

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 183-194, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 183-194, 1990

## Ankara Çevresindeki Yetişkinlerde Selenyum Düzeyleri

Nurşen BAŞARAN(\*)  
Sevgi YETGİN(\*\*)  
Filiz HINCAL(\*)

**Özet:** Ülkemiz insanında selenyum düzeylerinin tayini amacıyla başlatılan kapsamlı bir çalışmanın bir kısmı olarak, Ankara'da yaşayan yetişkinlerde selenyum düzeyleri tayin edilmiştir. Çoğunluğu orta ve üst-orta gelir sınıfından gelen, 18-48 yaşlarında 71 sağlıklı yetişkinde yapılan tayinlerde ortalama serum selenyum düzeyleri  $74.2 \pm 15.6$  µg/L olarak ölçülmüştür. Tekrarlanabilir ve güvenilir bir spektrofotometrik yöntemle yapılan bu tayinler selenyum düzeylerinin, genellikle "yeterli" olarak kabul edilen bir aralık içinde dağıldığını göstermiştir. Serum selenyum düzeyleri ile cinsiyet; beslenme alışkanlığı; sosyoekonomik durum; hemoglobin konsantrasyonu ve akyuvar sayısı gibi hematolojik parametreler arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

### Selenium Status of Adults in Ankara

**Summary:** As part of a comprehensive study initiated to evaluate the status of selenium in Turkish residents, serum selenium levels of adults, coming mostly from middle to upper-middle income families and living in central Ankara were determined by an accurate, sensitive and reproducible spectrophotometric method. Average selenium levels of 71 healthy and noninstitutionized adults, aged 18 years to 48 years old, was found to be  $74.2 \pm 15.6$  µg/L and the distribution of the values was in a range that generally considered to be not deficient. No relation to the sex; dietary habits; socio-economical status and haematological parameters such as hemoglobin concentration and white blood cell counts were observed.

**Key words :** Serum selenium level, spectrophotometric method.

Başvuru Tarihi : 13.3.1990

Kabul Tarihi : 12.4.1990

(\*) H.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD

(\*\*) H.Ü. Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji BD

## GİRİŞ

**S**elenyum, insanlarda ve yüksek hayvanlarda organizma için esansiyel bir eser elementtir (1,2). İnsan sağlığı ve beslenmesi yönünden rolü ve önemi yakın yıllarda anlaşılmıştır. Önceleri yüksek ölçüde toksik ve karsinojenik bir bileşik olarak bilinirken, son otuz yıl içinde, esansiyel bir eser element, antioksidan, antikarsinojen ve giderek kanser profilaksisi için denenen kemopreventif bir ajan olarak yoğun araştırmaların konusu olmuştur (3-7). İskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve farklı kanser türleri başta olmak üzere bir çok hastalığın etyolojisi ve/veya prognozunda, diyetsel selenyum eksikliğinin rolü olduğu görüşünü destekleyen verilerinde edildiği, çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır (8-12).

Selenyum eksikliğinde, selenyum içeren ve organizmada çeşitli dokularda bulunan bir enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesinde de bir azalma gözlenir (2,5). Bu enzimin ana işlevi hücredeki hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitleri indirgemektir. Dolayısıyla, glutatyon peroksidaz hücre membranlarını ve esansiyel proteinlerini reaktif oksijen ve lipit peroksit hasarına karşı koruyan bir antioksidan sistemin parçası olarak işlev görür (5,13).

