

Selenyumun Toksikolojisi

Doç. Dr. Tayfun BERKAN

E.Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji
ve Toksikoloji Ana Bilimdalı

Bir kimyasal madde tarafından oluşturulan biyolojik etki, genellikle o kimyasal maddenin etki yerindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Bazı türlerde bu konsantrasyon doza bağımlı olduğu için, d ile etki arasında da bir ilişki söz konusudur.

Hayvanlar üzerinde yapılan toksikolojik çalışmaların çoğunda, kimyasal maddenin etki yerindeki konsantrasyonu bilinemediği için, konsantrasyon-cevap eğrileri elde edilememekte ve bu nedenle kimyasal maddenin etki yerindeki konsantrasyonundan çok, doz ile oluşan etki arasındaki ilişkiler dikkate alınmaktadır. Oysa, belirli birkaç madde dışında, ortamda mevcut bir kimyasal ajanın dozu ve konsantrasyonu ile, söz konusu ajanın biyolojik sistem üzerinde oluşturduğu etkinin ortaya çıkış süresi ve şiddeti arasında direkt bir ilişki vardır. Kapsam içerisine alınmayan birkaç madde ise, hayvan vücudunda normal olarak var olan maddelerdir.

Tüm canlı hücrelerin çevresi, yaşam işlevlerini sürdürebilmeleri için gerekli olan temel besin maddeleri ve iyonların özgül konsantrasyonlarında var olduğu, kimyasal bir çevredir. Bunun için, hücre çevresinde bulunan ilgili maddelerden herhangi birisinin eksikliği, hücreye zarar verebilir. Toksikolojik açıdan, bu kimyasal maddelerin normal olarak bulunması gerekli konsantrasyonları ile bu konsantrasyonları aşarak hücreye zarar verecek konsantrasyonlara ulaşması arasında da bir ilişki vardır. Bu nedenle, hayvanların normal işlevleri için esas olan bir kısım ağır metaller, günümüzde toksikolojik açıdan büyük bir önem taşımaktadır. Selenyum, konu ile ilgili en güzel örneklerden birisidir.

Selenyum, bakır işletmeciliğinde bir yan ürün olarak elde edilir. Elektronik sanayi, cam, seramik, cila, vernik ve çelik imalatları ile bir vulkanizatör ajan olarak lastik imalatları ve boya sanayi gibi endüstrinin değişik dallarında yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Kimya sanayiinde «selenyum dioksit» oksitleyici ajan, «selenyum» ise makine

yağları ve diğer yağlarda oksidan olarak kullanılmaktadır. Tıbbi olarak, «selenyum monosülfid» bir deterjan ile birlikte hazırlanan %2'lik süspansiyonlar şeklinde saç kepeklerine (=seborrhea sicca) karşı kullanılır. Ayrıca %0.5'lik merhemler şeklinde «sebo-reik dermatit» tedavisinde de kullanılmaktadır.

Yaşam için temel bir element olarak kabul edilen selenyum, belirli bazı bitkilerin yapraklarında, çiftlik hayvanlarında toksisiteye neden olabilecek kadar yüksek miktarlarda birikebilir. Ayrıca, yaygın olarak yetiştirilen bir sebze olan lahanada, yüksek miktarlarda selenyum absorbe ederek metabolize etme ve depolama yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, bu tür lahanaları yiyen bireylerde de selenyum zehirlenmesi söz konusu olabilir (1).

Selenyum düzeyi yetersiz diyet ile beslenen sığırcılarda karaciğer nekrozu, farelerde ise testis, kalp, böbrek ve iskelet kası gibi değişik organlarda nekrozlar olduğu gözlenmiştir. Selenyum düzeyi yetersiz bölgelerde beslenen koyun ve dana gibi büyük baş hayvanlar «beyaz kas» denilen bir tür kas hastalığına yakalanırlar. Selenyum eksikliği, kümes hayvanları ve domuz-

larda da benzer etkilere neden olur. Temel bir mineral olan selenyumun hayvanlardaki rolü iyi bilindiği halde, insanlar için bilgiler yetersizdir (2).

