

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

Ahmet Ateşşahin¹@

The Determination of the Selenium Levels in Blood and Tissues in Sheep Experimentally Poisoned with Selenium

Summary: This study was carried out to determine the changes in the selenium levels in blood and tissues 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, 600th hours; and at 10, 20, 30th min. 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 240th hours, respectively. Selenium was intramuscularly given at the dose of 0.6 mg/kg and then tissue samples were obtained at 1/2, 1, 3, 9 and 24th hours by decapitation of sheep. The blood selenium levels started to increase at 1st hour and observed to reach to the maximum levels at 18th 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 360th hours at doses 1 and 2 mg/kg, and 600th hours at doses 3 and 4 mg/kg. The selenium levels of blood samples started to increase in all doses at 10th min following the administration of selenium intramuscularly and reached to the maximum levels at 20th min at the doses of 0.1 and 0.2 mg/kg; and 30th min at doses of 0.4 and 0.6 mg/kg. Then, the blood selenium levels gradually decreased to the near levels of control groups at 120th hours at doses 0.1 and 0.2 mg/kg, 168th 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 30th min and were observed to reach the maximum levels at 1st hours in spleen, heart and lung; at 3rd hours in liver, kidney and muscle; at 9th 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 24th hours. No changes were observed in the selenium levels in hair, skin and toenail within the 24 hours.

Key words: Selenium, poisoning, sheep, blood, tissues.

Özet: Bu çalışma, deneysel olarak selenyum zehirlenmesi oluşturulan koyunların kan ve dokularındaki 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 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 10, 20, 30.dk, 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. 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 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'lik dozlarda 120; 0.4 ve 0.6 mg/kg'lik 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 için de hiçbir değişikliğin oluşmadığı belirlendi.

Anahtar kelimeler: Selenyum, zehirlenme, koyun, kan, doku.

Geliş Tarihi : 14.02.2000. @:aatessahin@hotmail.com

* Bu çalışma FÜNAP (200) tarafından desteklenen aynı adlı doktora tezinden özetlenmiştir.
I. F. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

Giriş

Selenyum, ilk defa 1818 yılında Berzelius tarafından sülfürik asit imalinde çalışan işçilerde zehirli bir madde olarak bulunmuştur. Bu madde doğada saf, organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan bir elementtir (Combs ve Stephanie Combs, 1986; Ullrey, 1992). Bu element gıdaların çoğunda doğal olarak bulunan, canlıların üreme ve büyümeleri için gerekli olan bir maddedir; zira, 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 (Echevarria ve ark, 1988; Burguera ve ark 1990; Devic ve ark, 1990; Gerloff, 1992; Pirinçci ve ark, 1998c).

Selenyumlu bileşikler endüstride elektronik, fotoğraf malzemeleri, cam, seramik, vernik, makine yağları, çelik ve boya üretiminde; tedavide insektisid ve fungusid, döl verimi ve antikör üretiminin artırılması, kalp ve beyaz kas hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi ile kepek önleyici olarak şampuanlarda kullanılır (Pentel ve ark, 1985; Larsen ve ark, 1988; Nemeç ve ark, 1990; Pirinçci ve ark, 1998b).

Hayvanlarda selenyum zehirlenmeleri selenifer bitkilerin aşırı miktarda uzun süre yenilmesi ve selenyumlu preparatların yüksek dozlarda kullanılmasına bağlı olarak görülür (Goehring ve ark, 1984; Nebbia ve ark, 1990; Smyth ve ark, 1990). Selenyumlu bileşiklerin canlılar tarafından alınması sonucunda akut, subakut ve kronik zehirlenmeler oluşur. Akut selenyum zehirlenmesi koyunlarda kas içi olarak 0.455 mg/kg; subakut zehirlenmeler selenyumun koyunlarda ağız yolu ile 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 (Hill ve ark, 1985; Blodgett ve Beville, 1987).

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 seleniyöz asit 4 saat içinde bağırsaklardan %87, akciğerlerden %97 oranında emilir. Buna karşın elementel selenyum ise akciğerlerden %57, bağırsaklardan %50 oranında emilir (Baker ve Czarnecki, 1987; Ellenhorn ve Barceloux, 1988). 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 (Sandholm, 1973; Blodgett ve Beville, 1987; Henry ve ark, 1988; Ekholm ve ark, 1991).

