

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SIÇANLARDA ALÜMİNYUMUN FARKLI DOZ VE
SÜRELERDE UYGULANMASININ ERİTROSİT OZMOTİK
FRAJİLİTESİ VE ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİSİ**

BAHAR ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. SEMRA ÖZDEMİR**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BİYOFİZİK PROGRAMI**


İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Bahar Öztürk tarafından hazırlanan "Sıçanlarda Alüminyumun Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanmasının Eritrosit Ozmotik Frajlitesi ve Eser Elementler Üzerine Etkisi" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

23 / 12 / 2011

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr.Şefik Dursun (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD.)	
2.Prof. Dr.Ü. Bora Barutçu (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD.)	
3.Prof. Dr.Ü. Ş.Selmin Toplan(İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD.)	
4.Prof. Dr. İlhan Onaran (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD.)	
5.Doç.Dr. Semra Özdemir (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Biyofizik AD.) (Tez Danışmanı)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

BAHAR ÖZTÜRK

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca beni destekleyen, katkıları ile beni yönlendiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Sayın Hocam Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgilerini benimle paylaşan, üzerimde emeği olan ve aralarında olmaktan mutluluk duyduğum başta Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Şefik DURSUN'a, öğretim üyeleri ve yardımcıları ile tüm çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam süresince tüm aşamalarda benden yardımlarını esirgemeyen İ.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğrencisi Gizem Can ve ömrümün sonuna kadar hayatımda var olmasını istediğim eşsiz dostum Ezgi Can'a içtenlikle teşekkür ederim.

Annem başta olmak üzere, bana kuvvet ve yaşama sevinci veren, beni yetiştirip bugünlere getiren, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, hakkı ödenmez, fedakar aileme sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No: 10031**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alüminyum	3
2.1.1. Doğada Alüminyum.....	3
2.1.2. Alüminyum Kullanım Alanları	3
2.1.3. Alüminyuma Maruz Kalma	4
2.1.3.1. Çevresel Kaynaklar	4
2.1.3.2. Besinsel Kaynaklar.....	5
2.1.3.3. Latrojenik (İlaç kullanımına bağlı) Kaynaklar.....	7
2.1.3.4. Deri Yoluyla Alım.....	8
2.1.3.5. Mesleki Kaynaklar	8
2.1.4. Alüminyum Metabolizması.....	8
2.1.5. Alüminyumun Sağlık Üzerine Etkileri	10
2.2. Demir	12
2.2.1. Demir Metabolizması.....	12
2.2.2. Demirin Biyolojik Önemi	14
2.2.2.1. Hücre içi demir dengesi	15
2.3. Bakır.....	16
2.3.1. Bakır Metabolizması	16
2.3.2. Bakırın Biyolojik Önemi.....	17
2.3.3. Bakırın Sağlık Üzerine Etkisi	17

2.4. Çinko.....	18
2.4.1. Çinkonun Metabolizması	19
2.4.2. Çinkonun Biyolojik Önemi	21
2.4.3. Çinko Eksikliği ve Belirtileri	21
2.5. Ozmotik Frajilite	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kit ve Kimyasallar	23
3.2. Cihazlar	23
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması	24
3.4. Örneklerin Alınması.....	24
3.5. Örneklerin Deney için Hazırlanması	25
3.5.1. Doku yaş yakma.....	25
3.6. Yapılan Analizler	25
3.6.1. Eritrosit Ozmotik Frajilite Tayini	25
3.6.2. Dokulardaki Eser Element Miktarlarının Belirlenmesi	26
4. BULGULAR.....	30
4.1. Serum ve Dokulardaki Eser Element Konsantrasyonları.....	30
4.2. Kan Parametre Değerleri.....	33
5. TARTIŞMA	52
KAYNAKLAR	60
ETİK KURUL KARARI	73
ÖZGEÇMİŞ	74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Bazı Besinlerin İçerdiği Alüminyum Miktarları (7).....	6
Tablo 3.1: ICP-OES ölçümlerinde çalışılan dalga boyları.....	27
Tablo 3.2: Eser elementlerin standart değerleri	27
Tablo 4.1: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	35
Tablo 4.2: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	36
Tablo 4.3: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	37
Tablo 4.4: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	38
Tablo 4.5: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	39
Tablo 4.6: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	40
Tablo 4.7: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	41
Tablo 4.8: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	42
Tablo 4.9: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	43
Tablo 4.10: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	44
Tablo 4.11: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	45
Tablo 4.12: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).	46
Tablo 4.13: Kontrol ve deney gruplarında ölçülen kan parametrelerinin ortalama(M) ve standart sapma (SD) değerleri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Alüminyum Kullanım Alanları (29)	4
Şekil 3.1: ICP-OES'in şematik gösterimi (159).....	26
Şekil 3.2: Elde edilen Al kalibrasyon grafiği.	28
Şekil 3.3: Elde edilen Fe kalibrasyon grafiği.	28
Şekil 3.4: Elde edilen Cu kalibrasyon grafiği.....	29
Şekil 3.5: Elde edilen Zn kalibrasyon grafiği.....	29
Şekil 4.1: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Al konsantrasyonlarının değişimi.....	35
Şekil 4.2: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi.....	36
Şekil 4.3: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Cu konsantrasyonlarının değişim.....	37
Şekil 4.4: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi.....	38
Şekil 4.5: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Al konsantrasyonlarının değişimi.....	39
Şekil 4.6: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi.....	40
Şekil 4.7: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Cu konsantrasyonlarının değişimi.....	41
Şekil 4.8: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi.....	42
Şekil 4.9: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Al konsantrasyonlarının değişimi.	43
Şekil 4.10: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi.	44
Şekil 4.11: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Cu konsantrasyonlarının değişimi.....	45
Şekil 4.12 : Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl ₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi.	46
Şekil 4.13: Kontrol ve I. gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi.....	48

Şekil 4.14: Kontrol ve I. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi.....	48
Şekil 4.15: Kontrol ve II. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi	49
Şekil 4.16: Kontrol ve II. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi	49
Şekil 4.17: Kontrol ve III. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi	50
Şekil 4.18: Kontrol ve III. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi	50
Şekil 4.19: Kontrol ve IV. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi	51
Şekil 4.20: Kontrol ve IV. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi.....	51

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Al: Alüminyum

Fe: Demir

Cu: Bakır

Zn: Çinko

Cd: Kadmiyum

AlCl₃: Alüminyum klorür

ZnO: Çinko oksit

ZnCO₃: Çinko karbonat

ZnSO₄: Çinko sülfat

ZnT: Zn taşıyıcı protein

ZIP: Zn-Fe bağlayıcı protein

MT: Metalloprotein

AMP: Adenozin monofosfat

ADP: Adenozin difosfat

ATP: Adenozin trifosfat

EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit

ALA-dehidrataz: α -Aminolevulinik asit dehidrataz

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

DMT-1: Divalent metal transporter-1

RES: Retikuloendotelyal sistem

NADH: Nikotinamid adenine dinükleotit

Min. O. D. S.: Minimum ozmotik direnç sınırı

Max. O. D. S.: Maksimum ozmotik direnç sınırı

ÖZET

Öztürk B. Sıçanlarda Alüminyumun Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanmasının Eritrosit Ozmotik Frajilitesi ve Eser Elementler Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2011.

Alüminyumun doğada yaygın olarak bulunması ve günümüzde endüstriyel gelişmelerden kaynaklanan geniş kullanım alanları nedeniyle insan sağlığı ile olan ilişkisi gittikçe önem kazanmaktadır. Organizmaya solunum, sindirim ve deri yoluyla alınan alüminyum, alınma yolu, doz ve kaynağın süresine bağlı olarak etkisini gösteren toksik bir elementtir. Bu çalışmada, alüminyuma farklı doz ve sürelerde maruz bırakılan sıçanların serum ve bazı doku eser element düzeyleri ile eritrositlerin ozmotik frajilitelerinde meydana gelebilecek olası etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma, toplam 40 erkek Wistar Albino sıçan kullanılarak, beş farklı deney grubunda yürütüldü. Gruplar; kontrol grubu, I. grup (8 mg/kg AlCl₃), II. grup (16 mg/kg AlCl₃), III. grup (8 mg/kg AlCl₃), IV. grup (16 mg/kg AlCl₃) olarak belirlendi. I. ve II. gruplara 3 haftalık süre boyunca, III. ve IV. gruplara ise 6 haftalık süre boyunca haftada 5 kez intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulandı. Deney sonunda alınan kan, karaciğer ve böbrek dokularında Al, Fe, Cu, Zn düzeyleri ICP-OES cihazı kullanılarak ölçüldü. Eritrositlerin ozmotik frajilitesi Suess yöntemi ile tayin edildi. Hematokrit, hemoglobin değerleri ile eritrosit sayımı saptandı. İstatiksel analiz, SPSS 16.0 software programı ve Student T testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelere göre deney gruplarında serum Al değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü. Serum demir değerlerinin tüm deney gruplarında (p<0,001) azaldığı, III. ve IV. grupta ise serum çinko değerlerinin azaldığı bulundu. Böbrek alüminyum ve çinko değerlerinde kontrole göre anlamlı bir fark bulunmazken, I. ve II. grubun bakır değerleri sırasıyla (p<0,01, p<0,05) artmış bulundu. Karaciğer dokusunda demir ve alüminyum değerleri III. ve IV. grupta artmış olarak bulundu. Alüminyumun farklı dokular üzerindeki etkisinin, doza ve süreye bağlı olarak değiştiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler Alüminyum, intraperitoneal, ozmotik frajilite, eser element, sıçan

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No: 10031**

ABSTRACT

Oztürk B. The Effects of Aluminium Applied at Different Doses and Durations on Erythrocyte Osmotic Fragility and Trace Elements. Istanbul University, Institute of Health Science, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Biophysics, Master Thesis. Istanbul 2011.

Because of the element of aluminium can be found commonly in the environment and its wide usage thanks to the industrial developments in the present day, it gains importance in its relationship with the human health. Aluminium taken in living organisms by the way of respiration, digestion, and skin, is a toxic essential element shows an unequal allocation according to its way of reception, dose and duration of the source.

In this study, the aim is to analyse the effects that can occur in serum and tissue element level and erythrocyte osmotic fragilities of the rats exposed to aluminium in different durations and different doses.