Bitkisel ve hayvansal besinlerde doğal olarak bulunan selenyum, organik yapıda olup selenometionin, selenosistin, selenosistein gibi aminoasitler halinde bulunur. Toprağın ve besinlerin selenyum içeriği büyük ölçüde değişkendir ve dünyanın çeşitli ülkelerindeki ve farklı coğrafik bölgelerindeki günlük selenyum alım düzeyleri büyük ölçüde farklılık gösterir (14,15). A.B.D Ulusal Bilimler Akademisinin, Besin ve Beslenme Kurulu "günlük gereksinim düzeyi"ni 60-120 µg/gün; "günlük minimum gereksinim düzeyi"ni 24 µg/gün ve "günlük maksimum gereksinim düzeyi"ni 500 µg/gün olarak hesaplamıştır (16). Selenyumun düşük yörelerde yaşayanlar için 50-200 µg/gün düzeyinde selenyum takviyesinin, "güvenli ve yeterli" olduğu, yine aynı kuruluş tarafından önerilmiş olup bu değerler, genellikle, yaygın şekilde kabul görmektedir.

Diğer taraftan, selenyumun güvenli düzeyleri ile toksik düzeyleri arasındaki aralık dardır. Organizmada optimum işlev için gerekli minimum selenyum düzeyine ulaşmayı sağlayan en düşük diyet düzeyi 0.1 mg/kg olarak tanımlanırken, toksik etki gösteren diyet düzeyinin 5 mg/kg ve üzerinde olduğu belirlenmiştir (17). Aynı şekilde organizmada yetmezlik semptomlarının gözlemlendiği selenyum düzeyi ile toksisiteye neden olan düzey

arasındaki aralık da diğer eser elementlere kıyasla dardır. Bu nedenle gerek eksiklik hallerinde suplemantasyon amacıyla kullanımda, gerek kemopreventif amaçla kullanımda, organizma selenyum düzeylerinin yakından izlenmesi, toksisite olasılığını ortadan kaldırmak yönünden önemlidir.

Toprakdaki ve besinlerdeki selenyum düzeyleri geniş coğrafik değişkenlik gösterdiğinden farklı popülasyonların selenyum düzeylerinin belirlenmesi, gerek yapay beslenen bebekler, gerek çocukluk çağı, yaşlılık, vejeteryenlik, malnütrisyon halleri ile toprak selenyum düzeyi düşük yörelerde yaşayanlar ya da total parenteral nütrisyon hastaları gibi risk altındaki popülasyonların selenyum gereksiniminin saptanması ve karşılanması yönünden, gerekse selenyumun çeşitli hastalık hallerindeki rolünün ve etki mekanizmasının anlaşılması yönünden önem taşır.

Sunulan çalışma, ülkemizin farklı coğrafik bölgelerinde, çeşitli yaş gruplarından oluşan sağlıklı kişilerde ve çeşitli risk gruplarında selenyum düzeylerinin belirlenmesi ve çeşitli hastalık insidansları ile ilişkisinin araştırılmasına yönelik bir dizi araştırmanın bir kısmı olarak başlatılmıştır. Kesin, doğru ve duyarlı bir selenyum tayin yöntemi ile Ankara çevresinde yaşayan sağlıklı ye-

tişkinlerdeki kan selenyum konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOT

