

SELENYUMUN BAZI FIZYOLOJİK İŞLEVLERİ, METABOLİZMASI VE E VİTAMİNİ İLE ARASINDAKİ İLİŞKİLER

A.Ziya KARAKILÇIK*, Mesut AKSAKAL**

Anahtar Terimler:Selenyum, E Vitamini, Glutatyon Peroksidaz, Metabolizma

Key Words:Selenium, Vitamin E, Glutathione Peroxidase, Metabolism

OZET

Hayvansal dokulardaki selenyum(Se) konsantrasyonu alınan besindeki Se miktarı ve kimyasal şekline bağlı olarak değişiklikler gösterir. Sığır ve koyun dokularındaki Se miktarları çoktan aza doğru sırası ile böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kasları ve yağ dokuda bulunmaktadır.

Diğer bir çok element gibi Se'un da iki yönlü etkisi vardır. Yeterli miktardaki Se insan ve hayvansal organizmanın normal gelişmesi için gerekli olan esansiyel iz elementlerden biridir. Bununla birlikte insan ve hayvanların yüksek miktarlarda Se almaları toksik etki; çok düşük değerlerde almaları ise yetersizlik semptomları oluşturur.

Selenyum fizyolojik işlevini glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısına girerek gerçekleştirir. GSH-Px etkinliği karaciğer, kalp, iskelet kasları ve alyuvarların fizyolojik işlevleri için oldukça önemlidir.

SUMMARY

Some Metabolic Functions and Metabolism of Selenium and its relations with Vitamin E

Selenium (Se) concentrations in the animal tissues vary according to the tissue and the amount and chemical form of Se in diet. In cattle and sheep Se concentrations rank in the order kidney, liver, heart, skeletal muscle and adipose tissue.

Se like other elements, has a bimodal effect. At normal concentrations, Se is an essential trace element necessary for growth in man and animals. However, intake of high concentrations of Se can show toxic effects; ingestion of very low concentrations of this trace element results in Se-deficiency symptoms in man and animals.

The main physiological function of Se is as a component of the enzyme glutathione peroxidase. GSH-Px activity is very important for physiological functions of the liver, heart, skeletal muscle and erythrocytes.

GİRİŞ

Selenyum (Se) ilk kez 1818 yılında İsveç'li Kimyacı Berzelius tarafından sülfirik

* Harran Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

** Fırat Üniv. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Doç. Dr.

asit (H_2SO_4), artıklarında keşfedilmiş(1), atom numarası 34, atom ağırlığı 78.96 gr/mol olan, toprak, bitkiler ve suda farklı bileşiklerin yapısına giren ve hayvanlar için oldukça önemli esansiyel eser elementlerden biridir(2).

Hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri çift bağa sahip oldukları için oksijen ile hızlı bir biçimde reaksiyona girer hücre zarlarının yapısını ve metabolizmasını bozan peroksit ve hidroperoksitleri oluştururlar(3,4).

Selenyum ve bir amino asidi olan selenosistein, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin prostetik grubunu oluşturmaktadır. GSH-Px'in karaciğer, iskelet ve kalp kasları, alyuvarlar, böbrekler, damar endoteli ve hücre zar metabolizmasında önemli işlevi vardır. Plazma Se miktarının azlığı alyuvarlardaki GSH-Px etkinliğini düşürür. Enzimin en önemli fizyolojik işlevlerinden birisi hidrojen peroksidi parçalamak ve böylece hücre zarını bu zararlı radikallerin yıkıcı etkisinden korumaktır(5).

Selenyum'un Biyolojik Onemi

Astragalus ve Stanleya gibi bazı bitki türlerinin 120-1000 ppm kadar Se içerdiği bildirilmiş(5), ve bu bitkilere "Se akümülatörleri" ya da "Se indikatörleri" adı verilmiştir(1,5).