The study is executed on a control and four different experiment groups by using overall 40 male Wistar Albino rats. Groups are designated as; control group (0mg/kg AlCl₃), I. group (8mg/kg AlCl₃), II. group (16 mg/kg AlCl₃), III. group (8 mg/kg AlCl₃), IV. group (16 mg/kg AlCl₃). For 3 weeks time to the I. and II. groups, and for 6 weeks to the III. and IV. groups, AlCl₃ is applied intraperitoneally, five times in a week. At the end of the experiment period, Al, Fe, Cu, Zn levels of the blood, liver and kidney tissues taken from rats was measured by using ICP-OES. Levels of hematocrit, hemoglobin and RBC was measured in blood. Erythrocyte osmotic fragility is determined by the Suess method. Statistical analysis is made by using SPSS 16.0 software programme and Student T test. According to statistical evaluated results significant (p<0.001) increments at Al in all groups, Cu at kidney increments between I. and I. groups (respectively p<0.01, p<0.05), Fe and Al at liver tissues significant increments between III. and IV. groups. Fe and Zn levels significantly decrements in serums.

Key Words: Aluminium, intraperitoneal, osmotic fragility, trace element, rat

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: **10031**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alüminyum (Al) toprakta, havada ve suda bol miktarda bulunan bir metaldir ve hafifliği, yüksek dayanım özellikleri nedeniyle hemen hemen her türlü endüstriyel alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanım alanının genişliği, insan sağlığı ile olan ilişkisinin önemini daha da arttırmıştır. Alüminyum vücuda solunum, sindirim ve deri yoluyla girebilen toksik elementtir (1,2,3).

Gıda hazırlanmasında kullanılan su, katkı maddeleri, alüminyum mutfak eşyaları ve kaplarının kullanımı ve içme suyu sindirim yoluyla oluşan kontaminasyonun kaynağıdır (5). Ayrıca tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan, antiasitler, efervesan tabletler gibi birçok ilacın yapısında alüminyum bulunmaktadır (4). Parantral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su, hammadde ve ambalaj materyalleri diyaliz sırasında alınan alüminyumun nedenleridir. Alüminyum yaygın olarak kullanılan difteri, tetanoz, hepatit ve kuduz aşılarının tümünde aşı adjuvanı olarak kullanılmaktadır (5,6). Son yıllarda deodorantlar ve ter önleyicilerin sıklıkla kullanılıyor olması solunum ve deri yoluyla alüminyum alınmasına neden olmaktadır (7,8).

Alüminyum organizma üzerinde sindirim, iskelet ve sinir sistemi ile hematolojik sistem üzerine yaptığı etkilerle kendini göstermektedir (9,10,11). Maruz kalınan alüminyum, alınma yolu, dozu ve kaynağın süresine bağlı olarak farklı hedef organlarda eşit olmayan bir dağılım gösterir. Alüminyum başta beyin olmak üzere böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp dokusunda birikerek toksik etkiler oluşturmaktadır (12).

Eser elementler vücutta çok az miktarlarda bulunan ve biyolojik fonksiyonlar için gerekli metallerdir. Bu elementlerin gerek vücuttaki miktarının değişimi gerekse fonksiyonlarındaki bozukluklar patolojiye yol açar. Eser elementler mevcut enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunarak fizyolojik rollerini gerçekleştirirler. Vücudumuz için önemli esansiyel eser elementler arasında demir, bakır ve çinkoyu sayabiliriz (13).

Çinko (Zn) organizma için esansiyel kabul edilen, 300'den fazla enzimatik reaksiyonda rol alan ve 2000'den fazla proteinin yapısında bulunan bir elementtir (14,

15, 16). Çinkonun asıl biyolojik önemi, lipit, protein ve nükleik asit sentezinde, yapısal ve enzimatik reaksiyonlarda, hücrenin büyüme, proliferasyon ve farklılaşmasında etkin rol almasıdır (15, 17, 18).

Yaşayan bütün sistemlerin hücresel faaliyetlerinde ve yaşamın her döneminde gerekli esansiyel bir element olan bakır (Cu), önemli bir metalloenzim bileşenidir ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, dolaşım ve iskelet sisteminde etkin ve birçok enzimin yapısal kofaktörü olarak bilinir. Başlıca karaciğer olmak üzere kalp, böbrek ve beyinde ve plazmada dağılmış bir şekilde bulunmaktadır (19).

Demir (Fe) vücutta tüm hücreler için gerekli esansiyel bir element olup, en önemli görevi olan oksijen taşıyan hemoglobinin yapısına girmesi dışında, DNA, RNA ve protein sentezi, hücre solunumu, elektron transportu, pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gerekli olmasıdır (20, 21). Hemoglobin ve miyoglobin demir içeren proteinlerdir (22).

Alüminyum hematolojik sistemde etkisini eritrositler üzerinden göstermektedir (23). Ozmotik fragilite testi, eritrositlerin ozmotik strese karşı direncini yani eritrositlerin dayanıklılığını ölçen bir yöntemdir. Alüminyumun eritrositlere olan etkisi onların membran bütünlüğünü bozmak yönünde olabilir (24).

Bir element normal şartlarda diğer bir elementin metabolik kullanımını etkileyebilir. Toksik bir element olan alüminyum, eser elementlerle, gerek aynı taşıyıcılara bağlanmak için yarışarak, gerekse absorpsiyon mekanizmaları üzerinde antagonist etki göstererek etkileşir. Alüminyumun birikme eğiliminde olduğu doku ve organlar üzerinde çinko, demir ve bakır elementlerinin de fonksiyonel olması zararlı etkilerin açığa çıkmasında rol oynamaktadır (25, 26).

Bu çalışmada, alüminyuma farklı süre ve farklı dozlarda maruz bırakılan sıçanların serumları ile karaciğer ve böbrek dokularında eser elementlerin olası değişikliklerin ölçülmesi amaçlanmıştır. Alüminyumun eritrositler üzerindeki etkisinin onların ozmotik fragilitelerini etkileyip etkilemediğini görebilmek diğer bir amacımızdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alüminyum

2.1.1. Doğada Alüminyum

Yerkabuğunda oksijen ve silikondan sonra en fazla bulunan ve yerkabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturan alüminyum (Al), periyodik cetvelin 3A grubunda yer alır ve atom numarası 13'tür (27,28). Yumuşak, hafif, amfoter özellikte olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, ömrünün uzunluğu, dış etkenlere (korozyon vb.) ve değişik iklim şartlarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, düşük bakım maliyetleri, renklendirilebilmesi ve teknolojik açıdan ürün çeşitliliği alüminyumun yaygın kullanımını sağlayan alternatif özellikleridir (29,30). Bu nedenle alüminyum; yeni teknolojilerin de etkisiyle kullanımı giderek artan bir ürün olarak 21. yüzyıl metali olarak görülmektedir (31,32).

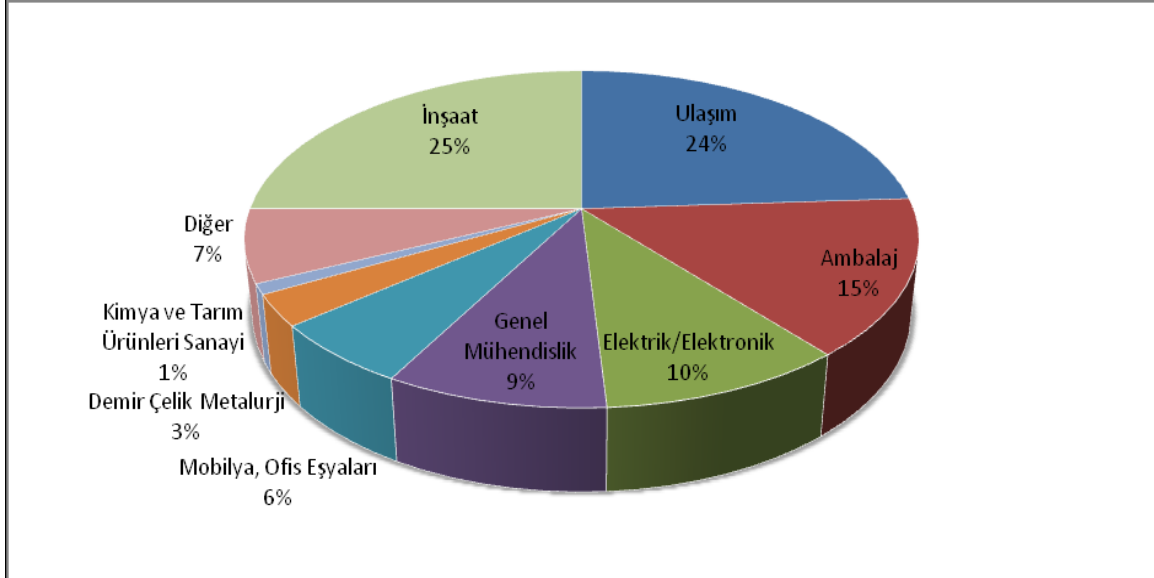
Toprakta havada ve suda bol miktarda bulunan bir metaldir. Günümüzde hemen hemen her türlü endüstriyel alanda kullanıldığı için alüminyuma maruz kalmamak neredeyse imkânsızdır. Özellikle de son yıllarda alüminyum içeren bileşikler, endüstriyel atık sular, insanların ve hayvanların daha yüksek konsantrasyonlarda alüminyuma maruz kalmasına neden olmaktadır (33).

Alüminyum konsantrasyonu, doğal sularda az; fakat kent sularında daha yüksek oranlarda bulunmaktadır ve asit yağmurları ile sürekli olarak artmaktadır (34). Alüminyum madenciliği ve eritilmesi sonucu çevredeki atık sivilarda yüksek konsantrasyonlarda alüminyuma rastlanmaktadır (35).

2.1.2. Alüminyum Kullanım Alanları

Endüstrinin pek çok kolunda milyonlarca farklı ürünün yapımında kullanılmakta olan alüminyumun dünya ekonomisi içinde çok önemli bir yeri vardır. Alüminyumdan üretilmiş yapısal bileşenler uzay ve havacılık sanayi için vazgeçilmezdir (36). Alüminyum elektrik-elektronik, makine ve ekipman sektörlerinde; metal sanayisinde, kimya ve gıda sanayisinde; dayanıklı tüketim aletlerinde; çeşitli ev ve mutfak eşyalarında; mobilya, dekorasyon ürünleri, takım ve el aletleri, levha yapımında sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 2-1) (29). Alüminyumun hafifliği ve yüksek dayanım özellikleri onu inşaat, taşıma ve paketleme sanayisinde birçok uygulama için cazip kılar. Ayrıca,

kağıt ve boya endüstrisi, su arıtma, kozmetik ve ilaç hazırlıkları, boya ve pigment, tekstil endüstrisi ve gıda üretim endüstrisinde geniş ölçüde kullanılır (37).



