşit organik selenyum bileşiği mevcuttur. Bunlar selenometionin ve selenosisteindir. Diyetle en fazla bulunan selenyum türü olan selenometionin organizmada farklı şekillerde kullanılır. Hücreler protein sentezi sırasında metionin ve selenometionini ayırt edemez. Bu nedenle doğal selenoaminoasitler genel vücut proteinlerinin yapısına girebilirler. Selenometioninin fazla bulunduğu diyetlerde proteinlerin yapısında doza bağlı artışın görülmesini açıklamaktadır ancak selenyumun diğer formlarının fazla verilmesiyle dokularda selenyum artışı görülmemektedir. Selenometioninin ikinci kullanım şekli ise transsülfirasyon yoluyla selenosisteine dönüştürülmesidir. Bu da daha sonra  $H_2Se$ 'e dönüştürülür ve selenosisteinin uğramış olduğu metabolik yollara girer (Esaki 1981). Selenosistein, selenoproteinlerin sentezi için gereklidir ve proteinlere selenosisteinin girmesi mRNA'daki UGA kodonu ile düzenlenir (Hatfield 2002).

Selenyum yirmi beşten fazla proteinin yapısına girer ve tiroid fizyolojisinde önemli rolü vardır. Bazı selenoproteinler fonksiyonel olarak tiroisitlerde bulunur. Bunlar arasında sitoplazmik glutatyon peroksidaz (cGPX), plazma glutatyon peroksidaz (pGPX), fosfolipid glutatyon peroksidaz (fosfolipid GPX), deiyodinaz tip 1(DIO1), TRXR ve selenoprotein P bulunmaktadır. Birçok selenoproteinin fonksiyonu halen bilinmemekle beraber TRXR, GPX ve DIO gibi bazı selenoproteinlerin fonksiyonu daha iyi anlaşılmıştır (Kohrle 1999).

GPX tiroid foliküllerini, tiroid hormonu sentezlenirken ortaya çıkan ve reaktif oksijen radikallerinden biri olan hidrojen peroksitten ( $H_2O_2$ ) korur (Duntas 2010). Glutatyon oksidatif stres arttığında substrat olarak kullanılır ve hücresel plazmaya okside glutatyon olarak geçebilir. Plazmada bulunan glutatyon redüktaz ve GPX, redoks dengesini düzenler. Bunun sonucunda indirgenmiş glutatyon hücreye geri dönebilir veya plazma GPX için substrat olarak kullanılabilir. Bu açıdan selenyum eksraselüler alanda, hücre sitoplazmasında ve hücre membranında selenoenzim olarak bulunduğu antioksidan olarak etki gösterebilir (Arthur 2000).

TRXR, tioredoksin sistemini nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat (NADPH) ile birlikte meydana getirir ve bu sistem yaşayan tüm organizmalarda majör hücresel redoks sistemini oluşturur. Memelilerde 3 çeşit TRXR selenoenzimi tanımlanmıştır: Sitolitik enzim (TRXR1), mitokondrial enzim (TRXR2) ve testis spesifik enzim tioredoksin



redüktaz (TRXR3). TRX sistemi embriyo gelişimi için oldukça önemlidir ve bu sistemde bozukluk olduğunda embriyolar kısa sürede ölmektedirler (Negro 2008).

Selenyum içeren 3 farklı iyodotironin deiyodinaz vardır. Bu deiyodinazlar tiroksinin (T4) aktivasyon (DIO1ve DIO2) ve inaktivasyonunda (DIO1 ve DIO3) rol alırlar. Bu enzimlerin etkisiyle T4 daha aktif olan triiyodotironin (T3)'e aktive olurken aynı zamanda inaktif form olan rT3'e dönüştürülür. Bu reaksiyonlar sırasında bir iyot uzaklaştırılır (Negro 2008). DIO1çoğunlukla karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde; DIO2 tiroid, santral sinir sistemi, hipofiz ve iskelet kasında; DIO3 ise gebe uterusu, plasenta, embriyonik karaciğer, embriyonik ve neonatal beyin ile neonatal ciltte bulunur (St Germain 2005). Selenosistein deiyodinazların katalitik aktivitesi için kesinlikle gereklidir. Bu nedenle selenyum düzeyi deiyodinazların sentezlenmesi üzerine direkt etki göstermektedir (Kohrle 2005). Ayrıca selenoproteinlerin metabolizmasında önemli rol oynadığı her üç DIO da tiroid bezi gelişim ve diferansiyasyonunda önemli rol oynar (Larsen 2012).

Maksimal selenoprotein üretimi için gerekli olan serum selenyum düzeyi birçok çalışma ile araştırılmıştır. Genellikle tümörögenез ile selenyum ilişkisinin değerlendirildiği bu çalışmalarda minimal 70 µg/L düzeylerindeki selenyum düzeylerinin maksimal selenoprotein üretimi için optimal olduğu tespit edilmiştir. (Neve 1991, Zhang 1998, Duffield-Lillico 2002). Kimi çalışma ise guatr ve otoimmün tiroid hastalıklarından korunmada veya antikanser etkinlik için 100 µg/L düzeyinden yüksek serum selenyum düzeylerini gerekli olduğu belirtilmiştir. (Rayman 2005, Wertenbruch 2007, Kishosha 2011).

#### **2.2.4. Selenyum ve Kanser**

Birçok hayvan çalışması ve klinik çalışmaya göre selenyum düzeyi ile maligniteler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Novotny 2010). Selenyum ile kanser arasındaki ilişkiyi gösteren birçok hipotez ileri sürülse de bu ilişki henüz net olarak açıklanamamıştır. Preneoplastik süreçteki en erken ve en önemli koruyucu mekanizmanın selenyumun antioksidan etkisinin olduğu düşünülmektedir. Buna selenyumun “preinitiasyon” etkisi denilmektedir (Bjornstedt 2010). Selenyumun önemli bir antikarsinojen olarak tanımlanmakla birlikte genel kabul edilen görüşe göre selenyum nutrisyonel dozlarda antimutajenik ve antikarsinojenikken, yüksek dozlarda mutajenik, toksik hatta karsinojenik olabilir (Letavayova 2008). Plazma selenyum düzeyinin 120 µg/L düzeyinde olması

selenyumun anti kanser etkisinin görülmesi için gerekli olan optimum doz olduğu belirtilmiştir (Rayman 2005).

Selenyum eksikliğinde en çok kabul gören hipotezlerden biri selenyum eksikliğine bağlı mutajenik oksidatif stresin, elektrondan zengin olan DNA bazlarının reaktif oksijen radikallerinin elektrofilik saldırısına duyarlanmasıdır. Endojen olarak üretilen reaktif oksijen radikalleri arasında süperoksit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikalleri, ksenobiotiklerin elektrofilik metabolitleri ve diğer aracı metabolitler bulunmaktadır. Bu etkilerden dolayı selenyumun kanser önleyici özelliğinin ortaya çıkmasında selenyum içeren glutatyon peroksidazın önemli olduğu düşünülmektedir (Lu 2005). Mutajenik etkiye maruz kalmadan verilen yeterli düzeyde selenyumun in vitro ortamda GPX düzeyini artırarak antineoplastik etki gösterdiği belirlenmiştir (Borek 1986). Ayrıca metilselenol gibi bazı selenoproteinlerin glutatyon transferaz gibi bazı faz II konjugat enzimlerin sentezini artırarak karsinojenlerin detoksifikasyonunu artırdığı ve bunun da karsinogenezi azalttığı gösterilmiştir (Ip 1997).

