

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

80013

**DENEYSEL OLARAK SELENYUM ZEHİRLENMESİ  
OLUŞTURULAN KOYUNLARDA KAN VE DOKU  
SELENYUM DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

DOKTORA TEZİ

FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Ahmet ATEŞŞAHİN**

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

80013

DANIŞMAN  
**Prof.Dr. İbrahim PİRİNÇCİ**

**ELAZIĞ – 1999**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I-II
GİRİŞ	1
MATERYAL VE METOT	12
BULGULAR	19
TARTIŞMA VE SONUÇ	35
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	60
TEŞEKKÜR	61

## ÖNSÖZ

Selenyum hızla etkisini gösteren zehirlerden biridir. Bu madde glutasyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W, tiyoredoksin redüktaz ve spermanın yapısında bulunmaktadır. Tabiattaki selenyum kaynaklarının önemli bir kısmını selenifer bitkiler oluşturur. Bu bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesi sonucu selenyum zehirlenmeleri oluşur. Ayrıca, selenyumlu bileşiklerin endüstri, tarım, tıp ve veteriner hekimlik alanlarında kullanılmasına bağlı olarak da insan ve hayvanlarda zehirlenmeler oluşmaktadır.

Canlılarda selenyumun azlığı bazı hastalıklara, çokluğu ise zehirlenmelere neden olmaktadır. İnsanlarda selenyum yetersizliğine bağlı olarak Keshan ve Keshin-Beck hastalıkları, hayvanlarda ise beyaz kas hastalığı, fertilitenin azalması ve verim kayıpları görülmektedir. İnsan ve hayvanlar tarafından ağız, solunum ve parenteral olarak selenyumlu bileşiklerin alınmasına bağlı olarak akut, subakut ve kronik zehirlenmeler meydana gelir. Selenyumla akut zehirlenmelerde hızlı nabız, solunum güçlüğü, timpani, sancı, siyanoz ve diş gıcırdatması gibi semptomlar görülür. Subakut zehirlenmelerde zayıflık, sendeleyerek yürüyüş, görme bozukluğu, lokomotor bozukluklar, gözyaşı akıntısı, kıl örtüsü azalması, felç ve kollaps gibi semptomlar oluşur. Kronik selenyum zehirlenmesinde ise tırnakların çatlaması, eklemlerde sertlik ve katılık, topallık, anemi, kuyruk ve yele bölgelerinde kıl dökülmesi gibi semptomlar görülür. Ayrıca, bazı selenyumlu bileşiklerin tarım alanında insektisit ve fungusit olarak kullanımına bağlı olarak hava, toprak ve suya geçmeleri sonucunda çevre kirlenmeleri oluşur.

Selenyumun zehirliliğinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bazı esansiyel proteinlerdeki kükürtle yer

değiştirerek dokusal solunumla ilgili enzimleri inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, selenyumun muhtemelen dokularda bulunan glutasyon (GSH) düzeyini azaltarak bazı sülfidrilli enzimlerin etkinliğini engellediği bildirilmektedir. Dolaşıma geçen selenyum metillenerek dimetilselenid (DMSe) ve trimetilselenyum (TMSe)'a dönüşür. Bu metabolitlerden DMSe sarımsak kokulu olup solunumla, TMSe ise idrar yolu ile elimine edilir.

Selenyumlu bileşiklerin hem ilaç olarak kullanılmasına hem de selenifer bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesine bağlı olarak sıkça selenyum zehirlenmeleri görülmektedir. Bu durum göz önünde tutularak selenyumla (sodyum selenit) ağız ve kas içi yolla zehirlenen koyunlarda dozlara ve zamana göre kan ile dokulardaki (karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra) selenyum düzeylerinin belirlenmesiyle duyarlı ve pratik bir metotla teşhis edilmesinin selenyum zehirlenmesinde tedavi şansını artıracak görüşündeyiz.

## GİRİŞ

Selenyum, ilk defa 1818 yılında kimyacı Berzelius tarafından sülfürik asit imalinde çalışan işçilerde zehirli bir madde olarak bulunmuştur. Bu madde doğada saf, organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan bir elementtir. Bu element, önceleri "selen" daha sonraları "selenyum" olarak adlandırılmıştır. Selenyum, doğada elementel selenyum ( $Se^0$ ), selenid ( $Se^{-2}$ ), selenit ( $Se^{+4}$ ) ve selenat ( $Se^{+6}$ ) olmak üzere 4 şekilde bulunur(10, 64). Bu element gıdaların çoğunda doğal olarak bulunan, canlıların üreme ve büyümeleri için gerekli olan bir maddedir; zira, bu madde organizmada bazı enzim ve proteinlerin yapısında bulunur. Selenyum hem glutasyon peroksidaz (GSHPx) hem de diğer selenoproteinlerin yapısında bulunduğundan dolayı hücrelerin bütünlüğünün korunmasında ve bazı fizyolojik olaylarda görevi vardır. Selenyumun hem kansere hem de kadmiyum, cıva ve gümüş gibi maddelerle zehirlenmelere karşı koruyucu etkisi vardır(7, 12, 13, 17).

Hayvanlarda selenyum zehirlenmeleri selenifer bitkilerin aşırı miktarda uzun süre yenilmesi ve selenyumlu preparatların yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı olarak görülür(18, 43, 48, 58). Selenyumlu bileşiklerin canlılar tarafından alınması sonucunda akut, subakut ve kronik zehirlenmeler oluşur. Akut selenyum zehirlenmesi koyunlarda kas içi olarak 0.455 mg/kg, sığırlarda ağız yoluyla 9.9-11.0 mg/kg dozlarında

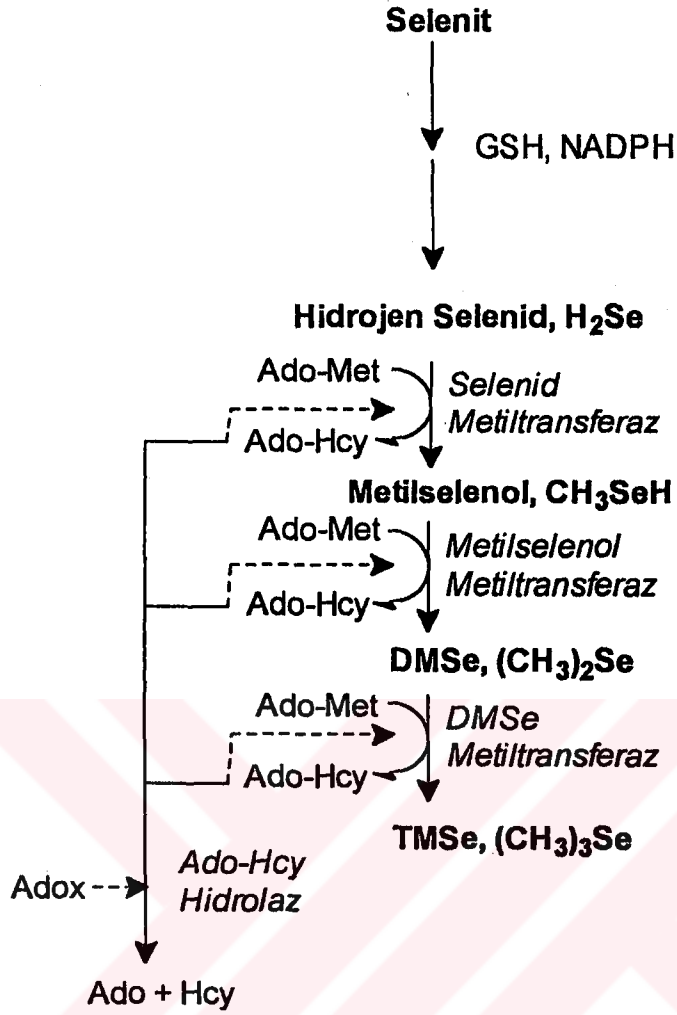
selenyumun alınmasına bağlı olarak; subakut zehirlenmeler selenyumun sığırlarda ağız yoluyla 10.1 mg/kg, koyunlarda 6.4 mg/kg dozlarında birkaç gün alınması sonucunda oluşur. Kronik zehirlenmeler ise selenyumun 5 mg/kg dozunda uzun süre alınmasına bağlı olarak meydana gelir(4, 24, 33, 58). Selenyumlu bileşikler endüstride elektronik, fotoğraf malzemeleri, cam, seramik, vernik, makine yağları, elik ve boya üretiminde; tedavide insektisit, fungusit, dl verimi ve antikor üretiminin artırılması, kalp ve beyaz kas hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi ile kepek önleyici şampuanlarda kullanılır(35, 45, 51).

Sindirim ve solunum yoluyla hızlı bir şekilde emilen selenyum zehirlenmelere neden olur. Oluşan zehirlenmelerde görülen semptomlar alınan selenyumun dozuna, yapısına ve alış yoluna bağlı olarak değişir. Ağız yoluyla selenyum zehirlenmesi oluştuğunda 1-2 saat sonra semptomlar görülür. Hayvanlarda seleniyz asit 4 saat içinde barsaklardan %87, akciğerlerden %97 oranında emilir. Buna karşın elementel selenyum ise akciğerlerden %57, bağırsaklardan %50 oranında emilir(1, 15, 50, 66). Dolaşıma dahil olan selenyumun büyük bir kısmı plazmaya dağılıp buradan dokulara geçerken, plazmadaki selenyumun önemli bir kısmı ise proteinlere bağlı halde bulunur. Çeşitli yollardan alınan selenyum yüksek yoğunluklarda karaciğer, dalak ve böbreklerde; düşük yoğunluklarda ise beyin, kas ve eritrositlerde birikir.

Alınma süresine bağlı olarak selenyumun önemli bir kısmı önce eritrositlerde daha sonra kıl ve tırnaklarda yüksek yoğunluklarda birikir(4, 14, 21, 57).

Değişik yollarla vücuda alınan selenyum organizmada birçok enzimlerin etkisiyle metillenerek detoksifiye edilir. Selenyumun metilasyonu için S-adenozilmetiyonin (SAM)'e ihtiyaç vardır. SAM, inhibitör adenzilhomosistein hidrolazın adenzini okside etmesiyle elde edilir. SAM'ın sentezi için de yapısında vitamin B<sub>12</sub>'yi kofaktör olarak bulunduran metiyonin sentetaza ihtiyaç vardır. Selenyumun metabolizması sonucunda dimetilselenid (DMSe) ve trimetilselenyum (TMSe) oluşur. Bu metabolitlerden DMSe sarımsak kokulu olup solunumla, en önemli metabolit olan TMSe ise idrar yoluyla elimine edilir(Şekil 1, 2). Ayrıca vitamin B<sub>12</sub>'nin canlılarda az olduğu durumlarda DMSe ve TMSe üretimi azalır ve buna bağlı olarak anılan metabolitlerin atılımları düşer(16, 25, 27, 73).

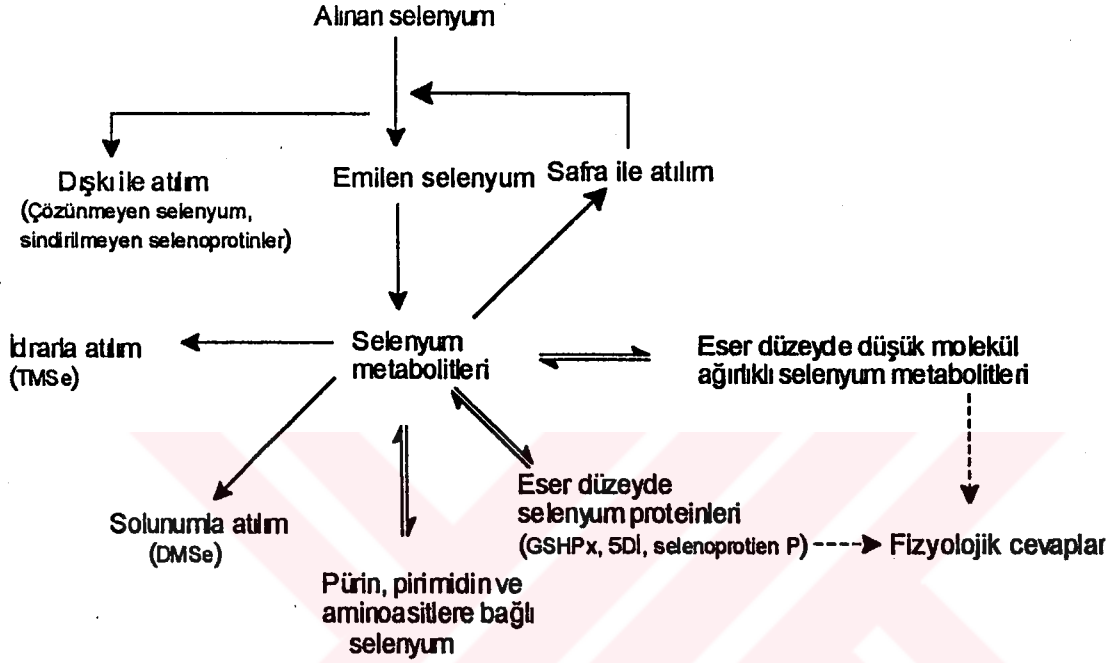
Günümüzde, selenyumun toksik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir; bununla birlikte bazı esansiyel proteinlerdeki kükürtle yer değiştirerek dokusal solunumla ilgili enzimleri inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, selenyumun muhtemelen dokularda bulunan glutasyon (GSH) düzeyini azaltarak bazı sülfidrilli enzimlerin etkinliğini engellediği bildirilmektedir(30).



Şekil 1. Selenyumun metabolizması

GSH	: İndirgenmiş glutasyon
DMSe	: Dimetil selenid
TMSe	: Trimetilselenyum
AdoMet	: S-Adenozil-L-metiyonin
Ado-Hcy	: S-Adenozil-L-homosistein
Adox	: Ado-Hcy hidrolaz'ın inhibitörü





Şekil 2. Gıdalarla alınan selenyumun kullanılması ve atılma yolları.