Metabolik olaylarda selenyumun pek çok rolü vardır. Gerek E vitamininin yerine geçerek gerekse bu vitamin ile birlikte, selenyumun «ubikinon» (=koenzim Q) biyosentezinde önemli görevi vardır (2). Ayrıca, eritrositlerin bütünlüklerini sürdürmelerinde belirgin rol oynayan «glutasyon peroksidaz» enzimi, selenyumunu temel bir içerik olarak taşır. DNA-RNA denetimi, keratinlerin bütünlüğünün korunması, antikor sentezlerinin stimülasyonu selenyumun diğer hücrel görevleri arasındadır (3).

Selenyumun elementel şekilleri mide-barsak kanalından emilmez. İnsan vücudunun kaldıracabileceği ortalama selenyum miktarı 14.6 mg'dir (2). En yüksek konsantrasyon böbreklerde bulunur. Karaciğerdeki selenyum düzeyi, böbrekteki düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır. Arsenik gibi selenyumunda saçlarda toplandığı bildirilmiştir (4). İnsan kan örnekleri yaklaşık 3:1 (eritrosit:plazma) oranında selenyum içerir. Yeni doğanda da selenyum bulunur ve yaşa bağlı olarak bir artış göster-

mez (5). Selenyum idrar ile atılır. İdrarla atılan selenyum miktarının artması, aşırı miktarda selenyuma maruz kalındığının bir belirtisidir. Normal olarak idrar ile atılan selenyum miktarı 0.0-15 mikrogram 100 ml arasında değişmektedir (6).

Selenyum kan yolu ile ulaştığı karaciğer ve böbrekte metabolize olur (7). Solunum yolundan veya mide-barsak kanalından kana geçen elementel selenyum (Se) veya seleniyöz asidin (H_2SeO_3) idrar ile atılan ana metaboliti «trimetil selenyum» iyonudur (8). Deney hayvanlarına işaretleli selenit enjeksiyonlarından sonra idrarda inorganik selenyum bileşikleri de saptanmıştır. Ayrıca, sadece akut toksisiteye neden olacak miktarlarda selenyuma maruz kalındığında belirginleşen ve uçucu bir bileşik olan «dimetil selenit» diğer önemli bir metabolittir. Seleniyöz asid, elementel selenyuma oranla kana daha çabuk geçer ve deri tarafından daha kolaylıkla ve uzun süre tutulur. Deri tarafından tutulabilme özelliğindeki bu ayrıcalık, seleniyöz asidin kıl proteinlerindeki «—SH» gruplarına kimyasal olarak bağlanma yeteneğine sahip olmasından ileri gelir (9). Bununla birlikte elemen-

tel selenyum ile seleniyöz asidin iç organlara dağılım oranları eşittir. Bu eşitlik, her ikisinin de organizmada normal olarak bulunan selenyumun bir parçasını oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Selenyum, idrarın yanı sıra ter ve nefes yolu ile de vücuttan atılır. Bu nedenle ki, zehirlenmelerde, uçucu bir metabolit olan «dimetil selenit»'ten dolayı nefes sarmısak gibi kokar. Belirli fizyolojik sınırlar içerisinde, vücudun az miktarlarda selenyum tutup fazlasını atmak için hemostatik bir mekanizması vardır. Selenyum toksisitesi, maruz kalınan selenyum miktarı vücudun atma kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkar.