Se biyolojik bir siklus göstererek topraktan bitkilere, hayvanlara dolayısı ile insanlara geçer ve organizmada eser miktarda bulunur(1). Asıl kaynağı toprak ve buna bağlı olarak da bitkilerdir. Toprağın kimyasal yapısında düşük düzeylerde Se bulunursa, bu bölgede yetişen bitki dokularındaki miktarları da düşük olacaktır. Ayrıca toprağın erozyona maruz kalması ve fazla yağışlı geçen yıllarda da bitkilerin Se miktarları azalmaktadır. Diğer yandan toprakta Vanadyum, Kobalt, Çinko ve özellikle Sülfatların bulunması mevcut Se'dan canlıların yararlanma oranını düşürmekte, daha da önemlisi çorak topraklarda Se miktarı çok düşük düzeylerde bulunmakta ve bu bölgelerde yaşayan hayvanlarda Se yetersizliği daha sık ve çok görülmektedir(6).

Se'un bitkiler için esansiyel olup olmadığı henüz net bir biçimde bilinmemesine karşın, hayvansal organizma için esansiyel olduğu ve çeşitli metabolik bozukluklara karşı koruyucu ya da sağaltıcı etki gösterdiği açık bir şekilde kanıtlanarak yüzyılımızın ilk başlarında (1933), hayvanlar tarafından fazla miktarda alınması veya dokularında birikmesinin toksik etki oluşturduğu kaydedilmiştir(1).

Selenyumun asıl önemli işlevi ilk kez Schwarz(7), tarafından ortaya çıkarılmış ve Se'un civcivleri "eksudatif diatez'e" sıçanları "karaciğer nekrozu'na" karşı koruduğu belirlenmiştir. Daha sonraki bir çalışmada(8) ise, kuzu ve buzağular için de Se'un oldukça önemli olduğu ve yetersizliğinin bunları Nutrisyonel Muskuler Distrofi (NMD)'ye götürdüğü, buna karşılık yeterli miktarda Se verildiğinde bu durumlarının düzeldiği gözlemlenmiştir.

Günümüzde Se'nin canlı organizmadaki fizyolojik işlevleri ve etki mekanizmalarını yeterince açıklayabilmek için değişik amaçlara yönelik çalışmalar yapılmakta(1,5,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25), ancak konunun henüz tüm yönleri ile açıklanamadığı kaydedilmektedir(1).

Emilimi, Taşınımı ve Depolanımı

Element halindeki Se emiliminin sınırlı olduğu (2), selenometionin, selenosistein formlarında ya da selenit şeklinde alınan Se'un ise monogastrik hayvan türlerinin midelerinde ve ruminantların rumenlerinde emilime uğramadıkları(26), fakat ince bağırsaklardan özellikle duodenumdan etkin taşıyıcıyla emildikleri (7,9), bir miktar da çekum ve kolondan absorbe edildikleri bildirilmiştir(9). Monogastrik türler ve ruminantlarda rasyonla alınan Se'un dokuların gereksinimine göre değerlendirildiği(7), ancak monogastrik türlerin ruminantlara göre, Se'dan daha fazla yararlandığı ve ağızdan verilen Se'u domuzların % 77, koyunların ise % 29 oranında değerlendirildiği kaydedilmiştir (9).

Rasyonlarla alınan inorganik Se, rumen mikroflorası tarafından üretilen amino asitlerin yapısına girerek ve olasılıkla selenometionin ya da selenosistin olarak emilir(7). Besinle organik şekilde alınan ya da organizma tarafından organik şekle dönüştürülen Se'un emilimi daha kolay olduğu gibi, emilim oranı da oldukça artmaktadır(7,9). Ayrıca rasyonda bulunan A, E vitamini ve askorbik asit miktarları da Se emilimini artırıcı yönde etkilimektedirler(9).

Özellikle duodenum, çekum ve bir miktar da kolondan emilerek kana geçen Se, plazma proteinlerine bağlanarak taşınır; ulaştığı dokuların yapısına girer ve bunların bir parçasını oluşturur(8,26). Plazma proteinlerinden albumine α -1 ve α -2 globulinlere ve β -lipoproteinlere bağlanarak kemikler, saçlar ve alyuvarları da içine alan tüm vücut dokularına(26), özellikle böbrekler, karaciğer, kalp ve pankreas dokularına ayrıca hemoglobinin globulinine, süt proteinlerine(27), alyuvarlar ve akyuvarlara taşınmaktadır(26).