Selenyum canlıların üreme ve büyümeleri için gerekli olan temel bir elementtir. Bu element özellikle glutasyon peroksidaz (GSHPx), iyodotironin deiyodinazlar (DI), selenoprotein P, selenoprotein W, tiyoredoksin redüktaz, sperma kapsül selenoprotein ve selenyum bağlayan proteinler (58, 56 ve 14 kDa)'in yapısında bulunan bir maddedir(10, 13, 56, 67). Selenyum tedavi dozlarında alındığında yukarıdaki enzim ve selenoproteinlerin aktivitelerini artırır; düşük dozlarda alındığında ise azaltır. GSHPx hücre zarı bağlarının ve yapısının korunması, prostaglandin metabolizmasının düzenlenmesi ve plazma hidroperoksit düzeyinin düşürülmesinde görevi olan bir enzimdir(5, 19, 31). Ayrıca, bu enzimin antikor sentezinin artırılması, kandaki lökositlerin enfeksiyon bölgesine göçünün artırılması ve lökositler tarafından hücre içi öldürülme işleminin artırılması gibi görevleri de vardır. İyodotironin deiyodinazlar selenoproteinlerin en geniş grubunu oluşturur. Bu enzimlerin tip I, II ve III diye bilinen 3 çeşidi mevcuttur. Tip I (IDI) ruminantların karaciğer, böbrek, beyin, hipofiz ve yağ dokularında bulunur ve tiroksini ( $T_4$ ) 3,3,5-triyodotironin ( $T_3$ )'e dönüştürür. Tip II (IDII) tüm türlerde beyin ve hipofiz gibi dokularda bulunur ve  $T_4$ 'ü  $T_3$ 'e dönüştürür. Tip III (IDIII) canlıların beyin, deri ve plasentasında bulunur ve  $T_4$ 'ü aktif tiroid hormon ( $rT_3$ )'a ve  $T_3$ 'ü diiyodotironine dönüştürür. Böylece Tip III iyodotironin deiyodinaz tiroid hormonların inaktive

edilmesinde görevli olan bir enzimdir. Adı geçen iyodotironin deiyodinazlar selenyüm alımının bir göstergesi olarak kabul edilerek GSHPx'a tercih edilir(10, 72). Selenoprotien P 10 selenosistein molekülünden oluşur ve plazmadaki selenyumun %60-80'ini kapsamaktadır ve görevi tam olarak bilinmemektedir. Selenoprotein W iskelet kaslarında bulunur ve görevi tam olarak bilinmemekle beraber indirgenmiş glutasyonu bağlama özelliğinde olan antioksidan bir selenoproteindir. Bu maddenin eksikliğinde koyunlarda beyaz kas hastalığının oluşmasına sebep olur. Sperm kapsül selenoprotein normal fertilitenin sürekliliği için gerekli olan bir maddedir ve sperma kapsülünün en önemli elemanıdır (5, 6, 10, 54, 72).

Selenyumun en önemli kaynağını selenifer bitkiler oluşturur. Bu bitkiler topraktaki selenyumu alkali ortamda daha yüksek oranlarda alırlar. Selenifer bitkiler bünyelerinde bulunan selenyum düzeylerine göre 3 gruba ayrılır. Birinci grup indikatör bitkiler olarak adlandırılırlar. Astragalus, Machaeranthera, Haplopapus ve Stanleya gibi selenifer bitkiler 100 ppm ve daha yüksek; Aster, Atriplex, Castilleja, Gyria, Comandra, Grindelia, Gutierrezia ve Mentzelia gibi ikinci gruptaki bitkiler (sekonder selenyum absorbe ediciler, fakültatif biriktiriciler) 25-100 ppm; buğday, mısır, lahana ve soğan gibi üçüncü grup bitkiler (selenyum indikatörü olmayan bitkiler) 25 ppm'den daha az selenyum biriktirir.

Selenyum, bitkilerde proteinlerin yapısında selenosistein ve selenometiyonin gibi şekillerde bulunur(2, 3, 10, 34, 49, 52).

İnsan ve hayvanlarda selenyum azlığı bazı hastalıklara, fazlalığı ise zehirlenmelere sebep olmaktadır. İnsanlarda selenyum yetersizliği durumunda Keshan ve Keshin-Beck, hayvanlarda ise beyaz kas hastalıkları oluşur(60, 71). Ayrıca selenyum noksanlığına bağlı olarak ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları gibi bozukluklar meydana gelir(32). Bu iki hastalığın oluş sebebi; selenyum noksanlığına bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve prostaglandin metabolizmasının bozulması ile cıva, kadmiyum ve gümüş gibi maddelerin kalp üzerine toksik etkisinin artmasından kaynaklanmaktadır(28, 39). Bununla birlikte, selenyum noksanlığına bağlı olarak dişilerde mastitis, metritis, yavru atma, eşin düşmemesi, erken embriyonik ölümler ve döl veriminde azalmalar da görülür. Buna karşın erkeklerde selenyum eksikliği sperma miktarı ve spermatozoit motilitesinde azalmaya, morfolojik gelişiminde ise bozulmaya neden olur. Gebe hayvanlarda selenyumun eksik alınmasına bağlı olarak buzağı, kuzu, tay ve domuz yavrularında beyaz kas hastalığı görülür. Bu hastalığın önlenmesi için yemlere 0.1-0.3ppm oranında selenyum tuzlarının katılması gerekmektedir(9, 11, 17, 26, 42, 69, 70).

Selenifer bitkilerin hayvanlar tarafından alınmasından sonra zehirlenme semptomları oluşur. Selenyumla akut zehirlenmelerde hızlı nabız, dispne, timpani, poliüri, sancı, siyanoz, işitme noksanlığı, dış gıcırdatma ve burun akıntısı gibi semptomlar görülür. Subakut zehirlenmelerde zayıflık, sendeleyerek yürüyüş, görme bozukluğu, lokomotor bozukluklar, salivasyon, göz yaşı akıntısı, kıl örtüsü azalması, sancı, yutkunma güçlüğü, felç ve kollaps gibi semptomlar oluşur. Kronik selenyum zehirlenmesinde ise tırnakların çatlaması, eklemlerde sertlik ve katılık, topallık, durgunluk, anemi, kuyruk ve yele bölgelerinde kıl dökülmesi gibi semptomlar görülür(4, 5, 36, 44, 58).

Selenyum zehirlenmesinin antidotal bir tedavisi olmamakla beraber çeşitli arsenik bileşikleri, kükürtlü aminoasitlerden metiyonin ve sistein, tiyosülfat, kobalt ve B<sub>12</sub> vitamini gibi maddeler kullanılabilir. Bu maddeler selenyumu vücutta daha az zehirli bir bileşiğe dönüştürmek suretiyle etkilerini gösterir. Akut zehirlenmelerde bakır ve molibdenli bileşikler sindirim sisteminde selenyumu çözünmeyen bir şekle çevirerek toksisitesini düşürürler(1, 37, 46, 59, 68, 69).

Pirinççi ve ark. (55) yaptıkları bir çalışmada koyunlara kas içi yolla 0.2 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde serumdaki aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), laktik dehidrojenaz (LDH) ve kreatin fosfokinaz (CPK) gibi enzim

düzeyleri ile total bilirubin, direk bilirubin ve total protein miktarını artırdığını, gama glutamil transpeptidaz (GGT), trigliserit ve albümin düzeylerini değiştirmediğini, glikoz düzeylerini ise azalttığını belirtmişlerdir. Bazı araştışıcılar (43, 47, 53) yaptıkları çalışmalarda selenyum zehirlenmelerinde serum sodyum, magnezyum, kalsiyum, çinko ve bakır düzeylerinin azaldığını, buna karşın potasyum düzeylerinin ise arttığını bildirmişlerdir.

Bazı araştışıcılar (1, 20, 22, 23, 37, 40, 62) selenyum zehirlenmesinin tedavisi ile ilgili yaptıkları çalışmalarda arsenik, bakır, cıva ve kadmiyum gibi elementlerin, selenyumu daha az zehirli kimyasal bileşiklere çevirerek vücuttan atılımlarını artırdığını bildirmişlerdir. Bu konuyla ilgili yapılan başka çalışmalarda (8, 38, 62) ise metiyonin, sistein, vitamin E, vitamin B<sub>12</sub> ve kobalt gibi maddelerin, selenyum zehirlenmesinde selenyumu daha az zehirli bileşiklere dönüştürmek suretiyle koruyucu etki gösterdikleri belirtilmiştir.

Goehring ve ark (18) yaptıkları çalışmalarda hayvanlara 0.54 ve 8.33 ppm düzeylerinde selenyumu yemlere karıştırarak verdiğinde kan selenyum düzeylerinin 0.31 ile 3.84 ppm, karaciğer selenyum düzeylerinin 0.64 ile 3.63 ppm, böbrekte 1.65 ile 2.98 ppm, dalak 0.38 ile 0.94 ppm ve kılda 0.98 ile 4.24 ppm düzeyleri arasında olduğunu ve GSHPx aktivitesini artırdığını belirtmişlerdir.

Bazı araştışıcılar (61, 66) selenyumun metabolizması ile ilgili yaptıkları çalışmalarda bu elementin metilasyonla daha az zehirli DMSe ve TMSse gibi metilli bileşiklere dönüştüğünü ve vücuda alınan selenyumun %50'sinin 1-2 gün içerisinde TMSse şeklinde atıldığını belirtmişlerdir. Geriye kalan selenyumun önemli bir kısmının DMSe şeklinde akciğer yolu ile, az bir kısmının da safra ve sütle atıldığı belirtilmiştir. Ayrıca, konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada(15) selenyumun alınmasından 1 ay sonra ancak %80'inin elimine edildiğini, geri kalanın ise dokularda biriktiği bildirilmiştir.

Styblo ve ark (61) ile Kalouskova ve ark (29) tarafından yapılan çalışmalarda muhtemelen androjen hormonlarının etkisine bağlı olarak erkeklerde selenyumun TMSse'ye dönüşümünün düşük olduğu, buna karşın dişilerde ise TMSse üretimini ve idrarla atılımının yüksek olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, ağız ve kas içi yolla deneysel olarak selenyumla zehirlenmiş koyunlarda dozlara ve zamana göre kan ile karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kas, tırnak, kıl, deri ve safra gibi dokularda selenyum düzeylerinin duyarlı ve pratik bir metotla belirlenmesi amaçlanmıştır.

**MATERYAL ve METOT****MATERYAL****Hayvan Materyali**

Bu çalışmada ağırlıkları 45-55 kg arasında olan 25 adet Morkaraman koyun kullanıldı. Araştırma, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde yürütüldü. 30 gün süre ile yem ve su serbestçe verilerek ortama alışmaları sağlandı. Ayrıca, paraziter hastalıklara karşı gerekli ilaçlar verildi ve enterotoksemi, şap vb hastalıklara karşı da gerekli aşı uygulamaları yapıldı.

**Yem Materyali**

Araştırma süresince koyunlara kuru yonca ve samandan oluşan kaba yem ile aşağıda bileşimi verilen karma yem verildi. Hayvanların önlerinde her zaman temiz içme suyu bulunduruldu.

<b>Yem Materyali</b>	<b>Oranı (%)</b>
Arpa	40
Kepek	15
Melas	24.4
SFK	15
Kemik Unu	2
Kireç Taşı	2
Tuz	1
Mineral Karması	0.1
Vitamin Karması	0.5



**METOT**

Çalışmada kullanılan koyunlar Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinde koyunculuk ünitesindeki özel padoklara yerleştirildi.

Araştırmada kullanılan koyunlar; ağız ve kas içi yolla selenyum verilen hayvanlar diye 2 gruba ayrıldı.

**a) Ağız yoluyla selenyum verilen hayvan grupları:** Her grupta 2 hayvan olacak şekilde 5 alt gruba ayrıldı. Her alt grup 6 kez denemeye tabi tutuldu.

- 1.Grup:Kontrol grubu,
- 2.Grup: Ağız yoluyla 1 mg/kg selenyum verilen grup,
- 3.Grup: Ağız yoluyla 2 mg/kg selenyum verilen grup,
- 4.Grup: Ağız yoluyla 3 mg/kg selenyum verilen grup,
- 5.Grup: Ağız yoluyla 4 mg/kg selenyum verilen grup.

**b) Kas içi yolla selenyum verilen hayvan grupları:** Kendi arasında kan ve doku denemeleri diye 2 gruba ayrıldı. 1-5. gruplarda 2'şer, 6-10.gruplarda ise 1'er koyun kullanıldı. Sadece 1-5. alt gruplar 6 kez denemeye tabi tutuldu.

- 1.Grup: Kontrol grubu,
- 2.Grup: Kas içi yolla 0.1 mg/kg dozunda selenyum verilen grup,
- 3.Grup: Kas içi yolla 0.2 mg/kg dozunda selenyum verilen grup,
- 4.Grup: Kas içi yolla 0.4 mg/kg dozunda selenyum verilen grup,
- 5.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilen grup,
- 6.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 30.dk'da kesilen grup,

7.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 1.saatte kesilen grup,

8.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 3.saatte kesilen grup,

9.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 9.saatte kesilen grup,

10.Grup: Kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 24.saatte kesilen grup,

### **Ağız Yoluyla Selenyum Verilmesi ve Kan Örneklerinin Alınması**

**Selenyumun verilmesi:** Deneme grubunu oluşturan hayvanlara 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum rumen sondası vasıtasıyla verildi. Üzerinde deneme yapılacak olan hayvan 1 gün önce akşam saat 17'den ertesi gün uygulamalar tamamlanıncaya kadar aç bırakıldı. Böylece yem ve sudan ileri gelebilecek selenyum kontaminasyonları önlendi.

**Kan örneklerinin alınması:** Selenyum verilmesini takiben 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 360, 480, 600.saatlerde yeterli miktarda kan örnekleri koyunların v. jugularislerinden EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri, selenyum analizi yapılıncaya kadar +4 °C'de saklandı.

### **Kas İçi Yolla Selenyumun Verilmesi ve Kan ile Doku Örneklerinin Alınması**

**Kan örneklerinin alınması:** Bidistile suda 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında hazırlanan selenyum kas içi yolla verildi. Selenyum

verilmesini takiben 1/6, 1/3, 1/2, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 240 ve 360. saatlerde yeterli miktarda kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri selenyum analizleri yapıncaya kadar +4 °C'de saklandı.

**Doku Örneklerinin Alınması:** Koyunlara 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 1/2, 1, 3, 9 ve 24.saatlerde hayvanlar kesilmek suretiyle karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, deri, kıl, tırnak, kas ve safra sıvısı gibi doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri analizler yapıncaya kadar derin dondurucuda saklandı.

## **Aygıtlar ve Reaktifler**

### **Aygıtlar**

1. Spektrofotometre (Spectronic 21 D Milton Roy)
2. pH metre
3. Bidistile su cihazı
4. Etüv (Heraus 300 °C)
5. Ayırma hunisi
6. 100 ml'lik cam beher kaplar
7. Hassas terazi
- 8.Vorteks
- 9.Santrifüj
- 10.Kronometre

**Reaktifler**

1. Stok selenyum çözeltisi (1 mg/ml): Sodyum selenit ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) 3.333 g alınarak 1000 ml bidistile suda çözdürülerek hazırlandı.

2. Selenyum çalışma çözeltileri: Stok selenyum çözeltisi 0, 0.1, 0.5, 1, 2, 4 ve 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  düzeylerinde bidistile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı. Bu çözeltiler taze olarak hazırlandı.

3. Diaminobenzidin çözeltisi (1mg/ml): 3, 3, Diaminobenzidin hidroklorür 1 g alınarak 1000 ml distile suda çözdürülerek hazırlandı. Bu çözelti taze olarak hazırlanmalıdır.