Selenyuma endüstriyel maruz kalmalar, metal selenitlerin su veya asitler ile reaksiyonları sonucu oluşan «hidrojen selenit»'e (H_2Se) solunum yolundan maruz kalmalardır. Bulantı, kusma, sersemlik ve bitkinlik durumu ile nefesin sarmısak gibi kokması başlıca zehirlenme belirtileridir. Gözlerde ve burunda tahriş oluşabilir. 10 ppm hidrojen selenit deney hayvanları için fataldir. Özellikle lâstik sanayiinde kabartıcı bir ajan olarak kullanılan «selenyum oksiklorör» ($SeOCl_2$) endüstriyel maruz kalmalara baş

ka bir örnektir. Tavşanlara deri yolu ile uygulanan çok düşük miktarlardaki selenyum oksiklorür fatal olabilmektedir. Perkutan emilim ise kan ve karaciğerdeki selenyum düzeylerinin artması ile sonuçlanılır.

Selenyuma inhalasyon suretiyle süregen maruz kalmalar, gastrointestinal bozukluklara, sinirlilik durumuna, karaciğer ve dalak hasarlarına anemiye, bel ağrılarına, mukozal tahrişe ve solgunluğa neden olur. İnsanlarda süregen selenyum toksisitesi sadece selenyum açısından zengin topraklarda yaşayan bireylerde görülür. Dişlerde renk değişikliği, gastrointestinal bozukluklar, bitkinlik durumu, saç ve tırnak dökülmesi bu bireylerde görülen başlıca zehirlenme belirtileridir. Yaklaşık 25 ppm selenyum içeren bitkileri yiyenler, durgunluk durumu, saç dökülmesi, sterilitate, anemi ve solukluk ile karakterize «alkali hastalığı»ndan yakınırırlar. Karaciğerde yağlı nekroz çok enderdir (2).

Selenyum deney hayvanlarında infertiliteye ve konjenital defektlere neden olduğu için embriyotoksik ve teratojenik olarak kabul edilmektedir (10). Hepatik siroz ve karaciğer kanseri bazı araştırmacılar tarafından saptanmış di-

ğer süregen selenyum toksisitesi belirtileridir (2).

Epidemiyolojik araştırmalar, hayvan yemi olarak kullanılan otlarda selenyum miktarındaki artışlar ile insanların kanserden ölme oranlarındaki azalma arasında bir ilişki bulunduğunu göstermektedir (11). Buna ek olarak, selenyumun, farelerde benzo piren ve benzantrasen ile oluşturulan deri tümörlerine, sıçanlarda dietilaminoazobenzen ile oluşturulan hepatik tümörlere ve farelerde kendiliğinden oluşan meme tümörlerine karşı antineoplastik etkisi bulunduğu da ortaya konulmuştur. Karsinojen bir ajanın veya peroksidatif doku hasarının ürünü olan «malonaldehit» oluşumunu inhibe etmesi, selenyumun bu koruyucu etkisine olası bir mekanizma olarak ileri sürülmektedir (2).

Bazı karsinojen ajanlara karşı koruyucu etkisine ek olarak, selenyum, diğer bazı metal zehirlenmelerine karşı bir antidot olarak kabul edilir. Uygun düzeylerde, selenyum ile cıvanın, selenyum ile talyumun, selenyum ile bakırın, selenyum ile arseniğin ve selenyum ile kadmiyumun, karşılıklı antagonizmaları gösterilmiştir (12,13). Selenyumun kadmiyum toksisitesine

karşı koruyucu etkisi sitosolde bulunan bir enzim olan ve zararlı hidroperoksitleri parçalayan «glutasyon peroksidaz» için gerekli olmasından ileri gelmektedir (14).

Selenyumun toksisite mekanizması iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte vücutta tırnak ve saç gibi belirli bazı dokularda kükürtün yerine geçebilme yeteneğine sahip olması, «selenat» olarak sülfidril ($-SH$) grubu taşıyan birçok emzim üzerine inhibitör etki göstermesi ve toksisite belirtilerinin çoğunun yüksek proteinli diyetler ile ve E vitamini varlığında «metionin» ile önlenmesi, toksisite mekanizması konusuna ilginç bulgular getirmektedir.