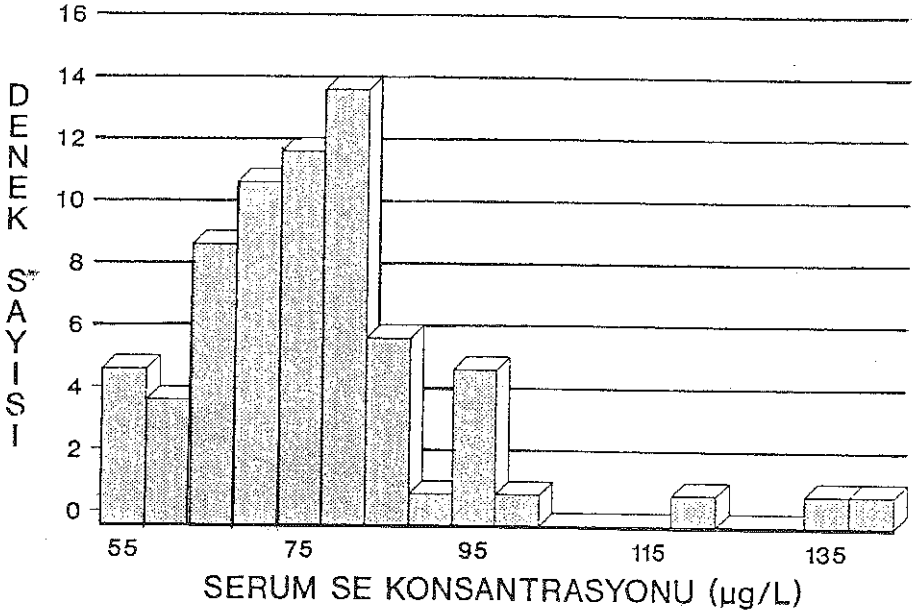
### Denekler

Çalışma grubu, Hacettepe Üniversitesinin Tıp ve Eczacılık Fakültelerinde ve Hastanelerinde, çeşitli kademelerde çalışanlarla, fakülte öğrencilerinden rastgele usulle seçilmiştir ve 18-48 yaş gurubundan 71 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Deneklerin hematolojik parametreleri Hacettepe Hastanelerinin Hematoloji Laboratuvarında ölçülmüş, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik durumlarına ilişkin bilgiler, bir dizi anket sorusu çerçevesinde belirlenip değerlendirilmiştir.

### Örneklerin Toplanması

Deneklerin 4 ml venöz kan, sabah kahvaltısından sonra alınmış, santrifüj edilerek serumlar ayrılmıştır. örnekler eser element kontaminasyonu olmayan, polistiren tüplerde toplanıp ölçüm yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır. Örneklerin toplama dönemi 20 Şubat 1988 ile 25 Nisan 1989'dur.

Deneklerin 13 tanesinden tam kan ve plazmada selenyum tayini yapılacak şekilde sitratlı kan örneği alınmış ve bu farklı kan fraksiyonlarında ölçülen selenyum düzeyleri, karşılaştırmalı değerlendirme için kullanılmıştır.



Şekil 1: Serum selenyum düzeylerinin dağılımı

### Analitik Yöntem

Selenyum tayinleri Lalonde ve diğ. (28) tarafından tarif edilen, modifiye Watkinson (19) yöntemi ile spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Tüm tayinlerde Hitachi Model 650-40 spektrofotometre kullanılmıştır.

Araştırmada kullanılan tüm reaktifler yüksek saflık derecesinde ve spektroskopik nitelikte olup (Analar veya Spectrosol, BDH), araştırmanın her kademesinde çift distile, çift demineralize su kullanılmıştır.

2,3-Diaminonaftalen (DAN) Sigma Chemicals'dan temin edilmiş, her çalışmada gününde ve kullanımdan hemen önce sikloheksan ile ekstraksiyon esasına dayalı bir yöntemle saflaştırılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin işlenmesi, bir Vinton 286 System bilgisayarında gerçekleştirilmiş, istatistiksel analizler MICROSTA paket programı kullanılarak tek yönlü varyans ve doğrusal regresyon analizleri ile yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Kullanılan spektrofotometrik yöntem bir asit özümleme işleminin takiben oluşturulan 4,5-benzopiazselenol'ün floresans şiddetinin ölçümü ilkesine dayanmaktadır. Yöntemin laboratuvarımızdaki tayin sınırı 0.7 µg/L selenyum; ölçümlerin gün içi ortalama varyasyon katsayısı (CV) % 2.40; günlerarası ortalama CV'si % 2.5; verimi % 99.2 ± 0.02 (CV % 0.02)'dir. Yöntemin doğruluğu Standart Referans Materyal (Seronorm TM Trace Element S, Nycomed) kullanılarak doğrulanmıştır.

Yaş ortalaması 30.0 ± 7.7 (18-48) olan 71 sağlıklı yetişkinde ölçülen ortalama serum selenyum düzeyleri 74.2 ± 15.6 (50.7-138.5) µg/L olup deneklerin 13'ünde ölçülen ortalama tam kan selenyum düzeyleri 90.3 ± 7.6 (75.9 - 105) µg/L'dir.

