

## ***Molibden ve Hayvanlar İçin Enzimsel Fonksiyonları***

Başaran KARADEMİR\*

\* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kars TÜRKİYE

**Yayın Kodu: 2006/18-D**

### ***Özet***

Molibden (Mo), hayvanların dışarıdan almak zorunda olduğu bir iz element olup Mo-kofaktör kompleksinin bir bileşenidir. Mo-kofaktör, Mo ve pterin tarafından oluşturulan organik kompleks bir yapıdır ve Molibdopterin (Mo-pterin) olarak bilinir. Mo-kofaktör vücutta sülfür, nitrojen, karbon siklusları ve temel metabolik reaksiyonları katalize eden ksantin dehidrojenaz/oksidaz, sülfite oksidaz, aldehit oksidaz enzimlerinin yapısında aktif çekirdeği oluşturur. Teorik olarak Mo yetersizliğinde klinik belirti gözlemlenmemekle birlikte noksanlığı durumunda reproduktif yetersizlik, anemi, özefagus kanseri insidensin de artış, erken yaşta yavru ölümleri ve anoreksi, sinirsel bozukluklar, lens dislokasyonu ve annelerde yüksek mortalite gibi semptomlar bildirilmekle birlikte karakteristik bulgusu yoktur. Mo ve Bakır (Cu) arasında antagonist ilişkiye bağlı olarak Mo noksanlığında Cu toksikasyonu belirtileri, Mo fazlalığında Cu yetersizliği belirtileri mevcuttur. Mo'nin Cu ile etkileşimi gibi S ile olan etkileşimi de önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Molibden, molibden kofaktör, molibdopterin, enzim, etkileşim.

## ***Molybdenum and Enzymatic Functions for Animals***

### ***Summary***

Molybdenum (Mo) is a essential trace element of animals and it is a component of Molybdenum cofactor complex. Molybdenum cofactor is an organic complex structure which consist of Molybdenum and pterin and referred to as molybdopterin (Mo-pterin). Molybdenum cofactor plays an important role as active centre in Xanthine dehydrogenase/oxidase, Sulfite oxidase and Aldehyde oxidase enzymes which catalyzes the metabolic reactions of sulfur, nitrogen, carbon cycles and basic metabolic reactions in the body. There is no clinical sings in Molybdenum deficiency theoretically. Nevertheless, in case of Molybdenum deficiency, reproductive retardation, anemia, increase in incidence of oesophageal cancer, death at young age, anoreksia, neurological disorders, ocular lens dislocation, high mortality of mother of death new borns were pronounced. But it has no characteristic symptom. There is an antagonistic-action between Mo and Cu. Related to this interrelation, there is Cu toxication symptoms in case of Mo deficiency, and there is Cu deficiency symptoms in case of Mo toxication. There is also important interrelation between Mo and S like interrelation between Mo and Cu.

**Keywords:** Molybdenum, molybdenum cofactor, molybdopterin, enzyme, interrelation.

---

### ***İletişim (Correspondence)***

Phone: +90 474 2426801/1242

e-mail: basarankarademir@gmail.com

## GİRİŞ

Molibden (Mo) hayvansal organizma için nispeten düşük toksisiteye sahip dışarıdan alınması zorunlu ve molibden kofaktör denilen kompleks yapının bir parçası olan iz elementtir. Organizma içinde enzimlere bağlı olarak karbon, sülfür ve nitrojen siklusları ile ilgili temel metabolik reaksiyonları katalize eder<sup>1-3</sup>. Molibden kofaktör (Mo-kofaktör) ise xanthine oxidase (ksantin oksidaz), aldehyde oxidase (aldehit oksidaz) ve sulfite oxidase (sülfid oksidaz) adlarındaki memelilerin üç enziminin yukarıda bahsi geçen metabolik faaliyetlerin yerine getirilebilmesi için gereklidir. Ksantin oksidaz purine metabolizmasında, Aldehit oksidaz asitlerin aldehitlere dönüşümünde katalizör olarak, sülfid oksidaz ise sülfür içeren amino asitlerin metabolizmasında görevlidir<sup>4</sup>. Bununla birlikte oral yolla fazla miktarda alınmasının da organizmaya zararlı olduğu bilinmektedir<sup>5,6</sup>.

Bu yazı ile Mo ve yapısına girdiği hayvansal enzimlerin güncel durumunun derlenmesi amaçlanmıştır.

## MOLİBDENİN KİMYASAL YAPISI

Molibden (Mo) gümüş beyaz renkte, atom numarası 42, atom ağırlığı 95.94 ve yoğunluğu 10.2 olan metalik bir elementtir. Mo kuvvetli karbür oluşturma özelliği nedeniyle çelikle meydana getirdiği alaşımlarda önemli rol oynar. Yüksek bir ergime noktasına sahip olan Mo aynı zamanda yüksek ısı iletkenliğine ve saf metaller arasında en düşük ısı genleşmesine sahiptir<sup>7</sup>. Periyodik cetvelde tungsten ve kromla aynı grupta olmasına rağmen kimyasal özellikleri bakımından yalnızca tungstene benzemektedir. Metalik parlaklıkta koyu gri veya siyah toz veya gümüş, beyaz renkte kütle olarak bulunur<sup>8</sup>. Beş farklı (Mo II-VI) oksidasyon durumu olup bunlardan iki tanesi (Mo IV ve Mo VI) dominanttır<sup>1,9</sup>.