Değişik yollarla vücuda alınan selenyum organizmada birçok enzimin 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 B12'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. Ayrıca vitamin B12'nin canlılarda az olduğu durumlarda DMSe ve TMSe üretimi azalır ve buna bağlı olarak anılan metabolitlerin atımları düşer (Foster ve ark, 1986; Zeisel ve ark, 1987; Hoffman ve McConnel, 1987; Janghorbani ve ark, 1990).

Bazı araştırmacılar (Weissman ve ark, 1983; Styblo ve Parizek, 1993) selenyumun metabolizması ile ilgili yaptıkları çalışmalarda bu elementin metilasyonla daha az zehirli DMSe ile TMSe gibi metilli bileşiklere dönüştüğünü ve vücuda alınan selenyumun %50'sinin 1-2 gün içerisinde TMSe şeklinde atıldığını belirtmişlerdir. Geriye kalan selenyumun önemli bir kısmının DMSe şeklinde akciğer yolu ile, az bir kısmının da safra ve sütle atıldığı belirtilmiştir. Ayrıca, selenyumun alınmasından 1 ay sonra ancak % 80'inin elimine edildiğini, geri kalanın ise dokularda biriktiği bildirilmiştir.

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 sülfidriilli enzimlerin etkinliğini engellediği bildirilmektedir (Kaya ve Akar, 1998).

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 in-

dikatör bitkiler olarak adlandırılırlar. Astragalus, Machaeranthera, Haplopappus 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 (Combs ve Stephanie Combs, 1986; Larsen ve ark, 1988; Baker ve ark, 1989; Panter ve James, 1990; Behne ve ark, 1996; Kaya ve Akar, 1998; Pirinççi ve ark, 1998a).

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 (Blodgett ve Beville, 1987; Bostedt ve Schramel, 1990; Lean ve ark, 1990; Smyth ve ark, 1990; Nebbia ve ark, 1991).

Selenyum zehirlenmesinin antidotal bir tedavisi olmamakla beraber çeşitli arsenik bileşikler, kükürtlü aminoasitlerden metiyonin ve sistein, tiyosülfat, kobalt ve B12 vitamini gibi maddeler kullanılabilir. Bu maddeler selenyum vücutta daha az zehirli bir bileşiğe dönüştürmek suretiyle etkilerini gösterir. Akut zehirlenmelerde bakır ve mobil denli bileşikler sindirim sisteminde selenyum çözünmeyen bir şekle çevirerek toksisitesini düşürürler (Levander ve Baumann, 1966; Baker ve Czarnecki, 1987; Shenberg ve ark 1989; White ve ark 1989a; White ve ark, 1989b).

Goehring ve ark. (1984) hayvanlara 0.54 ve 8.33 ppm düzeylerinde selenyum yemlere karıştırarak verdiği 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 kılta 0.98 ile 4.24 ppm düzeyleri arasında olduğunu ve GSHPx aktivitesini artırdığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, ağız ve kas içi yolla deneysel olarak selenyumla zehirlenmiş koyunlarda dozlarla

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

Hayvan ve Yem Materyali: Bu çalışmada ağırlıkları 50-55 kg arasında olan 25 adet Morkaraman koyun kullanıldı. Araştırma süresince koyunlara kuru yonca ve samandan oluşan kaba yem ile karma besi yemi verildi. Hayvanların önlerinde her zaman temiz içme suyu bulunduruldu.

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

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.

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,

Tablo 1. Ağız yoluyla 1,2,3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeyleri (µg/ml).

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

a,b,c,d: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir.

*** p<0.001

Ağız yoluyla selenyum verilmesi ve kan örneklerinin alınması: Deneme grubunu oluşturan hayvanlara 1, 2, 3 ve 4 mg/kg dozlarında selenyum rumen sondası vasıtasıyla verildi. Selenyum verilmesini takiben 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 360, 480, 600.saatlerde yeterli miktarda kan örnekleri v. jugularisden EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örnekleri, selenyum analizi yapılmaya kadar +4 °C'de saklandı.

Kas içi yolla selenyumun verilmesi ve kan ile doku 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 10, 20, 30.dk, 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 yapılmaya kadar +4 °C'de saklandı. Koyunlara 0.6 mg/kg dozunda selenyum verilmesini takiben 30.dk, 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 yapılmaya kadar derin dondurucuda saklandı.

