

Tiroid Hormon İlişkili Deiyodinaz Enzim Seviyelerindeki Değişikliklere Selenyumun Etkisi

The Effect of Selenium on Changes in Thyroid Hormone-Related Deiodinase Enzyme Levels

Ercan BABUR¹  Umut BAKKALOĞLU¹  Cem SÜER²  Nurcan DURSUN² 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı selenyumun tiroid hormon ilişkili deiyodinaz enzim seviyeleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Deneyler 2 aylık, yetişkin, erkek Wistar Albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toplam 32 adet sıçan kullanılmıştır. Kontrol grubu (Kontrol, n=8, serum fizyolojik uygulanmıştır), hipotiroid (6-n-propil tiourasil (Ptü), n=8, 1mg/kg/gün Ptü, hipotiroid+sodyum selenit (Sena, n=8, Ptü+0.5mg/kg/gün sodyum selenit) ve hipotiroid+seleno-L-metionin (Semet, n=8, Ptü+0.7mg/kg/gün seleno-L-metionin) grubu olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Tüm maddeler 21 gün boyunca gastrik gavaj tekniği ile uygulanmıştır. Deney sonrası sakrifiye edilen sıçanlardan heparinli tüp içine alınan kan örnekleri 4000 rpm' de 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Dekapite edilen sıçanların hipokampusları çıkarılmıştır. Hipokampus deiyodinaz 2 (DİO2) ve deiyodinaz 3 (DİO3) protein seviyeleri western blot yöntemi ile ölçülmüştür. Plazma ve beyin selenyum değerleri, kütle spektrometre yöntemi ile ölçülmüştür. Plazma serbest Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) seviyeleri ticari ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Hipokampus DİO2 enzim seviyeleri Ptü grubunda kontrol grubuna göre artmış (p=0.04), DİO3 ise azalmıştır (p=0.001). Selenyum takviyeli gruplarda ise hipotiroidide gelişen bu farklılık ortadan kalkmıştır.

Sonuç: Bu bulgular hipotiroidi hastalarında selenyum takviyesinin tiroid hormon seviyesindeki bozuklukları iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: deiyodinaz; hipokampus; selenyum; tiroid hormonları

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to investigate the effect of selenium on thyroid hormone-related deiodinase enzyme levels.

Materials and Methods: The experiments were carried out on adult male Wistar rats aged 2 months. In total, 32 rats were used in the study. The rats were divided into 4 groups; control (Control, n=8, saline was applied), hypothyroid (6-n-propyl thiouracil (Ptü), n=8, 1mg/kg/day Ptü), hypothyroid+sodium selenite (Sena, n=8, Ptü+0.5mg/kg/day sodium selenite) and hypothyroid+seleno-L-methionine (Semet, n=8, Ptü+0.7mg/kg/day seleno-L-methionine) group. All drugs were administered with gastric gavage technique for 21 days. After the experiment, the blood samples taken from the rats sacrificed in a heparin tube were centrifuged at 4000 rpm for 5 minutes and their plasmas were separated. The hippocampus of the decapitated rats was removed. Hippocampus (deiodinase 2) DIO2 and (deiodinase 3) DIO3 protein levels were measured with western blot method. Se values on plasma and hippocampus were measured with inductively coupled plasma-mass spectrometry. Plasma-free Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels were measured using a commercial ELISA kit.

Results: Hippocampus DIO2 enzyme levels increased in the Ptü group compared to the control group (p=0.04) and DIO3 decreased (p=0.001). In the selenium (Se) supplemented groups, this difference in hypothyroidism disappeared.

Conclusion: These findings suggest that selenium supplementation may improve thyroid hormone levels in patients with hypothyroidism.

