

Molibden

Hüdaî İPEK

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA.

ÖZET

Molibden nispeten düşük toksisiteli esansiyel bir iz elementtir. Xanthine oxidase, aldehyde oxidase, sulfite oxidase molibden içeren enzimlerden olup karbon, hidrojen ve azot siklusundaki temel metabolik reaksiyonları katalize ederler. Xanthine oxidase ve aldehyde oxidase hücrelerdeki elektron transfer zincirine dahil olurlar. Sülfid oksidaz da sülfiti idrarla atılabilmesi için sülfata okside eder. Sadece molibden yetersizliğine bağlı olarak insan ve hayvanlarda hiçbir klinik semptom gözlenmezken, molibden fazlalığında (molibdenosis) sekonder bakır yetersizliği görülmektedir. Bakır yetersizliğinin en önemli belirtileri ise; anemi, ishal, kemik, üreme, sinir ve kalp damar bozuklukları, büyümede azalma, yün, tırnak ve saçlarda renk ile keratinizasyondaki bozukluklardır. Bu derlemede molibden hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: molibden, molibden toksikasyonu, bakır yetersizliği, tiyomolibdat.

Molybdenum

SUMMARY

Molybdenum is an essential element with relatively low toxicity. Enzymes containing molybdenum is xanthine oxidase, aldehyde oxidase sulfite oxidase and catalyze basic metabolic reactions in carbon, sulfur, and nitrogen cycles. Xanthine oxidase and aldehyde oxidase are involved in the electron transport chain in the cells, involving cytochrome C. Sulfite oxidase oxidises sulfite to sulfate for final excretion in the urine. While no clinical syndrome in man or in domestic farm animals is directly attributable to an uncomplicated molybdenum deficiency under natural conditions, molybdenosis is a form molybdenum toxicity that producer secondary copper deficiency. The main manifestation of copper deficiency includes anemia, diarrhea, bone disorders, reproductive failure, nerve disorders, cardiovascular disorders, depressed growth, achromatricia and ceratinisation failure in hair, fur and wool. In this review information about molybdenum is presented.

Key Words: molybdenum, molybdenosis, copper deficiency, thiomolybdate.

GİRİŞ

Canlılarda yaşamın devamı, büyüme, üreme, verim vb. özelliklerinin yapılabilmesi için karbonhidrat, protein, lipid, vitaminler yanında inorganik maddelerin özellikle de iz elementlerin rasyonda dengeli ve yeterli miktarda alınması gereklidir.

Molibden (Mo) yetersizliği ile ilgili anormal durumlar belirtilmezken fazlalığına bağlı olarak bakır (Cu) yetersizliğine neden olabileceği ve bunun sonucunda; anemi, diyare, büyümede gecikme, yem tüketimi ve yemden yararlanmada azalma, yapağı ve kıl kalitesinde azalma, kıllarda depigmentasyon, yün elastikiyetinin ve kıvrımlarının kaybolması, kemiklerde deformiteler (osteoblastik aktivitede bozulma, osteoporozis, kolay kırılma vb), kardiyovasküler bozukluklar (aorta ve büyük damarlarda ruptur, miyokard dejenerasyonu, kalp hipertrofisi vb.), keratinizasyonda bozukluklar, medulla spinaliste demiyelinizasyon ve yağ asidi metabolizmasında aksaklıklar nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açabileceği değişik bir çok araştırmacılar tarafından kaydedilmektedir (4,6,7,10,18,20,26,27).

Molibden

İnsan ve hayvanlar için esansiyel bir iz element olan Mo 1782 yılında keşfedilmesine rağmen biyolojik özellikleri 1938 yılında incelenmeye başlanmıştır. İngiltere’de belli bölgelerde samanın fazla miktarda alınmasıyla ortaya çıkan zayıflatıcı bir hastalık olarak bilinen “scouring” hastalığı ile başlamış ve bakır sülfatın yüksek olduğu dağlarda Cu ile Mo arasındaki etkileşimden dolayı bakır zehirlenmesine karşı koruduğu ve tedavi ettiği düşüncesiyle popüleritesi daha da artmıştır. Önce Cu ile Mo arasında daha sonrada Cu-Mo-S (sülfat) arasında etkileşim olduğu belirtilmiştir (19).