4. EDTA çözeltisi (0.1 M): Disodyum EDTA 37.2 g alınarak 1000 ml bidistile suda çözdürülerek hazırlandı.

5. Formik asit çözeltisi (2.5 M): Formik asit (%99) 96 ml alınarak 1000 ml distile suda hazırlandı.

6. Amonyum hidroksit çözeltisi (4M): 290 ml konsantre amonyak ( $\text{NH}_3$ ) 1000 ml 'ye tamamlanarak hazırlandı.

7. Hidroklorik asit çözeltisi (%37).

8. Nitrik Asit (%65).

9. Perklorik asit (%70).

10. Nitrik - Perklorik asit karışımı: 3 kısım nitrik asit, 2 kısım perklorik asit karıştırılarak hazırlandı.

Kan ve doku örneklerinin selenyum yönünden analizinde Marczenko (41), Neve (46) ve Thines (63)'in kullandıkları metotlar esas alındı.

### **Selenyum Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması**

Selenyum çalışma çözeltisinden 0, 0.1, 0.5, 1, 2, 4 ve 8 µg/ml miktarlarını içeren çözeltilerden 1 ml'si 50 ml'lik cam beherlere konuldu. Üzerine 5 ml nitrik - perklorik asit karışımı ilave edildi. Beherler etüvde 100 °C 'de 18 saat bekletildi. Daha sonra ısı 200 °C'ye yükseltılarak 30 dk bekletildi ve soğumaya terkedildi. Soğuyan cam beherlerin üzerine 0.5 ml konsantre hidroklorik asit ilave edilerek +6 değerlikli selenyumun +4'e indirgenmesi için 95 °C'lik etüvde 30 dk bekletildi. Cam beherler etüvden alınarak üzerine 0.1 M EDTA çözeltisinden 5 ml, 2.5 M formik asit çözeltisinden 2 ml ilave edildi ve pH'sı, 4 M amonyum hidroksit ile 1.8'e ayarlandı. pH ayarlamasından sonra üzerlerine 3, 3-diaminobenzidin çözeltisinden 2 ml ilave edilerek 2 saat karanlık ortamda bekletildi. Bu sürenin sonunda cam beherdeki karışımın pH'sı 4 M amonyum hidroksit çözeltisi ile 7.1'e ayarlandı ve 100 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 1 ml toluen ilave edilerek 3 dk elle çalkalandı. Karışım ayırma hunisine kondu ve 3 dk beklenerak toluen fazının sulu fazdan ayrılması sağlandı. Ayrılan toluen fazı alınarak santrifüj tüplerine aktarıldı ve 1000 devirde 2 dk santrifüj edildi. Santrifüj edilen toluen spektrofotometrede 420 nm'de okunarak absorbanları belirlendi. Okunan değerlere göre kalibrasyon eğrisi hazırlandı (Şekil 3).

## **Kan ve Dokularda Selenyum Tayini**

Kan örneklerinden 1 ml, doku örneklerinden 1 g alınarak 50 ml'lik cam beherlere konuldu. Üzerine 5 ml nitrik - perklorik asit karışımı ilave edilerek etüve yerleştirildi ve selenyum kalibrasyon eğrisindeki işlemler tekrar edildi.



## BULGULAR

Şekil 3'de görüldüğü gibi selenyum kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Koyunlara 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında ağızdan; 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında kas içi yolla selenyum verildikten sonra sırasıyla 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 360, 480 ve 600. saatler ile 1/6, 1/3, 1/2, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120 ve 168. saatlerde alınan kan örneklerinde selenyum düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca, koyunlara 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra 1/2, 1, 3, 9 ve 24. saatlerde karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra gibi doku örneklerinde selenyum düzeyleri tayin edilmiştir.

Tablo 1, Şekil 4 incelendiğinde 1 ve 2 mg/kg dozlarında ağız yoluyla selenyum uygulanan koyunlarda kan selenyum düzeylerinin 1. saatten itibaren dozlara göre sırasıyla,  $0.44 \pm 0.014$  ve  $0.47 \pm 0.027$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükselmeye başladığı, 18. saatte  $0.86 \pm 0.040$  ve  $1.17 \pm 0.043$   $\mu\text{g/ml}$  değerlerle en yüksek noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 360. saatte  $0.29 \pm 0.002$  ve  $0.30 \pm 0.001$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle kontrol düzeylerine indiği görülmüştür.

Tablo 1, Şekil 5 incelendiğinde 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeylerinin 1. saatten itibaren dozlara göre sırasıyla,  $0.67 \pm 0.030$  ve  $0.72 \pm 0.036$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükseldiği, 18. saatte  $1.49 \pm 0.024$  ve  $1.96 \pm 0.067$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 600. saatte  $0.34 \pm 0.014$  ve  $0.43 \pm 0.015$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği görülmüştür.

Tablo 2, Şekil 6 incelendiğinde 0.1 ve 0.2 mg/kg dozlarında kas içi yolla selenyum uygulanan koyunlarda kan selenyum düzeylerinin

10.dk'dan itibaren dozlara göre sırasıyla,  $0.67\pm 0.051$  ve  $0.85\pm 0.052$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükseldiği, 20.dk'da  $0.86\pm 0.095$  ve  $1.35\pm 0.077$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 120.saatte  $0.30\pm 0.008$  ve  $0.31\pm 0.009$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle kontrol düzeylerine indiği görülmüştür.

Tablo 2 ve Şekil 7 incelendiğinde 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında kas içi yolla selenyum uygulanan koyunlarda kan selenyum düzeylerinin 10.dk'dan itibaren dozlara göre sırasıyla  $1.45\pm 0.087$  ve  $1.87\pm 0.126$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükseldiği, 30.dk'da  $1.67\pm 0.035$  ve  $2.63\pm 0.138$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 168.saatte  $0.32\pm 0.007$  ve  $0.35\pm 0.013$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlenmiştir.

Tablo 3 ve Şekil 8, 9, 10, 11, 12 incelendiğinde 0.6 mg/kg dozunda kas içi yolla selenyum uygulanan koyunlarda karaciğer, böbrek, dalak, kalp ve akciğer selenyum düzeylerinin 30.dk'dan itibaren sırasıyla, 2.06, 4.28, 1.58, 1.50 ve 1.58  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükseldiği, 3.saatte karaciğer ve böbrekte sırasıyla, 10.15 ve 6.26  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle, 1.saatte dalak, kalp ve akciğerde 2.15, 1.91 ve 1.80  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 24.saatte sırasıyla, 4.52, 4.56, 1.04, 1.34 ve 0.84  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle kontrol gruplarından yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür.

Tablo 3 ve Şekil 13 incelendiğinde 0.6 mg/kg dozunda kas içi yolla selenyum uygulanan koyunlarda kıl, deri, tırnak gibi dokularda 24.saatte kadar yapılan analizlerde selenyum düzeylerinde bir artışın görülmediği ve kontrol düzeyleriyle aynı olduğu tespit edilmiştir. Kas ve safra gibi dokularda selenyum düzeylerinin 30.dk'dan itibaren sırasıyla 0.44 ve 0.34  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle hızla yükseldiği, 3.saatte kasta 0.46  $\mu\text{g/ml}$  ve



9.saatte safrada 1.17  $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı ve 24.saatte sırasıyla 0.42 ve 0.56 değerleriyle kontrol gruplarından yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (Tablo 3, Şekil 14, 15).

Koyunlara ağız yolu ile 3 ve 4 mg/kg, kas içi yolla 0.4 ve 0.6mg/kg dozlarda selenyum verildikten sonra zehirlenme semptomları gözlemlendi. Görülen belli başlı semptomlar hızlı nabız, solunum güçlüğü, siyanoz, diş gıcırdatması, sendeleyerek yürüyüş ve iştahsızlık gibi belirtilerdir. Koyunlara 0.6 mg/kg dozunda selenyum kas içi yolla verildiğinde ise yukarıdaki semptomlara ilaveten yutkunma güçlüğü, felç, kollaps ve ölüm görüldü.

Tablo 4 incelendiğinde ağız yolu ile selenyum uygulanan koyunlarda dozlara göre tüm zamanlara ait ortalama kan selenyum düzeyleri görülmektedir. Kan selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında 1.grup ile (kontrol) diğer gruplar (1, 2, 3 ve 4 mg/kg) arasında çok önemli bir farklılığın olduğu görülmektedir( $P < 0.001$ ). Yine 2.grup ile 4 ve 5.gruplar, 3.grup ile 4 ve 5.gruplar arasında çok önemli bir farklılığın olduğu belirlenmiştir( $P < 0.001$ ).

Tablo 5 incelendiğinde kas içi yolla selenyum uygulanan hayvanlarda tüm zamanlara ait ortalama kan selenyum düzeyleri sunulmuştur. Kan selenyum düzeyleri karşılaştırıldığında 1.grup (kontrol) ile 2 ve 3.grup arasında istatistiksel yönden bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. 1, 2 ve 3.gruplar 4 ve 5.gruplarla karşılaştırıldığında aralarında çok önemli bir farklılığın ( $P < 0.001$ ) olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Ağız yoluyla 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeyleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Zaman (saat)	Dozlar (mg/kg)					F-
	Kontrol	1	2	3	4	
1	0.29 <sup>c</sup> ±0.006	0.44 <sup>b</sup> ±0.014	0.47 <sup>b</sup> ±0.027	0.67 <sup>a</sup> ±0.030	0.72 <sup>a</sup> ±0.036	*** 82.1
3	0.29 <sup>d</sup> ±0.004	0.62 <sup>c</sup> ±0.015	0.78 <sup>b</sup> ±0.054	0.92 <sup>b</sup> ±0.027	1.11 <sup>a</sup> ±0.112	*** 45.1
6	0.30 <sup>e</sup> ±0.008	0.74 <sup>d</sup> ±0.019	0.90 <sup>c</sup> ±0.038	1.08 <sup>b</sup> ±0.032	1.33 <sup>a</sup> ±0.063	*** 146.6
9	0.31 <sup>d</sup> ±0.008	0.76 <sup>c</sup> ±0.081	1.06 <sup>b</sup> ±0.045	1.20 <sup>b</sup> ±0.051	1.50 <sup>a</sup> ±0.083	*** 111.8
12	0.27 <sup>e</sup> ±0.005	0.84 <sup>d</sup> ±0.036	1.14 <sup>c</sup> ±0.043	1.39 <sup>b</sup> ±0.049	1.62 <sup>a</sup> ±0.086	*** 139.4
18	0.29 <sup>e</sup> ±0.008	0.86 <sup>d</sup> ±0.040	1.17 <sup>c</sup> ±0.043	1.49 <sup>b</sup> ±0.024	1.96 <sup>a</sup> ±0.067	*** 170.7
24	0.30 <sup>d</sup> ±0.006	0.70 <sup>c</sup> ±0.033	1.08 <sup>b</sup> ±0.051	1.42 <sup>a</sup> ±0.060	1.50 <sup>a</sup> ±0.083	*** 96.5
48	0.26 <sup>d</sup> ±0.008	0.59 <sup>c</sup> ±0.020	0.78 <sup>b</sup> ±0.047	1.18 <sup>a</sup> ±0.026	1.25 <sup>a</sup> ±0.070	*** 115.7
72	0.27 <sup>e</sup> ±0.007	0.44 <sup>d</sup> ±0.020	0.69 <sup>c</sup> ±0.037	0.94 <sup>b</sup> ±0.032	1.15 <sup>a</sup> ±0.069	*** 94.1
120	0.29 <sup>e</sup> ±0.002	0.41 <sup>d</sup> ±0.014	0.61 <sup>c</sup> ±0.022	0.76 <sup>b</sup> ±0.023	1.02 <sup>a</sup> ±0.066	*** 118.3
168	0.30 <sup>e</sup> ±0.001	0.38 <sup>d</sup> ±0.010	0.46 <sup>c</sup> ±0.018	0.75 <sup>b</sup> ±0.028	0.86 <sup>a</sup> ±0.046	*** 111.6
240	0.27 <sup>d</sup> ±0.007	0.38 <sup>c</sup> ±0.009	0.38 <sup>c</sup> ±0.009	0.64 <sup>b</sup> ±0.018	0.78 <sup>a</sup> ±0.028	*** 162.4
360	0.29 <sup>c</sup> ±0.002	0.29 <sup>c</sup> ±0.002	0.30 <sup>c</sup> ±0.001	0.60 <sup>b</sup> ±0.024	0.72 <sup>a</sup> ±0.039	*** 148.9
480	0.30 <sup>c</sup> ±0.001	0.30 <sup>c</sup> ±0.001	0.29 <sup>c</sup> ±0.002	0.56 <sup>b</sup> ±0.031	0.66 <sup>a</sup> ±0.013	*** 119.6
600	0.29 <sup>b</sup> ±0.002	0.30 <sup>b</sup> ±0.001	0.30 <sup>b</sup> ±0.001	0.34 <sup>b</sup> ±0.014	0.43 <sup>a</sup> ±0.015	*** 54.2

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir.

\*\*\*P < 0.001

Tablo 2.Kas içi yolla 0.1,0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeyleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Zaman	Dozlar (mg/kg)					F -
	Kontrol	0.1	0.2	0.4	0.6	
10.dk	0.28 <sup>c</sup> ±0.006	0.67 <sup>b</sup> ±0.051	0.85 <sup>b</sup> ±0.052	1.45 <sup>a</sup> ±0.087	1.87 <sup>a</sup> ±0.126	*** 67.2
20.dk	0.29 <sup>e</sup> ±0.004	0.86 <sup>d</sup> ±0.095	1.35 <sup>c</sup> ±0.77	1.67 <sup>b</sup> ±0.055	2.31 <sup>a</sup> ±0.200	*** 50.3
30.dk	0.30 <sup>e</sup> ±0.008	0.83 <sup>d</sup> ±0.032	1.22 <sup>c</sup> ±0.035	1.67 <sup>b</sup> ±0.035	2.63 <sup>a</sup> ±0.138	*** 171.5
1.s	0.31 <sup>e</sup> ±0.008	0.77 <sup>d</sup> ±0.027	1.03 <sup>c</sup> ±0.028	1.61 <sup>b</sup> ±0.058	2.48 <sup>a</sup> ±0.098	*** 244.3
3.s	0.27 <sup>d</sup> ±0.005	0.59 <sup>c</sup> ±0.049	0.75 <sup>c</sup> ±0.026	1.32 <sup>b</sup> ±0.045	2.05 <sup>a</sup> ±0.114	*** 132.5
6.s	0.29 <sup>d</sup> ±0.008	0.51 <sup>c</sup> ±0.038	0.56 <sup>c</sup> ±0.011	1.24 <sup>b</sup> ±0.051	1.66 <sup>a</sup> ±0.078	*** 156.7
9.s	0.27 <sup>d</sup> ±0.005	0.43 <sup>c</sup> ±0.032	0.47 <sup>c</sup> ±0.021	1.09 <sup>b</sup> ±0.047	1.43 <sup>a</sup> ±0.033	*** 244.5
12.s	0.26 <sup>d</sup> ±0.008	0.42 <sup>c</sup> ±0.028	0.42 <sup>c</sup> ±0.070	1.00 <sup>b</sup> ±0.038	1.16 <sup>a</sup> ±0.045	*** 160.1
24.s	0.27 <sup>b</sup> ±0.007	0.35 <sup>b</sup> ±0.028	0.37 <sup>b</sup> ±0.069	0.74 <sup>a</sup> ±0.055	0.83 <sup>a</sup> ±0.054	*** 41.95
48.s	0.29 <sup>b</sup> ±0.002	0.34 <sup>b</sup> ±0.016	0.33 <sup>b</sup> ±0.066	0.58 <sup>a</sup> ±0.019	0.62 <sup>a</sup> ±0.028	*** 75.7
72.s	0.30 <sup>b</sup> ±0.001	0.31 <sup>b</sup> ±0.005	0.31 <sup>b</sup> ±0.046	0.49 <sup>a</sup> ±0.022	0.52 <sup>a</sup> ±0.038	*** 29.2
120.s	0.27 <sup>c</sup> ±0.007	0.30 <sup>c</sup> ±0.008	0.31 <sup>c</sup> ±0.009	0.38 <sup>b</sup> ±0.024	0.44 <sup>a</sup> ±0.027	*** 11.3
168.s	0.29 <sup>b</sup> ±0.002	0.30 <sup>b</sup> ±0.009	0.30 <sup>b</sup> ±0.009	0.32 <sup>b</sup> ±0.007	0.35 <sup>a</sup> ±0.013	*** 3.6

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir.