Selenyum bileşiklerinin şampuan şeklinde saç kepeklerine karşı genel kullanımını ilgilendiren ana sorun, gözler üzerindeki etkisidir. Selenyum monosülfid tavşanların gözlerine uygulandığında yüzeysel keratite neden olmaktadır. Bununla birlikte %0.5 selenyum sülfid içeren merhemler tavşanların gözlerinde herhangi bir hasara neden olmamakta, insanlarda ise sadece tahriş veya geçici keratit oluşturmaktadır. Suda çözünen ve uçucu kristalize bir katı olan «selenyum dioksit» gözlerde süratle tahrişe neden olur ve 6 saat içerisinde görüş

bozulmadığı halde fotofobi ve ağrı başlar. 16 saat içerisinde görüş bulanır, kornealar donuklaşır ve bulbar konjonktiva aklar. 3-4'üncü günlerde kornealar düzelmeye başlar ve 16 gün sonra normale döner (15).

Günümüzde insan sağlığını etkileyebileceği düşünülen ve selenyum ile ilgili diğer bir sorun, fosil yakıtlarının yanması sonucu ve madencilik ile endüstriyel işlevler sırasında kent atmosferine dağılan selenyum bileşiklerinin neden olabileceği inhalasyon hasarlarıdır. Çünkü, ağız yolu ile alınan selenyum bileşiklerinin sistemik emilimi, metabolizması ve toksisitesi hakkında solunum yolu ile alınana karşılık daha çok bilgi vardır. Bununla birlikte fosil yakıtlarının yanması ile kent atmosferine dağılan «seleniyöz asid» ve «elementel selenyum»un inhalasyonlarından sonraki akıbetleri aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.

Ulusal Araştırma Kurulunun, selenyumun, 1970 yılında A.B.D.'nin toplam atmosferinde 1.1×10^{-6} kg. gibi çok düşük miktarlarda bulunduğunu saptamış olması, kent atmosferindeki selenyum bileşiklerinin insan sağlığı için bir tehlike arzemediğini ortaya koymuştur.

Kent atmosferlerinin yanısıra bireyler çalışma atmosferlerinde de selenyuma maruz kalırlar. Selenyumun iş yerleri atmosferlerinde bulunması gerekli eşik sınır değeri 0.2 mg Se/m³tür. Bu değer haftada normal olarak 40 saat çalışan bir işçinin, belirli bir yan etki ortaya çıkmadan, solunum yolundan maruz kalabileceği en yüksek selenyum düzeyidir. Bu eşit düzeydeki selenyuma maruz kalan işçilerin solunum yollarında 8 saat içerisinde 700 ug selenyum birikir ki bu miktar günde ağız yolu ile alınan selenyum miktarının yaklaşık 3.5 katıdır.

Görüldüğü gibi, selenyum ile yapılan araştırmalar, tıbbi amaçlı kullanımlarda göz üzerindeki zararlı etkilere dikkat edilmesi gerektiğini, yerleşim merkezleri dışındaki maruz kalmalarda insan dokularındaki selenyumun büyük bir bölümünün ağız yolu ile alınan selenyuma bağlı olduğunu ve kent atmosferlerinde bulunan düzeylerdeki selenyum inhalasyonunun insanlarda normal olarak bulunan selenyum miktarını etkilemediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, iş yerlerinde eşik sınır değerindeki selenyuma inhalasyon yolu ile sürekli maruz kalmaların, bireyler arasındaki fizyolojik farklılık, metabolizma

farklılığı ve solunum volümündeki farklılıklara bağlı olarak, işçilerin bir kısmında toksikolojik zararlar oluşturabileceği ve eşik sınır değerinden yüksek miktarlara maruz kalan bireylerin organlarındaki selenyum miktarlarının artacağı da bir gerçektir.