Serum selenyum düzeylerinin onkogenler ve tümör supresör genler üzerine etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Ailevi meme kanserlerinde görülebilen BRCA1 gen mutasyonu olan hastalara selenyum suplementasyonu yapıldığında kromozom kırıklarının azaldığı gösterilmiştir (Kowalska 2005).

Selenoproteinlerin p53 aktivitesini artırdığı bilinmektedir. p53 vasküler endotelial growth faktör sentezini baskılar ve anjiogenezis supressör trombospondin-1 sentezini artırır. Bu nedenle p53 aktivitesinin selenoproteinler aracılığıyla artırılmasının kanserin erken lezyonlarında anjiogenezisin durdurulmasında önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (Zeng 2002). Selenometionin prekürsörleri tarafından vasküler endotelial growth faktör ve metalloproteinazların sentezinin azaltıldığı gösterilmiştir (Jiang 2004). Selenit verilmesiyle ekstraselüler matriksin yıkımında rolü olan matriks metalloproteinaz enzimlerinin sentezinin azalması insan fibrosarkom hücrelerinin invazyonunu azaltır (Yoon 2001).

Hücre kültürüyle yapılmış bir çalışmada selenyumun düşük düzeylerde hücre proliferasyonunu artırdığı ve c-Myc, cyclin C, cyclin dependent kinaz (CDK) 1, CDK2, CDK4, cyclin B, cyclin D2, mRNA ve total hücrel fosforile proteinleri gibi birçok hücre siklusu ile ilişkili gen ekspresyonunu artırdığı ve bunun sonucunda apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (Zeng 2002).

Hücre kültürlerinde selenyumun apoptozu arttırdığı, hücre proliferasyonunu azalttığı kanser ve hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Ganther 1999, Lu 2001). Selenyum kanda düşük düzeylerde bulunduğu hücre büyümesini uyarırken normal düzeylerde bulunduğu tümöre spesifik olarak büyümeyi inhibe eder ve tümör hücresinde apoptoz sağlarken normal hücreler üzerinde bu etkiler görülmez (Bjornstedt 2010).

Düşük selenyum düzeyleri ile tiroid kanseri gelişimi arasında ilişki olduğu da yapılmış kimi çalışmada saptanmıştır. Bir çalışmada selenyum düzeyi 1,20-1,59  $\mu\text{mol/L}$  olanlarda 7,2 kat, 1,20  $\mu\text{mol/L}$ 'den daha az olanlarda ise 15,8 kat artış olduğu görülmüştür. (Jellum 1995). Tiroid dokusunda selenyum düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tiroid malign neoplazmlarında selenyum seviyesinin, diğer tiroid hastalıkları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Kucharzewski 2002). Başka bir çalışmada ise GADD153 ve GADD34 genlerinde artmış ekspresyon gösteren tiroid maligniteli hastalarda yapılmış bir çalışmada selenometionin suplementasyonunun hücreleri S fazında veya G2/M kontrol noktasında durdurarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (Kato 2010).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ekim 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki birimlere başvurmuş ötiroid nodüler tiroid hastalığı bulunan kişilerde, serum selenyum düzeylerinin ölçümü ve selenyumun tiroid tümörögenез ve nodülasyon süreçlerindeki etkisini araştırmak amaçlı yapıldı. Tez çalışmamız NEÜ Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'unun 20 Eylül 2013 tarih ve 2013/482 sayılı onayı alınarak yapıldı.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve kliniklerinde herhangi bir nedenle tetkik ve tedavisi devam eden hastalardan tiroid nodülü şüphesiyle yapılmış fizik muayene ve ultrasonografik incelemede tekli tiroid nodülü saptanmış 70 hasta, çoklu tiroid nodülü saptanmış 70 hasta ve tiroid nodülü ve hiperplazisi saptanmamış, fizik muayenesi normal olan, herhangi bir ilaç kullanmayan 60 kişilik kontrol grubunun rutin tetkik ve tahlil işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerinden serum selenyum seviyesi çalıştırılmak üzere kan alınıp santrifüj edilmiş ve serumlar  $-80^{\circ}\text{C}$  derecede saklanmıştır. Katılımcıların çalışmaya dahil edilmesi öncesi bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Onam vermeyenler çalışmaya alınmamışlardır. Ayrıca tiroid hormon metabolizmasını etkileyen ilaç (antitiroid ilaç, L-tiroksin vb.) kullanan veya ötiroid olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Tüm örneklerin toplanma sürecinin sonunda bu serumlardan selenyum düzeyleri topluca, atomik absorpsiyon spektrometresi yöntemi ile çalışılmıştır. Hastanemizde atomik absorpsiyon spektrometresi tetkiki yapılamadığından serum selenyum düzeylerinin ölçümü, 131518017 proje numarası ile NEÜ bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından desteklenerek, hizmet alımı şeklinde yapılmıştır. Selenyum tetkiki; 20 mA akımlı Ultraa lamba, 196 nm dalga boyu, 1 nm bant genişliği, platformlu grafit tüp kullanılarak; Varian EL08013009 Zeeman zemin düzeltmeli AA240 Z tipi cihaz ile çalışılmıştır. Matriks düzenleyici olarak palladium nitrat ve kalibrasyon için matriks eşdeğeri olarak 10, 20, 40, ve 50  $\mu\text{g/L}$  dozları kullanılmıştır. Tetkikler Synevo Tıbbi Tahlil Laboratuvarları-İstanbul'da yapılmıştır.

Katılımcılardan elde edilmiş örneklerle ölçülen parametreler SPSS 16.0 paket istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Selenyum düzeyinin gruplara göre farklılıkları ANOVA varyans analizi ve regresyon analizleri ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin

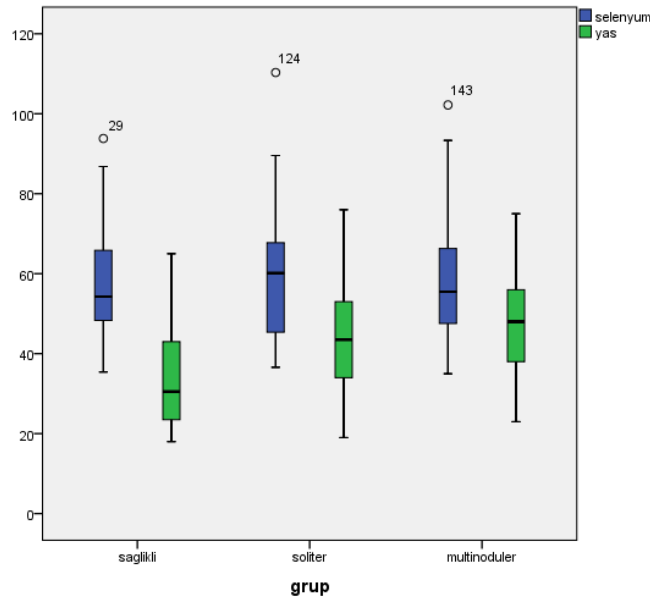
analizinde t-testi kullanılmıştır. p değeri 0,05'ten küçük test sonuçları anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Yaş ortalamaları  $42,18 \pm 13,82$  olan 200 gönüllü çalışmamıza alınmıştır. Katılımcılar çoklu tiroid nodülü olanlar, tekli tiroid nodülü olanlar ve tiroid nodülü bulunmayanlar şeklinde üç grupta çalışmaya dahil edilmiştir.