## TARİHÇESİ

Molibden element olarak 1782 yılında keşfedilmiş olup biyolojik organizmalar için 1938 yılında önemi anlaşılmasına başlanmıştır. İngiltere’de hayvanlara samanın fazla yedirildiği bazı bölgelerde “Scouring” adı verilen hastalığın etkeni olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra Cu ve sülfat zehirlenmelerinde antidot olarak ta kullanılmıştır. Önceleri yalnızca Mo ile Cu arasında daha sonra ise Mo, Cu ve S minerallerinin arasında da etkileşimin olduğu keşfedilmiştir<sup>9</sup>. İlk olarak 1953’te Mo’nin esansiyel iz minerallerden olduğu

ve bir flavoprotein enzim olan ksantiin oksidaz enziminin yapısında bulunduğu ortaya konulmuştur<sup>5</sup>.

## DOĞADA BULUNUŞU

Yerkabuğunda ortalama olarak 1 ppm düzeyinde Mo bulunduğu, fakat farklı coğrafyalarda 0-3000 ppm aralığında değiştiği de bildirilmektedir. Bitkilerdeki Mo miktarı, bitkilerin yetiştiği toprağın kapsadığı Mo miktarı, asitlik derecesi, sulanma sıklığı ve mevsimlere bağlı olarak değişim göstermektedir<sup>5</sup>.

Mo’nin rezerv bakımından Dünyada en fazla olduğu bölgele Kuzey Amerika, Şili, Çin, eski Sovyetler birliği olup, toplam rezervlerin yaklaşık 17 milyon ton olduğu tahmin edilmektedir. Dünyadaki rezervlerin %49’unun ABD’de %20’sinin Şilide, %9’unun Çinde ve %8.2’inin Kanada’da bulunmaktadır. Türkiye de ise çoğunlukla bakır yataklarından ikincil element olarak çıkartılmaktadır<sup>7</sup>. Kumlu topraklar düşük düzeyde Mo içerirken deniz kökenli topraklar yüksek düzeyde Mo ihtiva ederler (kuru madde esasında 0.1 den 20 ppm’e kadar). Mo doğada yaygın bir şekilde molibdenit, wulfenide, ferrimolibdat, jrdisite ve powellite formlarında bulunur<sup>8</sup>.

Bitkilerde Mo sodyum (Na) ve amonyum tuzları molibden oksit, kalsiyum molibdat ve molibden sülfid halinde bulunur<sup>10</sup>. Topraktaki oranlarının yüksek olmasına bağlı olarak bitkilerdeki düzeyleri artar ve 0.5 ppm den 100 ppm’e kadar kuru madde esasına göre değişen seviyelerde olabilir. Topraktaki Cu düzeyi, bitkilerdeki Mo düzeyini ya hiç ya da çok az oranda etkilemektedir<sup>5</sup>. Genel olarak vücuda girmesi bakımından çevredeki su ve havada bulunan Mo kayda değer düzeylerde değildir<sup>1</sup>. Bununla birlikte Mo’nin birçok yiyecekte (legümin bitkilerde, süt ürünlerinde ve ette) bol miktarda olduğunun bildirilmesine rağmen<sup>4</sup>, hayvansal gıdalarda genellikle düşük düzeylerde bulunduğu da bildirilmektedir. Oral yolla fazla alınması durumunda vücuttaki düzeyi artar. Hayvansal organizma içinde başlıca molybdopterin (Mo-pterin) olarak bulunur<sup>8</sup>.

## KULLANIM ALANLARI

Mo, endüstride çoğunlukla alaşım üretiminde ve elektronik cihazlarda kullanılır. Beşeri hekimlikte molibden içeren bileşikler dış çalışmalarında, Wilson hastalığında, düşük kan glikoz ve serbest yağ asitlerinin tedavisinde kullanılır<sup>11</sup>.

## ORGANİZMANIN İHTİYACI

Mo yetersizliği hayvanlarda enderdir ve pratikte hayvan yemlerinde 0.2 mg/kg den fazla olmasına ihtiyaç bulunmamaktadır<sup>5</sup>.

Mo rumen bakterilerinin bir enzimi olan nitrat re-  
dükta<sup>z</sup>'ın yapısına girerek nitratı nitrite indirgeyip ru-  
mende bulunan nitrojeni kullanabilmeleri için gerek-  
lidir<sup>12,13</sup>. Gelişmiş canlılarda Ksantin oksidaz, Sülfite  
oksidaz ve Aldehit oksidaz yapısına giren esansiyel bir  
iz element olup oldukça az miktarları hayvansal orga-  
nizma için yeterlidir. Birçok türde de noksanlığına ait  
belirtide pek bulunmaz. Gelişmiş canlılar için gerekli  
yukarıdaki üç enzimin yapısında Mo-kofaktör formun-  
da aktif komponent olarak bulunur. Mo-kofaktör, Mo  
ve pterin tarafından oluşturulan organik kompleks bir  
yapıdır ve Mo-pterin olarak bilinir<sup>3,12,14-18</sup>. Söz konusu  
enzimler aldehitlerin, sülfite ve sülfür içeren amino  
asitlerin, purinlerin, primidinlerin ve pteridinlerin me-  
tabolizmalarını veya oksitlenmelerini katalize eder<sup>19</sup>.  
Bu enzimlerin veya Mo-kofaktör yetersizliği söz ko-  
nusu olabilmekte ve beşeri hekimlikte önemli meta-  
bolik bozukluklara, hatta ölüme bile sebep ola-  
bilmektedir<sup>20</sup>.