\*\*\*P < 0.001

Tablo 3. Selenyumun 0.6 mg/kg dozunda kas içi yolla verilmesinden sonra alınan karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra sıvısı selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi ( $\mu\text{g/g}$ ).

	Kontrol	30.dk	1.saat	3.saat	9.saat	24.saat
Karaciğer	1.21	2.06	7.54	10.15	7.08	4.52
Böbrek	0.92	4.28	5.17	6.26	4.73	4.56
Dalak	0.79	1.58	2.15	1.71	1.30	1.04
Kalp	0.48	1.50	1.91	1.71	1.58	1.34
Akciğer	0.36	1.58	1.80	1.45	1.13	0.84
Kıl	0.96	0.78	1.28	0.95	1.20	1.10
Deri	0.68	0.60	0.72	0.78	0.68	0.72
Tırnak	0.56	0.64	0.60	0.52	0.52	0.56
Kas	0.30	0.44	0.45	0.46	0.41	0.42
Safra Sıvısı	0.21	0.34	0.56	1.00	1.17	0.56

Tablo 4. Ağız yolu ile selenyum uygulanan koyunlarda tüm zamanlara ait ortalama kan selenyum düzeylerinin karşılaştırılması.

	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	
	Kontrol	1mg/kg	2mg/kg	3mg/kg	4mg/kg	F -
Selenyum	c	b	b	a	a	***
(µg/ml)	0.28	0.53	0.69	0.92	1.10	51.9
	±0.014	±0.204	±0.324	±0.350	±0.425	

Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir.

\*\*\*P< 0.001

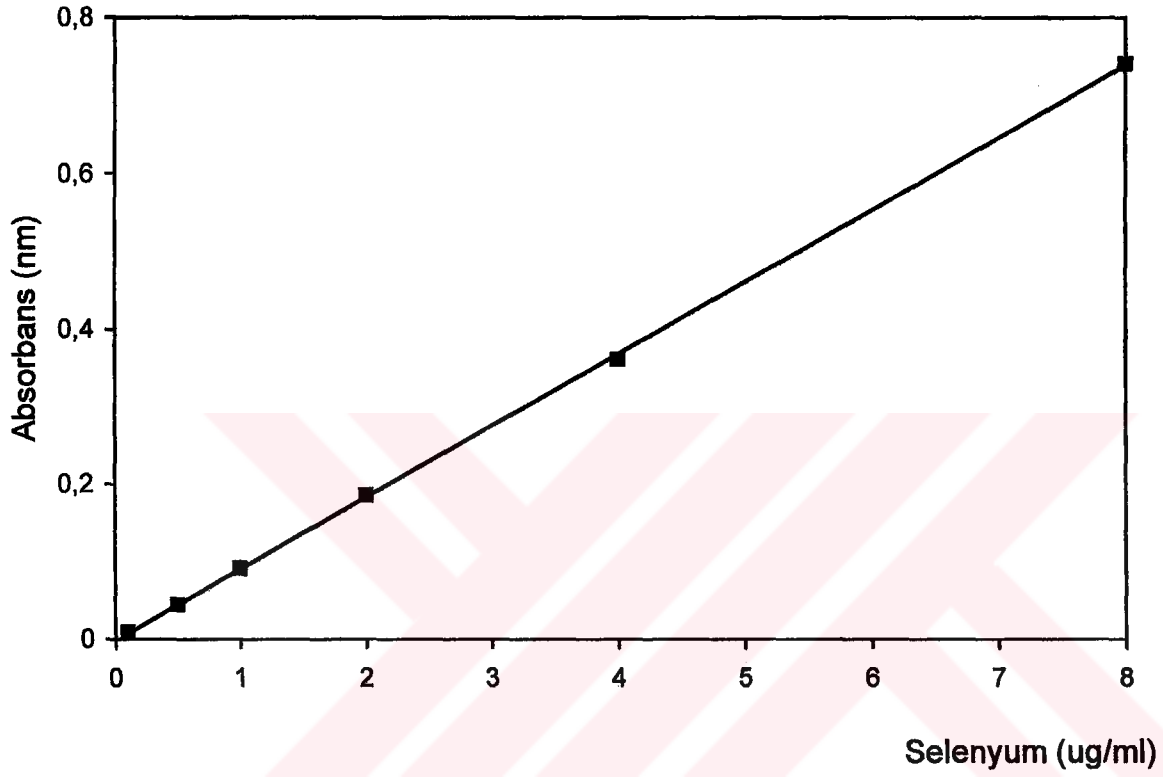
Tablo 5. Kas içi yolla selenyum uygulanan koyunlarda tüm zamanlara ait ortalama kan selenyum düzeylerinin karşılaştırılması.

	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup	
	Kontrol	.1mg/kg	.2mg/kg	.4mg/kg	.6mg/kg	F -
Selenyum	b	b	b	a	a	***
((µg/ml)	0.28	0.51	0.63	1.04	1.41	26.1
	±0.015	±0.200	±0.371	±0.492	±0.814	

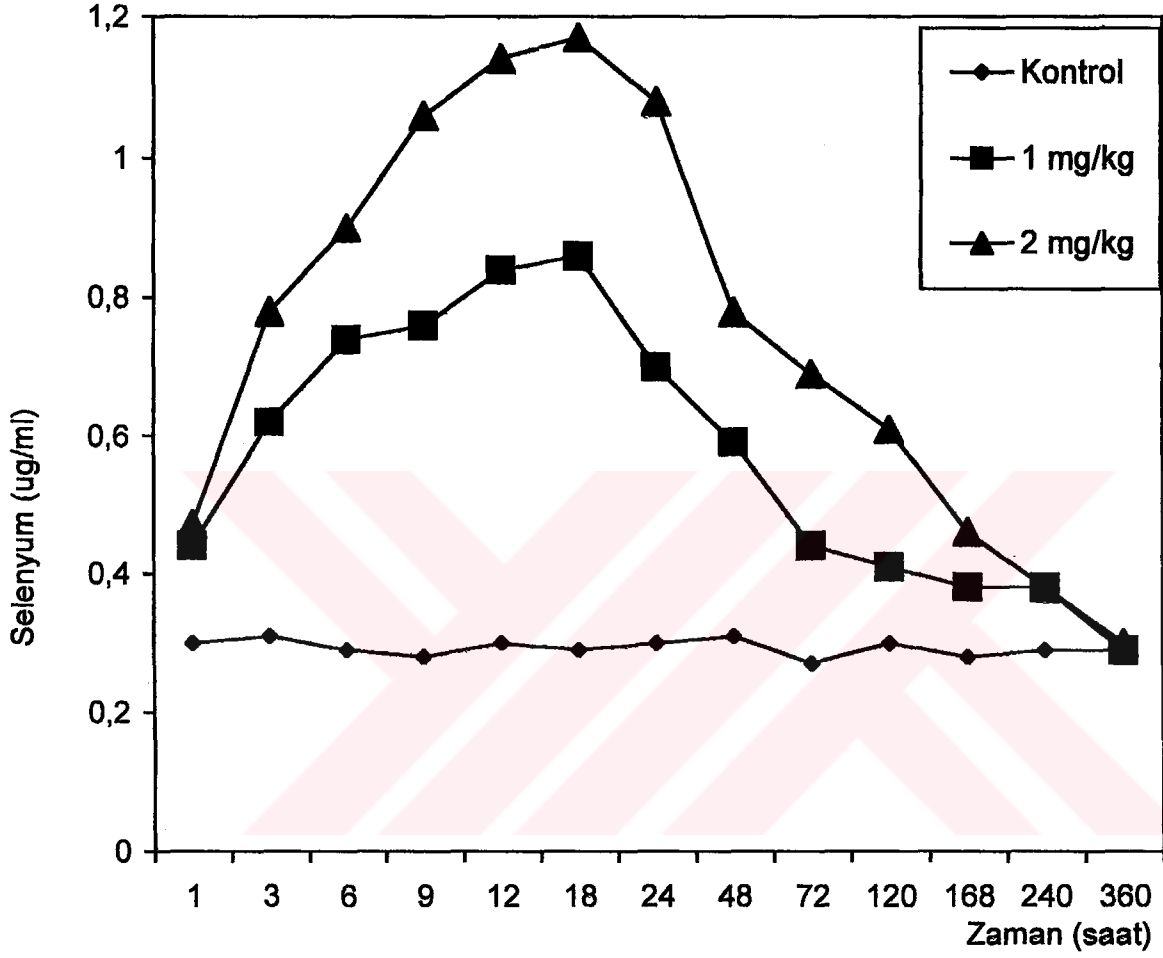
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir.

\*\*\*P< 0.001

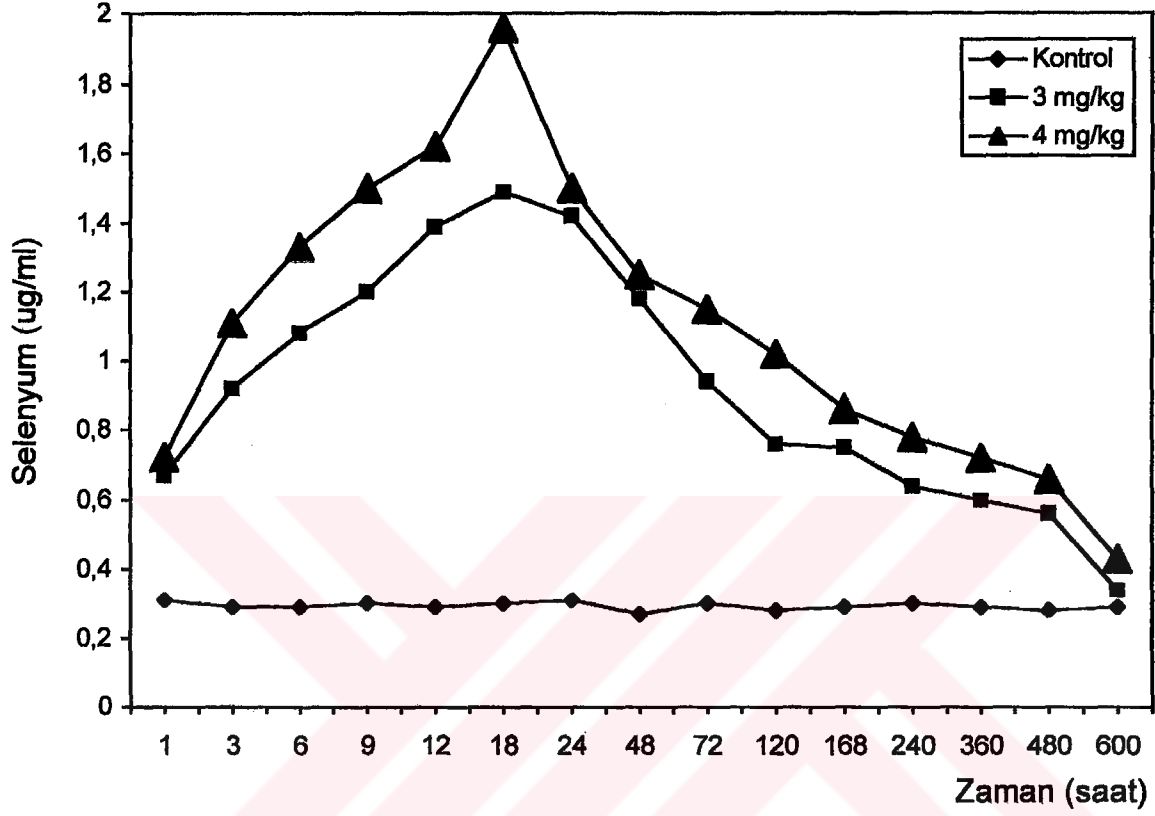
Şekil 3. Selenyum kalibrasyon eğrisi.



Şekil 4. Ağız yolla 1 ve 2 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi.

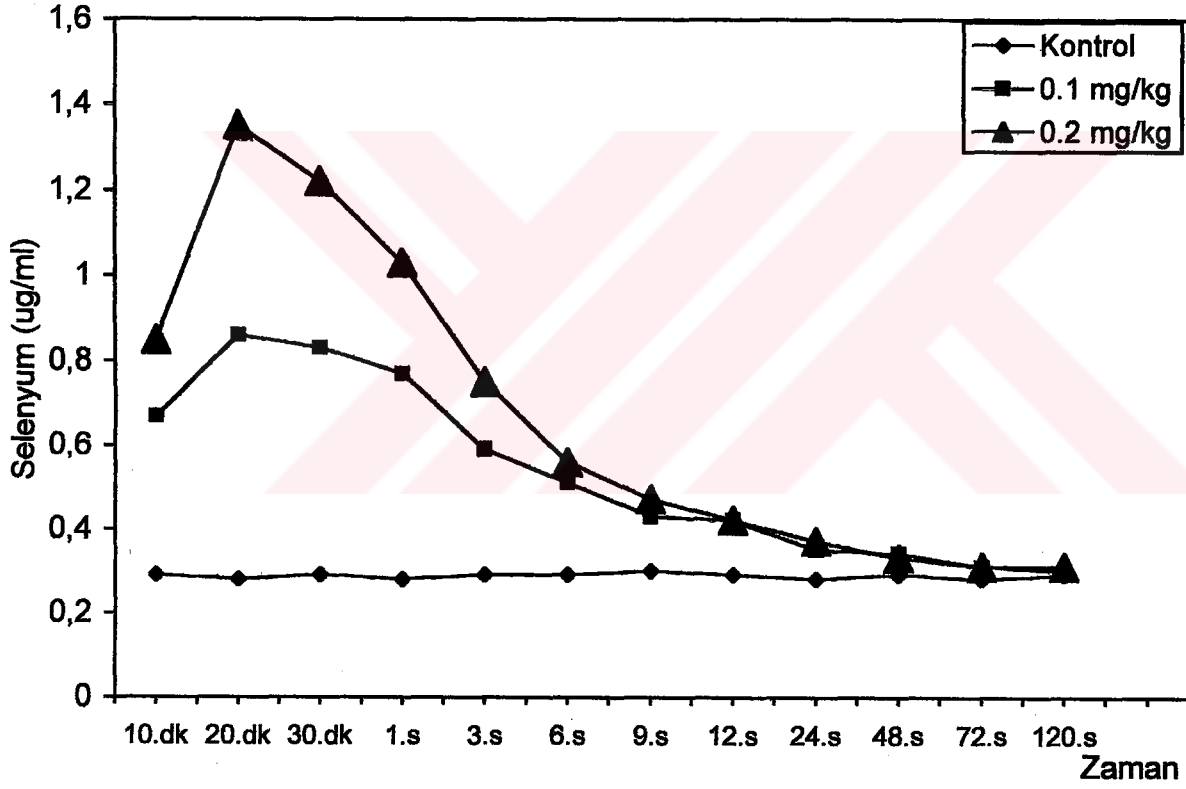


Şekil 5. Ağız yoluyla 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.