Mo, atomik ağırlığı 95.94, koyu gri siyah renkte yanıcı özellikte bir tozdur. Periyodik cetvelin VI B serisinde yer almakta olup 5 farklı oksidasyon durumu (2-6) vardır, ancak bunların iki tanesi (Mo IV ve Mo VI) dominanttır. Çözünabilen molibden bileşikler; amonyum molibdat, amonyum paramolibdat, kalsiyum molibdat, metalik molibdat ve molibden trioksittir. Çözünmeyen bileşikler ise; molibden dioksit ve molibden disülfittir (3). Yeryüzündeki Mo nin ortalama bulunuş oranı 1 ppm olmakla birlikte, bazı kaya türlerinde 0-3000 ppm arasında bulunabilmektedir. Bitkilerdeki Mo içeriği; büyük oranda toprağın Mo içeriği ve pH’sı ile mevsimsel farklılıklara göre değişmektedir. Mo içeriği yüksek olan topraklarda büyüyen bitkilerde kuru madde 0.5-100 ppm arasında Mo bulunabilmektedir (19).

Ruminantlarda serum molibden seviyesinin genelde 0.01-0.3 µ / dl arasında olduğu bildirilmektedir (3, 12). Mo kan seviyesi, rasyondaki Mo alınımına bağlı olarak hızlı bir şekilde değiştiği, örneğin rasyondaki miktarı 4.5 ppm olan bir koyunda Mo kan seviyesi 1-5 mikrogram/dl den 160-280 mikrogram/dl ye yükseldiği kaydedilmektedir. Mo alınımı ile diğer dokularda ve sütte de Mo seviyesinin yine hızlı bir şekilde yükselme gösterdiği belirtilmektedir. 1-5 ppm gibi normal sınırlarda almakla sütte Mo atılımı olmamaktadır (20).

Biyolojik Fonksiyonu

Mo nin biyolojik fonksiyonları genelde Cu metabolizması ile ilişkilidir (1,9,17). Bakır ile ilişkili olamayan fonksiyonlarının en önemlileri şunlardır; xanthine oksidaz, aldehid oksidaz ve sülfid oksidaz enzimlerinin yapısına (3,5), ayrıca, sitokrom C ile xanthin oksidaz reaksiyonuna ve aldehid oksidaz ile sitokrom C nin indirgenme reaksiyonuna katıldığı kaydedilmektedir. Sülfid

oksidaz da sülfatin sülfata dönüşümünü sağlamaktadır (19). Bunlardan başka; büyüme, hücre sel solunum, pürin ve demir metabolizmasına da katıldığı belirtilmektedir (27).

Emilim, Depolanma ve Atılım

Rasyonla alınan Mo çözünebilir formda ise hızlı bir şekilde emilebildiği için sodyum, amonyum ve yüksek Mo içeren bitkilerdeki bileşikler suda eriyen formda olduklarından özellikle sığırlar tarafından iyi absorbe edilebilmektedir (3). Oral yolla alınan molibden mide ve ince bağırsaklardan mekanizması açık olarak bilinmeyen bir yolla absorbe edilmekte, absorpsiyon özellikle bakır, sülfat, vitamin C, vitamin E, çinko, demir tungsten ve proteinlerce etkilenmektedir (20). Sülfatın antagonistik etkisi nedeniyle sülfatlı Mo emilimi yavaş olup, hayvanın yaşı, türü ve rasyondaki Mo miktarına göre emilim değişebilmektedir (19). Mo emili rumen ve omasumda gerçekleşmez, ancak abomasum ve ince bağırsaklarda olur. İnce bağırsakların da distal kısmında daha yüksek, orta kısmında orta düzeyde, proximal kısmında ise daha düşük olmaktadır (20).