## ABSORBSİYONU

Yemdeki Mo gastrointestinal sistemden hızlı bir  
şekilde emilir. Özellikle Suda eriyen formları, sodyum  
ve amonyum molibdat ve yüksek miktarlarda Mo  
içeren kaba yemdeki Mo sığırlar tarafından kolaylıkla  
absorbe edilir. Sülfatların Mo'nin emilimi üzerine an-  
tagonistik etkilerinin olmasında dolayı, disülfite for-  
mundaki Mo'in (MoS<sub>2</sub>) emilimi zayıftır. Hayvanın  
türü, yaşı ve rasyondaki Mo düzeyine bağlı olmakla  
birlikte gastrointestinal sistemden ortalama %20-30  
oranında absorbe edilmektedir<sup>5,10,21</sup>. Oral yolla alınan  
Mo'nin gerçek absorpsiyon oranlarına hayvanın yaşı  
ve türünün de etkili olduğu bildirilmektedir<sup>20</sup>. Tek  
mideli hayvanlarda Mo alımında regülasyon ya hiç ya  
da çok az düzeydedir<sup>8</sup>. Ruminantlarda ise Mo alımının  
regülasyonunda sülfür ve Cu'la olan etkileşimi büyük  
pratik öneme sahiptir<sup>22</sup>.

## VÜCUTTA DAĞILIMI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bağırsaklardan absorbe edilen Mo kanda alyuvarlar  
içinde proteinlere bağlı veya plazmada serbest iyonik  
molibdat olarak taşınır<sup>23</sup>. Mo tüm doku ve sıvılarda çok  
düşük konsantrasyonlarda bulunur ve depo edilir. En

çok depo edildiği organlar ise karaciğer, böbrek, deri  
ve sert dokulardır (kemik)<sup>5,24</sup>. Rumeni gelişmemiş  
buzağların karaciğer dokusunda total doku molibde-  
ninin %40'ı nükleusta, %30'u stoplazmada, %23'ü  
büyük granüllerde, %7'si ise mikrozomda bulunur<sup>25</sup>.  
Kimyasal yapılarının benzemesinden dolayı tungsten  
ve molibden gerek bağırsaklardan absorpsiyonu gerek-  
se kanda taşınması veya vücutta kullanımı bakımların-  
da yarışma halindedirler. Bu sebeple tungsten, mo-  
libdenin yerini alarak veya hedefe ulaşmasını engel-  
leyerek yapımında görev aldığı enzimlerin fonksiyon  
yetersiz fonksiyonuna neden olur<sup>26</sup>.

Doku, kan, süt ve yumurtadaki Mo düzeyleri  
Mo'nin dışarıdan alınımına göre farklılıklar ve dalga-  
lanmalar gösterir. Normal şartlar altında insan, sığır,  
koyun karaciğer Mo düzeyleri kuru madde esasında 2-  
3 ppm aralığında, atlarda ise 8 ppm civarındadır.  
Birçok türde böbrekteki Mo düzeyi karaciğerin yarısı  
kadarken, kanatlılarda birbirine yakın düzeydedir  
(yaklaşık 4 ppm). Kaslardaki düzeyi ise 0.14 ppm  
dolaylarındadır. Yetişkin insan beyin, akciğer, kas ve  
dalağında birbirine yakın değerlerde olup 0.14-0.20  
ppm aralığındadır. Sağlıklı insan ve ruminantların kan  
serumlarında genellikle sırasıyla 0.44 ppb<sup>8</sup> ve 0.1 – 3.0  
ppb civarındadır<sup>9</sup>. Düşük Mo'li yemle beslenen  
sığırlarda total kan Mo konsantrasyon aralığı 10-60  
ppb'dir. Sığırların süt Mo konsantrasyonu 18-120 ppb,  
tavuk yumurtalarının yaş ağırlık temelinde tüm yumur-  
tada 0.5, beyazında 0.4 ve sarısında 0.8 ppb  
düzeyindedir<sup>8</sup>.

## ATILIMI

Vücut tarafından çok çabuk absorbe edildiği gibi  
hızlı bir şekilde de (idrara, safra ve laktasyondaki  
hayvanlarda sütle) atılır<sup>1,5,24,27</sup>. Oral yolla Mo alımının  
önemli atılım yolları arasında dışkıyla atımda yer al-  
maktadır<sup>24</sup>. Vücuttan atılımı birkaç haftayı bulmak-  
tadır<sup>1</sup>.

## DİĞER MİNERALLERLE ETKİLEŞİMİ

Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla  
birlikte Mo, Cu, ve sülfür arasında bir antagonist etki-  
leşim bulunur<sup>6,22,28-30</sup>. Yemdeki protein, demir, çinko,  
kurşun, tungsten, askorbik asit, α-tokoferol dokular-  
daki Mo düzeyini etkiler<sup>5,24,26,31</sup>. Özellikle sülfite for-  
mundaki Mo organlarda Cu depolanmasını ve seru-  
loplazmin sentezlenmesini engeller, buna bağlı olarak  
bakırın safrayla atılışı azalırken idrarla atılımı artar.  
Rasyondaki bakırın artışı karaciğerde Mo depolan-

masını düşürür. Vücuttaki sülfür miktarı arttığında da, idrarla Mo atılımı artar, böylece dokulardaki Mo depoları azalır. Mo, Cu ve sülfür arasındaki etkileşimin bir kısmı sindirim sistemi içinde gerçekleşirken, önemli kısmı ise vücutta metabolizma içinde şekillenir<sup>31,32</sup>.

Vücuttaki Cu durumunu etkileyen üçlü etkileşim bağırsaklar içerisinde gerçekleşir. Rumende sülfatlar sülfütlere indirgenir. Mo sülfitle reaksiyona girerek thiomolybdate ( $\text{MoS}_4^{2-}$ ) formuna girer. Thiomolibdat Mo'nin oksijen analogu olan molibdata ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) göre çok daha fazla absorbe edilir. Thiomolibdat Cu'ı yüksek düzeyde suda erimeyen ve kullanımı olmayan form olan bakır thiomolibdate ( $\text{CuMoO}_4$ ) haline dönüştürür<sup>28</sup>. Plazma Cu thiomolibdate düzeyi artacağından bakır düzeyi yükselmiş görünmesine rağmen bu bileşiğin biyo-yararlılığı olmayacak ve fonksiyonel bir bakır yetersizliği şekillenecektir<sup>5,32</sup>.