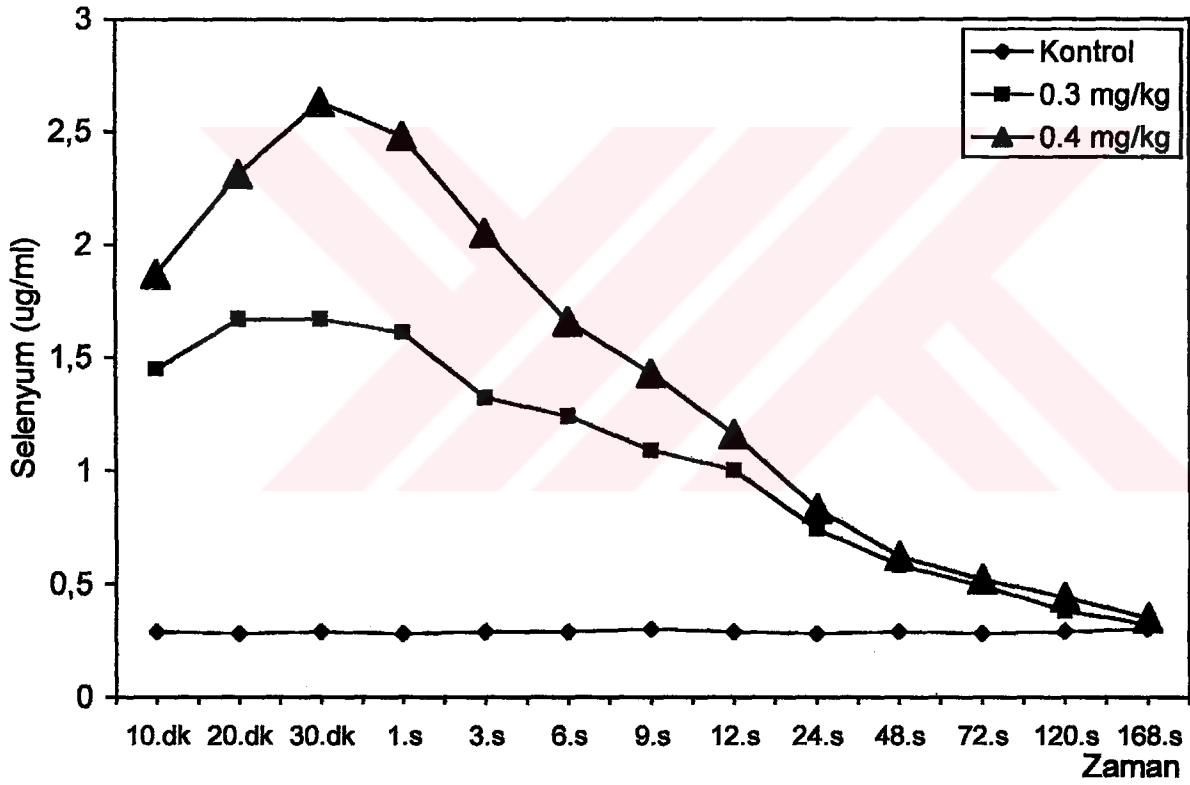




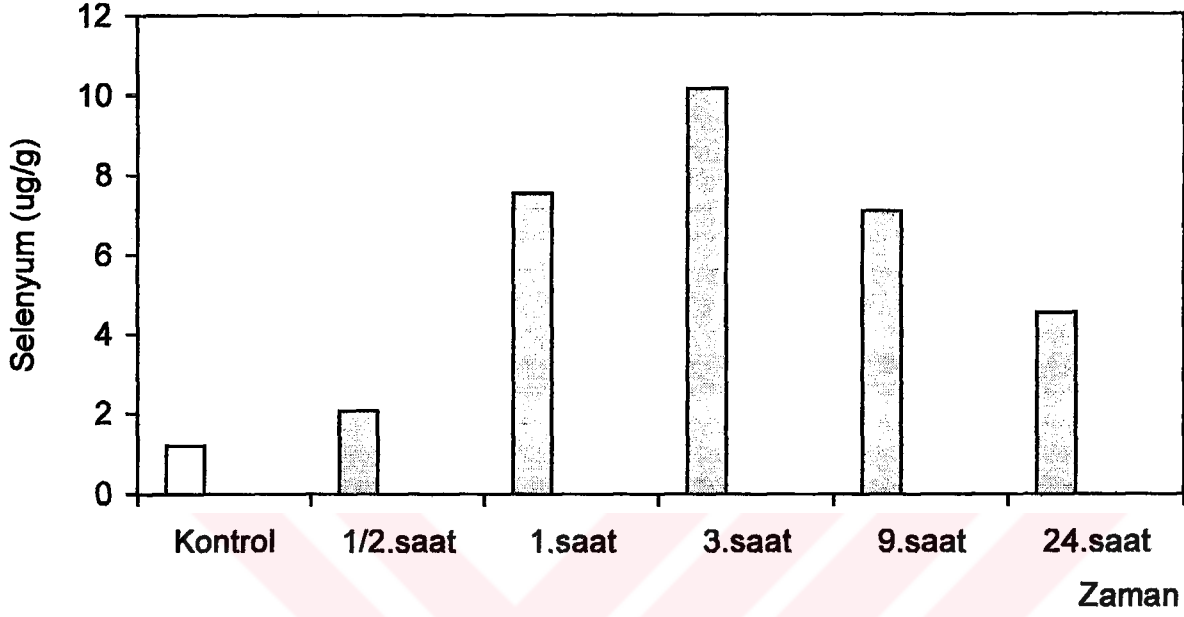
Şekil 6. Kas içi yolla 0.1 ve 0.2 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



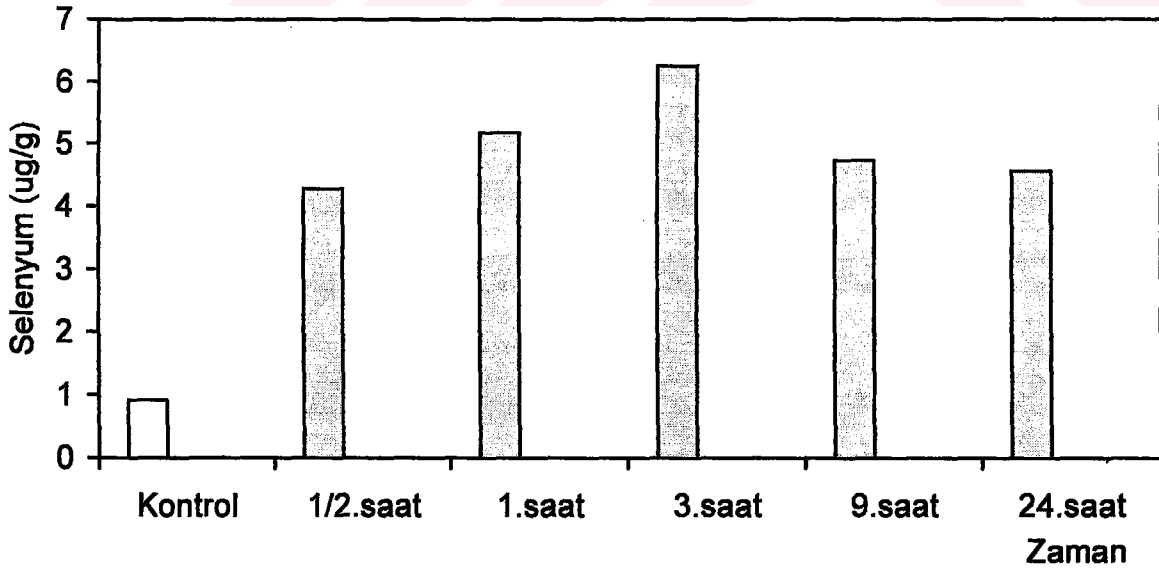
Şekil 7. Kas içi yolla 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



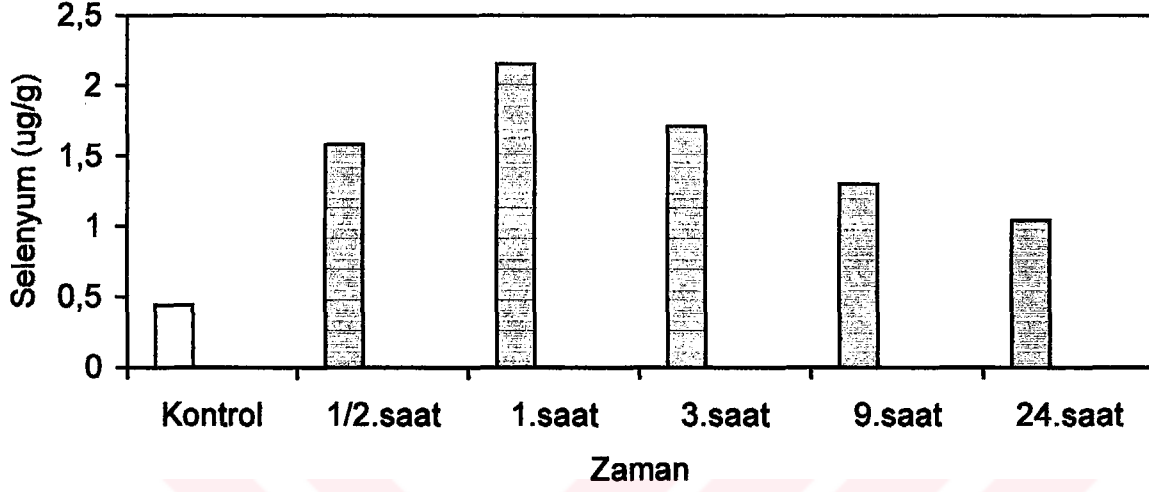
Şekil 8. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan karaciğerde selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



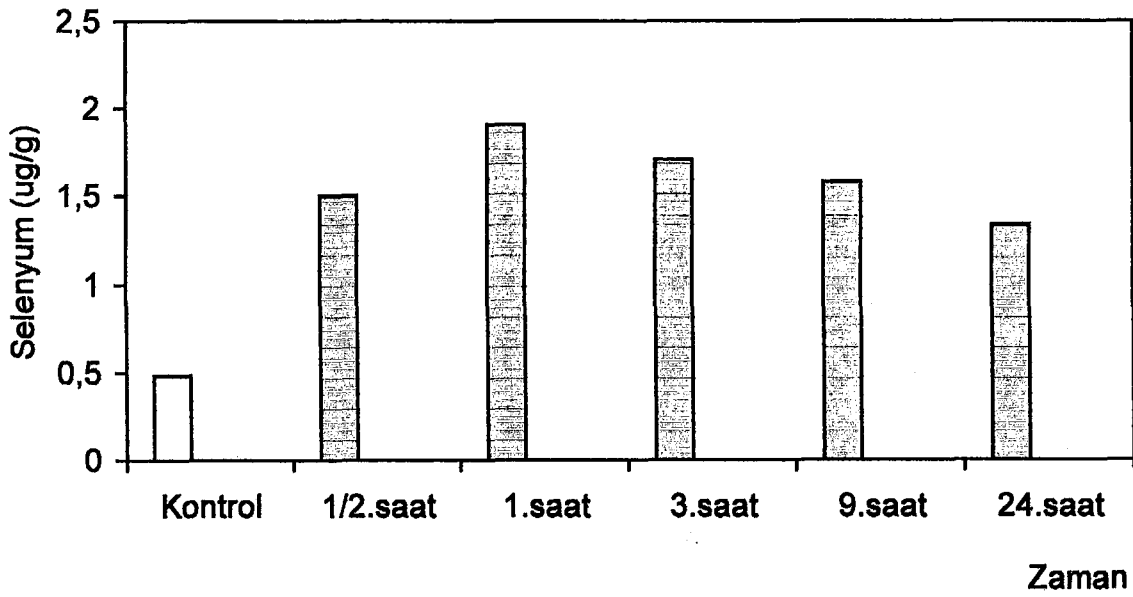
Şekil 9.0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan böbrek selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



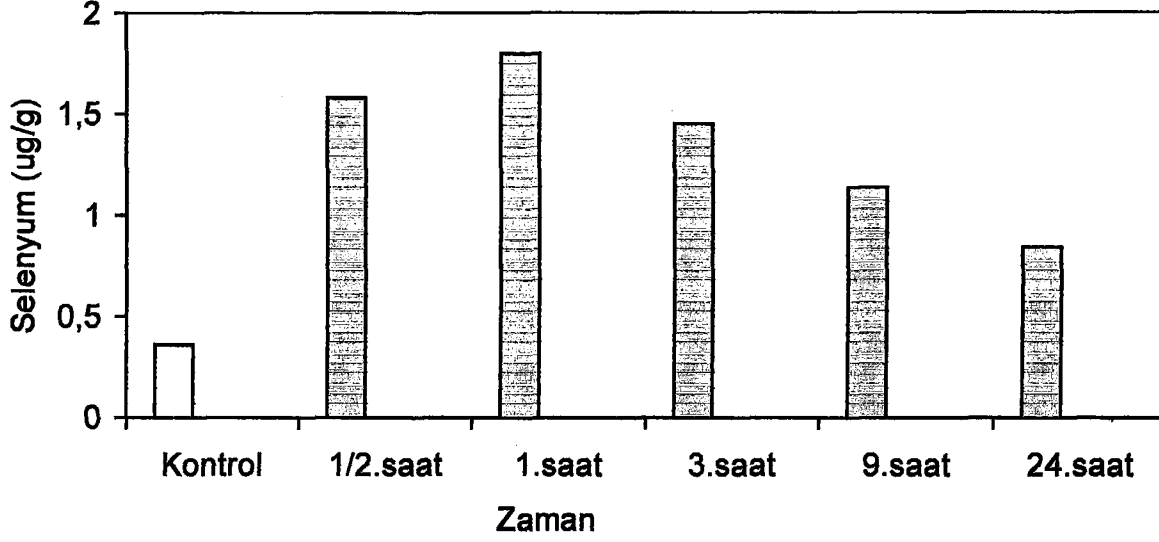
Şekil 10. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan dalak selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