Keywords: deiodinase; hippocampus; selenium; thyroid hormones

Gönderilme tarihi: 24.03.2021; Kabul edilme tarihi: 03.09.2021

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Ercan Babur, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye. e-posta: ercan.babur@gop.edu.tr

Makaleye atf için: Babur E, Bakkaloğlu U, Süer C, Dursun N. Tiroid hormon ilişkili deiyodinaz enzim seviyelerindeki değişikliklere selen-yumun etkisi. Ahi Evran Med J. 2022;6(1):48-54. DOI:10.46332/aemj.902450

GİRİŞ

Tiroid hormonları, insan fizyolojisinde önemli roller üstlenen ve geniş bir etki alanına sahip düzenleyici proteinlerdir. Özellikle fetal ve postnatal dönemde sinir sistemi gelişimi dahil olmak üzere erişkin beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için gereklidir.¹ Tiroid hormonlarının genel etkisi, çok sayıda genin nükleer transkripsiyonunu aktive etmesidir. Bu etkinin sonucu olarak hücrelerin neredeyse tümünde fonksiyonel aktivite artışı görülür.² Karbonhidrat metabolizmasının uyarılması, glukozun hücreler tarafından kullanımında artış, yağ dokusundan lipitlerin dolaşıma serbestlenmesi ve yağ asitlerinin hücreler tarafından hızlı oksidasyonu besinlerin enerji için kullanımındaki artışa ve dolayısıyla yüksek metabolik hızın oluşturduğu enerji açığına işaret eder.³ Dolaşım, solunum, merkezi sinir sistemi ve diğer birçok sistem üzerine gösterdiği etkiler nedeniyle vücuttaki tiroid hormon seviyelerinin homeostazis sınırları içerisinde tutulması önemlidir. Tiroid hormon metabolizmasının düzenlenmesi, kanda tiroid hormon taşıyıcılarının ekspresyonu, tiroid hormon reseptör izoformlarının aktivitesi, monokarboksilat taşıyıcılarının ekspresyonu ve deiyodinazlar (DİO) gibi kompleks mekanizmaların birlikte çalışması ile gerçekleşir.⁴ Ayrıca çekirdekte yer alan tiroid hormon reseptörlerin aktivitesi korepresör ve koaktivatör düzenleyiciler ile kontrol edilir.^{5,6} Hücresel düzeyde bakıldığında tiroid hormonlarının aktivitesi hücre içinde lokal olarak bulunan Triiyodotironin (T3) miktarı ile ilişkilidir.⁷ Hücre içindeki tiroid hormon seviyelerinin kontrolü ise iyodotironin deiyodinazlar ile sağlanır. Deiyodinasyon Tirosininin (T4) T3'e dönüşümünde kritik bir süreçtir. İyodotironin deiyodinazlar, tiroid hormon aktivasyonu veya inaktivasyonuna neden olarak dokularda tiroid hormonlarının etkisini düzenler.⁸ Omurgalılarda 3 tip deiyodinaz (DİO1, DİO2 ve DİO3) tanımlanmıştır. Deiyodinazların katalitik merkezlerindeki selenosistein rezidüleri dahil birçok ortak özelliğinin olmasının yanı sıra tipe özgü farklılıklar görülür.⁹ DİO2 sadece dış halka deiyodinasyonu yapmasının yanı sıra esas olarak hipofiz, iskelet kası, beyin ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edilir. Aynı zamanda DİO2 sıçan serebral korteksindeki T4-T3 dönüşümünün %75'inden sorumludur.¹⁰ DİO3, T3 ve T4 hormonlarını Triiyodotironine ve reverse Triiyodotironine çevirerek inaktive eden deiyodinazdır. Tiroid hormon homeostazindeki temel işlevi, dokuları aşırı miktarda aktif hormondan

korumaktır.¹¹ DİO1 enzimine bakıldığında non-selektif olarak hem iç hemde dış halka deiyodinasyonu yapan yoğun olarak karaciğer ve böbreklerde eksprese olan bir enzimdir.¹² DİO2 ile birlikte periferik T4-T3 dönüşümünde rol alır ve plazmada dolaşan T3'ün önemli bir kaynağını oluşturur.