Mo absorpsiyon, retensiyon ve atılım oranları diyetdeki sülfür düzeyi ile yakından ilişkilidir. Mo ile sülfat arasında intestinal absorpsiyon ve renal reabsorpsiyon üzerinde antagonistik etkinin varlığı da bildirilmektedir. Bu şekilde Mo'nin bağırsaklardan absorpsiyonunu ve renal tubullerden reabsorpsiyonunun azalmaktadır<sup>5,10</sup>.

Yukarıda bahsi geçtiği üzere özellikle ruminantlarda Mo ve Cu arasında besinsel ve metabolik bir ilişki mevcuttur<sup>32,33</sup>. Merada otlayan ruminantların rasyonlarındaki Mo miktarı her zaman tahıllara oranla daha fazladır. Bu sebeple merada otlayan ruminantların oral yolla fazla miktarda aldıkları Mo sekunder Cu noksanlıklarına sebep olmaktadır<sup>4</sup>. Oysa monogastrik hayvanlarda ise rasyon genellikle tahıllardan oluşur ve bunlarda yeterli miktarda Cu ve düşük miktarda Mo içerirler. Aşırı Mo alımı durumlarında küratif amaçla inorganik sülfat ve Cu kullanılabilirdiği bildirilmektedir<sup>5</sup>.

Oral molibden uygulamasının (10 mg/kg sodyum molibdat olarak) koçlarda sadece selenyum metabolizması üzerine hafif bir etkisinin olduğu bildirilmektedir<sup>34</sup>.

## ENZİMSEL DURUMU

Molibden içeren enzimlerdeki Mo, Mo-kofaktör formundadır ve enzimatik fonksiyonları için gereklidir<sup>2,14,16,35,36</sup>. Mo-kofaktör, Mo ve pterin tarafından oluşturulan organik kompleks bir yapıdır ve Mo-pterin

olarak bilinir. Bu yapı Mo'nin kovalent bağlarla proteine bağlanması ile oluşur<sup>3,12,14-18,37</sup>. Hayvansal organizma içinde ksantin dehidrojenaz/oksidaz, Sülfite oksidaz, Aldehit oksidaz ve nitrat redüktaz enzimleri doğrudan veya dolaylı olarak büyük görevler üstlenmektedirler<sup>12-15,24,38-40</sup>.

Ksantin dehidrojenaz/oksidaz organizma içinde nükleik asit metabolizması sonrası ortaya çıkan ksantin'in ürik aside dönüşümünü katalize eder<sup>41,42</sup>. Eksikliğinde idrar ksantin ve hipoksantin atılımında artış olur. Ürik asit hem plazma hemde idrarda azalır<sup>43</sup>. Yine ksantin oksidazın doku yaralanmaları sonrası ortaya çıkan post-işemik perfüzyonlarda ortamdaki bakterilere karşı süperoksit radikal ve ürik asit oluşumu ile karşı koyduğu da bildirilmektedir<sup>44</sup>.

Sülfite oksidaz sülfürlü amino asitlerin yıkımında terminal enzim olarak görev yapar ve sadece endojen sülfite değil eksojen olarak verilen sülfür dioksinin eliminasyonunda rol oynar. Noksanlığında inorganik sülfitin, sülfata oksidasyonu bozulduğundan organizmada sülfite birikimi gözlenirken, sülfat oluşumu azalmaktadır. Artan sülfite düzeyide S-sülfosistein ve tiyosülfat düzeylerinin yükselmesine neden olur<sup>37,44,45</sup>. Sülfite oksidaz enziminin yetersizliği yeni doğanların sülfür metabolizmasında problem oluşturarak sülfite, thio-sulfate ve S-Sulfocysteinin idrarla atılımını arttırmakta ve plazma total hemosistin konsantrasyonunda düşüşe neden olmaktadır. Bu yetersizlik seyrek görülmekle beraber Sülfite oksidaz da Mo içeren enzimlerden olup Mo-kofaktör yetersizliği sonrasında ortaya çıkmaktadır<sup>4,35,46,47</sup>.

Aldehit oksidaz kimyasal yapısı bakımından ksantin oksidaza benzerlik gösterir. Fakat hipoksantini hidroksilleyerek ksantin oluşumunu sağlamasına karşın, ksantinden ürik asit oluşumunu gerçekleştiremez. Aldehit oksidaz Bu enzim organizmanın genel detoksifikasyon sisteminin bir bölümü olarak çalışır<sup>36,37,48</sup> ve aldehitlerin asitlere dönüşümlerini katalize etmede görev alır<sup>4,37</sup>.

Ksantin dehidrojenaz/oksidaz ve aldehit oksidaz aynı zamanda hücre içinde elektron transport zincirinde görevlidir<sup>2,5</sup>.