Selenyum düzeylerinin belirlenmesi: Alınan kan örneklerindeki selenyum analizleri Marczenko (1976), Neve ve ark. (1983) ve Thines ve Haley (1972) tarafından önerilen metotlar laboratuvar şartlarımıza uyarlanarak, +4 değerlikli selenyumun asit ortamda 3,3, diaminobenzidin ile reaksiyona girerek oluşturduğu piazselenol bileşiğinin 420 nm'de absorbanlarının belirlenmesiyle yapıldı.

İstatistiksel Analizler: Grupların karşılaştırılmasında SPSS for-Windows bilgisayar paket programı kullanılarak, tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında ise Duncan testi yapılmıştır (Düzgüneş ve ark., 1983).

Bulgular

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 alınan kan örneklerinde belirlenen selenyum düzeyleri tablo 1 ve 2'de, 0.6 mg/kg dozunda selenyumun kas içi yolla verilmesinden sonra alınan karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra gibi doku örneklerinde tespit edilen selenyum düzeyleri ise tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Kas içi yolla 0.1,0.2,0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında selenyum verilen koyunlarda kan selenyum düzeyleri (µg/ml).

Zaman	Kontrol	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.6 mg/kg	F-
10. Dk	0.28 ^c ±0.006	0.67 ^b ±0.051	0.85 ^b ±0.052	1.45 ^a ±0.087	1.87 ^a ±0.126	67.2 ***
20. Dk	0.29 ^e ±0.004	0.86 ^d ±0.095	1.35 ^c ±0.077	1.67 ^b ±0.055	2.31 ^a ±0.200	50.3 ***
30. Dk	0.30 ^e ±0.008	0.83 ^d ±0.032	1.22 ^c ±0.035	1.67 ^b ±0.036	2.63 ^a ±0.138	171.5 ***
1.S	0.31 ^e ±0.008	0.77 ^d ±0.027	1.03 ^c ±0.028	1.61 ^b ±0.058	2.48 ^a ±0.098	244.3 ***
3.S	0.27 ^d ±0.005	0.59 ^c ±0.049	0.75 ^c ±0.026	1.32 ^b ±0.045	2.05 ^a ±0.114	132.5 ***
6.S	0.29 ^d ±0.008	0.51 ^c ±0.038	0.56 ^c ±0.011	1.24 ^b ±0.051	1.66 ^a ±0.078	156.7 ***
9.S	0.27 ^d ±0.005	0.43 ^c ±0.032	0.47 ^c ±0.021	1.09 ^b ±0.047	1.43 ^a ±0.033	244.5 ***
12.S	0.26 ^d ±0.008	0.42 ^c ±0.028	0.42 ^c ±0.070	1.00 ^b ±0.038	1.16 ^a ±0.045	160.1 ***
24.S	0.27 ^b ±0.007	0.85 ^b ±0.028	0.37 ^b ±0.069	0.74 ^a ±0.055	0.83 ^a ±0.054	41.95 ***
48.S	0.29 ^b ±0.002	0.34 ^b ±0.016	0.33 ^b ±0.066	0.58 ^a ±0.019	0.62 ^a ±0.028	75.7 ***
72.S	0.30 ^b ±0.001	0.31 ^b ±0.005	0.31 ^b ±0.046	0.49 ^a ±0.022	0.52 ^a ±0.038	29.2 ***
120.S	0.27 ^c ±0.007	0.30 ^c ±0.008	0.31 ^c ±0.009	0.38 ^b ±0.024	0.44 ^a ±0.027	11.3 ***
168.S	0.29 ^b ±0.002	0.30 ^b ±0.009	0.30 ^b ±0.009	0.32 ^b ±0.007	0.35 ^a ±0.013	3.6 ***

a,b,c,d: 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 (µg/g)