Yaş ortalaması  $47,6 \pm 12,4$  olan çoklu tiroid nodülü bulunan hastaların 66'sı (%94,3) kadın, 4'ü (%5,7) erkek idi. Yaş ortalaması  $43,9 \pm 13,1$  olan tekli nodüllü hastaların 61'i (%87,1) kadın, 9'u (12,9) erkekti. Yine yaş ortalaması  $33,7 \pm 12,2$  olan kontrol grubu 47 (%78,3) kadın ve 13 (%21,7) erkekten oluşmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilmiş çoklu tiroid nodülü saptanmış, tekli tiroid nodülü saptanmış ve nodülü olmayan hasta gruplarının ortalama selenyum düzeyi ve standard hatası sırasıyla  $57,3 \pm 1,76$ ;  $58,7 \pm 1,80$  ve  $57,6 \pm 1,71$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınmış olan tüm hastaların serum selenyum ortalaması ise  $57,92 \pm 14,43$   $\mu\text{g/L}$  olarak hesaplandı. ANOVA varyans analizi ile selenyum düzeylerinin gruplara göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $p=0.828$ ).



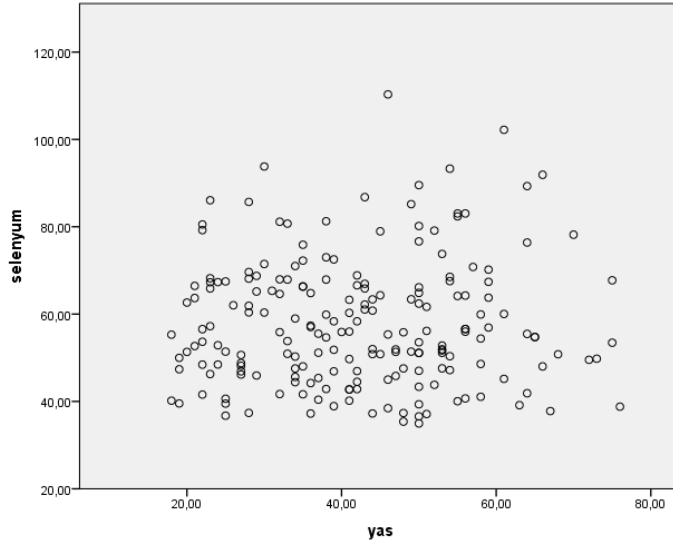
**Grafik 1:** Selenyum düzeyi, nodüler tiroid hastalıkları ve yaş ilişkisi

DeneySEL ve preklinik çalışmalarda maksimal selenoprotein üretimi için minimal 70  $\mu\text{g/L}$  düzeyindeki serum seviyelerinin gerekli olduğu bildirildiğinden katılımcılar bu açıdan da değerlendirilmiştir. Çalışmamızda serum selenyum düzeyi  $\geq 70$   $\mu\text{g/L}$  olan 34,  $<70$   $\mu\text{g/L}$  olan 166 katılımcı mevcuttu. Katılımcılar serum selenyum seviyesinin 70  $\mu\text{g/L}$

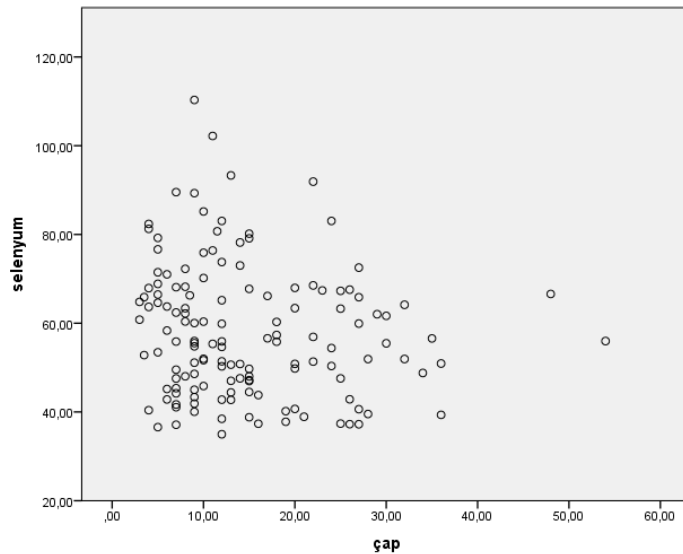
düzeyinin üstünde veya altında olmasına göre nodül varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,369$ ).

Çalışmaya dahil edilmiş 174 (%87) kadın ve 26 (%13) erkeğin selenyum değerleri sırasıyla  $57,39 \pm 1,08$  ve  $61,43 \pm 2,88$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edildi. Erkeklerde serum selenyum düzeyleri minimal yüksek olmakla birlikte arada istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,184$ ). Ayrıca erkek ve kadın katılımcıların kendi içinde analizinde, serum selenyum düzeyleri ile nodül oluşumu arasında ilişki tespit edilmedi ( $p<0,05$ ).

Selenyum düzeylerini tahmin etmek için kurulan lineer regresyon denklemlerinde yaş ( $p=0,590$ ) anlamlı tahmin ettirici olarak bulunmadı. Pearson korelasyon analizinde serum selenyum seviyeleri ile nodül çapı arasında negatif korelasyona eğilim tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,112$ ).



**Grafik 2:** Serum selenyum düzeylerinin yaşa göre dağılımı



**Grafik 3:** Serum selenyum düzeylerinin nodül çapı ile ilişkisi

Çalışmamıza katılmış olan 200 hastada serum selenyum düzeylerinin, total tiroid volümüne etkisini değerlendirmek için guatr varlığı açısından değerlendirildiğinde 82 (%41) hastada guatr olduğu, 118 (%59) hastada ise tiroid bezinin normal boyutlarda olduğu tespit edildi. Guatr bulunan ve bulunmayan hastaların serum selenyum düzeyleri ve standard hataları sırasıyla  $58,88 \pm 1,41$  ve  $56,62 \pm 1,44$  olarak tespit edildi. Selenyum düzeyleri ile guatr varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p=0.254$ ).