Selenyum (Se), büyüme, immün fonksiyonlar, tiroid hormonları, üreme ve antioksidasyon ile yakından ilişkili esansiyel bir elementtir.¹³ Kofaktör formunda proteinlerle etkileşimde bulunan diğer metal elementlerden farklı olarak Se, polipeptid zincire selenosistein (Sec) aminoasidin bir parçası olarak katılır. Polipeptid zincirlerinde Sec içeren proteinlere selenoproteinler adı verilir.¹⁴ İnsan selenoproteinleri, benzer fonksiyonlara sahip birçok gene sahip 17 selenoprotein ailesi içerir. Bunlardan bazıları glutatyon peroksidaz (5 gen), tiyoredoksin redüktaz (3 gen), iyodotironin deiyodinaz (DİO, 3 gen) ve selenofosfat sentetaz 2' dir.¹⁵ Selenyum tiroid hormon metabolizmasına bağlayan ilişki deiyodinazlar aracılığı ile kurulur. Deiyodinazların yapısında selenosistein aminoasidi içermesi, selenyum eksikliği durumunda bu enzimlerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.¹⁶ Önceki çalışmalarımızda selenyum eksikliğinin sinaptik plastisite üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir.¹⁷ Literatürde, selenyumun kendi iç düzenlenmesi ve deiyodinazlar ile ilişkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu yüzden bu çalışmanın esas hedefi, tiroid hormonu eksikliğinde deiyodinaz enzim aktivitelerindeki değişikliğin gözlenmesi ve aynı zamanda selenyum takviyesinin bu değişiklikler üzerine etkisini araştırmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'ndan 13.04.2016 tarih ve 16/072 sayılı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden sağlanan, vücut ağırlıkları 200-300 gr olan, 2 aylık 32 adet Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Gruplar Tablo 1'de sunulmuştur. Propiltiourasil 0.1N NAOH çözeltisi içinde, seleno-L-metiyonin ve sodyum selenit ise serum fizyolojik içerisinde çözdürülmüştür. Tüm maddeler serum fizyolojik içine katılarak en fazla

1 ml verilecek şekilde gastrik gavaj tekniği ile 21 gün boyunca sıçanlara uygulanmıştır. Deney prosedürünü takiben sıçanlar intraperitoneal ketamin (100mg/kg) + ksilazin (2.5mg/kg) enjeksiyonu ile oluşturulan anestezi sonrası sakrifiye edilmiştir.

Tablo 1. Gruplar ve uygulanan maddeler

Gruplar	(n)	Uygulanan maddeler
Kontrol	8	Serum fizyolojik
Ptu	8	Propiltiourasil 1mg/kg/gün
Sena	8	Propiltiourasil 1mg/kg/gün + 0.5 mg/kg/gün sodyum selenit
Semet	8	Propiltiourasil 1mg/kg/gün + 0.7 mg/kg/gün seleno-L-metiyonin

Selenyum Seviyeleri Ölçümü

Sakrifikasyon sonrası heparinli tüp içine alınan kan örnekleri 4000 rpm' de 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Dekapite edilen sıçanların hipokampüsleri çıkarıldı. Alınan kan ve doku örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -80°C'de saklandı. Plazma ve hipokampüs selenyum ölçümleri İstanbul Adli Tıp Enstitüsünde ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry yöntemi) hizmet alımı şeklinde yapıldı.

Tiroid Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Plazma tiroid hormon seviyelerinin ölçümü için -80°C'de bekletilen plazma örnekleri kullanıldı. Ölçümler ticari ELISA kiti (GenWay Biothec Inc, San Diego, CA) kullanılarak MultiskanTM FC Microplate Photometer ile gerçekleştirildi. Tüm numuneler iki kopya halinde ve eş zamanlı olarak analiz edildi (T3 için duyarlılık 0.2 pg/ml, T4 0.0023 ng/dl).

Western Blot ile Deiyodinaz Seviyelerinin Belirlenmesi

Western blot çalışmaları için, deney sonrası sıçanların beyinleri dekapite edilerek çıkartıldı. Beyin dokusu sağ ve sol hemisferler ayrıldıktan sonra her iki hipokampüs beyin dokusundan ayrıldı. Doku örnekleri lizis solüsyonuyla homojenize edildikten sonra protein izolasyonu yapıldı. Biçinkonik asit belirteci ile 520 nm'de protein konsantrasyon tayini yapıldı. Tüm gruplara ait örnekler her kuyucukta 20 µg protein olacak şekilde sodyum dodesil sülfat jele yüklendi. Proteinlerin yürütülme işlemi, maksimum voltaj ve