Mo en çok kemik ve karaciğerde bulunmakla birlikte tüm vücut doku ve sıvılarında az miktarda bulunur ve vücutta depolanması da azdır. Dokulardaki Mo seviyesi rasyondaki protein, demir (Fe), çinko (Zn), kurşun (Pb), askorbik asit ve alfa tokoferol tarafından etkilenmektedir (22).

Mo hızlı bir şekilde emildiği gibi hızlı bir şekilde, özellikle de idrar ve safra aracılığı ile atılabilmektedir (3,12). Ruminantlar tarafından Mo' in atılımı hem rasyondaki hem de gastro intestinal sistemdeki dozu ile ilişkilidir (20). Genelde rasyonla alınan Mo' in % 90-95' i feçes ile, % 2-4' ü idrar ile atılmaktadır. Rasyondaki Mo içeriği yüksek olduğu zaman ise fecesle atılımı biraz azalırken (%60-80) idrar ile atılımı ise biraz artmaktadır (13,20). Ayrıca koyun ve sığırlarda sütle de atılabildiği kaydedilmektedir. Bununla birlikte atılım yolu, Mo' in vücutta alım yoluyla da ilgilidir (19). Örneğin; Mo abomasuma direkt verilirse, idrarla atılan oran % 27-50' ye çıkabildiği, İV verildiğinde ise idrarla 10-50, feçesle % 7-30 olabildiği belirtilmektedir (20).

İhtiyacı

Minumum Mo ihtiyacı büyüme, metabolik aktivite ve hayvan türüne göre değişmekte olup insanlarda Mo yetersizliğinin olabileceği belirtilirken, otlayan ruminantlarda kaydedilmemiştir (20). Mo ihtiyacı kesin olmasa da 2 ppm den daha az olduğu kaydedilmektedir (23). Cu ve S, Mo metabolizmasını değiştirdiği için Mo ihtiyacının kesin olarak belirlenmesini güçleştirmektedir. Kuzularda Mo 0.36 dan 2.36 ya yükseltildiğinde selüloz sindiriminde ve canlı ağırlık kazancında artış olduğu bildirilmekteyken, düşük Mo içeren otlaklar Cu birikimine neden olarak Cu zehirlenmesine yol açabilmektedir (20).

Toksitesisi

Mo fazlalığı (10 µg/g) genelde Cu yetersizliğine yol açtığı için Cu yetersizliği semptomlarının oluşmasına yol açmaktadır (3,6,12). Ruminantlar Mo fazlalığından etkilenirken, ruminant olmayanlar fazla etkilenmemektedirler. Ruminantların toleransı buzağılarda 6.2 ppm kadar olduğu kaydedilmektedir. Molibdenosis proteinlerin ince bağırsaklardan emilimini düşürmek suretiyle protein kullanımını da azaltmaktadır (19).

Mo rasyonda yüksek miktarlarda bulunsun bile, Cu ve S fazla ise antagonistik etkiden dolayı Mo' in fazlası ortadan kaldırılmaktadır (18).

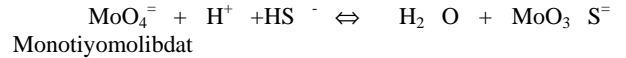
Bazı bölgelerde toprağın buna bağlı olarak bitki örtüsünün Mo içeriği fazla olduğu için bu bölgelerde beslenen hayvanlarda Cu depoları azalmakta ve Cu yetersizlik semptomlarının ortaya çıktığı kaydedilmektedir (18). Cu yetersizliğinin en belirgin semptomları; anorexia, anemi, kilo kaybı, yün ve kıllarda depigmentasyon, yapağı verimi ve kalitesinde azalma, çeşitli üreme bozuklukları, kemiklerde mukavemetin azalması, damarların elastikiyetini kaybetmesi ve bunun sonucunda damar yırtılması sonucu ani ölümlerin şekillenmesidir (3,13,18,25). Eğer hayvanın Cu deposu yeterli ise rasyonda 5-6 ppm Mo bulunsun bile molibdenozise yol açmazken, Cu deposu yetersiz ise 2 ppm ve daha az miktarı bile molibdenozise neden olabilmektedir (20).