Şekil 2.1: Alüminyum Kullanım Alanları (29)

2.1.3. Alüminyuma Maruz Kalma

2.1.3.1. Çevresel Kaynaklar

Çevrede çok bulunuşu ve geniş kullanımı nedeniyle insanlarda alüminyum kontaminasyonundan doğan potansiyel tehlike ve olumsuz biyolojik sonuçlar yüksektir. Havadaki alüminyum konsantrasyonu kırsal bölgelerde 1 ng/m^3 'den az, sanayileşmiş kentsel bölgelerde ise 10 ng/m^3 'den fazladır (37). Normal solunum hacmi $20 \text{ m}^3/\text{gün}$ olanlar günlük $0,20 \text{ µg}$ alüminyum solumaktadırlar (38).

Çevresel faktör olarak toprak kontaminasyonu, alüminyuma maruz kalmanın ana sebeplerinden biridir. Bazı suni gübrelerin kullanımı ve asit yağmurları nedeniyle toprak asidifikasyonu sonucu Al harekete geçirilebilir (39). Toprak pH'sı 4,5–5 den daha düşük olduğu zaman alüminyum çözünerek sulu topraklarda bitkilerin kökleri ile absorbe edilir ve bu nedenle alüminyumlu topraklarda büyüyen yiyecekler alüminyum içerir (40).

Alüminyum sulara kaya yataklarından sızar (10). Göller ve ırmaklarda 700 µg/l 'nin üzerindeki konsantrasyonlar bulunmuştur (37). Şehir içme sularının temizlenmesinde topaklaştırıcı olarak sulara ilave edilen maddelerden biri olan flokülün

bir alüminyum bileşimidir. Bunun sonucunda da içme sularının alüminyum miktarı artmaktadır (10).

2.1.3.2. Besinsel Kaynaklar

Vücuda alınan alüminyumun en önemli kaynakları gıdalar ve içme sularıdır (1,2, 41). Gıdalarda Al içeriği, doğal kaynaklar, gıda hazırlanmasında kullanılan su, gıda katkı maddeleri, alüminyum mutfak eşyalarının kullanımıyla oluşan kontaminasyondan kaynaklanmaktadır (2).

Yetişkinlerde alüminyumun toplam diyet alımı 4-9 mg/gün olarak hesaplanmıştır (42,43,44).

Al gıda işlenmesinde ve depolamada fosfat bağlayıcı olarak yaygın kullanıldığından, temasta olduğu gıdalara rahatlıkla geçebilir. Bu özellik o gıdanın nötr, alkali veya asit oluşuna göre değişir (45).

İşlenmiş gıdalardan peynir, süt ürünleri, maya tozu, kek karışımları, donmuş hamur, tahıl ürünleri ve tahıllardan yapılan tatlılar yüksek oranda alüminyum içermektedir. İşlenmiş peynirde 279 µg/g Al birikimi olmasına rağmen doğal peynir 15,7 µg/g Al içermektedir. En çarpıcı olan pastane ürünleridir, çünkü kabartma tozu (Na-Al-fosfat formunda) 23000 µg/g Al içerir, başka bir deyişle her 100gr da 2 gr'dan fazla Al bulunmaktadır (46, 47). Kakao 45 µg/g, Al katkılı salamura 40 µg/g, Al ilaveli tuzlar 164 µg/g Al içerir (46). Baharatlardan kekik için alüminyum miktarı 2 mg/gr arasındadır. Yüksek asitli topraklarda yetişen çayın yapraklarında ve tozunda alüminyum konsantrasyonu oldukça yüksektir; yaklaşık 140 mg/100 gr'dan fazladır. Bu değerlerden yola çıkarak bir fincan çay 1 mg alüminyum içerebilir (48). Kuru çayda ise 555–1009 µg alüminyum bulunmaktadır (49). Çaya süt ilavesi Al absorpsiyonunu azaltırken, limon ilavesi arttırmaktadır (46). Kahve 0,04-0,30 µg/ml alüminyum konsantrasyonuna sahiptir (49). Alüminyum kutulardaki içecekler cam şişelerdeki içeceklerden daha fazla miktarda alüminyum içerir. Kola ve kola dışındaki içecekler sırasıyla kutuda ortalama 660 ve 900 µg/L, şişede ortalama 240 ve 150 µg/L alüminyum içerir (50). Alüminyumu en fazla taşıma potansiyeline sahip etken sudur (51). İçme suyunda genellikle bildirilen toplam alüminyum miktarı 100 µg/gündür (52).

Al folyo ile süslenmiş gıdalar, potansiyel Al kaynaklarıdır (46). Kırmızı ve beyaz etlerin alüminyum kaplarda ve alüminyum folyoyla pişirilmesi durumunda yiyeceklere geçen Al miktarı yüksek ısı, bekleme süresi ve etlerdeki yağ miktarı ile değişiklik göstermektedir. Bu konu ile ilgili bir çalışmada etlerin pişirilmeden önceki alüminyum içeriklerindeki artışın; beyaz etlerde % 80-250 arasında olduğu, kırmızı etlerde ise bu oranın % 90-400'a ulaştığı bulunmuştur (58).

2.1.3.3. Latrojenik (İlaç kullanımına bağlı) Kaynaklar

Tıpta tedavi amacıyla kullanılan birçok ilacın yapısında alüminyum bulunmaktadır. Peptik ülseri olan hastaların tedavisinde kullanılan antiasitler, aşular, alüminyum içeren reçetesiz ilaçlar, tamponlu aspirinler, diyare ve hemoroit ilaçları, efervesan tabletler yaygın olarak kullanılan latrojenik alüminyum kaynaklarıdır (4). Alüminyum elementi antiasidik olarak kullanılmasının yanı sıra hiperfosfatemi tedavisinde fosfat bağlayıcı olarak da kullanılmaktadır (41).

Parantral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su, hammadde ve ambalaj materyalleri diyaliz sırasında alüminyum düzeyini artırır. Diyaliz tedavisi sonrası, hastalara diyaliz sırasındaki albümin kaybını yerine koymak amacıyla verilen albumin ürünlerinin alüminyum içerikleri de oldukça yüksektir. Sonuç olarak renal yetmezliği olan hastalarda alüminyum birikimi gerçekleşir (59).

1925 yılında adjuvanların tanımlanmasından sonra, alüminyum tuzları immün yanıtı uyarak antijene verilen antikor cevabını artıran tek ve en sık kullanılan aşı adjuvanı olmuştur (60,61). Yaygın olarak kullanılan difteri, tetanoz, hepatit, kuduz ve şarbon hastalığı aşularının tümünde alüminyum adjuvan olarak kullanılmaktadır. Aşının her bir dozu için alüminyum seviyesi 0,85 mg ile sınırlandırılmıştır (6). Alüminyumlu bileşiklerin adjuvan etki göstermesi için, antijenlerin alüminyum moleküllerine absorbe olması gereklidir. Alüminyum tuzlarının, antijenin enjeksiyon yerinde depolanmasına yol açarak, yavaş ve sürekli salınım sağlayıp antikor yapımını uyardığı düşünülmektedir (62).

Tablo 2.1: Bazı Besinlerin İçerdiği Alüminyum Miktarları (7)

Besinler	Ortalama Miktarı (mg/100g)	Besinler	Ortalama Miktar (mg/100g)
Süt (inek)	0,2	Bebek maması	0,4-0,06
Süt (koyun)	<0,1	Et (sığır)	0,45
Süt (keçi)	0,22	Et (yağsız)	2,66
Süt (insan)	0,84	K. ciğer	2,23
Yoğurt	<0,1	Koyun eti	0,4
Beyaz peynir	69,5	Tavuk eti	0,2
Çedar peynir	0,01	Balık	0,9
Yağlı tohumlar	0,02-1,4	Yumurta	0,14
Elma	0,15	Arpa	2,24
Kayısı	0,22	Yulaf	1,16
Muz	0,5	Pirinç	0,5
İncir	0,15	Buğday kepeği	2,6
Portakal	0,35	Büsküvi	1,63
Şeftali	0,21	Ekmek	0,9
Erik	0,25	Makarna	1,0
Kuru üzüm	2,9	Tereyağı	≥0,3
Y. Fasulye	1,23	Pamuk yağı	0,10
Salatalık	0,58	Krema	0,8
Marul	0,3	Margarin	<0,5
Mantar	0,93	İçme suyu	0,003
Maydanoz	1,2	Kola	0,07
İspanak	1,6	Lahana	1,98
Domates	0,7		

Bebeklerde alüminyum anne sütünden geçmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda gebe sıçanlara ve emziren sıçanlara deri altından Al enjekte edildiğinde transplasental yol veya anne sütü aracılığıyla alüminyumun fetuslara veya süt çocuklarına geçtiği görülmüştür (53). Bebeklerde emme ile 2,1 mg/gün alüminyumun alınabilmektedir (54). Bebekler için en büyük alüminyum kaynaklarından biri de soya içeren mamalardır (55).

Günlük yiyeceklerin pişirildiği tava, tencere, kavanoz, çaydanlık, tepsi gibi alüminyumdan yapılmış kaplardan da günlük yaklaşık % 20 alüminyum absorpsiyonu olmaktadır (56,57). Özellikle asidik ya da bazik yiyeceklere mutfak gereçleri vasıtasıyla alüminyum geçmektedir. Alüminyum tencerede domates (pH 4,4) pişirmenin bu yiyeceklerdeki alüminyum içeriğini 0,16 mg/kg'dan 21,5 ve 42 mg/kg'a arttırdığı, buna karşın yiyecekler teflon kaplı tencerede pişirildiğinde alüminyum konsantrasyonundaki artışın 0,30-0,37 mg/kg arasında olduğu gösterilmiştir (47).

2.1.3.4. Deri Yoluyla Alım

Alüminyum içeren kozmetik ürünler, ter önleyiciler, deodorantlar ve deriye uygulanan ilaçlar deri üzerinde toksik etki göstermemektedir (63). Alüminyum içerikli deodorant kullanımında solunum yoluyla da bir miktar alüminyum alınmaktadır. Bu yolla alınan alüminyumun akciğerlerde birikimi yaş ile artmaktadır. Deri yoluyla alınan alüminyum bileşenlerinin yan etkisi olarak intradermal penetrasyon ve hiperhidrozis gösterilmiştir. Bu ilaçların sürekli kullanılması deride hassasiyet oluşturmaktadır (64).

2.1.3.5. Mesleki Kaynaklar

Endüstriyel gelişim başta olmak üzere alüminyum kullanımının artmasıyla birlikte alüminyuma maruz kalmanın önüne geçilemez olmuştur. Alüminyum rafinerisi, metal endüstrisi, matbaalar, otomotiv sanayi, servis istasyonları, metal üreten fabrikalar v.b. gibi işyerlerinde çalışan kişiler alüminyumun etkilerine daha çok maruz kalmaktadırlar. Alüminyum kaynak yapımı mesleki açıdan en yüksek alüminyuma maruz kalma durumudur. Alüminyuma maruz kalan kişilerin solunum sisteminde aşamalı olarak birikim olduğu gözlenmiştir (65).