Çalışmaya dahil edilmiş çoklu tiroid nodülü saptanmış 70 hastanın 52'sinde (%74,28), tekli tiroid nodülü saptanmış 70 hastanın ise 30'unda (%42,85) fizik muayene ve ultrasonografik olarak tiroid hiperplazisi de mevcuttu. Tiroid hiperplazisi bulunan 52 (%74,28) ve bulunmayan 18 (%25,72) çoklu tiroid nodüllü hastanın ortalama serum selenyum düzeyleri sırasıyla  $57,03 \pm 1,92$  ve  $58,23 \pm 4,16$   $\mu\text{g/L}$  olarak saptandı. Çoklu tiroid nodülü bulunan grupta serum selenyum düzeyleri ile guatr gelişimi arasında ilişki tespit edilmedi ( $p=0,796$ ). Tiroid hiperplazisi bulunan 30 (%42,85) ve bulunmayan 40 (%57,15) tekli tiroid nodüllü hastanın ortalama serum selenyum düzeyleri ise sırasıyla  $55,63 \pm 2,33$  ve  $61,12 \pm 2,60$   $\mu\text{g/L}$  olarak saptandı. Yine tekli tiroid nodülü bulunan grupta da selenyum düzeyleri ile guatr arasında ilişki tespit edilmedi ( $p=0,121$ ). Diffüz hiperplazisi bulunan çoklu nodüllü, diffüz hiperplazisi bulunan tekli nodüllü ve nodülü bulunmayan hastaların serum selenyum düzeyleri sırasıyla  $57,03 \pm 1,92$ ;  $55,63 \pm 2,33$  ve  $57,60 \pm 1,71$   $\mu\text{g/L}$  olarak hesaplandı. Her üç grup arasında da selenyum düzeyleri açısından farklılık tespit edilmedi ( $p=0,805$ ).



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Selenyumun vücutta en yüksek konsantrasyonda bulunduğu organ tiroid bezidir (Kohrle 1999). Selenyum tiroid bezinde kimi tiroid hormon metabolizmasında kimi de önemli antioksidan savunma mekanizmalarında rol alan selenoprotein formunda en az 11 enzimin yapısında bulunur (Schmutzler 2007). Bu enzimlerden en iyi tanımlanmış olanlar glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz ve deiyodinazlardır. Glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz temel olarak anitoksidan yollarda rol alırken, deiyodinazlar tiroid hormon metabolizmasında görev yapar (Brown 2001). Bu durum selenyumun, tiroid hormonlarının temel yapı taşı olan iyottan sonra ikinci önem sırasındaki esansiyel eser element olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır (Kohrle 2009).

Selenyum düzeyleri ile tiroid metabolizması arasındaki klinik ilişki, ilk olarak Orta Afrika ülkelerinde yapılmış çalışmalarda saptanmıştır. Goyens ve arkadaşları tarafından Afrika'nın endemik guatr bölgesinde kreten çocuklarda serum selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin düşük olduğu saptanarak bu çocuklarda toksik oksijen hasarının ve selenyum eksikliğinin tiroid bezi destrüksiyonuna yol açabileceği belirtilmiştir (Goyens 1987). Ayrıca benzer bir selenyum ve iyot eksikliği bölgesinde Vanderpas ve arkadaşlarının 23 kreten ve 52 katılımcı ile yaptıkları çalışmada endemik kretenizmin serum selenyum düzeyleri ve eritrosit GPX seviyeleri ile ilişkili olabileceğini tespit etmişlerdir (Vanderpas 1990).

Çalışmamız erişkin yaş grubunda serum selenyum düzeyleri ile nodüler tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen, ülkemizde yapılmış en geniş katılımcılı çalışmadır. Ayrıca ülkemizde tekli ve çoklu tiroid nodülleri arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışmadır. Bizim çalışmamızda serum selenyum düzeyleri ile nodüler tiroid hastalıkları, guatr ve nodül çapı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Katılımcılar erkek ve kadın olarak iki gruba ayrıldıklarında da durum değişmemiştir. Konya yöresinde 2000 yılından beri yapılan iyot profilaksisi sonucu iyot statusunun normal olduğu bulunmuştur (Kaya 2007). Bu nedenle bizim çalışmamızda hastaların iyot eksikliği durumu değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda selenyum düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında da ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızdaki erkek katılımcı oranının düşük olması cinsiyet ile selenyum düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesinde yanılgıya yol açabilir. Cinsiyet ve selenyum düzeyleri arasındaki ilişki yapılmış birçok çalışmada anlamsız olarak

değerlendirilmiştir. Buna rağmen, kimi çalışmada selenyum eksikliğinin kadınlarda tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Derumeaux 2003).

Mısır'da yapılmış çoklu tiroid nodülü olan 22 hasta ile 15 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada serum selenyum düzeyleri sırasıyla  $9,6 \pm 1,24$  ve  $11,7 \pm 1,64$   $\mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada düşük serum selenyum düzeyleri ile multinodüler guatr arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p < 0,005$ ) (Samir 1998). Erişkin yaş grubunda yapılmış bu çalışmada selenyum düzeyleri literatürdeki hemen tüm çalışmalar gibi atomik absorpsiyon spektrometresi ile ölçülmüştür. Bu çalışmada da çalışmamızdaki gibi serum selenyum düzeyleri ile katılımcıların yaşları arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada kontrol grubunun selenyum düzeylerinin bile bizim çalışmamızdaki değerlerin çok altında saptanmıştır. Bu durum serum selenyum düzeylerinin ırksal ve coğrafi değişkenlere bağlılığı ile açıklanabilir. Bir iyot yetersizliği bölgesinde yapılmış olan bu çalışmada, iyot yetersizliğinin multinodüler guatra etkisinin değerlendirilmemiş olması ve kısıtlı sayıda hasta içermesi bu çalışmanın eksik yönleridir.

Serum selenyum düzeyleri ile tiroid nodülasyon süreci arasındaki ilişkiyi inceleyen günümüz için en fazla katılımcının dahil edildiği çalışma, Derumeaux ve arkadaşları tarafından Fransa'da yapılmıştır. SU.VI.MAX. çalışmasının kohortu ile yapılmış bu çalışmada nodüler tiroid hastalığının serum selenyum düzeyleri ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak tiroid nodülasyonu ile serum selenyum düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, ortalama serum selenyum düzeyleri  $87 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiş olan bu çalışmada, guatr ile selenyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmakla beraber, bu ilişki sadece kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Derumeaux 2003, Hercberg 2004). Çalışmamızda ise hem global olarak hem de kadın alt grubunda guatr ile selenyum düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Selenyum eksikliği ile tiroid volüm ve yapısını arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların önemli yanılğı noktalarından biri, bu çalışmaların iyot yetersizliği bölgelerinde yapılmış olmasıdır. Bu durumu elimine etmek amaçlı Brauer ve arkadaşları iyot yeterli bir bölge olan Almanya'nın Leipzig kentinde, 24 saatlik idrarda iyot düzeyi yeterli olan 172 katılımcının 24 saatlik idrarda selenyum atılımı ile tiroid volüm ve nodüleritesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. Nodüler veya diffuz guatrı olan 89 ve guatrı olmayan 83 katılımcının idrar selenyum atılımı karşılaştırılmıştır. Guatr bulunan grupta üriner selenyum atılımının yüksekliği tespit

edilmiş olmakla beraber, varyans analizlerinde selenyum atılımının guatr varlığı açısından öngördürücü olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yaş ile üriner selenyum düzeyi arasında da ilişki saptanmamıştır (Brauer 2006). Bilindiği gibi idrar selenyum düzeyleri günlük selenyum alımı ve serum selenyum düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (Mehdi 2013).