jel başına 25 mili amper olacak şekilde elektroforez tankında gerçekleştirildi. Daha sonra elde edilen sodyum dodesil sülfat jeller, maksimum voltaj, 240 mA'da 90 dakika boyunca poliviniliden diflorür membrana aktarılma işlemi uygulandı. İşlem sonunda membranlar, %3 süt tozu (tris tamponlu salin ve Polisorbata 20 (TBS-T) içinde hazırlanmış) içine alınarak, bir saat bloklama yapıldı. Bloklama sonrası membranlar TBS-T solüsyonu ile her seferinde 5 dakika olmak üzere 5 kez yıkandı. Yıkama sonrası membranlar primer antikolar ile (DİO₂, 1:1000, DİO₃, 1:1000) 12-16 saat, +4 °C'de gece inkübasyonuna bırakıldı. İnkübasyondan sonra TBS-T ile her seferinde 5 dakika olmak üzere 5 kez yıkandı. Daha sonra Horseradish peroxidase (HRP) ile konjuge edilmiş sekonder antikor (%5 süt tozu içinde hazırlanan, anti-mouse ve anti-rabbit, 1:5000) ile 1 saat muamele edildi. Enhanced chemiluminescence solüsyonu ile sinyal almak için Chemidoc cihazında görüntüleme işlemi yapıldı. Elde edilen membran görüntüleri Image-J programı kullanılarak değerler hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi için SPSS Versiyon 16 paket programı kullanıldı.¹⁸ Tiroid hormonu ve selenyum seviyeleri tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Western Blot ile elde değerler için kontrol grubu 100 kabul edildi ve diğer grupların kontrol grubuna göre değişimleri hesaplandı. Elde edilen veriler Shapiro-Wilk normallik testine göre normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma parametrik testlerden tek örneklem T-testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edildi.

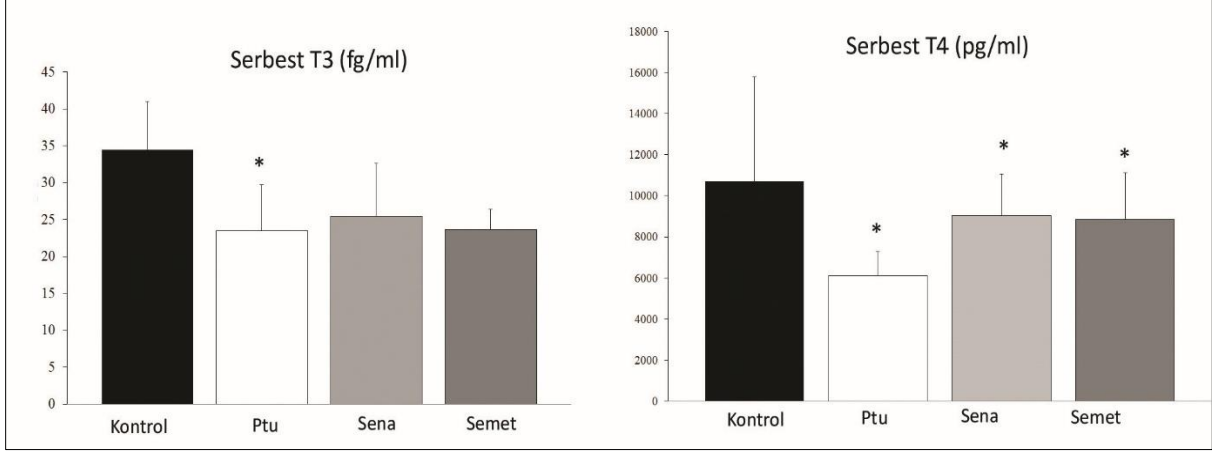
BULGULAR

Serum Tiroid Hormon Seviyeleri

Plazma T3 seviyeleri Şekil 1A'da gösterilmektedir. Tek yönlü ANOVA testi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (F3.27=3.074, p=0.047). Post hoc Tukey testinde Ptu grubuna (p=0.032) ait plazma T3 seviyeleri kontrol grubuna anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Selenyum desteği yapılan gruplar kontrol grubundan farklılık göstermemiştir.

Şekil 1B, grupların plazma T4 seviyelerini göstermektedir. Tek yönlü ANOVA testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucu kontrol ve deney grubu sıçanların plazma serbest T4 seviyeleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($F_{3,30}=4.713$, $p=0.009$).