Diğer yandan plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanarak taşınan Se için hemoglobin, myoglobin, sitokrom-C özel proteinler olarak, aldolaz ve myosin özel enzimler olarak bildirilmiştir(27). Ayrıca son yıllarda glutatyon peroksidaz (GSH-Px)'ın da Se için özel önem taşıdığı belirtilerek, Se'un GSH-Px'in biyokimyasal yapısına girerek onun etkin kısmında önemli bir görev üstlendiği kaydedilmektedir(1,8,9,12).

Fizyolojik işlevleri

Se, GSH-Px enziminin yapısına girerek, lipidlerin oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin yıkımında önemli bir rol oynar. Böylece, hücre zarlarının bütünlüğünün sağlanması ve korunmasında etkin bir fizyolojik görev üstlenir. GSH-Px karaciğer ve alyuvarlarda en yüksek; kalp, böbrekler, akciğer, mide, adrenal bezler, pankreas ve yağ dokuda orta derecede; beyin, iskelet kasları, göz

lensleri ve testislerde ise daha az olmak üzere tüm dokularda etkinlik gösterir. Mide-bağırsak kanalından lipitlerin ve tokoferollerin normal absorpsiyonunun sağlanmasından sorumlu olan pankreas lipazı üretimi ve pankreasın normal yapısı için Se gereklidir(7).

Ayrıca, E vitamini serum gamaglobulinleri ile birlikte, bir selenoprotein fraksiyonu ile taşındığı ve böylece Se'un fizyolojik fonksiyonlarından birinin de vitamin E taşıyıcısı görevi yaparak; α -tokoferolün bozulmasının önlenmesinde, emiliminde bunlara bağlı olarak da biyolojik etkinliğinin artmasında etkili olabileceği bildirilmiş(1,28), ayrıca Se'un sperm proteinlerinde yapısal bir rol oynadığı, endokrin etkinliğe katıldığı, bakteriyel RNA'nun yapısına girdiği(1), plazma proteinlerinde taşıma görevi yaptığı ve testis proteinlerinde mitokondrial yapıya katıldığı kaydedilmiştir(29).

Se ile kanser arasındaki ilişkiler araştırılarak insanlarda fizyolojik düzeylerdeki Se'un kanserojen olmadığı, hatta antikanserojen etki gösterdiği(1), kanserli hastaların ölüm oranı ile kan Se düzeyleri arasında negatif, önemli bir ilişki bulunduğu belirtilmiş, düşük düzeylerde Se bulunan bölgelerde mide, özefagus ve rektum kanserlerinden ölüm oranının arttığı, ayrıca yiyeceklere yeterli Se eklenmesinin kanserin görülme sıklığını ve ölüm oranını düşürdüğü(26), ancak konunun yeterince açıklığa kavuşturulabilmesi için elementin tüm metabolik ilişkilerinin ve kanserojen yönlerinin araştırılması gerektiği ileri sürülmüştür(1).

Salınımı ve Atılması

Vücutta bulunan Se'un emilimi, birikmesi, dağılımı ve atılan miktarları, atılma şekli ve yolları bu elementin dışardan alınan düzeylerine, kimyasal şekline, ayrıca bakır, arsenik gibi Se'un vücuttan atılımını artıran elementlerin rasyonda bulunan düzeylerine bağlı olarak değişmektedir. Ancak tokoferollerin Se emilimi ve depolanması üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir(26). Aynı kaynakta Se'un emilimi bakımından geviş getirenler ve geviş getirmeyenler arasında değişiklikler olduğu gibi, organizmadan atılan miktarları arasında da bu hayvan türlerine göre farklılıklar gözlemlendiği kaydedilmektedir. Se dışkı, idrar ve solunum havası ile atılmakta ve atılma düzeyleri canlı türlerine, rasyondaki Se miktarı ve kimyasal şekline göre değişiklikler göstermektedir.