Rasmussen ve arkadaşlarının Danimarka'da, hafif düzeyde iyot yetersizliği olan iki şehirde iyot replasmanı öncesi ve sonrası serum selenyum düzeyleri, guatr ve tiroid nodülleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada; düşük serum selenyum konsantrasyonları ile çoklu tiroid nodülü oluşum riski arasında bir eğilim saptanmış olmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir ( $p = 0,087$ ). Tekli tiroid nodülü gelişimi ile serum selenyum düzeyleri arasında da bir etkileşim saptanmamıştır ( $p = 0,855$ ). Bu çalışmada tiroid volümü ile serum selenyum düzeyleri (median:  $96,8 \mu\text{g/L}$ ) arasında negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır ( $P=0.006$ ). Katılımcılar erkek ve kadın olarak iki gruba ayrıldıklarında serum selenyum düzeylerinin kadınlarda guatr varlığı ile ters korelasyon gösterdiği ancak erkeklerde anlamlı korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Katılımcılar iyot replasmanı öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrıldıklarında ise iyot replasmanı öncesi grupta bu negatif korelasyon istatistiksel anlamlılığını sürdürmekteyken; iyot replasmanı sonrası grupta bu ilişki istatistiksel anlamlılığını yitirdiği saptanmıştır ( $p$  değerleri sırasıyla  $0,021$  ve  $0,249$ ). Çalışmada nodüler tiroid hastalıklarının selenyumla ilişkisinin iyot replasmanı öncesi ve sonrası dönem farklılığı değerlendirilmemiştir (Rasmussen 2011). Bu durum tiroid volümündeki değişikliğin nodülasyon süreci ile ilişkisini sorgulamamızı engellemektedir. Üstelik selenyum eksikliğinin tiroid nodülasyon sürecindeki etkisinin organizmadaki iyot durumu ile korelasyonunu değerlendirmemizi engellemektedir. Konya yöresi gibi iyot yetersizliği olmayan bir bölgede yapılmış çalışmamızda ise serum selenyum düzeyleri ile hem çoklu nodül hem de tekli nodül varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

Çin'de iyot eksikliği olmayan bir bölgede, erişkin yaş grubunda yapılmış bir çalışmada serum selenyum düzeyi ile guatr varlığı ve nodüler tiroid hastalığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada nodülü olan ve olmayan kişilerdeki ortalama serum selenyum düzeyleri sırasıyla  $50,66 \mu\text{g/L}$  ve  $52,80 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir ( $p=0,126$ ). Bu çalışma yaş grubu olarak bizim çalışmamızla benzer özellik göstermektedir. İyot eksikliği olmayan bir bölgede yapılmış olan bu çalışmada serum selenyum düzeyleri bizim

çalışmamızdaki düzeylerden düşük olmakla birlikte yakın değerler saptanmıştır (Liu 2013). Bu çalışmada da serum selenyum düzeyleri ile nodül varlığı ve guatr arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olması bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada erkek ve kadınlar olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, selenyum düzeyi ile nodüler tiroid hastalığı ve guatr arasında ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca cinsiyetlere göre serum selenyum düzeyleri benzerlik göstermektedir.

İsviçre’de yapılmış bir çalışmada selenyum ve iyot eksikliği bulunan çocuklara, iyot replasmanı yapıldığında hastaların tiroid volümlerindeki gerilemenin selenyum eksikliği olan hastalarda düşük olduğu tespit edilmiştir (Zimmermann 2000). Bu da tiroid foliküler hücre hiperplazisi ve hipertrofinin tek bir nedenle açıklanamayacağı teorisini doğrulamaktadır. Bu durum, Rasmussen’in (2011) yaptığı çalışma ile birlikte değerlendirildiğinde, selenyum ve iyot eksikliğinin tiroid hastalıklarında bağımsız etmenler olmadığını düşündürmektedir.

Özata ve arkadaşlarının ülkemiz genelindeki tüm askeri birliklerden GATA endokrinoloji kliniğine sevk edilmiş nodüler veya diffüz guatrı bulunan 105 hasta ile 84 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada serum selenyum düzeyleri ile guatr varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Ayrıca guatr bulunan olgular nodüler ve diffüz olarak gruplandırıldığında yine serum selenyum düzeyleri ile korelasyon istatistiksel olarak gösterilememiştir ( $p > 0,05$ ). Bu çalışmada nodüler guatr, diffüz guatr ve kontrol gruplarının serum selenyum düzeyleri sırasıyla  $72,03 \pm 2,02$ ;  $67,5 \pm 1,54$  ve  $71,11 \pm 1,74$   $\mu\text{g/L}$  olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada günlük idrar iyot atılımı düzeyleri ile guatr varlığı arasında ilişki saptanmıştır. Ancak guatrı bulunan hastalar nodüler ve diffüz olarak gruplandırıldığında iyot düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada serum selenyum düzeyleri genel olarak bizim çalışmamızdan yüksek olarak ölçülmüştür (Özata 1999). Türkiye’de aynı dönemde çocuk yaş grubunda yapılmış çalışmalarda ise serum selenyum düzeyi ile guatr varlığı arasında korelasyon saptanmıştır (Giray 2001, Aydın 2002, Giray 2002). Özata ve arkadaşlarının çalışması, katılımcıların Türkiye genelinden gelmiş olması nedeniyle ülkemizde serum selenyum düzeyi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bizim çalışmamızdaki popülasyon, Konya ve çevre ilçelerden katılımcılardan oluşmasına ve serum selenyum düzeyleri Özata ve arkadaşlarının çalışmasındakinden daha düşük olmasına rağmen, hem guatr varlığı açısından değerlendirildiğinde hem de nodül oluşumu açısından bakıldığında çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Yine ülkemizde yapılmış 25 hasta ve 20 kontrol grubundan oluşan popülasyonun bulunduğu bir çalışmada eser elementlerin multinodüler guatr ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada serum selenyum düzeyleri ile multinodüler guatr arasında ilişki saptanmamıştır (Giray 2010). Bu çalışmada hasta grubunun  $45,2 \pm 9,2$  ve kontrol grubunun  $41,6 \pm 6,1$  yaş ortalaması, bizim çalışmamızdaki  $42,18 \pm 13,82$  olan yaş ortalaması ile uyumluluk gösteriyordu. Ayrıca serum selenyum düzeylerinin de  $\leq 60 \mu\text{g/L}$  sınırında olması da bizim çalışmamız ile korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmamıza yakın bir zamanda ve benzer bir lokalizasyonda yapılmış bu daha küçük ölçekli çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla benzerlik göstermesi tiroid nodülasyon sürecine irksal ve çevresel faktörlerin de etkisinin göstergesi olarak düşünülebilir.