Serum selenyum düzeylerinin frekans dağılımı Şekil-1'de, yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1 ve 2'de, tam kan selenyum düzeylerine ait bilgiler ise Tablo 3'de görülmektedir. Selenyum düzeyleri, kadın ve erkekler arasında önemli bir fark göstermemiştir. Ancak ilerleyen

**Tablo 1 :** Ankara Çevresindeki Yetişkinlerde Serum Selenyum Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

YAŞ GRUBU		SELENYUM KONSANTRASYONU (µg/L)		
		n	ORT. ± S. SAPMA	(Aralık)
I	18 - 29	38	74.8 ± 13.2	(53.9 - 130.5)
II	30 - 39	24	76.4 ± 20.2	(50.7 - 138.5)
III	40 - 48	9	*65.1 ± 7.8	(53.2 - 76.2)
GENEL ORTALAMA		71	74.2 ± 15.6	(50.7 - 138.5)

\* Grup I ve II'den istatistiksel olarak farklı (p < 0.01 ve p < 0.02)

Tablo 2: Ankara Çevresindeki Yetişkinlerde Serum Selenyum Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

SELENYUM KONSANTRASYONU (µg/L)											
YAS GRUPLARI	ERKEK					KADIN					
	(n)	ORT.	±	S.SAPMA	(n)	ORT.	±	S.SAPMA	(n)	ORT.	±
I	18-29	(14)	79.3	±	17.0*	(62.6 - 130.5)	(24)	72.3	±	9.9	(53.9 - 95.7)
II	30-39	(12)	76.4	±	25.6**	(53.8 - 138.5)	(12)	76.5	±	13.9	(50.7 - 93.4)
III	40-48	(8)	67.0	±	7.2***	(55.3 - 76.2)	(2)	58.7	±	7.8	(53.2 - 64.2)
GENEL ORTALAMA		(33)	75.6	±	19.4	(53.8 - 138.5)	(38)	72.9	±	11.6	(50.7 - 95.7)

\* Grup III'ün kadın ve erkeklerinden istatistiksel olarak farklı (p < 0.05 ve p < 0.01)  
\*\* Grup I ve III'ün kadınlarından istatistiksel olarak farklı (p < 0.02 ve p < 0.05)  
\*\*\* Grup II ve III'ün kadınlarından istatistiksel olarak farklı (p < 0.05 ve p < 0.02).

Tablo 3: Tam Kan ve Serum Selenyum Düzeyleri Ölçülen 13 Yetişkine Ait Veriler

n	:	13
Yaş	:	38.9 ± 4.9 (33-48)
Hb	:	14.0± 1.0 (11.5 - 15.6)
BK	:	7146.2 ± 1215.6 (5400 - 9600)
SE-PLAZMA	:	72.5 ± 14.2 (53.6 - 93.4)
SE-TAMKAN	:	90.3 ± 7.6 (75.9 - 105.1)
SE-PLAZ/SE-TAM	:	0.80 ± 0.12 (0.59 - 1.03)

yaşla selenyum düzeylerinin azaldığı, 40-48 yaş grubu ortalaması'nın diğer gruplardan önemli ölçüde ( $p<0.02$ ) düşük olduğu gözlenmiştir. Hemoglobinin konsantrasyonu ve beyaz küre sayısı gibi hematolojik parametreler; karbonhidrat, protein, meyva-sebze ağırlıklı beslenme ve dengeli beslenme şeklinde sınıflanan beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik durum arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

### TARTIŞMA

Selenyum alımının ve organizmanın selenyum içeriğinin önemli olduğunun anlaşılması, normal selenyum düzeyleri ile yetersizlik halleri ve aşırı selenyum düzeylerinin ayırıldılması için uygun kriterlerin ortaya konulmasını ve selenyumun organizmadaki düzeylerine ilişkin göstergelerin uygun yöntemlerle tayini gereksinimini doğurmuştur. Selenyum değerlendirmesi, biyokimsiyal fonksiyon ölçümleri veya analitik