KAYNAKLAR

- (1). Getz, M.E., Paper and thin layer chromatographic analysis of environmental toxicants., Heyden and Son Ltd., London - Philadelphia-Rheine., sh:117., 1980.
- (2). Hammond, P.B. and Beliles, R.P., Metals. In: Casarett and Doulls Toxicology., Ed: Doull, J., Klaassen, C.D. and Amdur, M.O., 2nd ad., Macmillan Publishing Co., Inc. New York, sh:454,1980.
- (3). Diplock, A.T., Metabolic aspects of selenium action and toxicity., Crit. Rev. Toxicol., 4, 271-329, 1976.
- (4). Cerwenka, E.A. and Cooper, W.C., Toxicology of selenium and tellurium and their compounds., Arch. Environ. Health., 3, 189-200, 1961.
- (5). Allaway, W.H., Kubota, J., Losee, F. and Roth, M., Selenium, molybdenum and vanadium in human blood., Arch. Environ. Health., 16,352-358, 1968.
- (6). Magos, L. and Webb. M., Differences in distribution and excretion of selenium and cadmium or mercury after their simultaneous administration subcutane-

ously in equimolar doses., Arch. Toxicol., 36, 63-69, 1976.

(7). Ganther, H.E., Enzymatic synthesis of dimethyl selenide from sodium selenite in mouse liver extracts., Biochemistry., 5, 1089-1098 .1966.

(8). Palmer, I.S., Gunsalus, R. P., Halverson, A.W. and Olson, O.E., Trimethylselenonium ion as a general excretory product from selenium metabolism in the rat., Biochim, Biophys. Acta., 208, 260-266, 1970.

(9). Ganther, H.E, Selenotrisulfides. oFormation by the reaction of thiols with selenious acid., Biochem. J., 7, 2898, 1968.

(10). Robertson, D.S.E., Selenium-a possible teratogen., Lancet., 1,518-519, 1970.

(11). Shamberger, R.J., Tytko, S.A., Willis, C.E., Antioxidants

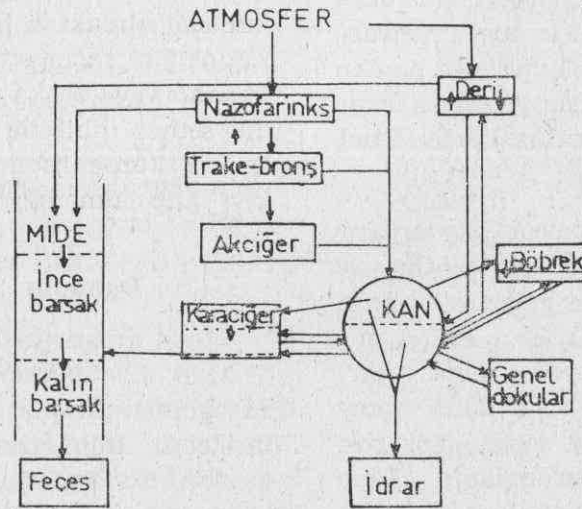
and cancer, Part VI. Selenium and age-adjusted human cancer mortality., Arch. Environ. Health., 31, 231-235, 1976.

(12). Frost, D.V. and Lish, P.M., Selenium in biology., Annu. Rev. Pharmacol., 15, 259-284, 1975.

(13). Merall, Z. and Singhal, R. L., Protective effect of selenium on certain hepatotoxic and pancreatic manifestations of subacute cadmium administration., J. Pharmacol. Exp. Ther., 195, 58-66, 1975.

(14). Johnnie L.E. and Schnell, R.G., Selenium antagonism of cadmium-induced inhibition of hepatic drug metabolism in the male rat., Toxicol. Appl. Pharmacol., 58, 57-66, 1981.

(15). Grant, W.M., Toxicology of the eye. Charles C Thomas. Publisher., Springfield Illinois, U. S.A., 2nd ed., sh: 905-906, 1974.



Seleniyöz asit veya elemental selenyum'un imalasyonundan sonra selenyum'un sıçantlardaki dağılımını gösteren metabolik model