## YETERSİZLİĞİ

İlk Mo yetersizliği 1985 yılında yemlerinde 24 ppb Mo bulunan keçilerde bildirilmiştir. Keçilerde büyüme geriliği, reproduktif yetersizlik, yaşama şansı dü-

şik oğlak doğumları ve bu oğlakların annelerinde yüksek mortalite tespit edilmiştir<sup>8</sup>. Yine deneysel olarak Mo yetersizliği yüksek miktarda tungsten verilerek tavuklarda oluşturulduğu bildirilmiştir. Belirtileri ise anemi, dokularda Mo düzeyinin düşüşü, ksantin oksidaz enzim aktivitesinin düşüklüğü, ksantin ürik asite dönüşümünde yetersizlik görülmüştür. Aneminin sebebi ise ksantin oksidazın, ferooksidaz aktivitesinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır<sup>26</sup>. Mo yetersizliğinin karakteristik bulgusu yoktur. Oral yolla hemen hemen hiç (<0.2 ppm) Mo almayan hayvanların dahi klinik olarak hayatlarını normal bir şekilde devam ettirebildikleri bildirilmektedir. Yalnız bakır ile antagonist etkilerinden ve birbirlerini organizma içinde dengelemelerinden dolayı Mo yetersizliği durumunda bakır düzeyi normal rasyonlarla beslenen hayvanlarda bile bakır akümüasyonu ve kronik toksikasyonu oluşabilir. Bununla birlikte bakır metabolizması ile ilişkisiz bir şekilde nispeten gelişme geriliği ve infertilite bildirilmektedir<sup>5</sup>.

Klinik belirtilerin sebebi olarak sülfid toksikasyonu ve/veya beyinde sülfatlanmış bileşiklerin varlığı için kullanılabilir inorganik sülfatların miktarlarının yetersizliği görülmektedir. Aynı zamanda ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz bazı toksik maddelerin inaktivasyonuna katılıyor olabilir. Çünkü Mo yetersizliği sonucu Mo'den fakir toraklarda yetişen gıdalarla beslenenlerde özefagus kanseri insidensinin yüksek olduğu ortaya konmuştur. Çin, Afrika ve ABD'nin özefagus kanserinin sık gözlemlendiği bölgelerinde kanser vakaları ile Mo yetersizliği arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir<sup>4,49</sup>.

### YETERSİZLİĞİNDEKİ KLİNİK BULGULAR

Normal şartlarda yetersizliğine dair klinik semptomlar ile ilgili olarak pek bir bilgi yoktur<sup>4</sup>. Fakat paranteral beslemeye tabi tutulan bir insanda Mo yetersizliğine bağlı olarak taşikardi, baş ağrısı, ruhsal düzensizlik ve koma görüldüğü, biyokimyasal olarak ta serum ve idrarda ürik asit, inorganik sülfat düzeylerinde ve ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve sülfid oksidaz enzim aktivitelerinde düşüş bildirilmiştir<sup>12,16,37,50,51</sup>. Bunların yanı sıra insanlarda yeni doğanlarda görülen, beslenme güçlüğü, mental geri kalma, sinirsel bozukluklar, oküler lens dislokasyonları, yaşama gücünde azalma ve yeni doğanlarda ölüm ile karakterize hastalık durumlarında Mo içeren sülfid oksidaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin yetersizlikleri tespit edilmiştir. Daha sonra ortaya konulan bu hastalığın oral yolla alınan Mo yetersizliğinden değil de Mo'nin

yapısına katıldığı enzimlerin (ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve sülfid oksidaz) genetik bozukluğa bağlı olarak gelişen yetersizliğinden kaynaklandığı ortaya konmuştur<sup>16,37,38,40,45,47</sup>.

### TOLERANS DÜZEYLERİ VE TOKSİSİTESİ

Mo toksisitesi hayvanın türü, vücut kondüsyonu, oral yolla giren Cu ve sülfür miktarına ve Mo'nin kimyasal formuna göre değişir. Sığır ve koyunlar Mo toksisitesine karşı en duyarlı türler iken non-ruminantlar ve balıklar oldukça dayanıklıdır. Sığır ve koyunların hassasiyeti kısmen rumende sülfatların sülfidlere indirgenmesi ve thiomolybdatların oluşması ile açıklanabilir. Thiomolybdatlar molibden den daha toksiktir<sup>6,22</sup>. Yüksek düzeyde suda çözünen trioksit ve amonyum molibdatlar suda çözünmeyen molibden disülfid, metal ve dioksitlere göre daha fazla toksiktirler<sup>27</sup>.

Mo için tolerans düzeyi oral olarak alınan Cu ve sülfür düzeyleri, o an için yemdeki veya organizmadaki Mo yetersizlik veya fazlalık durumları ile yakından ilişkilidir<sup>6,22,28,29</sup>. Bununla birlikte sığırlar için her koşulda yemdeki Cu ve sülfüre de bakmaksızın oral yolla alınan kuru maddede 100 ppm veya daha yüksek dozları kesinlikle toksik olmakla birlikte, yemde 25-50 ppm kuru maddede Mo ile de toksikasyon oluşturulabilmektedir. Yemde yetersiz miktarda Cu bulunması durumunda 25 ppm miktarın altındaki miktarlar ile de toksikasyon oluşturulabilmektedir. Bakır yetersizliğinin olduğu durumlarda 5 ppm doz bile zararlı etki yapabilmekte, bakır depolarının boşalmasına sebep olabilmektedir<sup>52-54</sup>. Buzağuların gelişmesini geri bırakmak, karaciğerde ve plazma bakır konsantrasyonunu düşürmek için içme suyu içerisinde minimum toksik doz olarak 10-50 mg/L Mo ve kritik Cu/Mo oranı ise 0.5'in altında olması, 13 mg/kg bakır ve % 0.29 sülfür içermesi gerektiği bildirilmektedir. Bununla birlikte yemdeki Cu miktarının artması durumunda toksikasyon için gerekli Mo miktarında artacaktır. Bu düzeyler ruminantlar için geçerli olup, domuz ve karnatlılar için toksik sınırların altındadır<sup>55</sup>. Ratlara göre tolere edilebilen Mo düzeyi 7 mg/kg ve insan için 0.15 mg/kg'dır<sup>27</sup>.