Değişik düzeylerde radyoaktif Se (^{75}Se) içeren rasyonlarla beslenen kuzularda Se'u verdikten sonra 48-336. saatler arasında, tüm organizmanın Se kaybı ile alınan rasyonun Se derişimi arasında ters ve önemli bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Se, 96-144.günler arasında plazma, karaciğer ve kalp dokusundan hızla; iskelet kasları ve kemiklerden ise daha yavaş bir hızda azalmaktadır(26).

İnsanlarda ağızdan alınan Se'un bağırsaklardan emilimi % 44-70 arasında bireylere göre değişmekte ve ilk bir haftada emilen miktarın % 14-20'si idrarla, çok az bir miktarı da deri ve solunum yoluyla atılmakta, buna karşılık % 33-58

arasında bireylere göre değişen oranlarda dışkıyla atılmaktadır. Radyoaktif Se (^{75}Se) verilen köpeklerin değişik kan proteinlerinde 310.güne kadar farklı değerlerde Se belirlenmiş, bu arada 100-120.günler arasında alyuvarlarda oldukça yüksek miktarlar saptanarak alyuvarların yapısına giren Se'un, yaşamları boyunca alyuvarların yapısında kaldığı gözlemlenmiştir(26).

Kısa sürede fazla miktarda Se alındığında solunum yoluyla atılma önemli ölçüde artar. Ayrıca arsenik, talyum, bakır ve kadmiyum enjeksiyonları da solunum yolu ile Se atılmasını artırmakta, ancak kurşun ve çinko enjeksiyonunun bu yolla atılma üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır(26).

Tablo I:Farklı hayvan ve dokularında selenyum değerleri

Hy.Grub	Diet	($\mu\text{g/ml}$)			($\mu\text{g/gr}$)				Kaynaklar
		Tüm Kan	Plazma	Alyuvar	Karaciğer	Kalp	İsk.Kası	Böbrek	
İnsan*	-	-	0.22	0.59	-	-	-	-	Satar,1984(30).
Siğir	Nat.	0.14	0.04	0.32	0.95	-	-	-	Van Saun, 1989(14).
Siğir	Nat.	-	0.01	-	-	-	-	-	Braun,1991(31).
Siğir	Nat.	-	-	-	0.50	-	0.14	1.46	Ullrey,1977(32).
Koyun	Nat.	-	0.03	-	-	-	-	-	Karakılçık, 1992(33).
Koyun	Nat.	-	-	-	0.14	0.05	0.04	0.48	Ullrey,1978(34).
Koyun	Nat.	0.04-0.13	-	-	-	-	-	-	Thompson, 1976(35).
Koyun	Mera	0.05-0.10	-	-	-	-	-	-	Wheatly,1988(36).
Koyun	Nat.	-	0.09	-	-	-	-	-	Norton,1986(37).
Koyun	Nat.	-	-	-	0.28	-	-	-	Hıdıroğlu, 1969(38).
Kuzu	Nat.	-	-	-	0.13	-	0.03	0.74	Ullrey,1977(32).
Kuzu	Nat.	0.01-0.03	-	-	-	-	-	-	Whanger, 1978(39).
Kuzu	A.Süt	-	0.06	-	-	-	-	-	Norton,1986(37).
Kuzu	-	0.04-0.07	-	-	-	-	-	-	Combs,1986(12).
Kuzu	-	-	-	-	0.05-1.01	-	-	-	Van Vleet, 1975(40).
Fötüs	-	-	0.02	-	-	-	-	-	Karakılçık, 1992(33).
Rat	-	-	0.04	0.52	1.29	0.37	0.16	1.45	Behne,1963(41).