Tiroid hastalıkları açısından normal serum selenyum düzeyleri henüz tanımlanmamış olmakla beraber  $70 \mu\text{g/L}$ 'den yüksek düzeylerin yeterli selenoprotein üretimi için gerekli olduğu deneysel ve prelinik çalışmalarda tespit edilmiştir (Neve 1991, Zhang 1998, Duffield-Lillico 2002). Bizim çalışmamızda ise serum selenyum düzeylerinin  $70 \mu\text{g/L}$ 'nin üstünde veya altında olmasına göre değerlendirildiğinde arada anlamlı bir fark gözlenmedi. Literatürde bu konuda yapılmış başka klinik çalışmanın olmaması ve çalışmamızdaki selenyum seviyesi  $70 \mu\text{g/L}$ 'nin üstünde olan katılımcı sayısının az olması bu konuda ileri araştırma yapılması ihtiyacını doğurmaktadır.

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda Türk toplumunun serum selenyum düzeyleri kısıtlı sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. Hıncal ve arkadaşları bu konuda iki çalışma yapmıştır. Bu çalışmalardan birinde serum selenyum düzeyleri çocuk yaş grubunda değerlendirilmiş ve ortalama  $88 \pm 12 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmada ise erişkin yaş grubunda serum selenyum düzeyleri  $74 \pm 16 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir (Hıncal 1994, Hıncal 1998). Giray ve arkadaşlarının doğu Karadeniz ve İç Anadolu'da yaptıkları bir çalışmada minimal serum selenyum ortalaması  $66 \pm 1,13 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiş (Giray 2001). Türkiye'nin yedi bölgesinden 274 katılımcı ile yapılmış daha geniş bir çalışmada ortalama serum selenyum düzeyleri erişkin yaş grubunda  $71 \pm 15 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki Orta Anadolu ortalama serum selenyum düzeyleri  $71 \pm 11 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın en düşük ortalama değerleri  $58 \pm 17 \mu\text{g/L}$  ile Orta Karadeniz Bölgesi'nde tespit edilmiştir (Giray 2004). Mengübaş ve arkadaşları 250 okul çağı çocuğu ile yaptıkları çalışmada ortalama serum selenyum düzeylerini erkeklerde  $75 \pm 9 \mu\text{g/L}$  ve kızlarda  $65 \pm 10 \mu\text{g/L}$  olarak tespit etmişlerdir (Mengubas 1996). Özdemir ve arkadaşlarının Van'da yaptıkları çalışmada 30 hamile

kadın ile yaptıkları çalışmada selenyum düzeylerini  $68.52 \pm 3.57 \mu\text{g/L}$  olarak tespit etmişlerdir (Ozdemir 2008). Bizim çalışmamızda ise ortalama serum selenyum düzeyleri  $57,92 \pm 14,43 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Bu değerler Kahramanmaraş yöresinde gebe kadınlar ile yapılmış kesitsel çalışma (Kilinc 2010) ve Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış çalışmalarla birlikte ülkemizde erişkin yaş grubunda elde edilmiş en düşük serum selenyum düzeyleridir. Selenyum düzeylerinin Konya yöresinde düşük olmasının nedeni Harmankaya'nın da ifade ettiği gibi (2009) toprak ve bitkilerde selenyum seviyesinin düşük olmasına bağlanabilir. Ülkemiz genelinde yapılmış çalışmaların az sayıda olması ve yetersiz veri içermesi nedeniyle Türkiye'de, doğada bulunan selenyum düzeylerinin serum seviyelerini ne derece etkilediği ile ilgili elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ülkemiz açısından selenyum yetersizliğinin düzeyi ve bunun halk sağlığına etkisi netleştirilirse bitki gübrelere veya hayvan yemlerine selenyum takviyesi ile ilgili ek çalışmalar yapılabilir (Karadaş 2014).

Hem selenyum hem de iyot tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün devamında önemli bir role sahiptirler. Bu elementlerin eksiklikleri tiroid bezi yapı ve fonksiyonunda anormalliklere yol açabilir. İyot ve selenyum eksikliğinin birlikte görülebildiği Ülkemizde, çocuk yaş grubunda Aydın (2002) ve Giray (2001) bu durumu destekleyen veriler elde etmişlerdir. Bu durum moleküler düzeyde iyotun tiroid hormonlarının temel yapı taşı olması; selenyumun ise hem tiroid hormon metabolizmasındaki hem de antioksidan mekanizmadaki enzimlerin yapısal komponenti olması ile açıklanmaktadır. Selenyum düzeyleri, tiroid büyüklük ve yapısını muhtemelen iyot eksikliği durumlarında daha fazla etkilemektedir. Bu durumu destekleyen temel çalışma Danimarka'da yapılmış çalışmadır. Ayrıntıları yukarıda özetlenmiş olan bu çalışmada serum selenyum düzeyleri, iyot takviyesi öncesi dönemde guatr varlığı ile negatif korelasyon gösterirken; takviye sonrası dönemde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ne yazık ki bu çalışmada tiroid nodülasyonunun selenyum ile ilişkisi iyot öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmemiştir (Rasmussen 2011). Ayrıca serum selenyum düzeyleri ile nodüler tiroid hastalığı ve guatr arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış olan çalışmalar iyot yetersizliği olan bölgelerde yapılmıştır (Samir 1998). Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalara kronolojik açıdan bakıldığında serum selenyum düzeyleri tiroid nodülleri ve guatr arasında anlamlı ilişki 2000'li yılların başlarında yapılmış çalışmalarda saptanmışken; bazıları aynı araştırmacılar tarafından yapılmış yakın zamandaki çalışmalarda bu ilişkinin tespit edilmediği görülür. Bu durum ülkemizdeki iyot takviye

programının bir sonucu olarak iyot eksikliğinin azalması ile ilişkilendirilebilir (Giray 2001, Aydın 2002, Giray 2010). Bizim çalışmamızda da serum selenyum düzeylerinin nodüler tiroid hastalıkları ve guatr ile ilişkisiz saptanmasının temel nedeni, tiroid hastalıklarının en önemli iştirakçisi olan iyot eksikliğinin ülkemizde azalmış olması olabilir. Aynı şekilde, Fransa'da (Derumeaux 2003) hafif derecede iyot eksikliği bölgesinde yapılmış olan çalışmada da selenyum düzeyleri ile nodül oluşumu arasında ilişki saptanmamış olması iyot yetersizliği düzeyinin düşüklüğüne bağlanabilir. Ancak bu çalışmada kadın hastalarda selenyum ve guatr varlığı arasında ilişki tespit edilmiş olması, katılımcıların yaş ortalaması yüksek olan bu çalışmada iyot dışında bir tiroid hastalığı iştirakçisinin varlığı ile açıklanabilir.

