



ISSN:1306-3111
e-Journal of New World Sciences Academy
2008, Volume: 3, Number: 1
Article Number: B0012

HEALTH SCIENCES

VETERINARY: BIOCHEMISTRY

Received: September 2007

Accepted: December 2007

© 2008 www.newwsa.com

**Fulya Benzer
Seval Yılmaz
İrfan Demirbaş**

Institute of Veterinary Control Research
fbenzer@hotmail.com
Elazığ-Turkiye

**SELENYUMUNUN DOZU, UYGULAMA YOLU VE SÜRESİNİN KARACİĞER VE
BÖBREK ARGİNAZ AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

ÖZET

Bu çalışma selenyumun doza, süreye ve uygulanış şekline göre rat karaciğer ve böbrek arginaz aktivitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Selenyumun intraperitoneal(i.p) olarak uygulandığı gruplarda uygulamadan sonraki 4, 24, 48, 72 ve 144. saatlerde, ağız yoluyla(p.o) uygulananlarda ise uygulamadan sonraki 6. haftanın sonunda karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Arginaz aktivitesi ölçümü için Tiyosemikarbazid-Diasetil Monoksim-Üre metodu kullanıldı. Ağız yoluyla uygulamalarda karaciğerde her iki grubun arginaz değeri kontrolden yüksek çıktı ($P<0,05$), böbrekte ise yalnızca $0.02 \mu\text{g/g}$ uygulanan gruptaki yükselme kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$). Se'un arginaz aktivitesini ne kadar sürede maksimum seviyeye çıkardığını ve i.p veya p.o uygulamada en etkili dozu bilmenin L-arginin-NO yolunu arginaz ya da NO lehine çevirmede kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Selenyum, Arginaz, Rat, Karaciğer, Böbrek

**DOSE, ROUTE AND DURATION-RELATED EFFECTS OF SELENIUM ON LIVER AND
KIDNEY ARGINASE ACTIVITY**

ABSTRACT

In this study effects of selenium administered at different doses, by different routes and for different durations on liver and kidney arginase activity were investigated. After intraperitoneally (i.p) selenium application at 4, 24, 48, 72, 144th hours tissue samples were taken. In peros (p.o) group, tissue samples were taken at the end of 6th week. Tiyosemicarbazide-Diasetilmonoxim-Urea method was used to measure arginase activity. In i.p administered group the highest arginase activity in both tissues was detected at 48 h post administration. At 144 h post administration liver arginase activity was lower than controls ($p<0,05$) and kidney arginase activity was similar the controls ($p>0,05$). In p.o group, liver arginase activity of both groups was higher than controls ($p<0,05$) while kidney arginase activity of group receiving Se at the dose of $0.02 \mu\text{g/g}$ was statistically higher than controls ($P<0,05$). Determination of optimal dose, period and route of Se administration to maximize arginase activity would be useful to know to direct L-arginine-NO pathway in favor of arginase or NO.

Keywords: Selenium, Arginase, Rat, Liver, Kidney



1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Arginaz (L-arginine amidinohidrolaz, EC 3.5.3.1) L-arginini üre döngüsünün son reaksiyonunda L-ornitin ve üreye dönüştürür. Arginaz enziminin ana kaynağı karaciğer olmakla beraber böbrek, bağırsak, beyin gibi karaciğer dışı dokularda da yer aldığı görülmüş, enzimin üre döngüsü dışında biyolojik fonksiyonları olabileceği öne sürülmüştür [4 ve 5]. Memelilerde arginazın karaciğer (tip I) arginazı ve nonhepatik (tip II) arginaz olmak üzere iki izoformu olduğu bildirilmiştir. Tip I arginaz memeli karaciğer ve eritrositlerinde yaygın olarak bulunurken, tip II arginaz makrofaj, böbrek ve endotelial hücrelerde yaygın olarak bulunur [3, 6, 11 ve 15].