Post-hoc Tukey testine göre Ptü ($p=0.009$), Sena ($p=0.037$) ve Semet ($p=0.045$) gruplarının serum T4 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir.

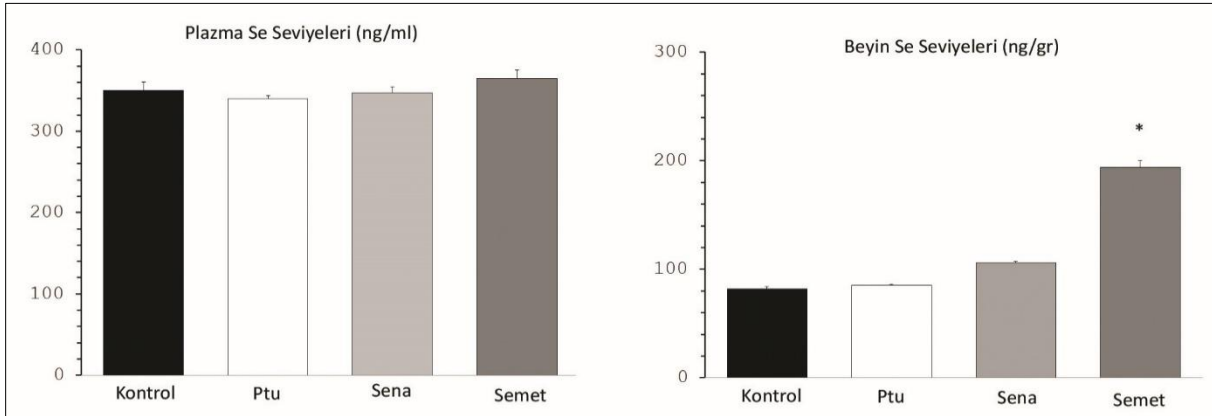


Şekil 1. Grupların Plazma Triiyodotironin (A) ve Tiroksin (B) Değerleri

Beyin ve Plazma Selenyum Seviyeleri

Plazma Se seviyeleri Şekil 2A'da görülmektedir. 21 günlük farklı selenyum formlarının desteği ve Ptü ile indüklenen hipotiroidizm, plazma Se seviyelerinde değişiklik oluşturmamıştır ($F_{(3,23)}=0.27$, $p=0.846$). Beyin Se seviyeleri incelendiğinde Tek yönlü ANOVA testi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

($F_{3,22}=37.260$, $p<0.001$). Post hoc testler Semet grubu beyin Se seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını göstermiştir ($p=0.005$). Sodyum selenit desteği verilen diğer Se grubunda (Sena) beyin selenyum seviyeleri artmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmamıştır ($p=0.06$).



Şekil 2. Grupların Plazma (A) ve Beyin (B) Selenyum Seviyeleri

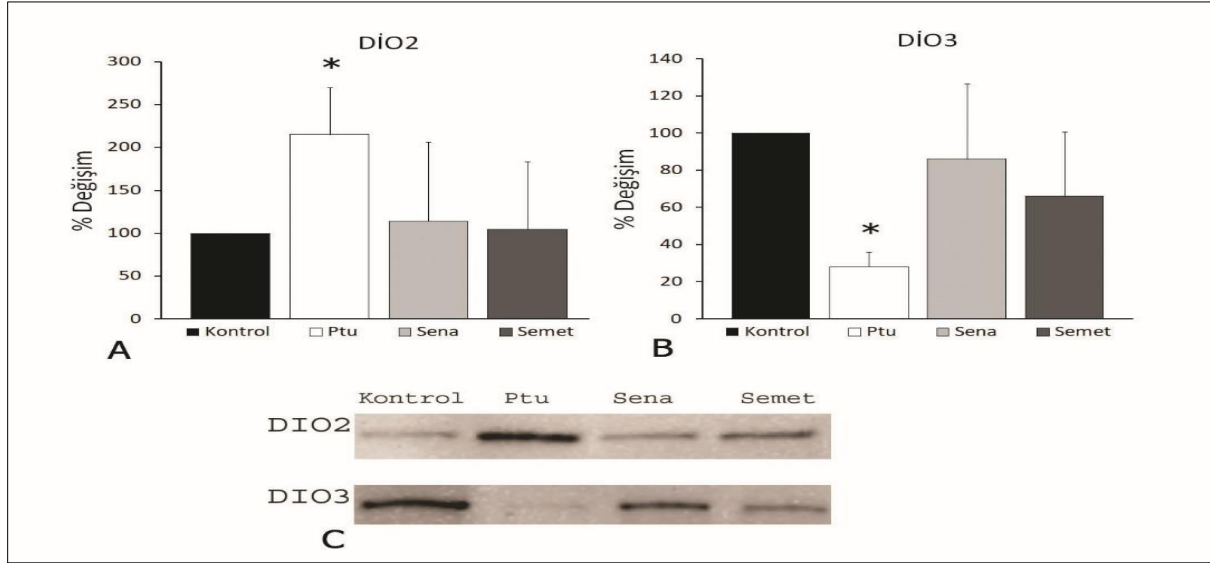
Hipokampus DİO2 ve DİO3 Enzim Seviyeleri