Serum selenyum düzeylerinin tiroid bezi ve fonksiyonları üzerine etkisi halen tartışma konusudur. Bu soruya yanıt vermek için yapılmış insan çalışmalarında net bir yargıya varmak henüz mümkün değildir. Bunun nedeni yapılmış çalışmaların yaş, cinsiyet, iyot eksikliği ciddiyeti, çalışma yöntemlerinin farklılığı, verilerin farklı analiz edilmesi ve henüz yeterli sayıda çalışma yapılmamış olması olabilir. Ayrıca, henüz organizmanın selenyum düzeyinin net bir tarifi yoktur. Şu an için aslında birbiri ile ilişkili olan serum selenyum düzeyi, GPX aktiviteleri, üriner selenyum, tırnak veya saç selenyum düzeyi gibi parametreler kullanılmaktadır. Ancak bunların birbiri ile karşılıklı ilişkileri henüz net olarak belirlenmemiştir (Robinson 1997, Kohrle 2005)

Sonuç olarak, çalışmamızda serum selenyum düzeyleri ile nodüler tiroid hastalıkları arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Konya ve çevre illerden gönüllülerle yapılmış çalışmamızda serum selenyum düzeyleri ülkemizde yapılmış diğer çalışmalara göre düşük saptanmıştır. Bu durum toprağın düşük selenyum içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Nodüler tiroid hastalıkları multifaktöryel özellik göstermektedir. Çalışmamız önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde selenyum düzeylerinin ileri derecede iyot eksikliği gibi ek faktörlerle birleşmesi durumunda nodül oluşumu üzerine etkili olabilir. Bu nedenle ülkemizde selenyum yetersizliğinin düzeyi ve halk sağlığına etkilerinin değerlendirilmesi ile nodüler tiroid hastalıklarının etyolojisinin tetkiki için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir. Böylelikle iyot profilaksisi programına benzer şekilde selenyum takviye programları planlanabilir.

## 6.KAYNAKLAR

- Aaseth J, Frey H, Glattre E, Norheim G, Ringstad J, Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol Trace Elem Res.* 1990;24(2):147-52.
- Arthur JR. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57(13-14):1825-35.
- Aydin K, Kendirci M, Kurtoglu S, Karakucuk EI, Kiris A. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(7):1027-31.
- Baştürk E. Nodüler guatr oluşumunda insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) rolü [medical specialization thesis]. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Arastırma Hastanesi; 2007.
- Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(2):197-202.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992;93(4):363-9.
- Berzelius JJ. "Lettre de M. Berzelius à M. Berthollet sur deux métaux nouveaux" (Letter from Mr. Berzelius to Mr. Berthollet on two new metals), *Annales de chimie et de physique, series 2.* 1818.
- Bjornstedt M, Fernandes AP. Selenium in the prevention of human cancers. *EPMA J.* 2010;1(3):389-95.
- Borek C, Ong A, Mason H, Donahue L, Biaglow JE. Selenium and vitamin E inhibit radiogenic and chemically induced transformation in vitro via different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(5):1490-4.
- Brauer VF, Schweizer U, Kohrle J, Paschke R. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):807-12.
- Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):593-9.
- Combs GF, Jr. Selenium in foods. *Adv Food Res.* 1988;32:85-113.
- Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):309-15.
- Dickson RC, Tomlinson RH. Selenium in blood and human tissues. *Clin Chim Acta.* 1967;16(2):311-21.
- Doupis J, Stavrianos C, Saltiki K, Mantzou E, Mastrokostopoulos A, Philippou G, et al. Thyroid volume, selenium levels and nutritional habits in a rural region in Albania. *Hormones (Athens).* 2009;8(4):296-302.
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):155-64.
- Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Jr., Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(7):630-9.
- Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5180-8.
- Erdoğan MF, Gürsoy A. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. İstanbul: Ömür Matbaacılık; 2012.
- Esaki N, Nakamura T, Tanaka H, Suzuki T, Morino Y, Soda K. Enzymatic synthesis of selenocysteine in rat liver. *Biochemistry.* 1981;20(15):4492-6.



- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838-40.
- Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):221-7, vii.
- Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(7):384-94.
- Foster SJ, Kraus RJ, Ganther HE. The metabolism of selenomethionine, Se-methylselenocysteine, their selenonium derivatives, and trimethylselenonium in the rat. *Arch Biochem Biophys.* 1986;251(1):77-86.
- Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis.* 1999;20(9):1657-66.
- Giray B, Arnaud J, Sayek I, Favier A, Hincal F. Trace elements status in multinodular goiter. *J Trace Elem Med Biol.* 2010;24(2):106-10.
- Giray B, Hincal F. Oxidative DNA base damage, antioxidant enzyme activities and selenium status in highly iodine-deficient goitrous children. *Free Radic Res.* 2002;36(1):55-62.
- Giray B, Hincal F. Selenium status in Turkey: Possible link between status of selenium, iodine, antioxidant enzymes and oxidative DNA damage. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2004;259:447-51.
- Giray B, Hincal F, Tezic T, Okten A, Gedik Y. Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous children with high iodine deficiency. *Biol Trace Elem Res.* 2001;82(1-3):35-52.
- Goyens P, Golstein J, Nsombola B, Vis H, Dumont JE. Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;114(4):497-502.
- Greenspan FS. The problem of the nodular goiter. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):195-209.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.* 1994;344(8924):721-4.
- Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 1998;106(8):427-36.
- Harmankaya M. Orta Anadolu bölgesinde toprakların ve buğdayın selenyum düzeyinin belirlenmesi ve selenyum gübrelemesine farklı buğday genotiplerinin tepkisinin araştırılması [master's thesis]. Konya: Selçuk üniversitesi; 2009.
- Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol.* 2002;22(11):3565-76.
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-71.
- Henry J. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark O.H, Duh Q.Y (ed). *Textbook of endocrine surgery.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1997.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
- Hincal F, Basaran N, Yetgin S, Gokmen O. Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *Journal of Trace Element Electrolytes Health Disease.* 1994;8:9-12.
- Hincal F, Yetgin S, Ataceri N. Selenium status in Turkey. I. Serum selenium level in infants and children in Ankara. *Biological Trace Element Research.* 1998;20:161-7.
- Ip C, Lisk DJ. Modulation of phase I and phase II xenobiotic-metabolizing enzymes by selenium-enriched garlic in rats. *Nutr Cancer.* 1997;28(2):184-8.
- Jameson WA. Disorders of the thyroid gland. K. D. Fauci as, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's principle of internal medicine.* New York: McGraw-Hill; 2008. 193-317.

- Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, Theodorsen L, Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 3:85-8.
- Jiang C, Kim KH, Wang Z, Lu J. Methyl selenium-induced vascular endothelial apoptosis is executed by caspases and principally mediated by p38 MAPK pathway. *Nutr Cancer.* 2004;49(2):174-83.
- Kandhro GA, Kazi TG, Sirajuddin, Kolachi NF, Kazi N, Afridi HI, et al. Effects of selenium supplementation on iodine and thyroid hormone status in a selected population with goitre in Pakistan. *Clin Lab.* 2011;57(7-8):575-85.
- Karadaş F. Scientific data on selenium status in Turkey. *Agricultural Sciences.* 2014;5(2):87-93.
- Kato MA, Finley DJ, Lubitz CC, Zhu B, Moo TA, Loeven MR, et al. Selenium decreases thyroid cancer cell growth by increasing expression of GADD153 and GADD34. *Nutr Cancer.* 2010;62(1):66-73.
- Kaya A. Konya ve çevresinde çocuk ve adölesanlarda guatr prevalansı. Konya: Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Arşivi; 2007.
- Kılıçlı F. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid kanseri arasındaki ilişkide serum selenyum, süperoksit dismutaz, katalaz ve tiyobarbitürik asit reaktif substans düzeylerinin rolü [medical specialization thesis]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
- Kilinc M, Coskun A, Bilge F, Imrek SS, Atli Y. Serum reference levels of selenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screening program in southeastern Mediterranean region of Turkey. *J Trace Elem Med Biol.* 2010;24(3):152-6.
- Kishosha PA, Galukande M, Gakwaya AM. Selenium deficiency a factor in endemic goiter persistence in sub-Saharan Africa. *World J Surg.* 2011;35(7):1540-5.
- Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie.* 1999;81(5):527-33.
- Kohrle J, Gartner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):815-27.
- Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev.* 2005;26(7):944-84.
- Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(4):292-306.
- Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajaczk S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1302-6.
- Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gozdz S. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2002;88(1):25-30.
- Kvicala J, Zamrazil V. Effect of iodine and selenium upon thyroid function. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11(2):107-13.
- Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012;1(4):232-42.
- Letavayova L, Vlasakova D, Spallholz JE, Brozmanova J, Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 2008;638(1-2):1-10.
- Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2013;13:1153.
- Lockitch G. Selenium: clinical significance and analytical concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1989;27(6):483-541.
- Lu J. Apoptosis and angiogenesis in cancer prevention by selenium. *Adv Exp Med Biol.* 2001;492:131-45.
- Lu J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(11-12):1715-27.
- Lu J, Jiang C, Kaeck M, Ganther H, Vadhanavikit S, Ip C, et al. Dissociation of the genotoxic and growth inhibitory effects of selenium. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(2):213-9.

- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328(8):553-9.
- Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules.* 2013;18(3):3292-311.
- Mengubas K, Diab NA, Gokmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium status of healthy Turkish children. *Biol Trace Elem Res.* 1996;54(2):163-72.
- Menth M, Schmutzler C, Mentrup B, Hoang-Vu C, Takahashi K, Honjoh T, et al. Selenoprotein expression in Hurthle cell carcinomas and in the human Hurthle cell carcinoma line XTC.UC1. *Thyroid.* 2005;15(5):405-16.
- Meuillet E, Stratton S, Prasad Cherukuri D, Goulet AC, Kagey J, Porterfield B, et al. Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):443-58.
- Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4264-72.
- Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:2.
- Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):702-8.
- Nar A. Tiroid neoplazmaları. G. İliçin, Biberoglu, K., Süleymanlar, G. and Ünal, S. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 2010-9.
- Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ.* 2008;400(1-3):115-41.
- Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics.* 2008;2(2):265-73.
- Neve J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1991;5(1):1-17.
- Novotny L, Rauko P, Kombian SB, Edafiogho IO. Selenium as a chemoprotective anti-cancer agent: reality or wishful thinking? *Neoplasma.* 2010;57(5):383-91.
- Ozata M, Salk M, Aydin A, Sayin S, Oktenli C, Beyhan Z, et al. Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter. *Biol Trace Elem Res.* 1999;69(3):211-6.
- Ozdemir HS, Karadas F, Pappas AC, Cassey P, Oto G, Tuncer O. The selenium levels of mothers and their neonates using hair, breast milk, meconium, and maternal and umbilical cord blood in Van Basin. *Biol Trace Elem Res.* 2008;122(3):206-15.
- Raber W, Vierhapper H. Thyroid nodular disease: diagnostic evaluation and management. *Arch Intern Med.* 1997;157(5):575.
- Rasmussen LB, Schomburg L, Kohrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hog A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):585-90.
- Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(4):527-42.
- Robinson MF, Thomson CD, Jenkinson CP, Luzhen G, Whanger PD. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: urinary excretion by New Zealand women. *Br J Nutr.* 1997;77(4):551-63.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med.* 1985;313(7):428-36.
- Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, Salem S, Lansdown E, Bedard YC. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg.* 1993;166(4):346-9.
- Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: An analysis of hOGG1 loss of heterozygosity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(3):240-2.

- Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Puska P. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol.* 1984;120(3):342-9.
- Samir M, el-Awady MY. Serum selenium levels in multinodular goitre. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(6):512-4.
- Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Kohrle J. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem.* 2007;388(10):1053-9.
- Schwartz S, Shires G, Spencer F. *Principles of Surgery.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
- Shiobara Y, Yoshida T, Suzuki KT. Effects of dietary selenium species on Se concentrations in hair, blood, and urine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;152(2):309-14.
- Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. *Anatomy of the thyroid gland in surgical anatomy and technique.* New York: Springer-verlag; 1995.
- Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid.* 2000;10(4):321-30.
- St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid.* 2005;15(8):905-16.
- Tai MR, Pryszazhnyuk AY, Gristchenko VG, Obodovsky IA. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology.* 2003;(10):54-65.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):226-31.
- Tezelman S. *Endokrin Cerrahisi.* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Klinik Bilimler Ders Kitapları; 2002.
- Tiran B, Karpf E, Tiran A. Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. *Arch Environ Health.* 1995;50(3):242-6.
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabba C, Resta F, Licchelli B, et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9(3):277-94.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):537-40.
- Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, Goossens W, Bebe N, Thorpe R, et al. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(6):1087-93.
- Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function. *Med Sci Monit.* 2012;18(8):RA127-32.
- Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, Nguyen TB, Bahlo M, Feldkamp J, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem.* 2007;3(3):281-4.
- Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr.* 2004;91(1):11-28.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.
- Yoon SO, Kim MM, Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem.* 2001;276(23):20085-92.
- Zagrodzki P, Nicol F, Arthur JR, Slowiaczek M. Selenoproteins in human thyroid tissues. *Biofactors.* 2001;14(1-4):223-7.
- Zaichick V, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst.* 1995;120(3):817-21.
- Zeng H. Selenite and selenomethionine promote HL-60 cell cycle progression. *J Nutr.* 2002;132(4):674-9.
- Zhang Z, Tian Y, Yang X, Xia Y. [Effect of dietary selenium on the activities of glutathione peroxidase and deiodinase in rat liver]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 1998;27(3):209-11.
- Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell RF. Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(3):209-13.