Nitrik oksit (NO), L-argininden sitrulin oluşumu sırasında Nitrik Oksit Sintaz (NOS) tarafından L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür. Yapısal NOS ile üretilen NO normal fizyolojik olaylar için gereklidir. İndüklenebilir NOS ile üretilen yüksek konsantrasyonlardaki NO dokudaki hasarı artırır. Kısaca NO akut yangısal olaylarda hem koruyucu hem de hasar yapıcı molekül olarak etki gösterebilir [22].

Arginazın, NOS ile ortak substratı olan L-arginini kullanarak substrat tükenmesine yol açtığı ve böylece NO sentezini düzenlediği; poliaminlerin (putresin, spermidin, spermin) sentezinde kullanılan ornitini sentez ederek hücre büyümesinde rolü olabileceği bildirilmiştir [2, 4 ve 5].

2. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICATION)

Selenyum (Se) oksidatif strese karşı koruyucu etkileri olan, proteinlerin yapısına selenosistein olarak giren ve antioksidant özellikleri olan bir esansiyel elementtir [23]. Se ve arginaz arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [8 ve 21]. Bu çalışma Se'un doza, süreye ve uygulanış şekline göre rat karaciğer ve böbrek arginaz aktivitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM (MATERIAL AND METHOD)

Bu çalışmada, 200-300 g ağırlığında 114 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar i.p grup ve p.o grup olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Bunların 96 tanesine i.p. (6 kontrol, 30'una 0.1 mg/kg, 30'una 0.2 mg/kg, diğer 30 tanesine de 0.4 mg/kg dozunda) sodyum selenit enjekte edildi. 18 tanesine de oral yolla (6'sı kontrol, 6'sı 0.02 µg/g ve diğer 6'sına da 0.5 µg/g) sodyum selenit yeme katılarak 6 hafta boyunca uygulandı. Kontrol grubuna 6 hafta boyunca selenyumsuz yem verildi.

Selenyumun i.p olarak uygulandığı gruplarda uygulamadan sonraki 4, 24, 48, 72 ve 144. saatlerde, p.o uygulananlarda ise uygulamadan sonraki 6. haftanın sonunda bütün gruplardaki hayvanlar dekapite edilerek böbrek ve karaciğer dokuları alındı ve deney yapılarına kadar -20°C'de saklandı. Doku örnekleri soğuk serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile yıkanarak iki süzgeç kağıdı arasında kurutulduktan sonra 1 g olarak tartılıp, 4 mM MnCl₂ (1/10, w/v) ilavesinden sonra kırılmış buz içerisinde (Potter-Elvehjem, cam-cam) homojenizatörle homojenize edildi. Homojenizatlar soğutmali santrifüjde (Sorvall RC-5B) 21 000 g'de +4°C'de 15 dakika santrifüje tabii tutuldu ve işlemiden sonra peletler atılarak süpernatantlar alınıp, enzim kaynağı olarak kullanıldı.

Dokulardaki arginaz aktivitesi, L-argininin arginaz ile hidrolizi sonucu oluşan ürenin Tiyosemikarbazid-Diasetil Monoksim-Üre (TDMU) metodu [9] ile ölçülmesi sonucu saptandı.



Çalışmada spesifik aktivite, 1 saatte, 37°C'de, L-argininden 1 µmol üre oluşturan enzim aktivitesinin mg protein cinsinden ifadesi olup, µmol üre/mg protein/saat olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel analiz: Elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları sunuldu. Gruplar arasında karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında ise Duncan testi uygulandı (p<0,05).

4. BULGULAR (FINDINGS)

Çalışmamızda i.p selenyum uygulamalarında karaciğer ve böbrek dokusunda en yüksek arginaz aktivitesine 48. saatte ulaşıldı 144. saatte arginaz aktivitesi karaciğerde kontrolün altında (P<0,05), böbrekte ise kontrolle aynı değerde çıktı (Tablo 1 ve 2). Genel olarak i.p uygulamalarda bütün saatlerde en fazla enzim aktivite artışı böbrek dokusunda 0.4 mg/kg doz, karaciğer dokusunda ise 0.2 mg/kg doz uygulamasında görülmüştür.

p.o uygulamalarda karaciğerde her iki grubun arginaz değeri kontrolden yüksek çıktı (P<0,05), böbrekte ise yalnızca 0.02 µg/g uygulanan gruptaki yükselme kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,05). (Tablo 3)

Sonuç olarak selenyum uygulaması her iki şekilde de arginaz enzimini aktive etti, ancak i.p uygulamalarda arginaz aktivitesinin maksimum seviyeye ulaşması 48. saatte oldu.