Gruplara ait western blot membran görüntüleri (A), hipokampus DİO2 (B) ve hipokampus DİO3 (C) protein seviyelerinin kontrol grubuna yüzdesel değişimi şekil 3'te sunulmaktadır. Gruplar Shapiro-Wilk normallik testine göre normal dağılım gösterdiğinden gruplar arası karşılaştırma parametrik testlerden tek örneklem T-testi ile yapılmıştır.

Ptü grubu ve kontrol grubu DİO2 protein seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($df=3$, $t=3.279$, $p=0.046$). Ptü grubu DİO2 protein seviyeleri kontrol grubuna göre artmıştır. Sena, Semet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Sena: $df=3$, $t=0.626$, $p=0.579$, Semet: $df=3$, $t=0.425$, $p=0.700$). DİO3 seviyeleri, Ptü grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($df=3$, $t=-$

18.306, $p < 0.001$). Ptu grubu DİO3 seviyeleri azalmıştır. Sena ve Semet grupları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır (Sena: $df=3$, $t=-$

0.686, $p=0.542$, Semet: $df=3$, $t=-1.961$, $p=0.145$). Grupların DİO2 ve DİO3 protein seviyeleri yüzdesel değişimi rakamsal değerleri Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 3. Grupların DİO2 (A) ve DİO3 (B) Protein Seviyeleri Yüzdesel Değişim Grafiği ve Western Blot Membran Görüntüsü (C)

TARTIŞMA

Bu çalışmada hipotiroidizmin indüklenmesinde kullanılan Ptu klinikte hipertiroidizm tedavisinde kullanılan tıyoüre türevi bir ilaçtır. Etkisini tiroid peroksidaz inhibisyonu, diiyodotironin ve monoiyodotironinin birbirine bağlanmasının engellenmesi ve dolaşımdaki T4’ün T3’e dönüşümünde rol alan 5-deiyodinaz enzim inhibisyonu ile gösterir.¹⁹ Bu çalışmada, serbest T4 seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında yalnızca Ptu verilen grupta (Ptu grubu), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.009$) bir düşüş görülmüştür. Ptu ile birlikte Se verilen Sena ve Semet gruplarında düzeltici bir etki görülmemiştir. Ancak serbest T3 düzeyleri karşılaştırıldığında serbest T3 seviyeleri Ptu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede ($p=0.032$) azalmış, Sena ve Semet gruplarında ise normal seviyelere dönmüştür. Se takviyesi hipotiroidizm oluşturulmuş grupta görülen serbest T3 düşüklüğünü ortadan kaldırmış ve düzeltici etki göstermiştir. Bu sonuçlar Esposito ve arkadaşlarının Hashimoto hastalarına uygulan Se takviyesinin serbest T3 düzeyini artırırken serbest T4 düzeylerini azalttığı bulgusu ile uyumludur.²⁰ Se takviyesinin serbest T4 üzerine etki göstermezken serbest T3 düzeyini artırması selenyumun tiroid hormon sentezi üzerine etkisinden çok T4, T3 dönüşümünü katalizle-