2.1.4. Alüminyum Metabolizması

Alüminyum vücuda alındıktan sonra ilk olarak mide mukozası ve ince bağırsaktan absorbe edilir (28, 45). Bağırsaklardan alüminyumun absorpsiyonu ile ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir (66). Bunun nedeni absorpsiyonu doğrudan ölçebilecek bir radyoizotopun bulunmaması ve bilinen radyoizotopların yarılanma süresinin 7 dk'dan daha az olması veya yarılanma süresinin çok uzun olması olarak bildirilmiştir (67).

Alüminyumun mide ve on iki parmak bağırsağının ilk bölümünden absorpsiyonu pasif ve aktif yollarla olmaktadır. Absorpsiyonun hem parasellüler alüminyum geçişi hem de transsellüler geçişi içerdiğini belirtmiştir. Parasellüler alüminyum geçişi dar birleşim noktaları boyunca pasif yollarla, transsellüler geçiş ise enterositler, pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transport yolu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Aktif absorpsiyonda kalsiyumun da rolü bulunmaktadır. Birçok araştırmacının hipotezlerine

göre iyonize kalsiyum seviyeleri çok düşük olduğunda, hücreler arası sıkı bağlantıların geçirgenlikleri artacak ve bu durum alüminyumun absorpsiyonunun daha fazla olmasına izin verecektir (68,69,70). Yapılan bir çalışmada kalsiyum kanal blokleri olan verapamil uygulandığında on iki parmak bağırsağında absorbe edilen alüminyum konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (71).

Yeni doğanların bağırsak geçirgenliği yetişkinlere oranla daha fazla olduğu için absorpsiyon daha fazla olmaktadır. Bu nedenle de alüminyumun toksikasyonuna daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (72). Sağlıklı bireylerde total vücut alüminyum düzeyi 30-50 mg kadardır. Şehirde yaşayan ve ortalama 70 kg ağırlığında olan bireyde yiyeceklerle birlikte vücuda giren günlük alüminyum miktarı 0,01–1,4 mg/kg'dır. Absorpsiyon oranının düşük olması nedeniyle sindirim sisteminden direkt kana geçen alüminyum miktarı % 1'den azdır (1-2 µg/L) (51,55).

Alüminyum absorpsiyonunu etkileyen faktörler arasında paratiroid hormonu, D vitamini, çinko eksikliği ve gıdasal faktörlerin yer aldığı bildirilmektedir (2,72). Vitamin D eksikliğinin absorpsiyonu önemli derecede azalttığı, organik asit olan sitrat ve askorbik asitin ise alüminyumun absorpsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (73,74).

Alüminyum bağırsaktan absorbe edildikten sonra dolaşımında transferrine, albümine ve düşük moleküler ağırlıklı olan bileşiklere bağlanmaktadır (2,75). Hem hücre kültürlerinde hem de deneysel çalışmalarda alüminyumun transferrin reseptör-aracılı endositoz ile kan-beyin bariyerini geçerek beyine girdiği gösterilmiştir (76,77). Tozlar ve aerosoller aracılığıyla inhale edilen alüminyum, olfaktör sistem ve akciğer epiteli aracılığıyla absorpsiyona uğramaktadır. Alüminyumun yaklaşık %3'ü akciğerlerden kana absorbe edilir (78).

Alüminyum idrar, sindirim sistemi salgıları, safra ve mukoz membranlar aracılığı ile dışarı atılmaktadır (1,26).Yapılan çalışmalarda alüminyumun %60 oranında idrarla ve % 40 oranında da feçesle atıldığını bildirilmiştir (79). Büyük bir kısmı çeşitli dokularda depolanan alüminyumun, sağlıklı insanlarda günde yaklaşık 10-40 mikrogram kadarı böbrek yolu ile atılmaktadır (28). Böbrek fonksiyonunun azalması alüminyum birikimi riskinde belirgin bir artışa sebep olur. Safra yoluyla atılım alüminyum eliminasyonunun %2'den daha azını oluşturur (80).

2.1.5. Alüminyumun Sağlık Üzerine Etkileri

Doğada alüminyum sadece Al^{+3} formundadır; çapı küçüktür ($0,51 \text{ \AA} = 0,051 \text{ nm}$) ve güçlü elektrik şarjı vardır. Bu özellikleri sebebiyle, etkileştiği yapılar üzerinde güçlü kutuplaşma özelliğine sahiptir (1,37).

Alüminyumun makromoleküler biyolojik yapılardaki etkilerinin başında, oksijen donörleri için olan çekiciliği gelir. Alüminyumun bağlandığı en önemli moleküller; fosfatlar, karboksilatlar, aminler, tiolatlar, aminoasitler, nükleik asitler ve nükleotidlerdir. Alüminyum özellikle AMP, ADP, ATP, 2,3-difosfoglisarat, inozitol fosfat, glukoz 6-fosfat gibi metabolizmada önemli olan fosfat bağlı biyomolekülleri etkileyebilmektedir. Birçok biyolojik oluşumda alüminyum ATP ile kararlı bir bileşik oluşturarak magnezyumun yerini geri dönüşümsüz olarak alabilmektedir (26).

Günümüzde insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanan alüminyum, organizmada bilinen fizyolojik bir role sahip olmamasına rağmen insanlar için oldukça toksik bir elementtir (81). Yaşamın her safhasında ve birçok alanda karşılaşılabileceğimiz alüminyum sindirim, iskelet, sinir sistemi ve hematolojik sistem üzerinde etki göstermektedir (9,10). Alüminyumun sürekli alınması; beyin hücrelerinde birikiminin ciddi beyin rahatsızlıklarına neden olduğu, uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı sonucu kemiklerde birikmesiyle kemikleşmeye engel olduğu, hemoglobin sentezini inhibe ettiği, devamlı diyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda mortalite için risk faktörü olması dahil bazı ciddi rahatsızlıklara neden olduğu saptanmıştır (10,11,82,83,84,85).

Maruz kalınan alüminyum, alınma yolu, doz ve kaynağın süresine bağlı olarak farklı hedef organlarda eşit olmayan bir dağılım gösterir (12). Alüminyum başta beyin olmak üzere böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp dahil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozar veya ölümüne neden olur. Yaş ilerledikçe organlarda alüminyum konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (12,46).

Alüminyumun bugüne kadar saptanan en önemli etkisi sinir sistemi üzerinedir. 1973 yılında Alzheimer demans hastalarının beyinlerinde alüminyum miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı dönemlerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenen diyaliz ensefalopatisi ise bu düşünceleri güçlendirmiştir. İlerleyen yıllarda

beynin alüminyum kaynaklı hasara yatkın olduğu ve alüminyum katkı maddeli besinler ile yüksek düzeyde alüminyum olan suların tüketilmesinin nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (28,86). Ancak alüminyumun Alzheimer hastalığındaki rolünün hastaların beyin hücrelerinde birikmesiyle mi yoksa alüminyumun indüklediği oksidatif stres nedeniyle mi olduğu konusu hala tartışılmaktadır (87). Alzheimer hastalığı ve benzer nörolojik sorunlar ile içilen sudaki Al miktarı arasında ilginç bir paralellik vardır. Yapılan araştırmalar son on yılda coğrafik olarak sudaki Al oranı ile Alzheimer görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Al konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlerde Alzheimer hastalığına yakalanma riski % 50 artmaktadır. Al, kolin ve dopamin yapımının güçlü bir inhibitörüdür. Bunlar, kaslara ve değişik bezlere sinir impuls iletiminde önemli mediatörlerdir. Bu etki sonucunda beyindeki Al iyonları kısa süreli hafızaya ve düşünmeye etki etmektedir (88).

Alüminyum vücuttan atılımında önemli rolü olan böbreklerin fonksiyon bozukluklarında alüminyum vücutta birikir (89). Alüminyum böbreklerde akut proksimal tübüler nekrositeye neden olur (90). İçme sularındaki alüminyum böbreklerde α -aminolevulinik asit dehidrataz (ALA-dehidrataz) aktivitesini inhibe eder. Alüminyum klorür böbreklerin asit salgılama fonksiyonunu güçlendirir (91).

Alüminyumun kalsiyum metabolizmasını etkilediği, özellikle kalsiyumun renal atılımını arttırdığı, kemik rezorpsiyonunun artması ile kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği, dolaşıma geçen kalsiyumun ise, paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (92,93). Alüminyumun kemiklerde birikmesi ile kemik dokusunu meydana getiren hücrelerin faaliyeti engellenerek kemik oluşum hızının azaldığı ve kemikleşmenin bozulduğu, sonuçta kemikte lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Kemikte, alüminyum mineralizasyon çizgisinde kalsiyumun yerine geçerek normal osteoid oluşumunu engeller (59).

Alüminyumun karaciğer üzerindeki etkileri arasında en önemlileri, serum safra asit konsantrasyonu ve glukonil transferaz aktivitesinin artması, oksidaz seviyelerinin ve safra akıntısının çoğalmasındadır (94). Alüminyumun yüksek birikimine karşın karaciğer, safra atılımı sayesinde zararlı etkilerden korunmaya çalışmaktadır. Bazı durumlarda intrasellüler depolar çok büyük miktarlarda alüminyum içerirler ki, bu hepatositleri yok eder (95). Redükte glutatyonun tüketimi azaldığı için alüminyumun hepatik hasara neden olduğu rapor edilmiştir. Alüminyumun karaciğerde ALA-dehidrataz aktivitesinde azalmaya ve paralel olarak idrarda α -aminolevulinik asitin

artmasına neden olduğu gözlenmiştir. Alüminyum klorür karaciğerde ALA-sentetaz ve hem oksijenazın azalmasına neden olmaktadır. Alüminyum tuzlarına maruz kalındığında ilk haftalarda bile morfolojik ve biyokimyasal değişimler gözlenmektedir (96). Al karaciğerde alınan dozla lineer bir birikim gösterir ve çok az bir miktarı karaciğerden atılır (97).

Alüminyum toksikasyonunda oluşan belirtilerden biri de anemidir. Alüminyum toksisitesinde eritrositlerin bikonkav şekillerini kaybettiği ileri sürülmektedir (26). Kanda artmış eritrosit protoporfirinleri alüminyuma maruz kalmanın en hassas indikatörüdür (98). Alüminyumun neden olduğu aneminin mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen kronik hemodiyaliz hastalarında görülen mikrositik hipokromik anemiden bu element sorumlu tutulmuştur (99, 100, 101). Alüminyumun hemoglobin sentezini inhibe ettiği ve a- aminolevolünik asit dehidrataz aktivitesini yükselttiği kanıtlanmıştır (102).