ölçümlerle yapılabilir (20). Ancak glutatyon peroksidaz enzimi aktivitesinin tayini ile yapılan biyokimyasal ölçümler daha kolay ve daha az zaman alıcı olmakla birlikte, yüksek selenyum alımlarında enzimin doygunluğa ulaşmış olması söz konusudur ve tüm biyolojik selenyumun göstergesi değildir. Son yıllarda, selenyumun bazı metabolik etkilerinin glutatyon peroksidaz ile ilişkili olmadığını gözlenmesi ve başka selenoproteinlerin de varlığının belirlenmesi bu enzimin ve elementin işlevlerinin yeniden gözden geçirilmesi konusunu gündeme getirmiştir (21).

Analitik ölçümler diyetel selenyum alımının belirlenmesi veya selenyumun biyolojik doku ve sıvılardaki düzeylerinin tayini ile yapılır. Besinlerin selenyum içeriği büyük ölçüde değişkendir. Bu nedenle diyeti oluşturan genel selenyum içerikleri üzerinden bireysel selenyum alım düzeyini saptama-

mak yanlış sonuçlara götürür. Ayrıca besinsel selenyum düzeyi, biyoyararlanım farkları nedeniyle, organizmanın yararlandığı selenyum düzeyini yansıtmaz (15). Kan selenyum düzeylerinin, selenyum alımının ve organizmanın selenyum havuzunun iyi bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (22,23). Plazma ya da serum selenyum düzeyleri organizmanın 'kısa-dönem' selenyum düzeyi göstergeleridir. Eritrositlerin yaşam süresi uzun olduğundan, bu fraksiyonun selenyum içeriği 'uzun-dönem' selenyum düzeyi göstergesi olarak kabul edilir. Özellikle, selenyum alımı kararlı olan kişilerde kan ve bileşenlerinin organizma selenyumunun iyi bir göstergesi olduğu, ancak serum ya da plazmanın, diyetel selenyum alım düzeylerini tam kana kıyasla daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (20,22,23).

Mevcut selenyum tayin yöntemleri spektrometrik, gaz (GLC) veya sıvı (HPLC) kromatografik ve elektrotermal veya hidrür oluşumlu atomik absorpsiyon ve nükleer aktivasyon analizi (NAA) yöntemleri gibi çeşitlidir (24). Ancak bu yöntemlerin herbirinin çeşitli sınırlamaları vardır. 1983'de IUPAC tarafından düzenlenen ve liyofilize insan serumu referans materyali kullanılarak yaptırılan bir laboratuvarlararası selenyum tayin çalışması, en iyi sonuçların NAA, kütle spektrometresi, spektrofluorimetri ve X-ışını emisyon

spektrometresi ile alındığını ortaya koymuştur (25).

Sunulan çalışmada da halen en popüler ve güvenilir yöntem olarak kabul edilen, su dahil çeşitli besinlerde, serum, plazma, tam kan, idrar, doku, saç gibi çeşitli biyolojik materyalde  $\mu\text{g}$  miktarda ölçüm yapabilen basit duyarlı, kesin ve doğru bir yöntem olarak tanımlanan spektrofluorimetrik yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemin laboratuvarımızdaki duyarlılık, kesinlik ve doğruluk dereceleri de literatür verileri ile uyumludur. Ancak, basit enstrümantasyon, yıkımlama ve ekstraksiyon işlemlerine dayanmasına karşılık, yöntemin her kademesi kritiktir. Yıkımlama işleminde, uçucu selenyum bileşiklerinin oluşmasına bağlı olarak meydana gelebilecek selenyum kayıplarının önlenmesi için kuvvetli oksidan koşulların sağlanması ve bu oksidasyonunun en verimli bir şekilde gerçekleştirilmesi amacıyla optimize edilmiş bir ısı programı dikkatle uygulanmıştır.