yen DİO1 enzim aktivitesini arttırmasına bağlı görünmektedir. Tip 2 deiyodinaz enzimi santral sinir sistemindeki tiroid hormon seviyesi değişikliklerine adapte olmada önemli bir faktördür. Hipotiroidi gibi beyin tiroid hormon seviyesinin azaldığı durumlarda T4’ün T3’e dönüşümünde rol alan DİO2 enzimi aktivitesi artarak beyin hücrelerini hipotiroidi durumundan korumaya çalışır. Dışarıdan T3 ve T4 uygulaması ile DİO2 mRNA seviyelerinin hızlı bir şekilde azalması, bu etkilerin gen transkripsiyonu ve post-translasyonel mekanizmalar ile gerçekleştiğini düşündürmektedir.²¹ Bu çalışmada Ptu grubu DİO2 enzimi seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Hipotiroidi durumundaki bu artış DİO2 enzimi üretiminin tiroid hormonunun baskılayıcı etkisinden kurtulmasına bağlı görünmektedir. Sena ve Semet gruplarının DİO2 seviyeleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tip 3 deiyodinaz fizyolojik olarak tiroid hormonlarının inaktivatörü konumundadır. T3 ve T4 hormonlarını iç halka deiyodinasyonu ile daha az aktif olan T2 ve rT3’ e çevirir.²² DİO3’ün bu rolü, hücreleri aşırı tiroid hormonu etkisinden korumak üzerinedir. Bu çalışmada Ptu grubu DİO3 enzim seviyeleri düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p=0.001$). Bu durum beyin doku-

sunda T3 hormonunun direk etkiyle DİO3 gen transkripsiyonunu artırması ile açıklanabilir. Ancak plasentada bu düzenlenmenin olmaması farklı dokularda farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²³ Retinoik asit, serum büyüme faktörleri, östrojen, progesteron, TGF-b, Wnt-b katenin ve Shh/Gli gibi farklı faktörlerin DİO3 ekspresyonunu artırırken glukokortikoidlerin ve büyüme hormonunun DİO3 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.¹¹

Selenyum deiyodinaz gibi selenoproteinlerin yapısında yer alan eser bir elementtir ve tiroid hormonları metabolizmasında önemli rol alır. Selenyum doğada organik ve inorganik formda bulunur. Bu çalışmada hipotiroidi oluşturulan sıçanlara selenyumun iki farklı formu iki farklı gruba verilmiştir (Sena: Sodyum selenit, inorganik form ve Semet: Seleno-L-metiyonin, organik form). Beyin Se seviyeleri gruplar arasında kıyaslandığında Semet grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0.005) artış göstermiştir. Sodyum selenit verilen Sena grubu aynı artış göstermemiştir (p=0.06). Daha önceki çalışmalarımızda her iki formun karaciğer, böbrek, testis ve kalpte birikimi kıyaslandığında seleno-L-metiyonin sodyum selenitten daha fazla birikim gösterdiği bulunmuştur. Çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında seleno-L-metiyonin ve selenatın barsaktan emilme oranının selenit ve selenosisteine göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir.²⁴ Burada öne sürülen mekanizma seleno-L-metiyonin ve selenatın barsaklardan emiliminde aktif transportu kullandığı selenit ve selenosisteinin ise pasif transportu kullandığı üzerinedir. Ayrıca seleno-L-metiyonin, proteinlere metiyonin pozisyonundan eklenerek unregüle selenyum havuzuna girerken selenit barsaklardan absorpsiyon sırasında selenide indirgenir ve metabolize olmak için karaciğere gelir.¹⁵ Seleno-L-metiyoninin vücutta daha iyi dağılım göstermesi proteinlerin yapısına katılarak karaciğerde metabolize olmaktan kaçınması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda beyin Se seviyeleri haricinde plazma Se seviyeleri de değerlendirilmiştir. Grupların plazma Se seviyeleri kıyaslandığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde çeşitli Se formlarının plazma Se seviyesi üzerine etkilerine bakıldığında 16 haftalık selenit uygulanmasının plazma Se seviyelerini arttırmadığı gösterilmiştir.²⁵ Ancak