Ksantin oksidaz aktivitesindeki ve kan ürik asit düzeyindeki artış Mo toksikasyonunun biyokimyasal göstergeleridir. Yüksek düzeydeki Mo toksikasyonunda ise klinik belirtiler ve hatta ölümler ortaya çıkar. Birçok olguda Mo toksikasyonu bakır yetersizliğinin yanında sekonder olarak ortaya çıkar. Bunun sebebi ise hem yemde hem de vücut içerisinde Mo, Cu ve sülfür

arasında bir etkileşimin olmasıdır<sup>8</sup>.

Mo'nin fazla alımı başlıca Cu ve seruloplazmin yetersizliğine neden olur<sup>5,55,56</sup> ve klinik olarak ta Cu içeren enzimlerin yetersizliği ortaya çıkar. Tyrosinase aktivitesinde ki düşüş; yünün ve diğer kılların kaba-laşmasına ve çabuk kırılmalarına, ferroxidase aktivitesindeki düşüş; anemiye, Lysine oksidase aktivitesindeki düşüş; iskelet sisteminde bozulmalara neden olur<sup>8,10</sup>. Yine Mo toksikasyonuna bağlı biyokimyasal olarak düşük plazma seruloplazmin konsantrasyonu bozulmuş bakır metabolizması ile ilgilidir<sup>8</sup>. Bunların dışında Cu metabolizmasına bağlı olmayacak şekilde aşırı Mo'nin oral verilmesi (13 ppm) sonrasında ince bağırsaklardan protein emilimi azalmaktadır<sup>5</sup>. Yüksek miktarlardaki Mo'nin oral olarak alınması yemde yeterli miktarda Cu ve sülfür bulunması durumunda tole-re edilebilmektedir<sup>52,53</sup>.

Ruminat olmayan hayvanlar Mo toksikasyonuna ruminantlara göre daha dayanıklıdır. Aynı otlakta otlayan atlarda herhangi bir klinik belirti görülmemesine rağmen sığırlarda Mo toksikasyonuna bağlı klinik belirtiler şekillenebilmektedir<sup>5</sup>. Akut Mo toksikasyonu gastrointestinal irritasyona bağlı olarak anoreksi, diare, sancı, koma ve kardiyak yetersizlikten sonra ortaya çıkan ölüm olaylarının yanı sıra<sup>6,8</sup> anemi, kondüsyon kaybı, bakır rezervlerinin önemli ölçüde azalması ve buna bağlı deri, kıl, yün bozukluklarına sebep olmaktadır<sup>5,57</sup>. Tek doz akut toksikasyonlar için LD50 125-370 mg/kg, kronik toksikasyon için 5-6 mg/kg/gün'dür. Kronik toksikasyonun klinik belirtileri, gastrointestinal irritasyona bağlı olarak 24 saat içinde ishal şekillenirken uzun süre de anemi, arka kısımda zayıflama iskelet sisteminde deformasyonlar, gelişme geriliği, alopesi, yemden yararlanmanın düşüşü, reproduktif bozukluklar ve immun sistem yetersizlikleri gözlenmektedir<sup>8,56,58-60</sup>. Yine Mo'nun 2 mg/kg/gün dozun altında sürekli alımı ile birlikte aynı zamanda Cu yetersizliğinin de olması Mo'nin toksik belirtilerinin çıkması için yeterli olabilmektedir<sup>5</sup>.

## SONUÇ

Mo esansiyel bir iz element olup, Mo-kofaktör aracılığı ile molibdeno-enzimlerin fonksiyonel kısmını oluşturur. Çok küçük miktarları bile organizmanın ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli olup, noksanlığı seyrek görülen bir durumdur. Bununla birlikte çoğunlukla resesif genler tarafından oluşturulan ve yeni doğarlarda ölümle sonuçlanabilen Mo içeren enzimlerin yetersizliği söz konusu olabilmektedir. Mo'nin