Tablo 1. Selenyum uygulanmasının (i.p) rat böbrek arginaz aktivitesi (u/mg protein) üzerine etkileri
(Table 1. Effects of selenium (i.p) administration on rat kidney arginase activity (u/mg protein))

| Uygulama Süresi (saat) | Uygulanan doz 0.1 mg/kg (i.p) | Uygulanan doz 0.2 mg/kg (i.p) | Uygulanan doz 0.4 mg/kg (i.p) |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0 | 7.91 ± 0.81b | 7.91 ± 0.81bc | 7.91 ± 0.81cd |
| 4 | 10.91 ± 4.70b | 6.19 ± 1.26c | 14.83 ± 2.96bc |
| 24 | 19.15 ± 2.35a | 12.70 ± 1.97b | 25.45 ± 4.42a |
| 48 | 24.62 ± 2.61a | 22.58 ± 2.59a | 27.78 ± 2.70a |
| 72 | 7.87 ± 0.69b | 9.91 ± 2.46bc | 16.68 ± 2.79b |
| 144 | 6.08 ± 0.36b | 5.63 ± 0.32c | 5.63 ± 0.50d |

a,b,c,d Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0,05)

Tablo 2. Selenyum uygulanmasının (i.p) rat karaciğer arginaz aktivitesi (u/mg protein) üzerine etkileri
(Table 2. Effects of selenium (i.p) administration on rat liver arginase activity (u/mg protein))

| Uygulama Süresi (saat) | Uygulanan doz 0.1 mg/kg (i.p) | Uygulanan doz 0.2 mg/kg (i.p) | Uygulanan doz 0.4 mg/kg (i.p) |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0 | 323.47 ± 25.82c | 323.47 ± 25.82b | 323.47 ± 25.82b |
| 4 | 262.51 ± 20.94cd | 311.74 ± 24.53b | 288.50 ± 40.30b |
| 24 | 493.95 ± 24.12b | 591.80 ± 66.02a | 499.11 ± 29.17a |
| 48 | 629.05 ± 37.60a | 639.75 ± 62.32a | 466.93 ± 32.06a |
| 72 | 423.41 ± 27.84b | 413.16 ± 34.32b | 348.13 ± 17.96b |
| 144 | 196.90 ± 23.04d | 195.93 ± 10.23c | 154.31 ± 36.61c |

a,b,c,d Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0,05)



Tablo 3. Selenyum uygulanmasının (p.o) rat karaciğer ve böbrek arginaz aktivitesi (u/mg protein) üzerine etkileri
Table 3. Effects of selenium (p.o) administration on rat liver and kidney arginase activity (u/mg protein)

| Kontrol | 0.02 µg/g (p.o) | | 0.5 µg/g (p.o) |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Karaciğer | 258,21 ± 17.17b | 410.48 ± 28.00a | 396.61 ± 32.81a |
| Böbrek | 3.99 ± 0.57b | 11.83 ± 2.93a | 9.35 ± 2.76ab |

a,b,c,d Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası fark önemlidir (p<0,05)

5. TARTIŞMA (DISCUSSION)

Arginaz azot metabolizmasının kilit enzimidir. Ana substratı olan L-arginini, üre ve L-ornitine dönüştürür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, memelilerde arginaz-I (A-I) ve arginaz-II (A-II) olmak üzere enzimin en az iki farklı formu olduğunu göstermiştir. Bunlardan A-I sitoplazmik kökenli ve ağırlıklı olarak karaciğerde bulunurken, A-II, böbrek, beyin, ince barsak, meme dokusu ve makrofaj gibi ekstrahepatik dokularda bulunmakta ve mitokondriler içinde yerleşim göstermektedir [15].