Tiyomolibdatlar

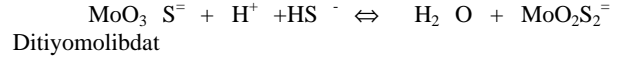
Tiyomolibdatlar, molibdenin experimental bir şelatı olup, ruminantlarda Cu, Mo ve S arasındaki etkileşimin aktif bileşikler olarak bilinmektedir (3). Bunların etkili bir şekilde Cu emilimini aksatıp, dokulardan mobilize edilmesini sağladığı (17), uzun süre enjektabl veya diyetle yüksek oranlarda verilmesinin sekonder Cu yetersizliğinin klinik belirtilerine yol açtığı kaydedilmektedir (1, 21).

Tiyomolibdat sentezi

Amonyum veya sodyum molibdat [Na_2MoO_4 veya $(NH_2)MoO_4$] suda çözülürldükten sonra H_2S gazından geçirilerek aşağıdaki reaksiyonlarda da görüldüğü gibi in vitro olarak hazırlanabilir.



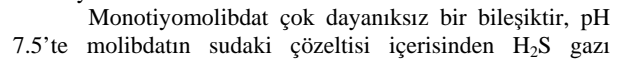
Monotiyomolibdat



Ditiyomolibdat



Tritiyomolibdat



Tetratiyomolibdat

Monotiyomolibdat çok dayanıksız bir bileşiktir, pH 7.5'te molibdatın sudaki çözeltisi içerisinde H_2S gazı geçirilmek suretiyle ditiyomolibdat 5-10 dk, tritiyomolibdat 30 dk, buna karşın tetratiyomolibdat ise birkaç saat içinde oluşmaktadır (17).

Rumende besinlerle alınan sülfatlardan oluşan H_2S gazının molibdat ile reaksiyona girerek tiyomolibdatları meydana getirdikleri belirtilmektedir. Bu bileşikler, bakırla şelatlar oluşturmak suretiyle bakırın emilmesine engel olmaktadır (15). Mono, di ve tritiyomolibdatlar incebağırsaklardan (24), tetra ve tritiyomolibdatların ise rumenden direkt olarak emilebildikleri bildirilmektedir (14). Tetratiyomolibdatın (TTM) oluşturulabilmesi için sülfid / molibden oranının çok yüksek olması gerektiği, çünkü bu oran düşük olursa mono, di ve tritiyomolibdatların teşekkül edeceği bildirilmektedir (1). TTM'nin oluşmasının, koyun ve ratlarda bakır yetersizliğinin ve semptomlarının oluşması için gerekli olduğu yine aynı araştırmacılar (1) tarafından kaydedilmektedir. Emilen tiyomolibdatlar bakırı bağlayarak biyoyarlılığını azaltmak suretiyle bakır yetersizliğine yol açmaktadırlar (15). Enjektabl olarak (intravenöz, intramuskuler, subkutan vs)

verilen tiyomolibdatlar; karaciğer bakır rezervini azaltırken, plazma bakır içeriğini artırır ve bu bakırın büyük bir çoğunluğu trikarboksilikasitte (TCA) çözünmeyen bir formdadır. Bu formdaki bakır albümine bağlı bakırın bir göstergesidir ve biyolojik olarak işlevsiz olduğu için mevcut olmayan bakır olarak nitelendirilmektedir. Böyle bir bileşik kan hücreleri tarafından alınamamakta ve eritrositlerin hemolizine yol açmaktadır (2).