*:Kadın, Nat.:Tabii Beslenme, A.Sütü:Anne Sütü Besisi

Selenyumun Plasental Transferi (Maternal-Fötal Geçiş)

Özellikle gebelik döneminde maternal ve fötal organizmanın fizyolojik işlevlerini yapabilmeleri için, diğer besin maddeleri ile birlikte eser elementlerin de gebe anne tarafından gerekli miktarlarda alınabilmesi ve bunların plasentadan geçişi yeterli düzeyde olması, fötal beslenme ve gelişme için oldukça önemlidir(14,42).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada(14), gebe ineklerde kan serumu Se miktarları, fötüslerin serum Se değerlerinden fazla (2.2 kat) bulunmasına karşın, bunlarda

Se'un plasentadan geçişinin yeterli olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, annede karaciğer Se yetersizliği bulunmamak koşuluyla, fötusun anneden yeterli miktarda Se geçişini gerçekleştirebileceği ileri sürülmektedir(14).

Buna karşılık sodyum selenit verilen gebe koyunların kan Se miktarlarının fötuslarının kan Se değerlerinden önemli ölçüde fazla olduğu, bu bulgulara dayanarak da plasentanın Se geçişini sınırladığı ileri sürülmektedir(37). Diğer yandan koyunlarda organik şekildeki Se (selenometionin, selenositin)'un plasentadan kolaylıkla geçtiği, ancak inorganik şekildeki selenyum(sodyum-selenit) geçişine plasentanın bir engel oluşturduğu bildirilmektedir(43).

Gebe sığır(44) ve köpeklerde(45), maternal ve fötal kan Se değerleri araştırılarak, maternal değerlerin fötal değerlerden önemli düzeyde yüksek olduğu görülmüş ve bu sonuçlara dayanarak da Se'nin plasentadan geçişinin sınırlı olduğu ileri sürülmüştür.

Öte yandan hamile kadınlardan fetuslarına selenyum plaseenta ile geçişinin pasif olarak gerçekleştiği ve maternal plazma Se değerleri ile fötal değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu kaydedilmektedir(30).

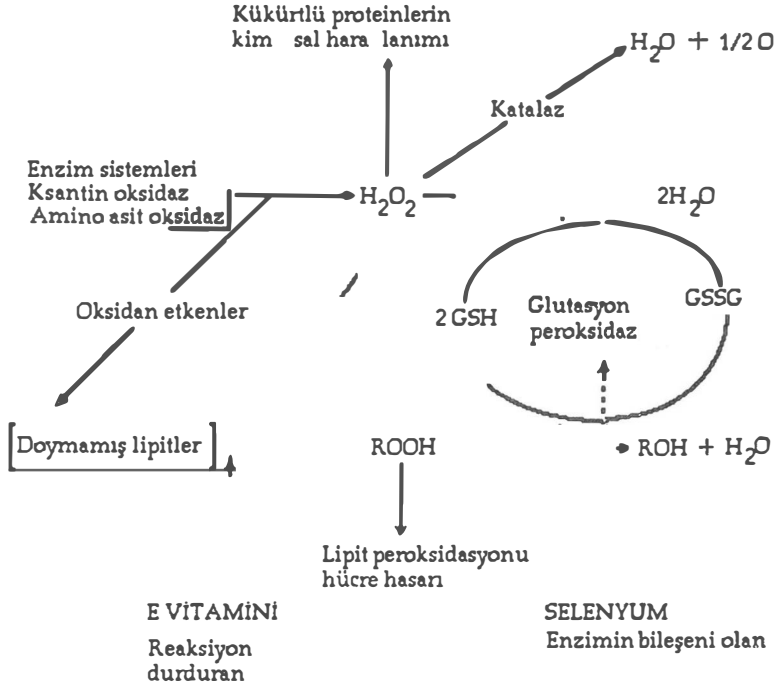
Gebe inek(14), ve koyun(33), fetuslarının kan serumu Se düzeyleri arasında istatistiksel anlamda önemli bir korelasyon belirlenmiş, ayrıca maternal ortalama serum Se değerlerinin fötal serum Se değerlerinden fazla olduğu görülmüştür.