yetersizliğinden çok, fazla alınması problem oluşturmaktadır. Mo, Cu ve sülfür arasında antagonist etkileşim söz konusu olup, birindeki fazlalık veya noksanlık diğerlerini etkilemekte ve ilgili aksaklıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1 **Barceloux DG:** Molybdenum. *J Toxicol Clin Toxicol*, 37(2): 231-237, 1999.
- 2 **Kisker C, Schindelin H, Rees DC:** Molybdenum-cofactor-containing enzymes: structure and mechanism. *Annu Rev Biochem*, 66, 233-267, 1997.
- 3 **Llamas A, Mendel RR, Schwarz G:** Synthesis of adenylated molybdopterin: an essential step for molybdenum insertion. *J Biol Chem*, 279(53): 55241-55246, 2004.
- 4 **Sardesai VM:** Molybdenum: an essential trace element. *Nutr Clin Pract*, 8(6): 277-281, 1993.
- 5 **McDowell LS:** Minerals in animal and human nutrition. Academic Press Inc, London, 1992.
- 6 **Pitt MA:** Molybdenum toxicity: interactions between copper, molybdenum and sulphate. *Agents Actions*, 6(6): 758-769, 1976.
- 7 **DPT:** Molibden, Madencilik özel ihtisas komisyonu raporu, metal madenler alt komisyonu diğer metal madenler çalışma grubu raporu. Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı, *DPT: 2629 - ÖIK:* 640, 48-55, 2001.
- 8 **NRC (National Research Council):** Mineral tolerance of animals. Second revised edition. The National Academies Press, Washington, D.C., 2005.
- 9 **İpek H:** Molibden, *YYÜ Vet Fak Derg*, 14(1): 73-76, 2003.
- 10 **NRC(National Research Council):** Mineral tolerance of domestic animal. The National Academies Press, Washington, D.C., 1980.
- 11 **Haywood SZ, Dincer Z, Holding J, Parry M:** Metal (Molybdenum, copper) accumulation and retention in brain, pituitary and other organs of ammonium tetrathiomolybdate-treated sheep. *Br J Nutr*, 79(4): 329-331, 1998.
- 12 **Rajagopalan KV, Johnson JL:** The pterin molybdenum Cofactors. *J Biol Chem*, 267(15): 10199-10202, 1992.
- 13 **Williams RJ, Frausto da Silva JJ:** The involvement of molybdenum in life. *Biochem Biophys Res Comm*, 292(2): 293-299, 2002.
- 14 **Johnson JL, Hainline BE, Rajagopalan KV:** Characterization of the molybdenum cofactor of sulfite oxidase, xantine oxidase and nitrate reductase. Identification of a pteridine as a structural component. *J Biol Chem*, 255(5): 1783-1786, 1980.
- 15 **Johnson JL, Waud WR, Rajagopalan KV, Duran M, Beemer FA, Wadman SK:** Inborn errors of molybdenum metabolism: Combined deficiencies of sulfite oxidase and xantine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77(6): 3715-3719, 1980.
- 16 **Johnson JL, Wuebbens MM, Mandell R, Shih VE:** Molybdenum cofactor biosynthesis in humans. Identification of two complementation groups of cofactor-deficient patients and preliminary characterization of a diffusible molybdopterin precursor. *J Clin Invest*, 83(3): 897-903, 1989.
- 17 **Kramer SP, Johnson SL, Ribeiro AA, Millington DS, Rajagopalan KV:** The structure of the molybdenum cofactor. Characterization of di-(carboxyamidomethyl) molybdopterin from sulphite oxidase and xantine oxidase. *J Biol Chem*,