Selenyum düzeyleri itibariyle tüm dünyada 3 tip alandan söz edilmektedir: düşük (Çin'in bazı yöreleri, Yeni Zelanda Finlandiya) orta (Almanya, Polonya, Belçika gibi Orta Avrupa Ülkeleri) ve yüksek (Kanada, A.B.D. ve Çin'in bazı yöreleri) selenyumlu yöre ve ülkeler. Bu yörelerdeki ortalama serum düzeyleri düşük yörelerde



20-50 µg/L, orta düzeydeki yörelerde 60-80 µg/L ve yüksek yörelerde 100-120 ve hatta 150 µg/L'nin üzerinde olarak bildirilmektedir (22).

Bu çalışmada ölçülen ortalama serum selenyum düzeyleri, 150-200 µg/L olduğu bildirilen A.B.D. ve Kanada ortalamasından düşüktür (26). Ancak, 43-59 µg/L olduğu bildirilen Yeni Zelanda ortalama değerlerinden (27) ve Finlandiya'dan (28) yüksek olmakla beraber, 10 Avrupa ülkesinin 17 bölgesinde ölçülen ve 85 µg/L olduğu bildirilen (29) Avrupa ortalamasının altındadır. Bu durumda, Ankara il sınırları içinde kentsel kesimde yaşayan, çoğunluğu orta ve üst-orta gelir sınıfından gelen ve beslenme alışkanlıkları önemli bir farklılık göstermeyen bu yetişkin grubunun, serum selenyum düzeylerinin normal ve güvenli sınırlar içinde olduğu söylenebilir. Aynı durum tam kan selenyum düzeyleri için de geçerlidir.

Diyetdeki selenyum ana kaynağı tahıllar ile et ve deniz ürünleridir ve selenyum biyoyararlanımı bitkisel besinlerde daha yüksektir (14). Bu nedenle, ülkemizdeki orta sınıf diyetinin tahıl ve karbonhidratlar ile bitkisel protein kaynağı kuru baklagiller yönünden zengin olması selenyumun yeterli düzeyde olmasında önemli bir etken olabilir.

Diğer taraftan besinlerin selenyum içeriğini çevre toprağının selenyum

içeriği ve elementin biyoyararlanımını etkileyen faktörler tayin eder (14). Alkalin toprak koşulları selenyumun biyolojik yararlanımını artırırken, asit koşullar azaltır. Toprakdaki, biyolojik olarak yararlanılabilir selenyum nisbi olarak çözünür formdadır. Bu nedenle aşırı yağmurlarla yıkanıp drene olabilir. Ayrıca sülfat iyonları, selenat ve selenitlerin bitkiler tarafından uptake'ini inhibe ederler. Bu nedenle kükürtlü gübre kullanımı toprak selenyumundan biyolojik yararlanımı azaltır. Ancak endüstrileşmiş ülke ve yörelerde ve özellikle büyük şehirlerde tüketilen bitkisel ya da hayvansal besinler mutlaka o yörede üretilen ürünler olmadığından, selenyumca fakir bir toprağın etkisi o yörenin günlük selenyum alım düzeyine ve insanlardaki organizma selenyum düzeylerine aynı ölçüde yansımayaabilir.

Araştırmamız sürecince, Ankara yöresinin ve hatta tüm ülkemiz toprak selenyum içeriği konusunda hiçbir veriye ulaşılamamıştır. Diğer taraftan günlük selenyum alım düzeyleri konusunda güvenilir, doğru ve tekrarlanabilir bir yaklaşım ve yöntemle yapılmış tek bir çalışma mevcuttur, ancak bu çalışmanın da kapsamı sınırlıdır. Mumcu ve diğ (30) 27 Mayıs 1986- 29 Ağustos 1986 tarihleri arasında, Orta Doğu Teknik Üniversitesi öğretim elemanları ve yakınlarından oluşan 10 kişilik bir grupta "çift porsiyon" tek-