Dokular	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

Ağız ve kas içi yolla yüksek dozlarda (sırasıyla 3 ve 4 mg/kg; 0.4 ve 0.6 mg/kg) selenyum uygulanan koyunlarda hızlı nabız, solunum güçlüğü, siyanoz, diş gıcırdatması, sendeleyerek yürüyüş gibi zehirlenme belirtileri gözlenmiştir. Ayrıca kas içi yolla 0.6 mg/kg dozunda selenyum uygulanan bir koyunda ölüm olayı meydana gelmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Tarifimizden yapılan literatür taramasında ülkemizde koyunlarda selenyum zehirlenmesine ilişkin deneysel bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Se-

lenifer 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. Tablo 1, 2, 3 incelendiğinde kan ve dokulardaki selenyum düzeylerinin 0.1 mg/ml gibi çok küçük düzeylerde tespit edildiği görülmektedir. Elde edilen değerler incelendiğinde araştırmacıların kullandıkları metodun (Thines ve Haley, 1972; Marczenko, 1976; Neve ve ark, 1983) ne kadar hassas, pratik ve daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir.

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 sülfidrikl enzimlerin etkinliğini engellediği bildirilmektedir (Kaya ve Akar, 1998). Tablo 1 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 2 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 ve 1.35 mg/ml değerleriyle doruk noktaya ulaştığı, 0.4 ve 0.6 mg/kg'lık dozlarda ise 30.dk'da 1.67 ve 2.63±0.138 mg/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 oluştuğu ve özellikle solunum ve kalp yetmezliğinin meydana geldiği görüldü.

Bazı araştırmacılar (Sandholm, 1973; Blodgett ve Beville, 1987; Henry ve ark, 1988; Ekholm ve ark, 1991) tarafından yapılan çalışmalarda değişik yollardan alınan selenyumun yüksek yoğunluklarda karaciğer, böbrek ve dalak; düşük yoğunluklarda ise beyin, kas ve eritrositlerde biriktiği belirtilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde selenyumun karaciğer ve böbrekte 3. saatte sırasıyla 10.15 ve 6.26 mg/g değerleriyle, dalak, kalp ve akciğerde 1.saatte sırasıyla, 2.15, 1.91 ve 1.80 mg/g değerleriyle doruk noktaya ulaştığı görülmektedir. Böylece bu çalışmadan elde ettiğimiz değerler yukarıdaki araştırmacıların görüşlerini desteklemektedir.

Bazı araştırmacılar (Baker ve ark, 1989; Blodgett ve Beville, 1987) 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 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 araştırmacıların görüşleri ile benzerlik göstermektedir.

Bazı araştırmacılar (Foster ve ark, 1986; Hoffman ve McConnell, 1987) selenyumun metabolizması ile ilgili yaptıkları çalışmalarda alınan selenit'in GSH ve NADPH'in etkisiyle hidrojen selenid'e, bu maddenin de selenid metiltransferaz'ın etkisiyle metilselenol'a, metilselenol'un metilselenol metiltransferazın etkisiyle DMSe'ye, DMSe'nin ise DMSe metiltransferazın etkisiyle TMSe'ye dönüştüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca, aynı konuyla ilgili yapılan başka çalışmalarda (Tandon ve ark, 1986; Zeisel ve ark, 1987; Chen ve Whanger, 1993) selenyumdan oluşan DMSe'nin sarımsak kokulu olup solunumla, TMSe'nin ise idrar yoluyla elimine edildiği ve vücutta vitamin B12'nin yetersiz olduğu durumlarda DMSe ve TMSe üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Tablo 1, 2 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 (Sandholm, 1973; Combs ve Stephanie Combs, 1986; Ellenhorn ve Barceloux, 1988; Baker ve ark, 1989) selenyum zehirlenmesi ile ilgili yaptıkları çalışmalarda canlılar tarafından selenyumun sindirim ve solunum yolu ile alınmasına bağlı olarak akut, subakut ve kronik zehirlenmelerin oluştuğunu ve bu zehirlenmelerde görülen semptomların alınan selenyumun dozuna, yapısına ve alınma yoluna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Örneğin 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 bağlı olarak kan, karaciğer, böbrek, dalak, kalp, akciğer, kıl, deri, tırnak, kas ve safra gibi dokularda değişik miktarlarda biriktiği görülmektedir (Tablo 1,2, 3).