Günümüzde düzenleyici enzim olan arginazla yapılan çalışmalarda artış vardır. Bu ilginin nedeni, arginazın NO, poliamin, agmatin, prolin ve glutamat sentezinde oynadığı rol olabilir. Arginaz enzimi, üre sentezindeki vazgeçilmez rolünün yanında, poliamin, prolin ve glutamat sentezi için ornitin üretimini de sağlar.

Arginaz enziminin üzerinde durulan diğer bir özelliği ise NOS enzimi ile ortak substrat olan arginini kullanmasıdır. NOS etkisi ile argininden NO üretilmekte ve bu iki enzimin arginini tüketmek için birbiriyle yarıştığı vurgulanmaktadır [12].

Esansiyel bir element ve antioksidan olan Se glutatyon peroksidazın (GSH-Px) sentezine katılmak suretiyle hücreleri oksidatif hasara karşı korur [10]. Serbest radikalleri elimine ederek lipid peroksidasyonu baskılayan GSH-Px'in aktivitesi Se miktarıyla ilişkilidir [16].

Gebeliğin farklı aşamalarında sığır fetal dokularında bakır, mangan, çinko ve selenyum depolanması ile ilgili olarak yapılan çalışmada karaciğerde mangan ve selenyum arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur [1].

Arginaz enziminin Mn katyonları tarafından aktive edildiğini gösteren çalışmaların yanı sıra Se'un arginaz enzimini aktive ettiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Se ile Mn arasındaki pozitif korelasyon bu bulguları doğrulamaktadır. Arginazın tetramerik bir yapıya sahip olduğu ve tetramerik yapının oluşması için Mn katyonlarının gerekli olduğu Muszynska [18] tarafından bildirilmiştir. Mn iyonlarının enzime bağlanması enzimin ısıya dayanıklılığını artırdığı ve enzimi inaktivasyonlara karşı koruduğu çalışmalarla gösterilmiştir [14 ve 20]. Se'un enzimi aktive etme mekanizması ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamasına rağmen benzer bir mekanizma ile aktive ettiği düşünülebilir.

Ratların beyinde selenyumun antioksidant etkisi ve NO üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada diyetle ilave edilen selenyumun NO üretimini inhibe ettiği görülmüş ve NO inhibisyonunun kronik yangısal hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği kanısına varılmıştır [13].

Astımın patogenezi arginaz aktivitesindeki artışın ve NO seviyesindeki azalmanın rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla Morris ve arkadaşları [17] tarafından astımlı hastalarda yapılan



çalışmada, astımlı hastaların dolaşımlarında arginaz aktivitesinin yüksek, L-arginin konsantrasyonunun düşük olduğu bulunmuş, bunun da NO seviyesinde düşmeye, dolayısıyla havayollarında hiper reaktiviteye neden olduğu gösterilmiştir. Arginindeki bu değişimler argininin astım tedavisinde yeni bir strateji olabileceği fikrini akla getirmiştir.

Sepsis ve yangı olaylarında iNOS enziminin tetiklenmesiyle NO üretimi artar. Travma durumunda ise ekstrahepatik arginaz I aktivasyonu artarken NO sentezi azalır. Arginaz I ve NOS enzimleri argininin substrat olarak kullanılırlar. Arginaz I ekspresyonu arttığında hücre içinde ornitin ve poliamin konsantrasyonları artarken, endotel hücrelerde bazal NO sentezi azalır [19].

Tuberkülozda L-arginin-NO yolunu araştıran çalışmada; tuberkülozlu hastalarda pleural arginaz aktivitesi akciğer kanseri ve pnemonili hastalara göre önemli derecede azalmış, NO seviyesi ise yüksek olmuştur. Sonuçta tuberkülozun patogenezisinde L-arginin-NO yolunun önemli olduğu gösterilmiştir. Arginaz aktivitesindeki azalmanın arginin birikimine, bunun da NO sentezinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir [7].