2.2. Demir

Demir redoks özellikleri ve canlı hücrelerdeki fonksiyonları ile yaşam için vazgeçilmez bir eser elementtir. Demir doğada (+2) ve (+3) değerlikte bulunmaktadır (103). Normal insan vücudunda toplam 4-5 gr demir bulunur. Vücuttaki total demirin % 60-90'ı hemoglobin ve miyogloblin şeklinde, % 20-30'u depolanmış demir olarak (ferritin, hemosiderin) karaciğer, dalak ve kemik iliği hücrelerinde bulunur. Demirin % 1'inden azı da katalaz, peroksidaz gibi demire bağımlı enzim sistemlerinde işlev görür (21).

2.2.1. Demir Metabolizması

Demir vücuda besinlerle alınır. Başlıca demir içeren besinler ıstiridye, baklagiller, et, yumurta sarısı, karaciğer, böbrek, dalak, yeşil sebze ve meyvelerdir. Aldığımız besinlerin içindeki demirin çoğu ette hemoglobin ve miyogloblin şeklinde (hem demiri) bulunur. İnorganik demir tuzları % 5-16 oranında, organik demir ise % 30-70 oranında absorbe edilir (21,104).

Besinlerle alınan demir ferri (Fe^{+3}) şeklindedir; ancak demir ferro (Fe^{+2}) şeklinde daha kolay absorbe edilir. Midede demir absorpsiyonu çok az düzeydedir. Ancak mide sekresyonları demiri çözümdürür ve indirgenmesini sağlayan askorbik asit ve diğer maddelerle çözünebilen bileşikler haline gelmesini sağlar (105).

Demir absorpsiyonunu birçok faktör etkilemektedir. Demirle suda çözünmeyen bileşikler meydana getiren oksalat ve fitatlar, fosfatlar, alkol, antiasitler ve indirgeyici ajanlar demir absorpsiyonunu azaltırken; askorbat(C vitamini), laktat, piruvat, çay (tannik asit), früktoz, sistein, kalsiyum ve asit absorpsiyonu artırmaktadır. Hayvansal besinlerdeki demir (hem demiri), bitkisel besinlerdekinden daha kolay absorbe edilir (21). Toprak ve kil yeme alışkanlığında, bu maddeler demirle çözünmeyen bileşikler meydana getirdiklerinden absorpsiyonu engellerler (106).

Demirin büyük kısmı gastrointestinal sistemde başlıca duodenumdan, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan absorbe edilir. Demir, ince barsağın bütün bölümlerinden aktif transportla absorbe edilir. Emici hücrelerin fırçasmsı kenarında, ferrik demir, ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise genel bir katyon taşıyıcı olan divalent metal transporter-1 (DMT-1) sağlar (21).

Demir ince bağırsaktan absorbe edildiği zaman hemen apotransferrine bağlanarak karaciğerde sentezlenen transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır. Depo demiri azaldığında transferin sentezi artar. Normalde transferrinin 1/3'ü demir ile doludur ve serumda serbest demir bulunmaz. Transferrinin fonksiyonu, retikuloendotelyal (RES) sistemden ve bağırsaklardan kemik iliğine hemoglobin sentezi için demir taşımaktır. Bir molekül transferrin, iki atom demir (Fe^{++}) iyonu bağlar. Demir hücre içine reseptör aracılı endositoz ile alınır. Demir ihtiyacı arttığında reseptör sayısı artar, depolar dolduğunda azalır. Demir transferrine zayıf bağlandığından ve asidik ortamda hücrelere kolaylıkla bırakılabilir. Transferrinle taşınır, ferritinde depolanır ve organizmada demir konsantrasyonu da çok sıkı bir denetim altındadır. Demir absorpsiyonu yavaştır. Absorpsiyon organizmadaki demir gereksinimini yansıtır. Demir depoları boşaldığında ve anemi durumunda absorpsiyon artar (21,107).

Depo demiri, vücutta ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Alınan demirin fazlası özellikle karaciğerde olmak üzere, dalak, kemik iliği ve çizgili kaslarda apoferritinle birleşerek, ferritin şeklinde hücre içinde depolanır. Lizozomal zarlarda

ferritin molekülleri, %50 oranında demir içeren agregatlar şeklinde bir araya gelebilirler. Bunlara hemosiderin adı verilir (108,109).

Hemosiderin güç eriyen ve demir ihtiyacı olduğunda ferritinden kat kat zor demir salıveren bir bileşiktir. Demir birikimi ciddi ve uzun süreli olursa dokularda hemosiderin birikerek hemosiderozis denilen duruma neden olur. Büyük miktarda hemosiderin dokuları tahrip ederek hemokromatoza yol açar (104,108,109).

Demirin vücuttan atılımı özellikle feçesle olur (1-2mg/gün). Ayrıca idrar, ter, deri dökülmesi, saç ve tırnaklar yoluyla da atılım vardır (108). Kanama olduğu zaman demir kaybı artar. Bu sebeple kadında menstruasyon ile kan kaybı demir kaybını günde yaklaşık 2 mg'a yükseltir (21).

2.2.2. Demirin Biyolojik Önemi

Demir vücutta tüm hücreler için gerekli esansiyel bir elementtir. Oksijen taşıyan hemoglobinin yapısına girmesi, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücre solunumu, pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için oldukça önemlidir (20,21).

Hemoglobin, miyogloblin, sitokromlar (a, b ve c), sitokrom P-450, katalaz ve myeloperoksidaz, demir içeren proteinlerdir. Demir ayrıca aldehid oksidaz, NADH dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, süksinat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin yapısında da bulunur (21).

Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (FeIII) veya ferröz (FeII) şekilde bulunur. Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi, bir taraftan gerekli ve yararlı olurken, diğer taraftan, demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri özellikle de hidrosil radikal hücresel elemanlar için ileri derecede zararlı ve toksiktir (Fenton ve Heber-Weis reaksiyonları). Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Fazlası toksik olan demirin sistemik dengesi tamamen absorbanın kontrolü ile sağlanmaktadır. Organizmada çok ciddi bir demir ekonomisi vardır (107).

2.2.2.1. Hücre içi demir dengesi

Organizma demir dengesini eritropoetik ve depo regülatörleri olmak üzere iki regülatörün kontrol ettiği anlaşılmıştır. Eritropoetik regülatör, kemik iliğinden gelen sinyallerle çalışmaktadır. Eğer eritropoetik aktivite çok artmış ise kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da intestinal demir absorbe olmaktadır. Depo regülatörü, karaciğer, iskelet kası ve dolaşımdaki kanda demir miktarı azaldığında bunu hissederek absorpsiyonu arttıran bir regülatördür. Eritropoetik regülatör depo regülatörüne göre 20 kat fazla aktif demir absorpsiyonu sağlamaktadır (107).

Hepsidin keşfinden sonra organizmada demir dengesinin karaciğerde hepatositlerde sentezlenen bir antimikrobiyal protein olan hepsidin ile olduğu anlaşılmıştır. Hepsidin demir metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Duodenal demir absorpsiyonunu ve makrofaj demirinin salınışını engelleyerek organizmada demiri azaltıp demir dengesini düzenlemektedir (107).

Vücutta demir dengesini sağlayan faktörlerin normal çalışması sağlık açısından oldukça önemlidir. Demir ihtiyacını artıran, demir kaybını artıran, demir alımı, absorpsiyonu ya da kullanımını azaltan nedenler demir eksikliğine neden olabilmektedir. Organizmadaki demir eksikliği depoların azalması, demir eksikliğine bağlı eritropoez ve anemi şeklinde olabilir. Hemoglobin sentezi bütün demir depoları boşalana kadar devam eder. Demir eksikliğinde ilk aşama demir depolarının azalması şeklindedir ve gizli demir eksikliği olarak adlandırılır (22).

Normal bir insanda plazma ve serum demiri 80-200 µg/dl'dir (110). Çocukluk çağında, menstruasyon ve gebelik sürelerince demir gereksinimi normalin birkaç katına çıkabilir (108). Vücuttan atılandan daha fazla miktarda demir absorpsiyonu olursa demir birikimi görülür. Klinik açıdan demir fazlalığı sonucunda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi şikayetler, deride biriken hemosiderin sonucunda oluşan kızıl-kahverengi renk, karaciğerde siroza kadar ilerleyebilen değişiklikler gözlemlenebilir (111,112,113).

2.3. Bakır

Yaşayan bütün sistemlerin hücrel faaliyetlerinde ve yaşamın her döneminde gerekli olan esansiyel bir elementtir. Bakır konstantrasyonu yemekten sonra yükselmez veya açlıkla düşmez, fiziksel aktiviteden etkilenmez (22). Yetişkin bir insanın vücudundaki bakır (Cu) miktarı 80 – 150 mg arasındadır (59). Başlıca karaciğer olmak üzere kalp, böbrek, beyin ve plazmada dağılmış bir şekilde bulunmaktadır (22,111,114,115). Cu düzeyi, temel depolama görevini üstlenen karaciğerde yaklaşık 30–50 µg/g iken serumda bu değer 70-140µg/dl'dir. Wilson hastalığı, Menkes hastalığı, nefrozis, kistik fibroz, protein kaybettiren enteropatiler ve diyarelerde serum bakır düzeyi düşer (22).

Bakır içeren bitkisel gıdalar çeşitlilik göstermekle beraber, yetiştirildikleri toprağın bakır içeriği de önemli ölçüde besinleri etkilemektedir. Ayrıca karaciğer ve kabuklu deniz ürünleri bakır içeriği yüksek besin kaynakları olarak sayılmaktadır. Güvenli ve yeterli alım günde 1,5–3,0 mg olarak belirtilmektedir (59).

2.3.1. Bakır Metabolizması

Diyet ile alınan bakırın % 20'si midede, kalanı ise ince bağırsakların mukozal membranında absorbe edilir (18). Bakır absorpsiyonu, bakırın gıdalardaki şekline, diğer mineral ve organik maddelerin miktarına ve intestinal içeriğin asiditesine bağlıdır. Kalsiyum karbonat, fitat, çinko, molibden ve kadmiyum absorpsiyonu azaltmaktadır (22). Özellikle Zn ve kadmiyum sülfidril bağlayan bölgeler için Cu ile yarışır ve bu durum metallerin Cu absorpsiyonuna etkisini gösterir (13,116,117).

Absorpsiyonu etkileyen faktörler cinsiyet, alınan miktar, kimyasal form ve belli diyetel içeriklerdir. Lifli besinler, sülfat ve çinko da absorpsiyonu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Bakır ince bağırsaktan absorbe edildikten sonra, plazma proteinlerinden özellikle albümine, histidine, aminoasitlere ve transkuproine bağlanır ve proteine bağlı olarak taşınır (22,118). Bakır-protein bileşiminin adı, bulunduğu dokuya göre değişmektedir. Örneğin eritrositlerde eritrokuproin (hemokuproin), beyinde serebrokuproin ve karaciğerde hepatokuproin adını alır (119). Karaciğerde hepatositler, bakırı albümin ve aminoasitlerden alır. Bakır homeostazisini sağlayan ana organ karaciğerdir (120,121,122).