Bazı araştırmacılar (Sandholm, 1973; Blodgett ve Bevell,1987; Henry ve ark, 1988; Baker ve ark, 1989; Ekholm ve ark, 1991) yaptıkları çalışmalarda selenyumlu bileşiklerin alınmasından sonra selenyumun ilk etapta kanda, daha sonra karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlarda biriktiğini belirtmişlerdir. Tablo 2 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 mg/ml değeriyle doruk noktaya ulaştığı ve daha sonra tedrici bir azalma göstererek 168.saatte 0.35 mg/ml değeriyle 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 (Weissmann ve ark, 1983; Smyth ve ark, 1990) 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. Ağız veya kas içi yolla yüksek dozlarda selenyum verildiğinde hayvanlarda hızlı nabız, solunum güçlüğü, siyanoz, diş gıcırdatması, sendeleyerek yürüyüş gibi belirtilerin görülmesi yukarıdaki organların etkilendiğini ortaya koymaktadır (Tablo 1, 2, 3).

Selenyumun LD50'sinin tespiti ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde selenyuma ait LD50 değerlerinin koyunlarda 0.455 mg/kg, bir diğesinde ise 0.7 mg/kg olduğu belirtilmiştir (Blodgett ve Bevell,1987; Smyth ve ark, 1990). 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 dü-

zeylerde olmasıyla açıklanabilir.

Ağız ve kas içi yolla koyunlarda deneyisel 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.

Kaynaklar

- Baker, D.H., Czarneci-Maulden, G.L. (1987). Pharmacologic Role of Cysteine in Ameliorating or Exacerbating Mineral Toxicities. *J.Nutr.*, 117, 1003-1010.
- Baker, D.C., James, L.F., Hartley, W.J., Panter, K.E., Maynard, H.F., Pfister, J. (1989). Toxicosis in Pigs Fed Selenium-Accumulating Astragalus Plant Species or Sodium Selenate. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 1396-1399.
- Behne, D., Gessner, H., 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.
- Blodgett, D.J., Bevell, R.F. (1987). Acute Selenium in Sheep. *Vet. Hum. Toxicol.*, 29 (3), 233-236.
- Bostedt, H., Schramel, P. (1990). The Importance of Selenium in the Prenatal and Postnatal Development of Calves and Lambs. *Biol. Trace Elem. Res.*, 24, 163-171.
- Burguera, J.L., Burguera, M., Gallinani, M., Alarcon, O.M., 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.
- Chen, C.L., 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.
- Combs, G.F., Combs Stephanie, B.(1986). The Role of Selenium in Nutrition. Academic Pres Inc., London.
- Devic, M.M., Ferenc, D., Tiefenbach, A. (1990). Serum Selenium Levels in Untreated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia I. *J.Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 4, 7-10.
- Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F. (1983). İstatistik Metotları, I. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 861, Ankara.
- Echevarria, M.G., Henry, P.R., Ammerman, C.B., 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.
- Ekholm, P., Varo, P., Aspila, P., Koivistoinen, P., Qvist, L.S. (1991). Transport of Feed Selenium to Different Tissues of Bulls. *British J. Nutrition*, 66, 49-55.
- Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G. (1988). Selenium. In: *Medical Toxicology 4 th ed.* London. Elsevier, 1059-1060.
- Foster, S.J., Kraus, R.J., Ganther, H.E.(1986). Formation of Dimethylselenid and Trimethylselenoium from Selenobetain in the Rat. *Archives of Biochemistry and Bi-*