E Vitamini ve Selenyum Arasındaki İlişkiler

Rotruck ve arkadaşları(46), alyuvarların oksidatif yıkımı üzerinde yemlerdeki Se'un etkilerini araştırarak Se içeren bir enzim olan GSH-Px'in 4 atom gram Se içerdiğini ve enzimin esansiyel kofaktörünün Se olduğunu; daha sonra Flohe ve arkadaşları(47) ise, bu enzimin 4 alt birim içerdiğini, bu birimlerden herbirinin bir Se atomu bağladığını ayrıca enzimin, ağırlığının % 0.37'si oranında Se içerdiğini kesin olarak kanıtlamıştır.

GSH-Px her molekülü 4 atom gram Se içeren bir selenoproteindir(10). GSH-Px'in, haraplayıcı yapıda olan yağ asitleri peroksitlerinin alkollere dönüşümünü katalize ettiği, bu etkisiyle hücresel zarların oksidatif etkiden korunmasını sağladığı bildirilmektedir(1). Oksidatif haraplanmaya karşı Se ve E vitamini birbirlerini tamamlayıcı rol oynarlar; tokoferoller doymamış yağ asidi moleküllerine bağlanır ve hücre solunumu sırasında yağ asitleri salınımı oluncaya kadar onlarla zayıf kimyasal bileşikler oluşturur(48). Bunun mekanizması şöyledir:Doymamış yağ asitleri çift bağa sahip olduklarından oksijen ile hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve zarların yapısını ve metabolizmasını bozan peroksit ve hidroperoksitleri oluşturur.

İşte E vitamini, hidrojen protonları ile peroksit ve hidroperoksitleri doyurarak peroksit radikallerinin etkinliklerini azaltıp, ootooksidasyonun başlatıcısı olan bu reaksiyonu daha işin başında duraklatır(4). Se ise in vivo olarak oluşan peroksitleri GSH-Px aracılığı ile parçalar(28).



Şekil I: Selenyum ve E vitamininin antioksidan etkinliği(46)

Se içeren bileşiklerin tokoferol taşıyıcılığı görevi yaptığı bildirilmiştir(28,48), ayrıca sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada(14), yiyeceklere Se eklenmesinin E vitamininin plasentadan geçişini azaltıcı yönde bir etkisi bulunduğu açıklanmıştır. Ancak α -tokoferolün Se'nin plasentadan geçişi üzerinde benzer bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak hayvansal organizma için esansiyel elementlerden biri olan Se'nin karaciğer, alyuvarlar, kalp, böbrekler, akciğer, adrenal bezler, pankreas, beyin, iskelet kasları, göz ve testisleri de kapsayan çeşitli organlarda önemli fizyolojik işlevleri bulunmaktadır. Bu derlemenin Se'nin metabolik işlevleri, plasentadan geçişi, Se ile kanser ve E vitamini arasındaki ilişkiler üzerinde yapılabilecek çalışmalara araştırmacıların dikkatini çekebileceği kanısındayız. Ancak Se'nin daha farklı işlevlerini de içeren kapsamlı derlemeler yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Oldfield JE.:The two faces of selenium., J.Nutr.117(12), 2002-2008, 1987.