niği ile örnekleme yaparak ve NAA uygulayarak, günlük besinsel selenyum alım düzeylerini ölçmüşler ve ortalama alımın 50 µg/gün'ün üzerinde olduğunu belirlemişlerdir. Bu değerler, üst-orta sınıfın yaz mevsimi diyetinin, sınırlı da olsa, iyi bir göstergesi kabul edilecek olursa, Ankara çevresinde günlük selenyum alım düzeylerinin önerilen yeterli ve güvenli sınırlar içinde olduğu söylenebilir. Sunulan araştırmada ölçülen serum selenyum düzeyleri de bu sonuç ve yorumu desteklemektedir. Diğer taraftan Ankara'nın büyük bir şehir oluşuna bağlı olarak tüketilen bitkisel ya da hayvansal besinlerin ülkenin çeşitli bölgelerinden ve genellikle de Batı ve Güney Anadolu'dan gelmesi nedeniyle, en azından bu son iki bölgede bir selenyum eksikliği sorunu olmadığı varsayılabilir. Ankara çevresindeki sağlıklı çocuklarda yaptığımız ön çalışmalarda da benzer sonuçların elde edilmiş olması, bu varsayımları destekleyici veriler olarak kabul edilebilir (31). Ancak yine de bu sonuçların Türkiye gibi geniş bir ülkenin selenyum düzeyinin göstergesi olarak alınmaması, bazı coğrafik bölgelerde ve bazı populasyon gruplarında selenyum yetersizliğinin bulunabileceği olasılığının göz ardı edilmesi gerekir. Nitekim bu konudaki veri eksikliğinden ve de selenyum düzeylerinin önemine ilişkin bilgilerden hare-

ketle, değişik coğrafi bölgelerdeki populasyonlarda selenyum düzeylerinin belirlenmesine yönelik çalışmalarımız devam etmektedir.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından (HÜAF 88-02-013-01) kısmen desteklenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Schwarz, K., Foltz, C.M. : Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Degeneration. *J. Am. Chem. Sci.*, 79, 3292-3293 (1957).
2. Rotruck, J. T., Pape, A. L., Ganter, H. E., Swanson, A.B., Hafeman, D.G., Hoekstra, W.G.: Selenium: Biochemical Role as Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, 179, 588-590 (1973).
3. Wilber, C.G.: Toxicology of Selenium: A Review. *Clin. Toxicol.*, 17,171-230 (1980).
4. Yang, G., Wang, S., Zhon, R., Sun, S.: Endemic Selenium Intoxication of Humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37, 872-881 (1983).
5. Combs, G.F., Combs, S.B.: The Nutritional Biochemistry of Selenium. *Ann. Rev. Nutr.*, 4, 257 - 280 (1984)
6. Combs, G.F., Clark, L.C.: Can Dietary Selenium Modify Cancer Risk. *Nut. Rev.*, 43, 325-331 (1985).