Absorbe edilen bakır, bakır–albumin veya bakır–histidin bileşikleri halinde karaciğere taşınır ve orada depo edilir. Karaciğerden genellikle seruloplazmin olarak salınır. Seruloplazmin, plazma içindeki toplam bakır miktarının % 95’ini bünyesinde barındırır. Östrojenler, seruloplazmin sentezini artırıcı etki gösterdiği için kadınlarda serum bakır değeri erkeklerden daha yüksektir. Karaciğerden salınan bakırın hücrelere aktarımı çeşitli enzimler aracılığıyla olur. Organizmada bakırın taşınması işlevi seruloplazmin, transkuprein, bakır – albumin ve bakır – aminoasit bileşikleri ile olur. Bakırın hücre içindeki hareketi ve bakır içeren proteinlerle etkileşiminin glutatyon ve metallothionin ile düzenlendiği ileri sürülmektedir (59).

Absorbe edilen bakır yaklaşık bir saat içerisinde karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Bağırsakta absorblanmayan, safra ve gastrointestinal sekresyonlardan doğan bakır feçesle atılır. Safra yoluyla bakır atılımı 0,5-1,3 mg/gün’dür. Diyetle alınanın %3’den az miktarı idrar ve ter yoluyla atılır (22,122).

2.3.2. Bakırın Biyolojik Önemi

Bakır biyolojik sistemlerde (+1) ve (+2) değerlikte bulunmaktadır. Bu temel özellik sayesinde bakır içeren enzimler, oksijen ile bağlanarak indirgenme–yükseltgenme reaksiyonlarında yer alırlar (59). Bakır süperoksit radikallerinden hücreyi koruyan Cu/Zn SOD (süperoksit dismutaz), seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz içeren birçok enzimin aktivitesi için gereklidir (116,123,124).

Bakır dokularda bulunan önemli bir metalloenzim bileşeni olup, organizmalarda bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, omuriliğin miyelinleşmesinde, kalp fonksiyonlarında ve doku pigmentasyonunda etkin rol oynamaktadır (19).

2.3.3. Bakırın Sağlık Üzerine Etkisi

Bakır vücut için esansiyel olmasına rağmen, aşırı miktarlarda alındığında toksik etki gösterebilir (125). Bakır özellikle karaciğer, kornea, böbrek ve beyin dokusunda birikmektedir. Birikim karaciğerde olduğu zaman siroza, beyinde olduğu zaman hücre tahribatına neden olmaktadır (126). Yaş ilerledikçe beyin bakır düzeyi iki katına yükselir (118,119,121).

Bakır toksisitesi nadirdir; fakat Wilson sirozu, bakırlı rahim içi araçların uzun süre kullanımı ve uzun süre bakır sülfatlı fungusit türü ilaç tedavisi sonrası toksisitenin geliştiği bildirilmiştir (122). Toksikite özellikle çinko düzeyinin düşük olmasıyla görülmekte, hepatik nekroz, gastrointestinal kanama, hemoglobinüri, hematüri, taşikardi, hipotansiyon, şizofreni, epilepsi, otizm, konsantrasyon bozukluğu, hafıza zayıflığı, depresyon ve koma sonucu ölümle sonuçlanabilmektedir (22,113,127).

Mesleği gereği bakır dumanına ya da metalin tozuna maruz kalanlarda solunum zorlaşabilir (112,128). Bakır eksikliği esansiyel komponenti olduğu enzimlerin (metaloenzimlerin). aktivitelerinde azalmaya neden olur (119,121).

Cu eksikliğinin sistemik etkisi; yüksek kan basıncı, inflamasyon artışı, anemi, kan pıhtılaşmasının azalması, ateroskleroz, hipokupremi ve demir eksikliği gibi komplikasyonlardır (15,22,126,129). Hipokupremi, uzun süreli düşük bakır içeren süt diyeti alma sonucunda yeterli bakır temin edememe sonucu görülür ve anemi ile kendisini gösterir. Bakır eksikliğinin nötropeni, konnektif dokuda kollagen ve elastin yapımında bozulma, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistemde lezyonlar, sinir sisteminde demiyelinizasyon, dejenerasyon yapabileceği görülmüştür (22,110,118,120).

2.4. Çinko

Çinko bütün bitki ve hayvan dokularında bulunmakla birlikte, insan beslenmesinde de esansiyel kabul edilen bir eser elementtir. Çinko doğada elementer halde bulunmayıp ZnO , $ZnCO_3$ ve $ZnSO_4$ gibi bileşimler halindedir. Atom numarası 30, atom ağırlığı ise 65,37 'dir. Çinkonun organizma için önemi, Prasad'ın 1958 yılında cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen bir hastada çinko eksikliğini tanımlamasıyla dikkat çekmiştir. Bugün artık çinkonun 300'den fazla enzimatik reaksiyonda rolü olduğu ve 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir (130).

Çinko organizmaya beslenme yoluyla alınmaktadır. Bir besin maddesinin çinko içeriği, büyük oranda protein içeriğine bağlıdır. 1g/kg protein içeren bir diyet ortalama 12,5 mg çinko içerir. Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı etlerdir. Kırmızı et, balık ve beyaz ete göre oldukça fazla miktarda çinko içermektedir. Deniz hayvanları içerisinde istiridye en yüksek çinko içeriğine sahip olandır (130,131). Tahıllardan

özellikle buğdayda, kuru bakliyalarda, kuruyemişte çinko miktarı fazla olup yumurta, sebze, meyve, süt ve süt ürünlerinde bu oran azdır (132).

Diyetle alınan çinkonun biyoyararlılığını arttıran ve azaltan faktörler kişiyle ve diyetle ilişkili faktörlerdir (133). Kişiyle ilgili faktörler içerisinde yaş, cinsiyet, fizyolojik durum ve kişinin beslenme durumu yer almaktadır. Yaş arttıkça çinko absorpsiyonu azalmakta, gebelik ve laktasyon durumlarında ise artmaktadır (134,135). Diyetle ilgili faktörler olarak, alınan çinkonun kimyasal formu ve miktarı, alınan diyetle bulunan protein, yağ, karbonhidrat, diğer mineraller ve promotor/inhibitör maddeleri sayabiliriz (130).

İnsan sütünde, düşük molekül ağırlıklı çinko bağlayıcı ligandların varlığı özellikle çinko eksikliği durumlarında terapötik bir değer kazandırır (130). Bu özelliği ile insan sütündeki çinko en kolay absorbe edilen ve biyoyararlılığı en iyi olan formdur. Özellikle tahıllarda bulunan fitat ve lifler çinkonun absorpsiyonunu bozarak biyoyararlılığını azaltır (130,133,136). Hayvansal kaynaklı çinkonun biyoyararlılığının, bitkisel kaynaklılara göre yüksek olması da fitat içeriğine bağlıdır (133).

Vücut için gerekli günlük Zn miktarı çeşitli parametrelere bağlı olmakla birlikte günlük alımı ortalama 5,2 ile 16,2 mg arasında değişmektedir (131,137,138). İlk altı ayda 3 mg kadar olan günlük çinko gereksinimi yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Erişkinde 15 mg, hamilelerde 25 mg'a kadar çıkmaktadır (139).

Dokulardaki çinko konsantrasyonu farklılık gösterir. Saç 175 mg/g, tırnak 150 mg/g, semen 125 mg/g, prostat dokusu 102 mg/g, kemik 101 mg/g, karaciğer 55 mg/g, böbrek 54 mg/g, beyin 12 mg/g, kan plazması 0,3 mg/g ve eritrosit 0,90 mg/g çinko içerir (140). Eritrositlerdeki çinko içeriği plazmaya göre fazladır. Bunun sebebi karbonik anhidraz gibi çinko içeren enzimlerin varlığıdır (59). Pıhtı oluşumu sırasında trombositlerden salınan çinko nedeniyle serum konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan yaklaşık olarak 5-15 µg/dl daha yüksektir (130,141,142).

2.4.1. Çinkonun Metabolizması

İnsan vücudunda çinko homeostazı öncelikle gastrointestinal sistem mukozasını kapsayan epitel hücreler tarafından düzenlenir (143). Çinkonun absorpsiyonunu etkileyen çok fazla değişken olmasından dolayı, vücuda besin olarak alınan çinkonun ancak % 20–30 kadarının organizma tarafından absorbe edildiği bilinmektedir (59).

Gastrointestinal sistemde çinkonun % 60'ı duodenumdan, % 30'u ileumdan, %10'u da jejunumdan absorbe edilir. Plazmada bulunan total Zn'nun yaklaşık %60'ı albümine ve %10'u transferine, %30'u ise α 2-makroglobulin, sistein ve histidin gibi diğer plazma bileşenlerine bağlanır (144,145). Plazmada albümin düzeyi düştüğünde Zn düzeyinde de azalma olur (143).

Çinko absorpsiyonunu fitat, lifli besinler, fosfat, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay, toprak ve kil azaltırken; protein, kazein, laktoz, D vitamini, D-penisilamin artırır (139).

Diyetteki Fe miktarının artması, bağırsaktaki iki değerlikli metal taşıyıcısının yarışmalı tek bir bölgeye sahip olmasından dolayı, Zn absorpsiyonunu azaltır. Cd, Zn ile benzer fizikokimyasal etki gösterdiğinden Zn absorpsiyonunu etkilemektedir (145,146). Esansiyel bir element olan bakırın, Zn absorpsiyonu üzerinde düşük dozlarda bir etkisi olmamasına rağmen yüksek dozlarda Zn'nun Cu absorpsiyonu ile etkileşim göstermekte, aşırı çinko alımı bakır eksikliğine yol açmaktadır (130,138,147). Protein kaynağı olarak, bitkisel proteinlerin kullanıldığı diyetlerde kalsiyumun çinko absorpsiyonunu azalttığına ilişkin çok sayıda çalışma vardır. Böylece diyetteki kalsiyum oranının artması çinko eksikliğine ilişkin semptomlarının çıkmasına sebep olabilmektedir (130).

Absorbe edilen çinko ince bağırsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider (130).Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir (148). Memelilerde Zn hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla taşınmaktadır. Bu taşınım, Zn taşıyıcı proteinler (ZnT) ailesi ve transmembran proteinler (ZIP, Zinc-Iron related transporter Protein) tarafından yapılmaktadır. ZIP membran proteinleri sitoplazmaya Zn alımını ve veziküllerden Zn transportunu sağlar, ZnT'ler Zn'nun hücre dışına çıkışını ve de veziküllere Zn taşınmasını sağlar. (138,149). Metallothionein (MT) Zn bağlayan bir protein olup, alınan Zn'nun dağılımı, depolanması ve salınımında önemli regülatör göreve sahiptir (138).