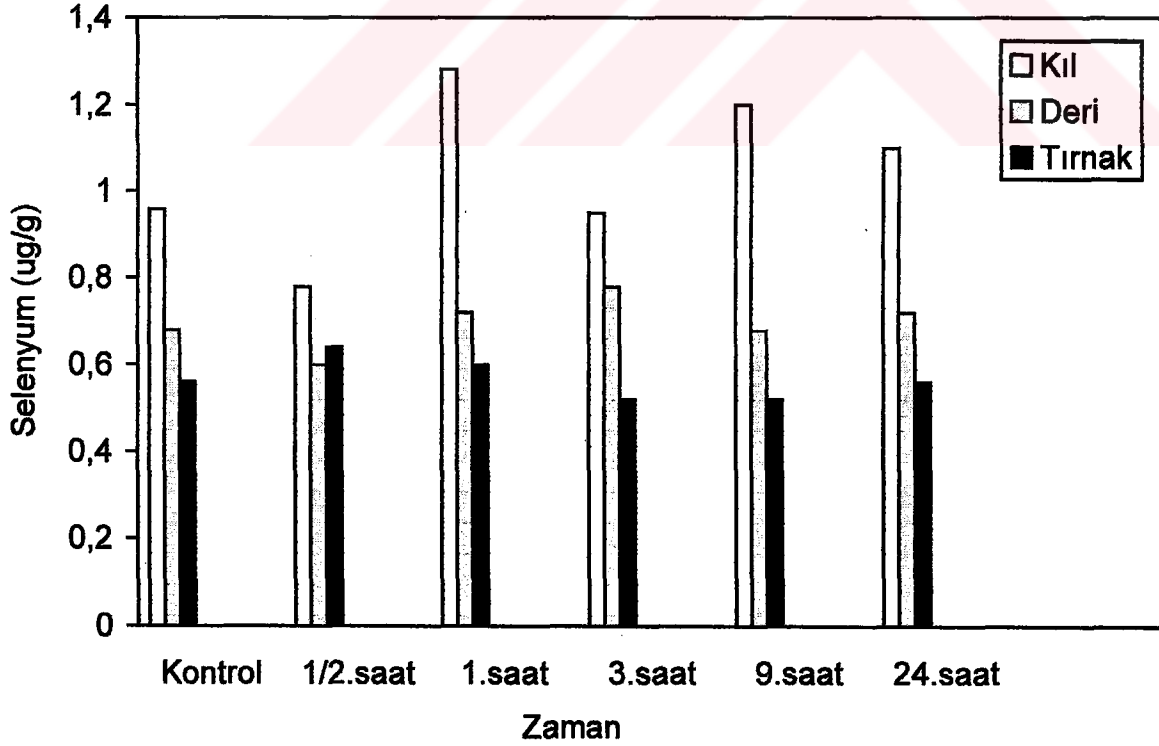
Şekil 11. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan kalp selenyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi.



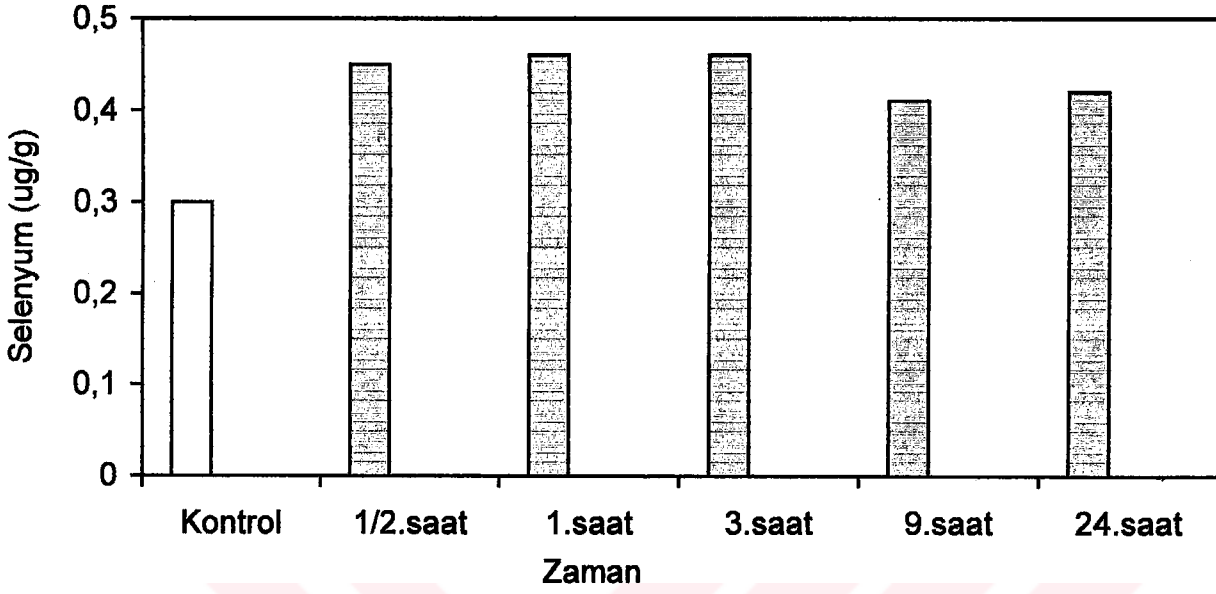
Şekil 12. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan akciğer selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



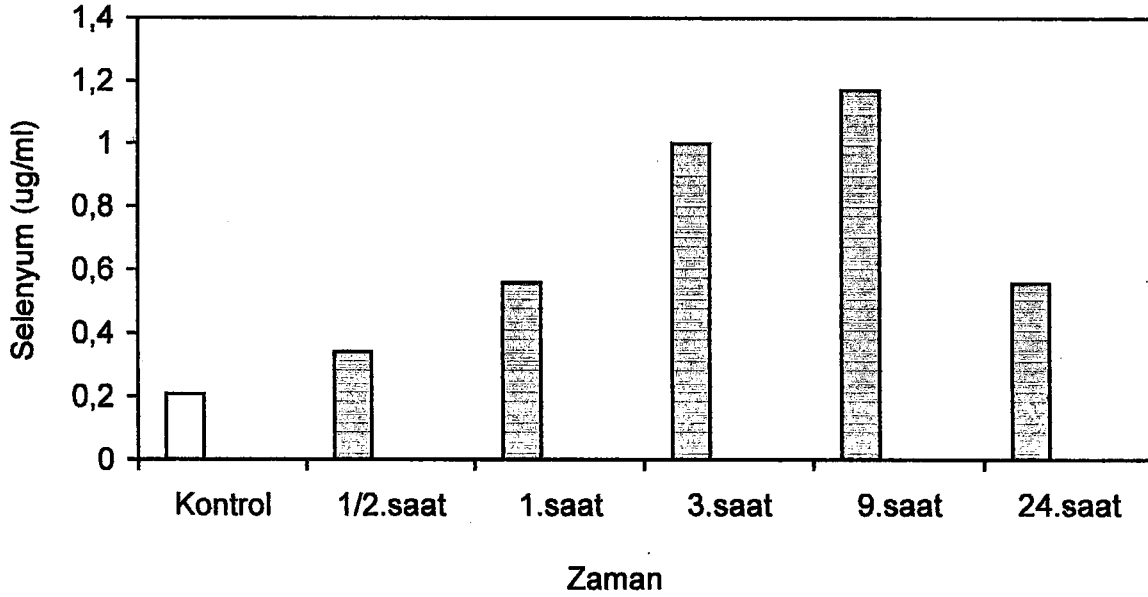
Şekil 13. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi uygulamasından sonra alınana kıl, deri ve tırnak selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



Şekil 14. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan kas selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



Şekil 15. 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan safra sıvısı selenyum düzeylerinin zamana göre değişimi.



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Tarafımızdan yapılan literatür taramasında ülkemizde koyunlarda selenyum zehirlenmesine ilişkin deneysel bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Selenifer bitkilerin hayvan gıdası olarak kullanılmasına bağlı olarak selenyum zehirlenmeleri oluşmaktadır. Selenyum, doğada maden yataklarının bulunduğu bölgelerde organik ve inorganik bileşikler halinde bol miktarda bulunan bir elementtir. Bitkiler, bu elementi topraktan alarak yapılarında biriktirme özelliğine sahiptirler. Canlılar tarafından selenyumlu bileşik ve bitkilerin alınmasına bağlı olarak zehirlenmeler oluşmaktadır. Ayrıca, selenyumun endüstri, tarım, tıp ve veteriner hekimlik alanlarında kullanılmasına bağlı olarak çevre kirliliği oluşması bu konunun önemini daha da artırmaktadır.

Canlıların biyolojik sıvı ve dokularındaki selenyumun belirlenmesi ile ilgili olarak değişik metotlar kullanılmıştır. Genel olarak kullanılan metotlar içerisinde en çok tercih edilenlerden birisi de spektrofotometrik yöntemdir. Bu yöntem, +4 değerlikli selenyumun 3,3-diaminobenzidin ile asit ortamda reaksiyona girerek sarı renkli piarselenol bileşiğini oluşturması esasına dayanır. Tablo (1, 2, 3) ve şekiller (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) incelendiğinde kan ve dokulardaki selenyum düzeylerinin 0.1 ppm gibi çok küçük düzeylerde tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen değerler incelendiğinde araştırmacıların

kullandıkları metodun (41, 46, 63) ne kadar hassas ve pratik olduğu, diğer metotlara nazaran daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir.

Canlılar tarafından selenyumlu bileşikler ağız yolu ile alındığında selenyumun hızla dolaşıma geçtiği ve bazı esansiyel proteinlerdeki kükürtle yer değiştirerek dokusal solunumla ilgili enzimleri inhibe ettiği belirtilmiştir. Ayrıca, selenyumun muhtemelen dokularda bulunan glutasyon (GSH) düzeyini azaltarak bazı sülfidrilli enzimlerin etkinliğini engellediği bildirilmektedir(30). Tablo ve şekiller incelendiğinde ağız yolu ile koyunlara 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde kan selenyum düzeylerinin 1.saatten itibaren hızla yükseldiği ve 18.saatte doruk noktaya ulaştığı belirlenmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde kas içi yolla koyunlara 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde kan selenyum düzeylerinin 10.dk'dan itibaren hızla yükselmeye başladığı, 0.1 ve 0.2 mg/kg'lık dozlarda 20.dk'da sırasıyla,  $0.86 \pm 0.095$  ve  $1.35 \pm 0.77$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı, 0.4 ve 0.6 mg/kg'lık dozlarda ise 30.dk'da  $1.67 \pm 0.035$  ve  $2.63 \pm 0.138$   $\mu\text{g/ml}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı görülmektedir. Ağız yolu ile 3 ve 4 mg/kg, kas içi yolla 0.4 ve 0.6 mg/kg'lık dozlarda hayvanlarda belirgin bir zehirlenmenin olduğu ve özellikle solunum ve kalp yetmezliğinin meydana geldiği görüldü.



Bazı araştışıcılar(4, 14, 21, 57) tarafından yapılan çalışmalarda değişik yollardan alınan selenyumun yüksek yoğunluklarda karaciğer, böbrek ve dalak; düşük yoğunluklarda ise beyin, kas ve eritrositlerde biriktiği belirtilmiştir. Tablo 3 ve Şekil 8, 9, 10, 11, 12 incelendiğinde selenyumun karaciğer ve böbrekte 3. saatte sırasıyla 10.15 ve 6.26  $\mu\text{g/g}$  değerleriyle, dalak, kalp ve akciğerde 1.saatte sırasıyla, 2.15, 1.91 ve 1.80  $\mu\text{g/g}$  değerleriyle doruk noktaya ulaştığı görülmektedir. Böylece bu çalışmadan elde ettiğimiz değerler yukarıdaki araştışıcıların görüşlerini desteklemektedir.

Bazı araştışıcılar (2, 4) yaptıkları çalışmalarda alınma süresine bağlı olarak selenyumun önce kan ile karaciğer, böbrek ve dalak gibi dokularda, daha sonra kıl ve tırnaklarda yüksek yoğunluklarda biriktiğini belirtmişlerdir. Tablo 3 ve Şekil 13 incelendiğinde selenyum uygulanan koyunlarda 24 saatlik periyotlarda kıl, deri ve tırnak gibi dokularda selenyum düzeylerinde bir artışın görülmediği ve kontrol düzeyleriyle aynı olduğu görülmektedir. Buna karşın kan ve karaciğer, böbrek, dalak, kalp ve akciğer gibi dokularda biriktiği görülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde diğer araştışıcıların görüşleri ile benzerlik göstermektedir.

Bazı araştışıcılar (16, 25) selenyumun metabolizması ile ilgili yaptıkları çalışmalarda alınan selenit'in GSH ve NADPH'in etkisiyle

hidrojen selenid'e, bu madde de selenid metiltransferaz'ın etkisiyle metilselenol'a, metilselenol da metilselenol metiltransferazın etkisiyle DMSe'ye, DMSe de DMSe metiltransferazın etkisiyle TMSe'ye dönüştüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca, aynı konuyla ilgili yapılan başka çalışmalarda (8, 62, 73) selenyumdan oluşan DMSe'nin sarımsak kokulu olup solunumla, TMSe'nin ise idrar yoluyla elimine edildiği ve vücutta vitamin B<sub>12</sub>'nin yetersiz olduğu durumlarda DMSe ve TMSe üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Tablo 1, 2 ve şekil 5, 7 incelendiğinde ağız yolu ile 3 ve 4 mg/kg, kas içi yolla 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde hayvanlarda zehirlenmelerin belirgin bir şekilde oluşması ve bu hayvanların solunum havalarında sarımsak kokusunun algılandığı tespit edilmiştir. Anılan yüksek dozlarda selenyum zehirlenme semptomlarının belirgin bir şekilde görülmesinin diğer bir nedeni yukarıdaki araştırmacılar tarafından açıklandığı gibi selenyumun metabolizması ile ilgili enzim ve maddelerin yetersiz oluşundan dolayı DMSe ve TMSe oluşumunun azalması ve buna bağlı olarak da selenyumun vücut dışına eliminasyonunun azalmasıdır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermektedir.