- ophysics, 247, 1, 12-19.
- Gerloff, B.J. (1992). Effect of Selenium Supplementation on Dairy Cattle. *J. Anim. Sci.*, 70, 3934-3940.
- Goehring, T.B., Palmer, I.S., Olson, O.E., Libal, G.W., 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.
- Henry, P.R., Echevaria, M.G., Ammerman, C.B., 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.
- Hill, J., Allison, F., Halpin C. (1985). An Episode of Acute Toxicity in a Commercial Piggery. *J. Aust. Vet.*, 62, 6, 207-209.
- Hoffman, J.L., 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.
- Janghorbani, M., Rockway, S., Mooers, C.S., Roberts, E.M., Ting, B.T.G., Sitrin, M.D. (1990). Effect of Chronic Selenite Supplementation on Selenium Excretion and Organ Accumulation in Rats. *J. Nutr.*, 120, 274-279.
- Kaya, S., 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.
- Larsen, H.J., Moksnes, K., Overnes, G. (1988). Influence of Selenium on Antibody in Sheep. *Res. Vet. Sci.*, 45, 4-10.
- Lean, I.J., Trout, H.F., Boermans, H., Moller, G., Webster, G., Tracy, M. (1990). An Investigation of Bulk Tank Milk Selenium Levels in the San Joaquin Valley of California. *Cornell Vet.* 80, 1, 41-51.
- Levander, O.A., Baumann, C.A. (1966). Selenium Metabolism. Effect of Arsenic on the Excretion of Selenium in the Bile. *Toxicol. and Applied Pharm.*, 9, 106-115.
- Marczenko, Z. (1976). Spectrophotometric Determination of Elements. Ellis Horwood Limited Warsaw, Poland, USA.
- Nebbia, C., Gremmels, J.F., 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.
- Nebbia, C., Soffiatti, M.G., Zittlau, E., Gremmels, J.F. (1991). Pathogenesis of Sodium Selenite and Dimethylselenide acute Toxicosis in Pigs: Cardiovascular Changes. *Res. Vet. Sci.*, 50, 269-272.
- Nemec, M., Hidioglou, M., Nielsen, K., 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.
- Neve, J., Hanocq, M., 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.
- Panter, K.E., James L.F. (1990). Natural Plant Toxicants in Milk: A Review. *J. Anim. Sci.*, 68, 892-904.
- Pentel, P., Fletcher, D., Jentzen, J. (1985). Fatal Acute Selenium Toxicity. *J. Forensic Sci.*, 30, 2, 556-562.
- Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A. (1999a). Elazığ ve bölgesinde Yem ve Yem Hammaddeleri ile Bazı Meyve ve Sebzelelerde Selenyum Düzeyleri. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13,2,61-65.
- Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A., Çakmak, S. (1999b). Deneysel Olarak Selenyum ile Zehirlenen Koyunlarda Serum Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, Magnezyum, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Belirlenmesi. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13,2,67-72.
- Pirinçci, İ., Tanyıldızı, S., Ateşşahin, A., Bozkurt, T. (1999c). Koçlarda Selenyum Zehirlenmesinin Sperma Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13,2,73-78.
- Sandholm, M. (1973). The Metabolism of Selenite in Cow Blood in Vitro. *Acta Pharm., Toxicol.*, 33, 6-16.
- Shenberg, C., Biran, T.I., Mantel, M., Rachmiel, B., Weininger, B., 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.
- Smyth, J.B.A., Wang, J.H., Barlow, R.M., Humphreys, D.J., Robins, M., Stodulski, J.B.J. (1990). Experimental Acute Selenium Intoxication in Lambs. *J. Comp. Path.*, 102, 197-209.
- Styblo, M., Parizek, J. (1993). Renal Retention of Selenium After Administration of Trimethylselenide. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7, 101-103.
- Tandon, S.K., Magos, L., Webb, M. (1986). The Stimulation and Inhibition of the Exhalation of Volatile Selenium. *Biochem. Pharm.*, 35, 16, 2763-2766.
- Thines, C.H., Haley, T.J. (1972). *Clinical Toxicology*, Henry Kimpton Publishers., London.
- Ullrey, D.E. (1992). Basis for Regulation of Selenium Supplements in Animal Diets. *J. Anim. Sci.*, 70, 3922-3927.
- Weissman, S.H., Cuddihy, R.G., Medinsky, M.A. (1983). Absorption, Distribution and Retention of Inhaled Selenious Acid and Selenium Metal Aerosols in Beagle Dogs. *Toxicol. Applied Pharm.*, 67, 331-337.
- White, C.L., Cadwalader, T.K., Hoekstra, W.G. and Pope, A.L. (1989a). The Metabolism of Selenomethionine in Sheep Given Supplementary Copper and Molybdenum. *J. Anim. Sci.*, 67, 2400-2408.
- White, C.L., Cadwalader, T.K., Hoekstra, W.G. Pope, A.L. (1989b). Effects of Copper and Molybdenum Supplements on the Copper and Selenium Status of Pregnant Ewes and Lambs. *J. Anim. Sci.*, 67, 803-809.
- Zeisel, S.H., Ellis, A.L., Sun, X.F., Pomfret, E.A., Ting, B.T.G., Janghorbani, M. (1987). Dose-Response Relations in Urinary Excretion of Trimethylselenonium in the Rat. *J. Nutr.*, 117, 1609-1614.