Vücuda gerek oral, gerekse parenteral yoldan giren çinko, başlıca feçes (%70), idrar ve ter ile atılır. Alım azaldığı zaman fekal çinko atılımı da azalır (144,148). İdrarla bir günde atılan çinko miktarı 0,3- 0,5 mg kadardır. İdrar çinkosu, aynı zamanda kas katabolizmasını gösteren bir parametredir (130,135). Çinko dengesini korumada en önemli basamak olan gastrointestinal sistemden atılım 2,5-5,5 mg/gün olarak

hesaplanmıştır (144). Bu atılım intestinal mukoza epitel hücrelerinin apoptozu, pankreas, safra ve bağırsak hücrelerinin salgısıyla gerçekleşmektedir (144). Ciddi çinko eksikliğinde dokulardaki kayıp aynı değildir; saç, deri, kalp ve iskelet kasında aynı kalırken, plazma, karaciğer, kemik ve testiste çinko düzeyi azalır (140).

2.4.2. Çinkonun Biyolojik Önemi

Zn metalloproteinazlar ve metalloenzimler gibi bazı önemli proteinlerin yapısında kilit rol oynar (14). İnsan metabolizmasında çinko içeren önemli metalloenzimler arasında, karbonik anhidraz, alkali fosfataz, RNA ve DNA polimeraz, karboksi peptidaz ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Çinko lipit, protein ve nükleik asit sentezinde, yapısal ve enzimatik reaksiyonlarda, hücrenin büyüme, proliferasyon ve farklılaşmasında önemli biyolojik role sahiptir (15,17,18). Zn hücre fonksiyonları ve metabolizması için esansiyel bir mineraldir. Gen ekspresyonunun düzenlenmesinde, bağışıklıkta ve serbest radikallere karşı korumada etkin fonksiyona sahiptir. Çinko Zn-parmak motifini oluşturarak DNA ile etkileşir. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde, karbonhidrat ve hem sentezinde yapısal element olarak rol oynar. Organizmanın savunma mekanizması Zn homeostazıyla yakından ilişkilidir. Çeşitli nedenlerle görülen Zn eksikliği, antikor oluşumunu azaltarak bağışıklık sisteminin yetersizliğine neden olmaktadır (137,138,150,151,152).

2.4.3. Çinko Eksikliği ve Belirtileri

Çinko birçok enzimin yapısında ve birçok fonksiyonunda yer alan bir element olduğundan, çinko eksikliği çoğunlukla nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkar (153). Çinko eksikliği intestinal kaybın artmasıyla veya sistemden absorpsiyonun azalmasıyla meydana gelir (137). Çinko eksikliğini gidermek için, absorpsiyon normalden 2-4 kat daha fazla artarak, en yüksek düzeye ulaşmaktadır (134,135). Çinko eksikliğinde, yapısında çinkonun yer aldığı enzimlerin fonksiyonları azalır, hücre replikasyonu yavaşlar, büyüme, yenilenme gibi hücrenin metabolik işlevleri azalır (13,143). Çinko eksikliği iştahsızlık, büyüme geriliği, kilo kaybı gibi nonspesifik bulguların yanı sıra hafif, orta ve ağır eksiklik bulguları ile kendini gösterir (153). Bu bulgular arasında iştah kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi, saç dökülmesi, tırnaklarda

kırılma da yer almaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıkları, siroz gibi karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları ve orak hücre anemisinde yetersiz çinko alımı bildirilmiştir (59).

Plazma ve serum Zn seviyeleri total vücut Zn seviyesinin belirlenmesinde en belirgin belirteçlerdir. Saç çinko düzeyi kısa süreli değişimlerden etkilenmemesi, çabuk, kolay toplanabilmesi nedeniyle daha avantajlı görülmektedir. Klinik olarak plazma çinko düzeyi 65 µg/dl veya saç çinko düzeyi 70 µg/dl'nin altında bulunması durumunda çinko eksikliği tanısı konulabilir (154).

2.5. Ozmotik Frajilite

Ozmotik frajilite testi, eritrositlerin hipotonik ortamda ozmotik strese karşı direncini yani eritrositlerin dayanıklılığını ölçmeye yarayan bir yöntemdir. Eritrositlerin yüzey alanı-hacim ilişkisini değerlendirir. Yüzey alanının hacime oranı azalmışsa ozmotik frajilite artmış, hipotonik solüsyonlara direnç azalmıştır. Eritrosit membranının lipit içeriği membran permeabilitesini etkiler. Membran permabilitesinin artışı ozmotik direnci azaltır, diğer bir deyişle ozmotik frajiliteyi artırır.

Normal eritrositler %0,9-0,5 NaCl çözeltilerinde su alıp şişmelerine rağmen hemolize uğramazken, çözeltinin konsantrasyonu %0,5'ten daha düşük olduğunda hemoliz görülmeye başlanır.

Hemoliz eritrositlerin içinde bulunan hemoglobinin eritrosit membranının parçalanması sonucunda plazmaya geçmesidir. Hemositoliz ya da ozmotik hemoliz şeklinde gözlemlenir. Hemositoliz, çeşitli kimyasal, fiziki veya mekanik faktörler dolayısıyla eritrositlerin hücre membranındaki lipit tabakasının erimesi sonucu oluşan hemolizdir. Ozmotik hemolizde, eritrositler hipotonik sıvıya konulduklarında içeri giren su dolayısıyla şişerler. Bu şişme sonucu hücre membranı üstünde oluşan yüksek basınç membranın yırtılmasına ve hemoglobin molekülünün dışarı çıkmasına yol açar.

Hemoliz izotonik ortamda eritrosit membranı haraplanmadan oluşabilir, üre gibi membrandan kolaylıkla geçen küçük moleküller hücre içinde ozmotik basıncı artırıp suyu hücre içine çekerek hücrenin şişip yırtılmasına neden olabilir (24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kit ve Kimyasallar

Ketamin HCl

Alüminyum standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Demir standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Çinko standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Bakır standart çözeltisi (CHEM-LAB)

Alüminyum klorür (Merck)

Nitrik asit (Ridel-de Haën)

Perklorik asit (Ridel-de Haën)

Deiyonize su

NaCl

3.2. Cihazlar

ICP-OES (Thermo Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy-

İndüktif Esleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi- 6000 Thermo)

Etüv (Elektroheliol)

Derin dondurucu (-80°C Rua Instruments)

Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800)

Ayarlanabilir otomatik pipet

Hassas terazi (Scaltec)

Deiyonize su cihazı (Nüve NS104)

Santrifüj (Hettich-Universal 30 RF)

Vorteks (Vortex Mixer Vm-20)

pH metre (Hanna Instruments)

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması

Çalışmada İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden sağlanan, ortalama 250 ± 10 gr olan erişkin Wistar-Albino tipi toplam 40 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların bakımı ve barınması İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Ölçümler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Sıçanlar deney süresince polietilen kafeslerde $21-23^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve gün içerisinde siklusu 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık olan sabit çevre ortamında yem ve çeşme suyu verilerek ad libitum olarak beslendi. Deney gruplarına verilen AlCl_3 pH değeri 4,5 olacak şekilde hazırlandı (155,156). Çalışmada, kullanılacak sıçanlar ($n=40$) biri kontrol diğer dördü deney gruplarını oluşturmak üzere beş gruba ayrıldı.

a) Kontrol grubu ($n=8$):

Sıçanlar deney süresince standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

b) I. grup ($n=8$):

Sıçanlara 3 hafta boyunca hafta içi her gün 8 mg/kg AlCl_3 intraperitoneal olarak uygulandı.

c) II. grup ($n=8$):

Sıçanlara 3 hafta boyunca hafta içi her gün 16 mg/kg AlCl_3 intraperitoneal olarak uygulandı.

c) III. grup ($n=8$):

Sıçanlara 6 hafta boyunca hafta içi her gün 8 mg/kg AlCl_3 intraperitoneal olarak uygulandı.

d) IV. grup ($n=8$):

Sıçanlara 6 hafta boyunca hafta içi her gün 16 mg/kg AlCl_3 intraperitoneal olarak uygulandı.

3.4. Örneklerin Alınması

Deney süresi sonunda intramuskular yolla verilen ketamin hidroklorür (50 mg/kg) ile anestezi edilen hayvanların kan örnekleri kalplerinden alındı. Alınan kan örneklerinin 20 μl 'si eritrosit ozmotik fragilite tayini için EDTA'lı tüplere koyulup hemen çalışıldı. Kan örneklerinde hemoglobin ölçümü ve eritrosit sayımı yapıldı.

Eser element tayini için kanlar santrifuj edilerek serumları ayrıldı ve plastik tüpler içerisinde -20°C 'de saklandı. Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer ve böbrek örnekleri ölçüme kadar -20°C 'de tutuldu.

3.5. Örneklerin Deney için Hazırlanması

3.5.1. Doku yaş yakma

Her bir örnekten alınan ortalama 0,5 gr dokunun üzerine, dereceli ve ısıya dayanıklı cam tüplerde 1 ml % 65'lik HNO_3 (Nitrik asit) ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında, yaklaşık iki saat $100-120^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki etüvde doku örnekleri erimeye bırakıldı. Etüvden çıkarılan örnekler oda sıcaklığında bekletildikten sonra üzerine 1 ml %65'lik HClO_4 (Perklorik asit) ilave edilerek $150-180^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki etüvde iki saat tutularak yaş yakma yapıldı. Etüvden çıkarılan örnekler soğuduktan sonra üzerine hacmi 5 ml oluncaya kadar deiyonize su ilave edilip karıştırılarak element ölçümüne hazır hale getirildi.