- 262(34):16357-16363, 1987.
- 18 **Santamaria-Araujo JA, Fischer B, Otte T, Nimitz M, Mendel RR, Wray V, Schwarz G:** The Tetrahydropyranopterin Structure of the Sulfur-free and Metal-free Molybdenum Cofactor Precursor. *J Biol Chem*, 279(16): 15994-15999, 2003.
  - Kisker C, Schindelin H, Pacheco A, Wehbi WA, Garrett RM, Rajagopalan KV, Enemark JH, Rees DC:** Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell*, 91(7): 973-983, 1997.
  - Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Chiang G:** Molybdenum absorption, excretion and retention studied with stable isotopes in young man during depletion and repletion. *Am J Clin Nutri*, 61(5): 1102-1109, 1995.
  - Boila RJ, Golfman LS:** Effects of molybdenum and sulfur on digestion by steers. *J Anim Sci*, 69(4):1626-1635, 1991.
  - Spears JW:** Trace mineral bioavailability in ruminants. *J Nutr*, 133(5 Suppl 1): 1506S-1509S, 2003.
  - Versieck J, Hoste J, Vanballenberghe L, Barbier F, Cornelis R, Waelput I:** Serum molybdenum in diseases of the liver and biliary system. *J Lab Clin Med*, 97(4): 535-544, 1981.
  - Lener J, Bibr B:** Effects of Molybdenum on the Organism (A Review). *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 28(4): 405-419, 1984.
  - Jenkins KJ:** Effect of copper loading of preruminant calves on intracellular distribution of hepatic copper, zinc, iron and molybdenum. *J Dairy Sci*, 72(9): 2346-2350, 1989.
  - Nell JA, Annison EF, Balnave D:** The influence of tungsten on the molybdenum status of poultry. *Br Poult Sci*, 21(3): 193-202, 1980.
  - Vyskocil A, Viau C:** Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol*, 19(3): 185-192, 1999.
  - Allen JD, Gawthorne JM:** Involvement of the solid phase of rumen digesta in the interaction between copper, molybdenum and sulphur in sheep. *Br J Nutr*, 58, 265-276, 1987.
  - Haroun BM, Farah MO, Ibrahim IA, Mahmoud OM:** Copper deficiency in Najdi sheep in central Saudi Arabia. *Indian Vet J*, 69, 782-785, 1992.
  - O'Connor GA, Granato TC, Dowdy RH:** Bioavailability of biosolids molybdenum to corn. *J Environ Qual*, 30(1):140-146, 2001.
  - Ward JD, Gengelbach GP, Spears JW:** The effects of copper deficiency with or without high dietary iron or molybdenum on immune function of cattle. *J Anim Sci*, 75(5): 1400-1408, 1997.
  - Gengelbach GP, Ward JD, Spears JW:** Effect of dietary copper, iron, and molybdenum on growth and copper status of beef cows and calves. *J Anim Sci*, 72(10): 2722-2727, 1994.
  - Suttle NF:** The role of comparative pathology in the study of copper and cobalt deficiencies in ruminants. *J Comp Path*, 99: 241-258, 1988.
  - White CL, Cadwalader TK, Hoekstra WG, Pope AL:** The metabolism of <sup>75</sup>Se-Selenomethionine in sheep given supplementary copper and molybdenum. *J Anim Sci*, 67(9): 2400-2408, 1989.
  - Johnson JL, Coyne KE, Garrett RM, Zabot MT, Dorche C, Kisker C, Rajagopalan KV:** Isolated sulfite oxidase deficiency: identification of 12 novel SUOX mutations in 10 patients. *Hum Mutat*, 20(1): 74, 2004.
  - Moriwaki Y, Yamamoto T, Higashino K:** Distribution and pathophysiological role of molybdenum-containing enzymes. *Histol Histopathol*, 12(2): 513-524, 1997.
  - Ezgü FS, Hasanoglu A, Tümer L:** Molibden kofaktör ve izole sülfid oksidaz eksikliği. *T Klin J Pediatr*, 10:113-117, 2001.
  - Schwarz G, Santamaria-Araujo JA, Wolf S, Lee HJ, Adham IM, Gröne HJ, Schwegler H, Sass JO, Otte T, Hänzelmann P, Mendel RR, Engel W, Reis J:** Rescue of lethal molybdenum cofactor deficiency by a biosynthetic precursor from *Escherichia coli*. *Human Molec Genet*, 13(12):1249-1255, 2004.
  - Coughlan MP, Rajagopalan KV, Handler P:** The role of molybdenum in xanthine oxidase and related enzymes. Reactivity with cyanide, arsenite, and methanol. *J Biol Chem*, 244(10): 2658-2663, 1969.
  - Van der Klei-van Moorsel JM, Smit LME, Brockstedt M, Jakobs C, Dorche C, Duran M:** Infantile isolated sulphite oxidase deficiency: Report of a case with negative sulphite test and normal sulphate excretion. *Eur J Pediatr*, 150(3): 196-197, 1991.
  - Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA:** Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 11(32):4145-4151, 2005.
  - Banach K, Bojarska E, Kazimierczuk Z, Magnowska L, Bzowska A:** Kinetic model of oxidation catalyzed by xanthine oxidase-the final enzyme in degradation of purine nucleosides and nucleotides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 24(5-7): 465-469, 2005.
  - Ryan MG, Ratnam K, Hile R:** The molybdenum centers of Xanthine Oxidase and Xanthine Dehydrogenase. Determination of the spectral change associated with reduction from the Mo(VI) to the Mo(IV) state. *J Biol Chem*, 270(33): 19209-19212, 1995.
  - Moriwaki Y, Yamamoto T, Higashino K:** Enzymes involved in purine metabolism a review of histochemical localization and functional implications. *Histol Histopathol*, 14(4): 1321-1340, 1999.
  - Tan WH, Eichler FS, Hoda S, Lee MS, Baris H, Hanley CA, Grant PE, Krishnamoorthy KS, Shih VE:** Isolated sulfite oxidase deficiency: a case report with a novel mutation and review of the literature. *Pediatrics*, 116(6): 757-766, 2005.
  - Rupar CA, Gillett J, Gordon BA, Ramsay DA, Johnson JL, Garrett RM, Rajagopalan KV, Jung JH, Bacheyie GS, Sellers AR:** Isolated sulfite oxidase deficiency. *Neuropediatrics*, 27(6): 299-304, 1996.
  - Karakas E, Kisker C:** Structural analysis of missense mutations causing isolated sulfite oxidase deficiency. *Dalton Trans*, 7(21): 3459-3463, 2005.
  - Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, Braun SL, Knedel M:** Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta*, 15, 187(3): 221-234, 1990.
  - NRC (National Research Council):** Diet, nutrition and cancer. The National Academies Press, Washington, D.C., 1982.
  - Aukett A, Bennett MJ, Hosking GP:** Molybdenum co-factor deficiency: an easily missed inborn error of metabolism. *Dev Med Child Neurol*, 30(4): 531-535, 1988.
  - Endres W, Shin YS, Gunther R, Ibel H, Duran M, Wadman SK:** Report on a new patient with combined deficiencies of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase due to molybdenum cofactor deficiency. *Eur J Pediatr*, 148(3): 246-249, 1988.
  - Arthington JD, Corah LR, Blecha F:** The effect of molybdenum induced copper deficiency on acute-phase protein concentrations, superoxide dismutase activity, leukocyte numbers, and lymphocyte proliferation in beef heifers inoculated with bovine herpesvirus-1. *J Anim Sci*, 74(1):211-217, 1996.

- 53 **Arthington JD, Spell AR, Corah LR, Blecha F:** Effect of molybdenum-induced copper deficiency on in vivo and in vitro measures of neutrophil chemotaxis both before and following an inflammatory stressor. *J Anim Sci*, 74(11): 2759-2764, 1996.
- 54 **Gengelbach GP, Ward JD, Spears JW, Brown TT:** Effects of copper deficiency and copper deficiency coupled with high dietary iron or molybdenum on phagocytic cell function and response of calves to a respiratory disease challenge. *J Anim Sci*, 75(4): 1112-1118, 1997.
- 55 **Kincaid RL:** Toxicity of ammonium molybdate added to drinking water of calves. *J Dairy Sci*, 63(4): 608-610, 1980.
- 56 **Ward JD, Spears JW:** The effects of low-copper diets with or without supplemental molybdenum on specific immune responses of stressed cattle. *J Anim Sci*, 77(1): 230-237, 1999.
- 57 **Ivan M, Veira DM:** Effects of copper sulfate supplement on growth, tissue concentration, and ruminal solubilities of molybdenum and copper in sheep fed low and high molybdenum diets. *J Dairy Sci*, 68(4):891-896, 1985.
- 58 **Gengelbach GP, Spears JW:** Effects of dietary copper and molybdenum on copper status, cytokine production, and humoral immune response of calves. *J Dairy Sci*, 81(12): 3286-3292, 1998.
- 59 **Pandey R, Singh SP:** Effects of molybdenum on fertility of male rats. *Biometals*, 15(1): 65-72, 2002.
- 60 **Van Niekerk FE, Van Niekerk CH:** The influence of experimentally induced copper deficiency on the fertility of rams. I. Semen parameters and peripheral plasma androgen concentration. *J S Afr Vet Assoc*, 60(1): 28-31, 1989.