- 2- Kutsky RJ.:Handbook of Vitamins, Minerals and Hormones., 2 th.Ed.VNR., New York, 157-207, 1981.
- 3- Rice D.:Kennedy S.:Vitamin E:Function and effects of deficiency., Br.Vet.J.144, 482-496, 1988.
- 4- Zintzen H.:A summary of the vitamin E/selenium problem in ruminants., News and Reviews, Roche. pI+18, 1978.
- 5- Shamberger RJ.:Selenium metabolism and function., Clin.Physiol.Biochem. 4,42-49, 1986.
- 6- Aytuğ CN., Alaçam E.:Görgel S ve arkadaşları:Metabolizma Hastalıkları., Sığıır Hastalıkları., İkinci Baskı, Tüm Vet.Yayını, No:3, İstanbul, 348-350, 1991.
- 7- Church DC., Pond WG.:Basic Animal Nutrition and Feeding., Second Ed. John Wiley and Sons Inc.Canada. 174-177, 1982.
- 8- McDowel LR., Conrad JH., Ellis GL., et al.:Minerals for grazing ruminants in tropical regions., Bulletin. 40-44, 1983.
- 9- Combs GF. and SB.:The nutritional Biochemistry of selenium., Ann.Rev.Nutr.4,257-280, 1984.
- 10- Ullrey DE.:Biochemical and physiological indicators of selenium status in animals., J.Anim.Sci.65, 1712-1726, 1987.
- 11- Arthur CR.:Nutritonal inter-relationships between selenium and vitamin E., Rep.Rowett.Inst.38, 124-135, 1982.
- 12- Combs GF. and SB.:The Role of Selenium in Nutrition., Acad.Press.Inc.London Lmt.London. XII+532, 1986
- 13- Ropstad E., Osteras O., Overas G., et al.:Sesonal variation of selenium status of Norwegian dairy cows and effects of selenium supplementation., Acta Vet.Scand. 29, 159-164, 1988.
- 14- Van Saun, RJ., Herdt TH., Stowe HD.:Maternal and fetal selenium concentrations and their interrelationships in dairy cattle., J.Nutr.119, 1128-1137, 1989.
- 15- Tietz NW.:Nutrition, Vitamins and Trace Elements., Textbook of Clinical Chemistry.WB. Saunders Company., Philadelphia. 902-996, 1986.
- 16- Siddons, RC., Mills CF.:Glutathione peroxidase activity and erythrocyte stability in calves differing in selenium and vitamin E status., Brit.J.Nutr.46, 345-355, 1981.
- 17- Daulson GD., Brodrick GA., Baumann CA., Pope AL.:Effect of feeding sheep selenium fortified trace mineralized salt effect of tocopherol., J.Anim.Sci.27, 195-202, 1968.
- 18- Maas J., Bulgin MS., Anderson BC. et al.:Nutritional myodegenaration assosiated with vitamin E deficiency and normal selenium status in lambs, JAWMA. 184(2), 201-204, 1984.
- 19- Whiet CL., Caldwalader TK., Hoekstra WG. et al.:Effects of copper and molibdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs., J.Anim.Sci.67, 803-809, 1989.
- 20- Wiener G., Wolliams JA., Vagg MJ.:Selenium concentration in the blood and wool glutathione peroxidase activity in the blood of three breeds of sheeps., Res.Vet.Sci.34, 365-366, 1983.
- 21- Kott RW., Ruttle JL. and Soutward, GM., et al:Effects of vitamin E and selenium injections on reproduction and preweaning lamb survival in ewes consuming diets marginally deficient in selenium.J.Anim.Sci.57(3), 553-558, 1983.
- 22- Hidroglou M., Jenkins KJ., Carson RB., et al.:Some aspects of selenium metabolism in the normal and dystrophic sheep., Can Anim.Sci.48, 335-346, 1968.
- 23- Whetter P., Ullrey DE.:Improved fluorometric method for determining selenium., J.Anal.Chem., 61(4), 927-930, 1978.
- 24- Watkinson JH.:Fluorometric determination of selenium in biological material 2,3 Diaminonaphthalene., Analytical Chemistry, 38,92-97, 1966.
- 25- Hogue DE., Practor JF., Warner RG., et al.:Relation of selenium vitamin E and unidentified factor to muscular dystrophy (stiff-lamb or white muscle disease) in the lamb.,J.Anim.Sci.,21(1), 25-29,