Tiyomolibdatlar enjeksiyondan ya da rumen ve ince bağırsaklardan emildikten sonra plazmada Cu, albumin ve tiyomolibdatlar arasında bir etkileşim oluşmaktadır (7). Bunun sonucunda karaciğer rezervleri azalmaya plazma bakır miktarı ise artmaya başlamaktadır (2). Tiyomolibdatlar bir kısım proteinlerle reaksiyona girerek bakır şelatları oluşturabilmekte ve bu da bakırın normal dokular tarafından kullanılmasını engellemektedir. Bu molibdo-proteinler bakırın metalotiyoninden ayrılmasını da sağlayabilmektedirler (11). Gooneratne ve ark (8) tiyomolibdatların kana geçişinden sonra bakırın vücutta yeniden dağılımına yol açtığını; karaciğerdeki konsantrasyonu azalırken, kan, safra, dışkı, böbrek ve idrardaki içeriğinin arttığını bildirmektedirler. Tiyomolibdat (TM) uygulanmasından sonra karaciğerden plazmaya geçen bakırın ilk zamanlar daha yüksek miktarda, ilerleyen zamanlarda yavaş yavaş düşme eğilimi gösterdiği, bunun sebebinin de karaciğerdeki bakır konsantrasyonu ile TM uygulamasına verilen plazma bakır cevabı arasındaki doğru orantı olduğunu, yani karaciğerin depo kompartmanlarından bakırın mobilizasyonu arttıkça bakır konsantrasyonu düşmekte ve dolayısıyla plazmaya geçişinin de azaldığı değişik araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (2,11,14).

Plazmadaki TM'nin eliminasyon yarı ömrünün karaciğer depolarındaki bakır miktarına göre değiştiği belirtilmekle birlikte Bothe ve ark (2) koyunlarda TTM'nin yarı ömrünü 6 saat 36 dakika bulurken, Gooneratne ve ark (9) koyunlarda 12-14.4 saat ve Mason (17) bakır depolanmış koyunlarda ditiyomolibdatın yarı ömrünü 12 saat, tritiyomolibdatın 35 saat, tetratiyomolibdatın ise 35-40 saat olarak hesaplamışlardır. Ayrıca Mason (17), Howel ve Kumaratilake (11), albümine bağlı tiyomolibdatların daha stabil olduğunu belirtmektedirler.

Howel ve Kumaratilake (11) bakır verilmiş koyunlarda, tiyomolibdat enjeksiyonundan veya Mo ve SO₄ uygulamasından sonra plazma bakır seviyesinin artışına bağlı olarak idrarda bakırın ekskresyonunun yükseldiğini, bir miktar bakırın tubul epitel hücreleri tarafından alındığını ve bunun sonunda da böbrek bakır içeriğinin arttığını belirtmektedirler. Karaciğerden mobilize edilen Cu ve Cu-Mo kompleksinin sadece böbrek, idrar ve safrada görülmediği, beyin ve dalakta da saptandığı kaydedilmektedir (16).