Erişir ve arkadaşları [8] tarafından yüksek dozda glikokortikoidlerle muamele edilen ratların karaciğer, böbrek, kalp dokularındaki arginaz aktiviteleri üzerine vitamin E ve selenyumun etkilerinin araştırıldığı çalışmada; Se'un karaciğer, böbrek ve kalp dokusundaki arginaz aktivitesini hem kontrole hem de prednisolon uygulanmış gruba göre artırdığı gözlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada p.o ve i.p olarak verilen Se'un arginaz aktivitesini hem karaciğer hem de böbrekte artırması literatürlerle uyum göstermektedir. Çalışmamızda i.p uygulamalarda her iki dokuda da en yüksek arginaz aktivitesine 48. saatte ulaşılmıştır. Genel olarak i.p uygulamalarda bütün saatlerde en fazla enzim aktivite artışı böbrek dokusunda 0.4 mg/kg doz, karaciğer dokusunda ise 0.2 mg/kg doz uygulamasında görülmüştür.

Arginaz ve NO'in travma, astım, tuberküloz, sepsis, tümör, böbrek hastalıkları dahil pek çok hastalıklarla ilişkisi olduğu ve L-arginin-NO yolunun yarışma halinde olduğu ile ilgili çalışmalara tartışma kısmında geniş olarak yer verilmiştir. Se GSH-Px enziminin yapısına girerek antioksidan özellik göstermektedir. Se'un arginaz aktivitesini artırdığı [8], NO aktivitesini ise düşürdüğü [13 ve 24] çalışmalarla bildirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND SUGGESTS)

Arginaz ile NO arasında yarış olduğu, Se'un arginazı aktive ettiği NO' i ise inhibe ettiği çalışmalar sayesinde bilinmektedir. Çalışmamızda i.p olarak verilen Se'un arginaz aktivitesini maksimum seviyeye ulaştırdığı saat ve doz ile p.o uygulamada en yüksek aktiviteyi veren doz tespit edilmiştir. Se'un dozu, uygulama yolu ve süresinin arginaz aktivitesi ile ilişkisini bilmenin L-arginin-NO yolunu arginaz ya da NO lehine çevirmede faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Abdelrahman, MM. And Kincaid, R.L., (1993). Deposition of Copper, Manganese, Zinc and Selenium in Bovine Fetal Tissue at Different Stages of Gestation. J Dairy Sci, 76(11), ss:3588-93.
2. Blantz, R.C., Satriano, J., Gabbai, F., and Kelly, C., (2000). Biological Effects of Arginine Metabolites. Review. Acta Physiol Scand, 168(1), ss:21-5.