Bazı araştırmacılar (2, 10) selenyum zehirlenmesi ile ilgili yaptıkları çalışmalarda canlılar tarafından selenyumun sindirim ve solunum yolu ile

alınmasına bağı olarak akut, subakut ve kronik zehirlenmelerin oluştuğunu ve bu zehirlenmelerde görülen semptomların alınan selenyumun dozuna, yapısına ve alınma yoluna bağı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, bu konu ile ilgili yapılan başka çalışmalarda (15) da seleniyöz asidin barsaklardan %87, akciğerlerden %97 oranında, buna karşın elementel selenyumun ise akciğerlerden %57, bağırsaklardan %50 oranında emildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan sodyum selenitin ağız ve kas içi yolla hızlı bir şekilde emildiği, verilen selenyumun dozuna, yapısına ve alış yoluna bağı olarak kan, karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra gibi dokularda değışik miktarlarda biriktiği görülmektedir (Tablo 3 ve Şekil 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Bazı araştırmacılar (2, 4, 14, 21, 57) yaptıkları çalışmalarda selenyumlu bileşiklerin alınmasından sonra selenyumun ilk etapta kanda, daha sonra karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlarda biriktiğini belirtmişlerdir. Tablo ve şekiller incelendiğinde 0.6 mg/kg dozda kas içi yolla selenyum verildiğinde kan selenyum düzeylerinin 10.dk'dan itibaren hızla artmaya başladığı ve 30.dk'da  $2.63 \pm 0.138$   $\mu\text{g/ml}$  değıeriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 168.saatte  $0.35 \pm 0.013$   $\mu\text{g/ml}$  değıeriyle kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlenmiştir. Buna karşın tablo 3 incelendiğinde karaciğer, böbrek,

dalak, kalp, akciğer, kas ve safra gibi dokulardaki selenyum düzeylerinin 30.dk'dan itibaren artmaya başladığı ve dalak, kalp, akciğerde 1.saatte; karaciğer, böbrek ve kasta 3.saatte; safrada ise 9.saatte doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 24.saatte karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kas ve safrada kontrol düzeyinden oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların görüşleri ile paralellik göstermektedir.

Bazı araştırmacılar (58, 66) yaptıkları çalışmalarda alınan selenyumun dozuna bağlı olarak en çok etkilenen dokuların kalp, karaciğer ve böbrek gibi organlar olduğunu ve selenyumun bu organlarda patolojik bozukluklara sebep olduğunu belirtmişlerdir. İlgili tablo ve şekiller incelendiğinde ağız veya kas içi yolla yüksek dozlarda (ağızdan 3 ve 4 mg/kg, kas içi 0.4 ve 0.6 mg/kg) selenyum verildiğinde hayvanlarda hızlı nabız, solunum güçlüğü, siyanoz, diş gıcırdatması, sendeleyerek yürüyüş gibi belirtilerin görülmesi yukarıdaki organların etkilendiğini ortaya koymaktadır (Tablo 1, 2 ve Şekil 5, 7).

Selenyumun LD<sub>50</sub>'sinin tespiti ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde selenyuma ait LD<sub>50</sub> değerlerinin koyunlarda 0.455 mg/kg, bir diğerinde ise 0.7 mg/kg olduğu belirtilmiştir (4, 58). Buna karşılık, yapılan bu çalışmada koyunlara 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde sadece 0.6 mg/kg dozunda 1 hayvanın öldüğü, 0.4 mg/kg'da

ise ölüm olaylarının meydana gelmediği görüldü. Bu durum bireysel farklılık ile toprak ve bitkilerdeki selenyum miktarının bölgelere göre değişik düzeylerde olmasıyla açıklanabilir.

Yapılan bazı araştırmalarda (43, 55, 65) kas içi yolla 0.2 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum ile zehirlenen canlılarda serum AST, ALT, LDH, CPK ve ALP gibi enzim düzeylerinin 1.saatten itibaren artmaya başladığı ve AST düzeyinin 48.saatte dozlara göre sırasıyla, 428 ve 370 ü/L, değerleriyle, ALT düzeylerinin 24.saatte sırasıyla, 123 ve 118 ü/L değerleriyle, LDH düzeylerinin 12.saatte sırasıyla, 808 ve 874 ü/L değerleriyle, CPK düzeylerinin 120.saatte sırasıyla, 227 ve 241 ü/L değerleriyle, ALP düzeylerinin ise 12.saatte sırasıyla, 533 ve 537 ü/L değerleriyle doruk noktaya ulaştığı belirtilmiştir. Yukarıdaki enzimlerin artmasının karaciğer ve böbrek gibi organların hasarına bağlı olduğu bildirilmiştir. İlgili tablo ve şekiller incelendiğinde selenyumun en çok karaciğer, böbrek ve dalakta biriktiği belirlenmiştir (Tablo 3 ve Şekil 8, 9, 10). Tablo 3 ve Şekil 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15 incelendiğinde 0.6 mg/kg dozunda selenyum uygulanan koyunlarda karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kas ve safra selenyum düzeylerinin 30.dk'dan itibaren hızla yükseldiği ve farklı zamanlarda bu dokularda doruk noktaya ulaştığı görülmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklediği görülmektedir.

Bazı araştışıcılar (6, 19, 45, 56) yaptıkları çalışmalarda selenyumun vücutta GSHPx, iyodotironin deiyodinazlar, selenoprotein P, selenoprotein W, tiyoredoksin redüktaz ve spermanın yapısında bulunduğunu ve bazı fizyolojik olaylar için gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda selenyumun azlığı ve fazlalığının önemli riskler oluşturduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra selenyum zehirlenmelerinde serum sodyum, magnezyum, kalsiyum, çinko ve bakır düzeylerinin azaldığı, potasyum düzeylerinin ise arttığı bildirilmiştir. Aynı araştışıcılar selenyumun tedavi dozlarında verildiğinde yukarıda anılan (GSHPx, DI ve Selenoprotein P vs) enzimlerin aktivitelerini arttırdığını ve yüksek dozlarda ise aktivitelerini azalttığını belirtmişlerdir. İlgili tablo ve şekiller incelendiğinde gerek ağız (3 ve 4 mg/kg) gerekse kas içi (0.4 ve 0.6 mg/kg) yolla verilen selenyumun belirgin bir şekilde selenyum zehirlenmesi semptomları oluşturması yukarıdaki araştışıcıların görüşlerini doğrulamaktadır.

Bu alışma bulgularının işığı altında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

1. Koyunlara 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında ağız yoluyla selenyum (sodyum selenit) verildiğinde kan selenyum düzeyleri 1.saatten itibaren hızla arttığı görülmüştür.

2. Ağız yolu ile verilen tüm dozlarda selenyumun 18.saatte doruk noktaya ulaştığı belirlenmiştir.
3. Ağız yolu ile 1 ve 2 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde 360., 3 ve 4 mg/kg dozlarında ise 600.saatte kontrol düzeylerine indiği tespit edilmiştir.
4. Koyunlara 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında kas içi yolla selenyum (sodyum selenit) verildiğinde kan selenyum düzeyleri 10.dk'dan itibaren hızla arttığı görülmüştür.
5. Kas içi yolla 0.1 ve 0.2 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde 20., 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında ise 30.dk'da doruk noktaya ulaştığı belirlenmiştir.
6. Kas içi yolla 0.1 ve 0.2 mg/kg dozlarında selenyum verildiğinde 120., 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında ise 168. saatte kontrol düzeylerine indiği görülmüştür.

Ağız ve kas içi yolla koyunlarda deneysel olarak oluşturulmuş selenyum zehirlenmelerinde selenyumun veriliş yoluna, dozuna ve zamana göre kan ile karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra gibi dokularda farklı düzeylerde biriktiği ve dokularda biriken selenyumun vücuttan atılımının uzun sürdüğü belirlenmiştir.



## ÖZET

Bu çalışma, deneysel olarak selenyum zehirlenmesi oluşturulan koyunların kan ve dokularındaki (karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra) selenyum düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Araştırmada 50-55 kg ağırlığında 25 adet Morkaraman koyun kullanıldı. Koyunlara ağız yolu ile 1, 2, 3 ve 4 mg/kg, kas içi yolla 0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum (sodyum selenit) verildi. Ağız yolu ile selenyum uygulamasından sonra 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 360, 480 ve 600.saatlerde; kas içi yolla selenyum verilmesinden sonra ise 1/6, 1/3, 1/2, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120, 168 ve 240.saatlerde kan örnekleri v.jugularis'ten alındı. Doku örnekleri ise 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla uygulamasından sonra 1/2, 1, 3, 9 ve 24.saatlerde hayvanların boğazları kesilmek suretiyle alındı. Kan ve dokulardaki selenyum düzeyleri selenyumun asit ortamda 3,3-diaminobenzidin ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan sarı renkli piazselenol bileşiğinin 420 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmesi esasına dayanır.

Selenyum uygulanan hayvanlarda kan selenyum düzeylerinin doza bağlı olarak arttığı görüldü. Selenyumun ağız yolu ile verilmesinden sonra kan selenyum düzeyleri tüm dozlarda 1.saatten itibaren artarak 18.saatte en yüksek seviyeye ulaştı. Daha sonra selenyum düzeyleri tedrici bir şekilde azalarak 1 ve 2 mg/kg'lik dozlarda 360.; 3 ve 4 mg/kg'lik dozlarda ise 600.saatlerde kontrol gruplarına yakın düzeylere indiği belirlendi. Selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra kan selenyum düzeyleri tüm dozlarda (0.1, 0.2, 0.4 ve 0.6) 10.dk'dan itibaren artarak 0.1 ve 0.2 mg/kg dozlarında 20.dk'da; 0.4 ve 0.6 mg/kg



dozlarında ise 30.dk'da doruk noktaya ulaştığı tespit edildi. Daha sonra selenyum düzeyleri tedrici bir şekilde azalarak 0.1 ve 0.2 mg/kg'lık dozlarda 120; 0.4 ve 0.6 mg/kg'lık dozlarda ise 168.saatlerde kontrol gruplarına yakın seviyelere indiği belirlendi.

Selenyumun 0.6 mg/kg dozunda kas içi yolla verilmesinden sonra alınan karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kas ve safra örneklerindeki selenyum düzeyleri 30.dk'dan itibaren artmaya başlayarak, dalak, kalp ve akciğerde 1.saatte; karaciğer, böbrek ve kasta 3.saatte; safrada ise 9.saatte doruk noktaya ulaştığı görüldü. Daha sonra selenyum düzeyleri tedrici bir şekilde azalarak 24.saatte kontrol gruplarından yüksek seviyelerde olduğu tespit edildi. Kıl, deri ve tırnak gibi dokulardaki selenyum düzeylerinde ise 24 saatlik süre içinde hiçbir değişikliğin oluşmadığı belirlendi.

## SUMMARY

This study was carried out to determine the changes in the selenium levels in blood and tissues (liver, kidney, spleen, heart, lung, hair, skin, toenail, muscle and bile) in sheep experimentally poisoned with selenium.

In the study, 25 Morkaraman sheep at the weight of 50-55 kg were used. Selenium was given orally at the doses of 1, 2, 3 and 4 mg/kg and intramuscularly at the doses of 0.1, 0.2, 0.4 and 0.6 mg/kg. Blood samples were taken from v.jugularis following the oral and intramuscularly application of selenium at 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 360, 480, 600<sup>th</sup> hours; and at 1/6, 1/3, 1/2, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 240<sup>th</sup> hours, respectively. Selenium was intramuscularly given at the dose of 0.6mg/kg and then tissue samples were obtained at 1/2, 1, 3, 9 and 24<sup>th</sup> hours by decapitation of sheep. Selenium levels of blood and tissues were spectrophotometrically determined at 420 nm by measuring piaszelenol which occurs as a result of a reaction between selenium and 3,3-diaminobenzidine in the acid medium.

The selenium levels of blood were observed to increase depending on the doses in selenium administrated animals. The blood selenium levels started to increase at 1<sup>st</sup> hour and observed to reach to the maximum levels at 18<sup>th</sup> hours in all doses of selenium given orally. Then, the selenium levels were determined to gradually decrease to the near levels of control groups at 360<sup>th</sup> hours at doses 1 and 2 mg/kg, and 600<sup>th</sup> hours at doses 3 and 4 mg/kg. The selenium levels of blood samples started to increase in all doses (0.1, 0.2, 0.4 and 0.6mg/kg) at 10<sup>th</sup> min following the administration of selenium intramuscularly and reached to

the maximum levels at 20<sup>th</sup> min at the doses of 0.1 and 0.2mg/kg; and 30<sup>th</sup> min at doses of 0.4 and 0.6mg/kg. Then the blood selenium levels gradually decreased to the near levels of control groups at 120<sup>th</sup> hours at doses 0.1 and 0.2 mg/kg, 168<sup>th</sup> hours at doses 0.4 and 0.6 mg/kg.

Selenium levels in liver, kidney, spleen, heart, lung, muscle and bile started to increase at 30<sup>th</sup> min and were observed to reach the maximum levels at 1<sup>st</sup> hours in spleen, heart and lung; at 3<sup>rd</sup> hours in liver, kidney and muscle; at 9<sup>th</sup> hours in bile, following the application of selenium intramuscularly at the doses of 0.6mg/kg. Then, the selenium levels determined to gradually decrease and they were at the higher levels than control groups at 24<sup>th</sup> hours. No changes were observed in the selenium levels in hair, skin and toenail within the 24 hours.

**KAYNAKLAR**

1. Baker, D.H. and Czarnecki-Maulden, G.L. (1987). Pharmacologic Role of Cysteine in Ameliorating or Exacerbating Mineral Toxicities. *J.Nutr.*, 117, 1003-1010.
2. Baker, D.C., James, L.F., Hartley, W.J., Panter, K.E., Maynard, H.F. and Pfister, J. (1989). Toxicosis in Pigs Fed Selenium-Accumulating Astragalus Plant Species or Sodium Selenate. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 1396-1399.
3. Behne, D., Gessner, H. and Kyriakopoulos, A. (1996). Information on the Selenium Status of Several Body Compartments of Rats from the Selenium Concentrations in Blood Fractions, Hair and Nails. *J. Trace Element Med. Biol.*, 10, 174-179.
4. Blodgett, D.J. and Bevill, R.F. (1987). Acute Selenium in Sheep. *Vet. Hum. Toxicol.*, 29 (3), 233-236.
5. Bostedt, H. and Schramel, P. (1990). The Importance of Selenium in the Prenatal and Postnatal Development of Calves and Lambs. *Biol. Trace Elem. Res.*, 24, 163-171.
6. Bratter, P. and Negretti de Bratter, V.E. (1996). Influence of High Dietary Intake on the Thyroid Hormone Level in Human Serum. *J. Trace Elements Med. Biol.*, 10, 163-166

7. Burguera, J.L., Burguera, M., Gallinani, M., Alarcon, O.M. and Burguera, J.A. (1990). Blood Serum Selenium in the Province of Merida, Venezuela, Related to Sex, Cancer Incidence and Soil Selenium Content. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 4, 73-77.
8. Chen, C.L. and Whanger, P.D. (1993). Effect of Vitamin B12 Status on Selenium Methylation and Toxicity in Rats: In Vivo and In Vitro Studies. *Toxicol. and Applied Pharm.*, 118, 65-72.
9. Cohen, R.D.H., King, B.D., Guenther, C., and Janzen, E.D. (1991). Effect of Prepartum Parenteral Supplementation of Pregnant Beef Cows with Selenium/Vitamin E on Cow and Calf Plasma Selenium and Productivity. *J. Can. Vet.* 32, 113-115.
10. Combs, G.F. and Combs Stephanie, B. (1986). *The Role of Selenium in Nutrition*. Academic Pres Inc., London.
11. Dargatz, D.A. and Ross, P.F. (1996). Blood Selenium Concentrations in Cows and Heifers on 253 Cow-Calf Operations in 18 States. *J. Anim. Sci.*, 74, 2891-2895.
12. Devic, M.M., Ferenc, D. and Tiefenbach, A. (1990). Serum Selenium Levels in Untreated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia I. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 4, 7-10.
13. Echevarria, M.G., Henry, P.R., Ammerman, C.B. and Rao, P.V. (1988). Effects of Time and Dietary Selenium Concentration as Sodium

Selenite on Tissue Selenium Uptake by Sheep. *J. Anim. Sci.* 66, 2299-2305.