7. Clark, L.C., Combs. G.F.: Selenium Compounds and the Prevention of Cancer Research Needs and Public Health Implications. *J. Nutr.*, 116, 170-173 (1986).
8. Salonen, J.T., Alfthan, G., Huttunen, J. K., Pikkarainen, J., Puska P.: Association Between Cardiovascular Death and Myocardial Infraction and Serum Selenium in Matched-Pair Longitudinal Study. *Lancet*, 2, 175-179 (1982).
9. Clark, L.C.: The Epidemiology of Selenium and Cancer. *Fed. Proc.*, 44, 2584-2589 (1985).
10. Salonen, J.J., Alfthan, G., Huttunen, J.K., Puska, P.: Association between Serum Selenium and the Risk of Cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 120, 342-349 (1984).
11. Yu, S.Y., Chu, Y.J., Gong, X.L., Hou, C.L., Lid, W.G., Gong, H.M., Xie, J.P.: Regional Variation of Cancer Mortality Incidence and its Relation to Selenium Levels in China. *Biol. Trace Elem. Res.*, 7, 21-30 (1985).
12. Hıncal, F., Ataçeri, N.: Selenyumun İnsan Sağlığındaki Rolü. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 14, 23-38 (1989).
13. Sunde, R.A., Hoekstra, W.G.: Structure, Synthesis and Function of Glutathion Peroxidase. *Nutr. Rev.*, 38, 265-273 (1980).
14. Burk, R.F.: Selenium in Nutrition. *Wld. Rev. Nutr. Diet*, 30, 88-106 (1978).
15. Robinson, M.F., Thomson, C.D.: The Role of Selenium in the Diet. *Nutr. Abs. Rev. Clin. Nutr.*, Series A, 53, 3-26 (1983).
16. National Research Council: Recommended Dietary Allowances. 9 th. Ed., Washington, D.C., Natl. Acad. Sci., 1980.
17. Behne, D.: Selenium Homeostasis. "Selenium in Medicine and Biology" de. Ed. J. Néve, A. Favier. Walter de Gruyter, Berlin, 1988, s. 83-91.
18. Lalonde, L., Jean, Y., Roberts, K.D., Chapdelaine, A., Bleau, G.: Fluorometry of Selenium in Serum or Urine. *Clin. Chem.*, 28, 172-174 (1982).
19. Watkinson, J.H.: Semi - automated Fluorometric Determination of Nanogram Quantities of Selenium in Biological Material. *Anal. Chim. Acta*, 105, 319-325 (1979).
20. Levander, O.A.: Considerations on the Assessment of Selenium Status. *Fed. Proc.*, 44, 2579-2583 (1985).
21. Burk, R.F.: Recent Developments in Trace Element Metabolism and Function. Newer Roles of Selenium in Nutrition. *J. Nutr.*, 119, 1051-1054 (1989).

22. Nevé, J.: Biological Parameters for Assessing Selenium Status. "Selenium in Medicine and Biology" de. Ed.J.Nevé, A. Favier. Walter de Gruyter, Berlin, 1989. s. 137-147.
23. Levander, A.: A Global View of Human Selenium Nutrition. *Ann. Rev. Nutr.*, 7, 227-250 (1987)
24. Arnaud, J., Chappuis, P., Clavel, J.P., Bienvenu, F., Favier, A.: Methodes de Dosage du Sélénium dans Les Milieux Biologiques. *Ann. Biol. Clin.*, 44, 459-469 (1986).
25. Ihnat, M., Wolynetz, M., Thomassen, Y., Verlinden, M.: IUPAC Interlaboratory Trial on the Determination of Selenium in Lyophilized Human Blood Serum Reference Material. "Second International Conference on the Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals. COMTOX 83."de. Montreal, 1983.
26. Allaway, W.H., Kubota, J., Losee, F., Roth, M.: Selenium, Molybdenum and Vanadium in Human Blood. *Arch. Environ. Health*, 16, 342-348 (1968).
27. Rea, H.M., Thomson, C.D., Campbell, D.R., Robinson, M.F.: Relation Between Erythrocyte Selenium Concentration and Glutathione Peroxidase (EC I.II.1.9) Activities of New Zealand Residents and Visitors to New Zealand. *Br. J. Nutr.*, 42, 201-208 (1979).
28. Westermarck, T., Raunu, P., Kirjarinta, M.: Selenyum Content of Whole Blood and Serum of Adults and Children of Different Ages from Different Parts of Finland. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 40, 465-475, (1977).
29. Thorling, E.B., Overvad, K., Geboers, J.: Selenium Status in Europe-Human Data. A Multicenter Study. *Ann. Clin. Res.*, 18, 3-7 (1986).
30. Mumcu, T., Gökmen, A., Aras, N.K.: Determination of Minor and Trace Elements in Turkish Diet by Duplicate Portion Technique. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 124, 289-299 (1988).
31. Hıncal, F., Yetgin, S., Ataçeri, N.: Selenium Status in Turkey I. Serum Selenium Levels in Infants and Children in Ankara. *Biol. Trace El. Res.*, 20, 161-167 (1989).

*Bilim aşağıdakileri yükseltir, bilgisizlik yüksektekileri alçaltır.*

*Hız. Ali*