3. Boucher, J.L., Custot, J., Vadon, S., Delaforge, M., Lepoivre, M., Tenu, J.P., Yapo, A., and Mansuy, D., (1994). Nw-Hydroxy-L-Arginine, an Intermediate in the L-Arginine, an Intermediate in the L-Arginine to Nitric Oxide Pathway, is a Strong Inhibitor of Liver and Macrophage Arginase. *Biochem Biophys Res Commun*, 203, ss:1614-1621.
4. Braissant, O., Gotoh, T., Loup, M., Mori, M., and Bachmann, C., (1999). L-Arginine Uptake, the Citrulline-NO Cycle and Arginase II in Rat Brain: an in Situ Hybridization Study. *Brain Res Mol Brain Res*, 70(2), ss:231-241.
5. Chang, C.I., Liao, J.C., and Kuo, L., (1998). Arginase Modulates Nitric Oxide Production in Activated Macrophages. *Am J Physiol*, 274, ss: H342-H348.
6. Daghigh, F., Fukuto, J.M., and Ash, D.E., (1994). Inhibition of Rat Liver Arginase by an Intermediate in NO Biosynthesis, NG-Hydroxy-L-Arginine: Implications for the Regulation of Nitric Oxide Biosynthesis by Arginase. *Biochem Biophys Res Commun*, 202, ss:174-180.
7. Elgun, S., Kaçmaz, B., and Durak, I., (2005). A Potential Role for Nitric Oxide Pathway in Tuberculous Pleural Effusion. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(3), ss:339-43.
8. Erişir, M., Beytut, E., Ozan, S., and Aksakal, M., (2003). Effects of Dietary Vitamin E and Selenium on Arginase Activity in the Liver, Kidneys and Heart of Rats Treated With High Doses of Glucocorticoid. *Cell Biochem Funct*, 21, ss:331-335.
9. Geyer, J.W. and Dabich, D., (1971). Rapid Method for Determination of Arginase Activity in Tissue Homogenates. *Analyt Biochem*, 39(2), ss:412-417.
10. Goede, A.A. and Wulterbeek, H.T., (1994). The Possible Role of Selenium in Antioxidation in Marine Waders Preliminary Study *Sci Total Environ*, 144(1-3), ss:241-6.
11. Gotoh, T., Sonoki, T., Nagasaki, A., Terada, K., Takiguchi, M., and Mori, M., (1996). Molecular Cloning of cDNA for Nonhepatic Mitochondrial Arginase (arginase II) and Comparison of its Induction With Nitric Oxide Synthase in a Murine Macrophage-Like Cell Line. *FEBS Lett*, 395, ss:119-122.
12. Grillo, M.A. and Colombatto, S., (2004). Arginine Revisited: Minireview Article. *Amino Acids*. 26, ss:345-51.
13. Guzman, D.C., Ruiz, N.L., Mejia, G.B., Garcia, E.H., Vazquez, I.R., Del Angel, D.S., Ramirez, A.M., and Olguin, H.J., (2003). Antioxidant Effects of Selenium in Rat Brain and the Stimulating Role of Nitric Oxide. *Nutr Neurosci*, Jun; 6(3), ss:177-82.
14. İlhan, N. and Gülen, Ş., (1993). Tiroid Arginaz Enzim Aktivitesinin Farklı Metal İyonları Varlığında Isıya Karşı Stabilitesi. *Biyokimya Dergisi*, 18, ss:59-67.
15. Jenkinson, C.P., Grody, W.W., and Cederbaum, S.D., (1996). Comparative Properties of Arginases. *Comp. Biochem Physiol. B Comp Biochem*, 114, ss:107-132.
16. Michelson, A.M., (1998). Selenium Glutathione Peroxidase: Some Aspects in Man. *J Environ Pathol. Toxicol Oncol*, 17(3-4), ss:233-9.
17. Morris, C.R., Poljakovic, M., Lavrish, L., Machado, L., Kuypers, F.A., and Morris, S.M., (2004). Decreased Arginine Bioavailability and Increased Serum Arginase Activity in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(2), ss:148-53.



18. Muszynska, G., (1976). Immobilization of Rat Liver Arginase. CI Biospecific Chromatography. Protides of Biological Fluids 23 RD. Collogium, Oxford and New York. Pregamon Press, ss:633-637.
19. Nieves, C. and Langkamp-Henken, B., (2002). Arginine and Immunity: a Unique Perspective. Biomed Pharmacother, 56, ss:471-82.
20. Ozan, S. ve Gülen, Ş., (1989). Sığır Tükürüğünde Arginaz Enzimi ve Özelliklerinin Tükürük Bezleri, Eritrosit ve Karacier Arginazları ile Karşılaştırılması. Tr J Vet Anim Sci, 13(2).
21. Rizk, M.Z. and Farrag, E.K., (1999). Some Aspects of Nitrogen Metabolism in Biomphalaria Alexandrina Snails Treated With Selenium. J Egypt Soc Parasitol, 29(2), ss:521-46.
22. Sarela, A.I. and Mathie, R.T., (1996). The Role of Nitric Oxide in Surgical Practice Surgery, 14, ss:154-6.
23. Sunde, R.A., (1994). Intracellular Glutathione Peroxidases- Structure, Regulation and Function. In: Selenium in Biology and Human Health, edited by Burk RF. New York: Springer-Verlag, ss:45-78.
24. Southan, G.J., Salzman, A.L., and Szabo, C., (1996). Potent Inhibition of the Inducible Isoform of Nitric Oxide Synthase by Aminoethylselenourea and Related Compounds. Life Sci. 58(14), ss:1139-48.