14. Ekholm, P., Varo, P., Aspila, P., Koivistoinen, P. and Qvist, L.S. (1991). Transport of Feed Selenium to Different Tissues of Bulls. *British J. Nutrition*, 66, 49-55.

15. Ellenhorn, M.J. and Barceloux, D.G. (1988). Selenium. In: *Medical Toxicology* 4th ed. London. Elsevier, 1059-1060.

16. Foster, S.J., Kraus, R.J. and Ganther, H.E. (1986). Formation of Dimethylselenid and Trimethylselenoium from Selenobetain in the Rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 247 (1), 12-19.

17. Gerloff, B.J. (1992). Effect of Selenium Supplementation on Dairy Cattle. *J. Anim. Sci.*, 70, 3934-3940.

18. Goehring, T.B., Palmer, I.S., Olson, O.E., Libal, G.W. and Wahlstrom, R.C. (1984). Effects of Seleniferous Grains and Inorganic Selenium on Tissue and Blood Composition and Growth Performance of Rats and Swine. *J. Anim. Sci.* 59 (3), 725-732.

19. Guidi, G.C., Bellisola, G., Bonadonna, G., Manzato, F., Ruzzenente, O., Schiavon, R., Galassini, S., Liu, Q.X., Shao, H.R., Moschini, G. and Perona, G. (1990). Selenium Supplementation Increases Renal Glomerular Filtration Rate. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 4 (3), 157-161.

- 20.Hatch, R.C., Clarck, J.D., Jain, A.V. and Mahaffey, E.A. ( 1979). Treatment of Induced Acute Selenosis in Rats and Wealing Pigs. Am. J. Res., 40 (12), 1808-1811.
- 21.Henry, P.R., Echevaria, M.G., Ammerman, C.B. and Rao, P.V.(1988). Estimation of the Relative Biological Availability of Inorganic Selenium Sources for Ruminants Using Tissue Uptake Selenium. J. Anim. Sci., 66, 2306-2312.
- 22.Hill, C.H. (1974). Reversal of Selenium Toxicity in Chicks by Mercury, Copper and Cadmium. J. Nutr., 104, 593-598.
- 23.Hill, C.H. (1975). Interrelationships of Selenium with Other Trace Elements. Federation Proceedings, 34(11), 2096-2100.
- 24.Hill, J., Allison, F. and Halpin C. (1985). An Episode of Acute Toxicity in a Commercial Piggery. J. Aust Vet., 62 (6), 207-209.
- 25.Hoffman, J.L. and McConnell, K. (1987). Periodate-Oxidized Inhibits the Formation of Dimethylselenide and Trimethylselenonium Ion in Mice Treated with Selenite. Archives of Biochemistry and Biophysics, 254(2), 534-540.
- 26.Hogan, J.S., Smith, K.L., Weiss, W.P., Todhunter, D.A. and Schockey, W.L. (1990). Nutrition, Feeding and Calves. Relationships among Vitamin E, Selenium and Bovine Blood Neutrophils. J. Dairy Sci. 73, 2372-2378.

27. Janghorbani, M., Rockway, S., Mooers, C.S., Roberts, E.M., Ting, B.T.G. and Sitrin, M.D. (1990). Effect of Chronic Selenite Supplementation on Selenium Excretion and Organ Accumulation in Rats. *J. Nutr.*, 120, 274-279.
28. Johanson, E. and Westermarck, T. (1993). Studies of Selenium Supplementation with Inorganic and Combined Inorganic-Organic Se in Humans. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 113-114.
29. Kalouskova, J., Pevlik, L. and Styblo, M. (1983). Effect of Previous Selenium Administration on Selenite Metabolism in Male and Female Rats. *Trace Elem. Anal. Chem. In Medicine and Biology*, 2, 243-256.
30. Kaya, S ve Akar, F. (1998). *Metaller.*, s.141-144. Ed. Kaya, S., Pirinçci, İ. ve Bilgili, A. In :” Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji”. 1.nci Baskı., Medisan Yayınevi., Ankara.
31. Khan, R.H., Shamsa, F., Johnston, P.V., Picciano, M.F. and Segre, M. (1993). Effect of Time on Neonatal Immune Response to Dietary Selenium and Fat. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 87-93.
32. Korpela, H. (1993). Selenium in Cardiovascular Diseases. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 115.
33. Krieger, R.I., Tomson, K. and Warner, D.W. (1986). Unstable Injectable Selenium Treatments that may be Toxic to Cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 28 (6), 541-542.



- 34.Kumpulainen, J.T. (1993). Selenium in Foods and Diets of Selected Countries. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 107-108.
- 35.Larsen, H.J., Moksnes, K. and Overnes, G. (1988). Influence of Selenium on Antibody in Sheep. *Res. Vet. Sci.*, 45, 4-10.
- 36.Lean, I.J., Troutt, H.F., Boermans, H., Moller, G., Webster, G. and Tracy, M. (1990). An Investigation of Bulk Tank Milk Selenium Levels in the San Joaquin Valley of California. *Cornell Vet.* 80 (1), 41-51.
- 37.Levander, O.A. and Baumann, C.A.(1966). Selenium Metabolism. Effect of Arsenic on the Excretion of Selenium in the Bile. *Toxicol. and Applied Pharm.*, 9, 106-115.
- 38.Levander, O.A. and Morris, V.C. (1970). Interactions of Methionine, Vitamin E and Antioxidants in Selenium Toxicity in the Rat. *J. Nutrition*, 100, 1111-1118.
- 39.Longnecker, M.P., Taylor, P.R., Levander, O.A., Howe, S.M., Veillon, C., McAdam, P.A., Patterson, K.Y., Holden, J.M., Stampfer, M.J., Morris, J.S. and Willett, W.C. (1991). Selenium in Diet, Blood and Toenails in Relation to Human Health in a Seleniferous Area. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 1288-1294.
- 40.Lowry, K.R. and Baker, D.H. (1989). Amelioration of Selenium Toxicity by Arsenicals and Cysteine. *J. Anim. Sci.*, 67, 959-965.

41. Marczenko, Z. (1976). Spectrophotometric determination of elements. Ellis Horwood Limited Warsaw, Poland., USA., 475-479.
42. Mohammed, H.O., White, M.E., Guard, C.L., Smith, M.C., Mechor, G.D., Booker, C.W., Warnick, L.D., Dascanid, J.J. and Kenney, D.G. (1991). A Case-Control Study of the Association between Blood Selenium and Cystic Ovaries in Lactating Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.*, 74, 2180-2185.
43. Nebbia, C., Gremmels, J.F. and Soffiatti, M.G. (1990). Pathogenesis of Sodium Selenite and Dimethylselenide Acute Toxicosis in Swine: Tissue and Blood Biochemical Changes. *Res. Com. Chem. Path. and Pharm.*, 67 (1), 117-130.
44. Nebbia, C., Soffiatti, M.G., Zittlau, E. and Gremmels, J.F. (1991). Pathogenesis of Sodium Selenite and Dimethylselenide acute Toxicosis in Pigs: Cardiovascular Changes. *Res. Vet. Sci.*, 50, 269-272.
45. Nemec, M., Hidioglou, M., Nielsen, K. and Proulx, J. (1990). Effects of Vitamin E and Selenium Supplementation on Some Immune Parameters Following Vaccination Against Brucellosis in Cattle. *J. Anim. Sci.*, 68, 4303-4309.
46. Neve, J., Hanocq, M. and Malle, L. (1983). Study of Factors Affecting the Efficiency of the Wet Digestion Procedures for the Total and/or Differential Determination of Selenium in Biological Materials. *Anal. Chem. In Med. and Biol.*, 859-876.

47. Neve, J. and Vertongen, F. (1988). Zinc, Copper, Iron and Lead Status in Humans Following Sixty Days of Selenium Supplementation. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 2, 49-51.

48. Ort, J.F. and Latshaw, J.D. (1978). The Toxic Level of Sodium Selenite in the Diet of Laying Chickens. *J. Nutr.*, 108, 1114-1120.

49. Panter, K.E. and James L.F. (1990). Natural Plant Toxicants in Milk: A Review. *J. Anim. Sci.*, 68, 892-904.

50. Patterson, B.H., Zech, L.A., Swanson, C.A. and Levander. A. (1993). Kinetic Modeling of Selenium in Humans Using Stable Isotope Tracers. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 117-120.

51. Pentel, P., Fletcher, D. and Jentzen, J. (1985). Fatal Acute Selenium Toxicity. *J. Forensic Sci.*, 30 (2), 556-562.

52. Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A. (1999). Elazığ ve bölgesinde Yem ve Yem Hammaddeleri ile Bazı Meyve ve Sebzelerde Selenyum Düzeyleri. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12 (2), 24-27.

53. Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A. ve Çakmak, S. (1999). Deneysel Olarak Selenyum ile Zehirlenen Koyunlarda Serum Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, Magnezyum, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Belirlenmesi. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12 (2), 28-31.

54.Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A. ve Bozkurt, T.,(1999). Koçlarda Selenyum Zehirlenmesinin Sperma Üzerine Etkilerinin Araştırılması. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2), 32-36.

55.Pirinçci, İ., Ateşşahin, A., Elitok, B. ve Tanyıldızı, S.(1999). Deneysel olarak Selenyum Zehirlenmesi Oluşturulan Koyunlarda Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi. F.Ü.Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2), 42-46.

56.Read, R., Bellew, T., Yang, J.G., Hill, K.E., Palmer I.S. and Burk, R.F. (1990). Selenium and Amino Acid Composition of Selenoprotein P, the Major Selenoprotein in Rat Serum. J. Biol. Chem., 265(29), 17899-17905.

57.Sandholm, M. (1973). The Metabolism of Selenite in Cow Blood in Vitro. Acta Pharm. and Toxicol., 33, 6-16.

58.Smyth, J.B.A., Wang, J.H., Barlow, R.M., Humphreys, D.J., Robins, M. and Stodulski, J.B.J. (1990). Experimental Acute Selenium Intoxication in Lambs.;J.Comp. Path., 102: 197-209.

59.Shenberg, C., Biran, T.I., Mantel, M., Rachmiel, B., Weininger, B. and Chaitchik, S. (1989). Effect of Selenite on the Toxicity of cis-DDP in Mice: Estimation of Trace Elements. J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 3, 71-75.

60. Stacchini, A., Coni, E., Baldini, M., Beccaloni, E. and Caroli, S. (1989). Selenium Intake with Diet in Italy: A Pilot Study. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 3, 193-198.
61. Styblo, M. and Parizek, J. (1993). Renal Retention of Selenium After Administration of Trimethylselenide. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 101-103.
62. Tandon, S.K., Magos, L. and Webb, M. (1986). The Stimulation and Inhibition of the Exhalation of Volatile Selenium. *Biochem. Pharm.*, 35 (16), 2763-2766.
63. Thines, C.H. and Haley, T.J. (1972). *Clinical Toxicology*, Henry Kimpton Publishers., London.
64. Ullrey, D.E. (1992). Basis for Regulation of Selenium Supplements in Animal Diets. *J. Anim. Sci.*, 70, 3922-3927.
65. Valimaki, M., Alfthan, G., Vuoristo, M. and Ylikahri, R. (1991). Effects of Selenium Supplementation on Blood and Urine Selenium Levels and Liver Function in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *China Chemica Acta*, 196, 7-16.
66. Weissman, S.H., Cuddihy, R.G. and Medinsky, M.A. (1983). Absorption, Distribution and Retention of Inhaled Selenious Acid and Selenium Metal Aerosols in Beagle Dogs. *Toxicol. and Applied Pharm.*, 67, 331-337.

67. Whanger, P., Xia, V. and Thomson, C. (1993). Metabolism of Different Forms of Selenium in Humans. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 121.
68. White, C.L., Cadwalader, T.K., Hoekstra, W.G. and Pope, A.L. (1989). The Metabolism of Selenomethionine in Sheep Given Supplementary Copper and Molybdenum. *J. Anim. Sci.*, 67, 2400-2408.
69. White, C.L., Caldwell, T.K., Hoekstra, W.G. and Pope, A.L. (1989). Effects of Copper and Molybdenum Supplements on the Copper and Selenium Status of Pregnant Ewes and Lambs. *J. Anim. Sci.*, 67, 803-809.
70. Wuryastuti, H., Stowe, H.D., Bull, R.W. and Miller, E.R. (1993). Effects of Vitamin E and Selenium on Immune Responses of Peripheral Blood, Colostrum and Milk Leukocytes of Cows. *J. Anim. Sci.*, 71, 2464-2472.
71. Yang, G., Zhou, R., Yin, S., Gu, L., Yan, B., Liu, Y. and Li, X. (1989). Studies of Safe Maximal Daily Dietary Selenium Intake in a Seleniferous Area in China. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 3, 77-87.
72. Yoshida, M. (1993). Changes in Serum Thyroid Hormone Levels and Urinary Ketone Body Excretion Caused by a Low Selenium Diet or Silver Loading in Rats. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 25-28.

73. Zeisel, S.H., Ellis, A.L., Sun, X.F., Pomfret, E.A., Ting, B.T.G. and Janghorbani, M. (1987). Dose-Response Relations in Urinary Excretion of Trimethylselenonium in the Rat. *J. Nutr.*, 117, 1609-1614.



## ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Elazığ'da tamamladım. 1988 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesine girdim ve bu fakülteyi 1993 yılında bitirdim. Eylül 1993'te Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu doktora imtihanını kazanarak Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında doktora yapmaya başladım. Halen aynı Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.





## TEŞEKKÜR

Doktora konumu veren ve doktora çalıŐmalarım sűresince bilimsel yardımlarını esirgemeyen deęerli hocam Prof. Dr. İbrahim PİRİNÇCİ'ye, Anabilim Dalı öğretim űyelerine, araŐtırma gűrevlisi İrfan DEMİRBAŐ'a ve AraŐtırma ve Uygulama iftlięi çalıŐanlarına içtenlikle teŐekkűr ederim.