- 1962.
- 26- Underwood EJ.:Trace Elements in Human and Animal Nutrition., Fourth Ed.Acad.Press.New York.303-346, 1977.
 - 27- Mills CF.:Trace element metabolism in animals., Proceedings of WAAP/IBP International Symposium, London. 339-343, 1970.
 - 28- Desai ID., Scott ML.:Mode of action of selenium in relation to biological activity of tocopherols., Archives of Biochemistry and Biophysics. 110, 309-315, 1965.
 - 29- Arthur CR.:Nutritional inter-relationships between selenium and vitamin E.Rep.Rowett.Inst., 38, 124-135, 1982.
 - 30- Satar M., Kömi M., Taner F. ve Ark.:Anne ve kordon kanında plazma ve eritrosit selenyum düzeylerinin karşılaştırılması., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, 15(2), 244-250, 1984.
 - 31- Ullrey DE., Brady PS., Whetter PK., et al.:Selenium supplementation of diets for sheep and beef cattle., J.Anim.Sci., 46, 559-565, 1977.
 - 32- Braun U., Forrer R., Fürer W., Lutz H.:Selenium and vitamin E in blood sera of cows from farms with increased incidence of disease., The Veterinary Record. 128, 543-547, 1991.
 - 33- Karakılıç AZ.,Aksakal M., Başdaş G.,ve ark.:Gebe koyunlar ve fõtuslannda plazma selenyum değerlerinin karşılaştırılması., XI.Ulusal Biyoloji Kongresi, 24-27 Haziran, Elazığ, 1992.
 - 34- Thompson RH.:The levels of selenium and glutathion peroxidase activity in blood of sheep, cows and pigs., Res.Vet.Sci.20, 229-231, 1976.
 - 35- Wheatly LE., and Beck NFG.:The influenza of season and husbandry on the selenium status of sheep in a deficient area., Br.Vet.J.144, 246-252, 1988.
 - 36- Norton SA.,and McCarthy FD.:Use of injectable vitamin E and selenium-vitamin E emulsion in ewes and suckling lambs to prevent nutritional muscular dystrophy.,J.Anim.Sci.62, 497-508, 1986.
 - 37- Hidiroglou M., Hoffman I., Jenkins KJ.:Selenium distribution and radiotocopherol metabolism in the pregnant ewe and fetal lamb., Can.J.Physiol. Pharmacol. 47, 953-962, 1969.
 - 38- Ullrey DE., Light MR., Brady PS., et al.:Selenium supplements in salt for sheep. J.Anim.Sci.46, 1515-1521, 1978.
 - 39- Whanger PD., Weswig PH., Schmits JA., et al.:Effects of various methods of selenium administration on white muscle disease, glutathione peroxidase and plasma enzyme activities in sheep.J.Anim.Sci.47(5), 1157-1166, 1978.
 - 40- Van Vleet JF.:Retention of selenium in tissues of calves, lambs and pigs after paranteral injection of a selenium-vitamin E preparation., Amer.J.Vet.Res.36(9), 1335-1339, 1975.
 - 41- Behne D., Wolters W.:Distribution of selenium and glutathione peroxidase in the rat J.Nutr.113, 456-463, 1983.
 - 42- Van Saun RJ., Herdt TH. and Stowe HD.:Maternal and fetal vitamin E concentrations and selenium vitamin E interrelationships in dairy cattle., J.Nutr.119, 1028-1037, 1989.
 - 43- Jacobsson SO. and Oksanen HE.:The placental transmission of selenium in sheep., Acta Vet.Scand.7, 66-76, 1966.
 - 44- Cheeke PR., Bull RC.and Oldfield JE.:The role of selenium in the placental transfer of vitamin E in the rat., Proceeding Society Experimental Biology Medicine, 130, 172-174, 1969.
 - 45- Kenneth P., McConnel and Drothy MR.:Passage of selenium across the placenta and also into the milk of the dog., J.Nutr.84, 341-344, 1964.
 - 46- Rotruck JT., Pope AL., Ganther HE., et al.:Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium., J.Nutr.102, 689-696, 1972.
 - 47- Flohe L., Gunzer W.A: and Shock HH.:Glutathione peroxidase: A selenoenzyme., Fe European Biochem. Soc.Letters.32, 132, 1973.
 - 48- Putnam ME., Comben N.:Vitamin E. The Veterinary Record., 121, 541-545, 1987.