aynı çalışma 16 haftalık seleno-L-metiyonin takviyesinin plazma Se seviyelerini arttırdığını göstermiştir. Grupların plazma Se seviyeleri arasında farklılık bulunmamasının sebebi plazma Se seviyelerinin optimum düzeyde tutulması için karaciğerin selenyum glutatyon peroksidaz 1 enzimi yapısında depolamasına yahut uygulanan selenyum takviye süresinin kısa olmasına bağlı olabilir. Karaciğer glutatyon peroksidaz 1 enzim seviyesi ölçümü ve idrarla atılan Se miktarlarının tespiti gibi daha detaylı araştırmalar bu konunun aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Çalışmanın yetersizlikleri; tek merkezli bir çalışma olması, hipokampus selenyum seviyelerinin ölçülmemesi, tiroid hormon seviyesindeki değişikliklerin nöron düzeyinde gösterilememesi ve selenyum metabolizmasına ait literatürdeki bilgi eksikliğidir.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Teşekkür

Bu çalışmanın yürütülmesi ve sonuca ulaştırılmasında finansal destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimine teşekkür ederiz. Bu çalışma: Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2016-6732 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EB, ND. Veri toplama/İşleme: EB, UB. Veri analizi ve yorumlama: CS, ND. Literatür taraması: EB, UB, CS. Yazım: EB, ND. Gözden geçirme ve düzeltme: UB, CS. Danışmanlık: CS.

KAYNAKÇA

1. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;151(3):U25-U37.
2. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol. Ther.* 2017;173:135-145.
3. Cheng S-Y, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr. Rev.* 2010;31(2):139-170.
4. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Investig.* 2012;122(9):3035-3043.
5. Dasgupta S, Leonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coactivators: master regulators of human health and disease. *Annu Rev Med.* 2014;65:279-292.

6. Mottis A, Mouchiroud L, Auwerx J. Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. *Genes Dev.* 2013;27(8):819-835.
7. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev.* 2008;29(7):898-938.
8. Dentice M, Salvatore D. Local impact of thyroid hormone inactivation: Deiodinases: the balance of thyroid hormone. *J. Endocrinol.* 2011;209(3):273.
9. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J. Clin. Investig.* 2006;116(10):2571-2579.
10. Salvatore D, Bartha T, Harney JW, Larsen PR. Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology.* 1996;137(8):3308-3315.
11. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 deiodinase and consumptive hypothyroidism: a common mechanism for a rare disease. *Front Endocrinol.* 2013;4:115.
12. Wassen F. Iodothyronine Deiodinases: structure-function analysis and their role in the regulation of thyroid hormone levels. Netherlands, Erasmus University Rotterdam Press. 2005.
13. Wang Y, Zhan X, Zhang X, Wu R, Yuan D. Comparison of different forms of dietary selenium supplementation on growth performance, meat quality, selenium deposition, and antioxidant property in broilers. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011;143(1):261-273.
14. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003;300(5624):1439-1443.
15. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(7):775-806.
16. Contempre B, Dumont JE, Denel J-F, Many M-C. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur. J. Endocrinol.* 1995;133(1):99-109.
17. Babür E, Tan B, Yousef M, Cinbaş S, Süer C, Dursun N. Deficiency but Not Supplementation of Selenium Impairs the Hippocampal Long-Term Potentiation and Hippocampus-Dependent Learning. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;192(2):252-262.
18. IBM Corp. IBM SPSS Statistics V16. Published online 2008.
19. Abdi H, Amouzegar A, Azizi F. Antithyroid drugs. *Iran. J. Pharm. Sci.* 2019;18(1):1.
20. Esposito D, Rotondi M, Accardo G, et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40(1):83-89.
21. Burmeister LA, Pachucki J, St. Germain DL. Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in the rat cerebral cortex by both pre- and posttranslational mechanisms. *Endocrinology.* 1997;138(12):5231-5237.
22. Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR, Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2013;1830 (7):3937-3945.
23. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89.
24. Shen L, Van Dyck K, Luten J, Deelstra H. Diffusibility of selenate, selenite, seleno-methionine, and selenocystine during simulated gastrointestinal digestion. *Biol. Trace Elem. Res.* 1997;58(1):55-63.
25. Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE, Motley AK, Byrne DW. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(4):804-810.