Sonuç: molibdenin yetersizliği çok nadiren görüldüğü için önem arz etmezken fazlalığı; özellikle bakır ve sülfatla etkileşimi sonucu sekonder bakır yetersizliğine yol açmakta, dolayısıyla bakır yetersizliği semptomlarına bağlı olarak önemli ekonomik ve sağlık problemlerine yol açmaktadır. Bu nedenle söz konusu minerallerin (Cu, Mo, S) rasyonda dengeli ve yeterli miktarlarda bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Allen JD and Gawthorne JM., (1987): Involvement of the solid phase of rumen digesta in the interaction between copper, molybden and sulphur in sheep, *Brit J Nutr*, 58: 265-276,
2. Botha CJ., Swan GE. And Minaar PP., (1995): Pharmacokinetics of Ammonium Tetrathiomolybdate Following Intravenous administration in Sheep, *J S Afr Vet Assoc*, 66 (1): 6-10.
3. Barceloux DG., (1999): Molybdenum, *J Toxicol Clin Toxicol*, 37(2): 231-237.
4. Cerone Sİ., Sansinanea AS., Streitenberger SA., Garcia MC. and Auza NJ., (1998): Bovine Neutrophil functionality in molybdenum-induced copper deficiency. *Nutr Res*, 18(3): 557-568.
5. Dewlin TM., (1992): Principles of Nutrition II: micronutrients. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, Third edition, Newyork.
6. Evans GW., (1973): Copper homeostasis in the mammalian system, *Physiol Review*, 53, 535-570.
7. Frank A., Anke M., Danielsson R., (2000): Experimental Copper and Chromium deficiency and additional Molybdenum Supplementation in Goats. I. Feed Consumption and Weight Development, *Sci Total Environ* 17, 249(1-3): 133-142.
8. Gooneratne SR., Howell JM. and Gawthorne JM., (1981): An Investigation of the Effects of Intravenous Administration of Thiomolybdate on Copper Metabolism in Chronic Cu-poisoned Sheep, *Br J Nutr* 46 (3): 469-480.
9. Gooneratne SR., Chaplin RK., Trent AM. and Christensen DA., (1989): Effect of Tertathiomolybdate administration on the Excretion of Copper, Zinc, Iron and Molybdenum in Sheep Bile, *Br Vet J* 145-162.
10. Hidroglou M., (1979) : Trace Element Deficiencies and Fertility in Ruminants, *J Dairy Sci*, 62: 1195-1206.
11. Howell JMC. and Kumaratilake JS., (1990) : Effects of Intravenous administered Tetrathiomolybdate on Plasma Copper Concentrations of Copper-Loaded Sheep, *J Comp Path* 103: 321-334.
12. Kalaycıoğlu L., Serpek B., Nizamhoğlu M., Başpınar N. ve Tiftik AM., (2000): İz elementler, Biyokimya, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
13. Keen CL. and Graham TW., (1989): Copper. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Fourth edition, Edited by Koneko JJ, 757-765, Academic Press Inc. New York.
14. Kelleher CA., Ivan M., Lemand M. and Mason J., (1983): The Absorption of Labelled Molybdenum Compounds in Sheep Fitted with Re-Entrant Cannulae in The Ascending Duodenum, *J Comp Path* 93: 83-92.
15. Kinacid RL. and White CL., (1988): The Effects of Ammonium tetrathiomolybdate Intake of Tissue Copper and Molybdenum in Pregnant Ewes and Lambs, *J Anim Sci* 66: 3252-3258.
16. Komatsu Y., Sadakate I., Ogra Y. and Suzuki KT., (2000): Excretion of Copper Complexed with Thiomolybdate into the Bile and Blood in LEC Rats, *Chem Biol Interact* 124 (3): 217-231.

17.Mason JM., (1986): Thiomolybdates: Mediators of Molybdenum Toxicity and Enzyme Inhibitors, *Toxicology*, 42: 99-109.

18.McDonald P., Edwards RA. and Greenhalgh JFD., (1981): Copper. In: Animal Nutrition., 97-100 Longman Group Limited Longman House Burnt Mill Harlow Essex, UK.

19.McDowell LR., (1992): Copper and Molybdenum.. in: Cunha TJ (Ed). Minerals in Animal and Human Nutrition. 176-204, Academic Press Inc. San Diego.

20.Miller JK., Ramsey N. and Madsen FC.,(1988): The Trace Elements, (Ed) Church, DC. The Ruminant Animal Digestive Physiology and Nutrition. Waveland Press, 342-400.

21.Sas B., (1989): Secondary copper deficiency in cattle caused by molybdenum contamination of fodder, A case history, *Vet Hum Toxicol*, 31(1): 29-33.

22.NRC.National Research Council., (1980): *Mineral tolerance of domestic animal*, National Academic Sci., Washington DC.

23.NRC.National Research Council., (1985):*Nutrients requirements of domestic animals. Nutrient requirements of sheep*, 6th Edition, National Academic Sci., Washington DC.

24.Suttle NF., and Fields AC., (1983): Effects of Dietary Supplements of Thiomolybdates on Copper and Molybdenum Metabolism in Sheep, *J Comp Path*, 93: 379-389.

25.Suttle NF., (1986): Copper Deficiency in Ruminants; Recent Developments, *Vet Rec* 22: 519-522.

26.Suttle NF., Jones DG., Woolliams C. and Woolliams JA., (1987): Heinz Body Anaemia in Lambs with Deficiencies of Copper or Selenium, *British Journal of Nutrition*, 58: 539-548.

27.Underwood EJ., (1977): Copper.,Trace Elements in Human and Animal Nutrition” 4th Edition. 56-104, Academic Press. New York.