3.6. Yapılan Analizler

3.6.1. Eritrosit Ozmotik Frajilite Tayini

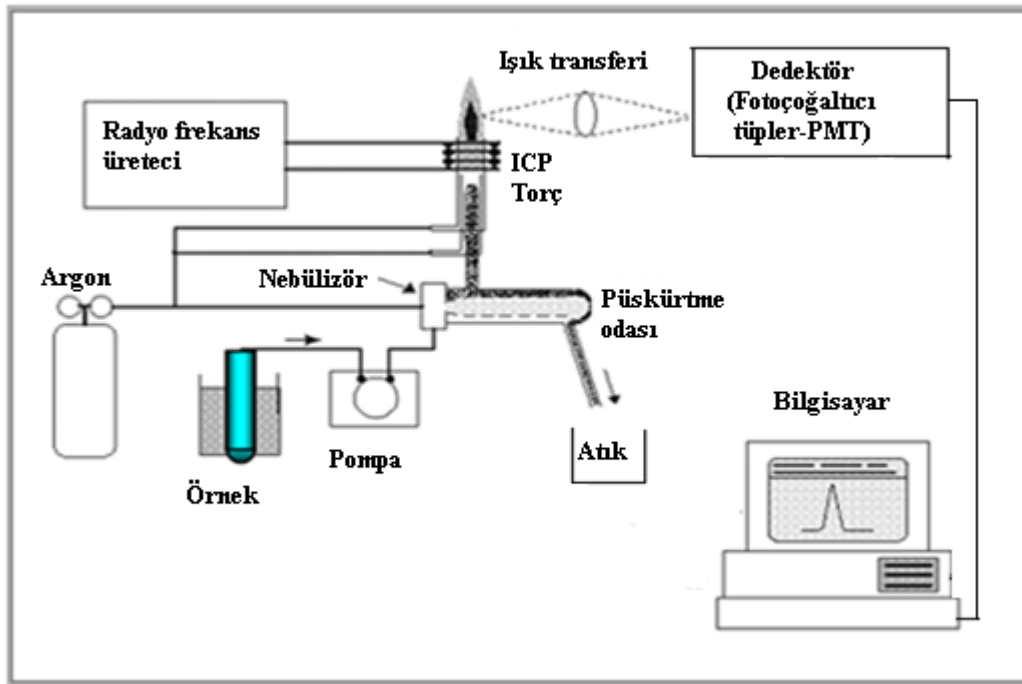
Eritrositlerin ozmotik frajilitesi Suess yöntemine göre ölçüldü (157). Eritrosit ozmotik frajilite tayini için her bir deney hayvanından EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri kullanıldı. Her bir hayvan için 14 adet cam tüp kullanıldı. Tüplerin üzerine içerdiği % NaCl konsantrasyonunu gösteren (0,20'den başlayarak 0,72'ye kadar 0,04 aralıklarla) sayılar yazıldı. %1 NaCl çözeltisi ile pH'sı 7,2 olan Na_3PO_4 çözeltisi $\text{Na}_3\text{PO}_4/\text{NaCl}$ oranı 1/10 olacak şekilde tamponize edilerek pH'sı 7,4 olan bir çözelti elde edildi. Birinci tüpe 2,0 ml tamponize edilmiş NaCl çözeltisi konulduktan sonra 8,0 ml saf su ile sulandırıldı. Böylece tüpte % 0,2'lik NaCl çözeltisi hazırlanmış oldu. Bundan sonraki tüplerin her birine, bir öncekine göre 0,4 ml fazladan NaCl çözeltisi konarak, saf su ile 10 ml'ye tamamlandı. Her 14'lük sete aynı hayvana ait kandan $20\mu\text{l}$ koyularak tüpler ters-düz edildi ve oda ısısında 1 saat bekletildi. Hemolize uğramamış eritrositlerin çökmesi için, tüpler 10 dk süre ile 2000 devirde santrifüj edildi. Her bir tüpte üstteki sıvı başka tüpe alınarak, içerdiği hemoglobin konsantrasyonu 540 nm dalga boyunda kör çözelti ile kalibrasyonu yapılmış spektrofotometre ile ölçüldü. Saptanan

değerlerden hemoliz eğrisi, minimal ve maksimum ozmotik direnç sınırları ve hemolitik inkrement değerleri saptandı.

Hemolitik inkrement değerlerinin saptanmasında her bir NaCl çözeltisindeki % hemoliz miktarı, bir sonraki hemoliz %'sinden çıkarılarak bulundu. Bu farklar çözeltiler içindeki gerçek hemoliz oranını belirliyordu. Hemolitik inkrement eğrisinin amplitüdündeki artış % hemoliz miktarının fazlalaştığını, eritrosit direncinin azaldığını gösterir (158).

3.6.2. Dokulardaki Eser Element Miktarlarının Belirlenmesi

Dokularda element ölçümleri ICP-OES Thermo ((İndüktif Esleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi-6000 Thermo) cihazı kullanılarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.



Şekil 3.1: ICP-OES'in şematik gösterimi (159)

Yukarıda şematik görünümü verilen ICP-OES çok küçük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. ICP kaynağı, inert gazlar (argon) ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazmayı üretir. Plazma genellikle gaz olarak argonun kullanıldığı, bileşiklerin veya moleküllerin uyarılmış atom veya iyonlara dönüşmesini sağlayan yüksek enerjili bir gazdır. Plazma elektromanyetik olarak argon gazının indüksiyon sarımlarında bir radyo frekans (RF)

jeneratörü ile etkileştirilmesiyle elde edilir. Bir numune plazmanın merkezine enjekte edildiğinde, 10000 K sıcaklıktaki plazma, numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bu olaylar, çalışılan elementlerin kendilerine özgü frekansta ışığı yayarlar. Yayılan bu ışığın şiddeti numune içerisindeki elementlerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık, dedektörü oluşturulan fotoçoğaltıcı tüpler tarafından dedekte edilir (159,160).

ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun Tablo 3.1’de belirtilen dalga boyları seçildi.

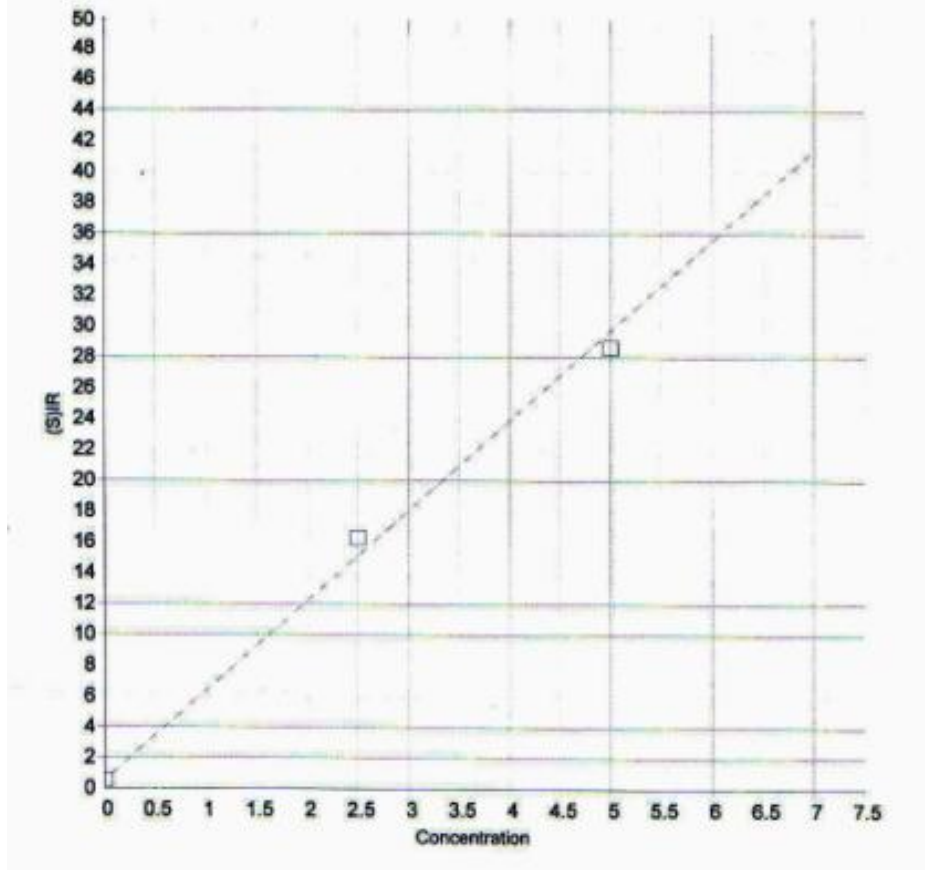
Tablo 3.1: ICP-OES ölçümlerinde çalışılan dalga boyları

Element	Dalga boyu (nm)
Al	167,079
Fe	238,204
Cu	327,393
Zn	206,200

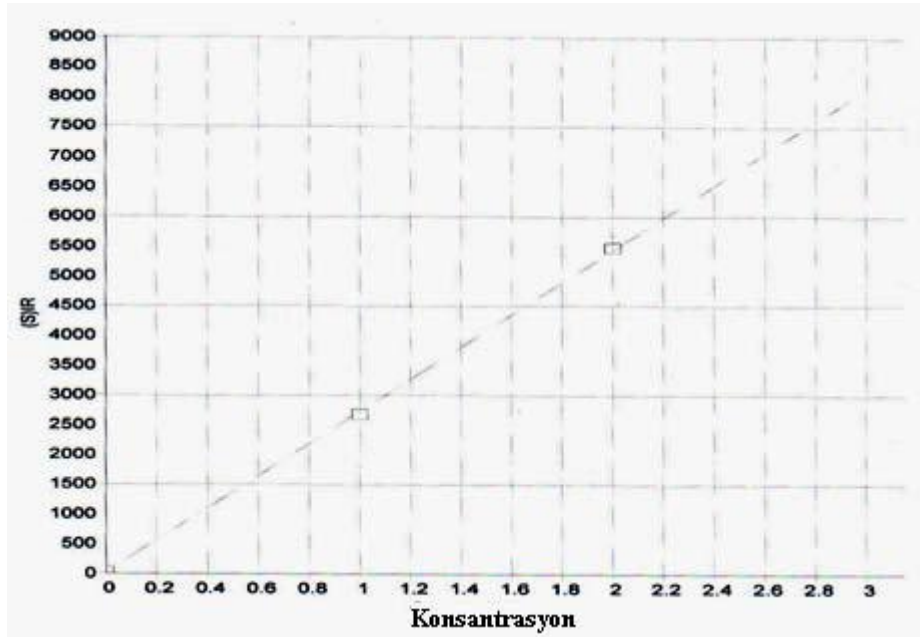
Deneyde kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Tüm çözeltilerin hazırlanmasında deiyonize su kullanılmıştır. ICP-OES’nin kalibrasyonu için her bir elementin 1000 mg/L’lik stok solüsyonlarından Tablo 3.2’de gösterilen konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlandı. ICP-OES spektrofotometresinde ölçüme uygun database ve metot oluşturuldu. Ölçüme hazır hale getirilen standart çözeltiler ve kör olarak kullanılan deiyonize su yardımıyla her bir elemente ait kalibrasyon grafiği çizildi (Şekil 3.2, 3.3, 3.4, 3.5). Bu şekilde ölçüme hazırlanan ICP-OES’de serum ve doku örneklerinin element konsantrasyonları saptandı ve sonuçlar kaydedildi.

Tablo 3.2: Eser elementlerin standart değerleri

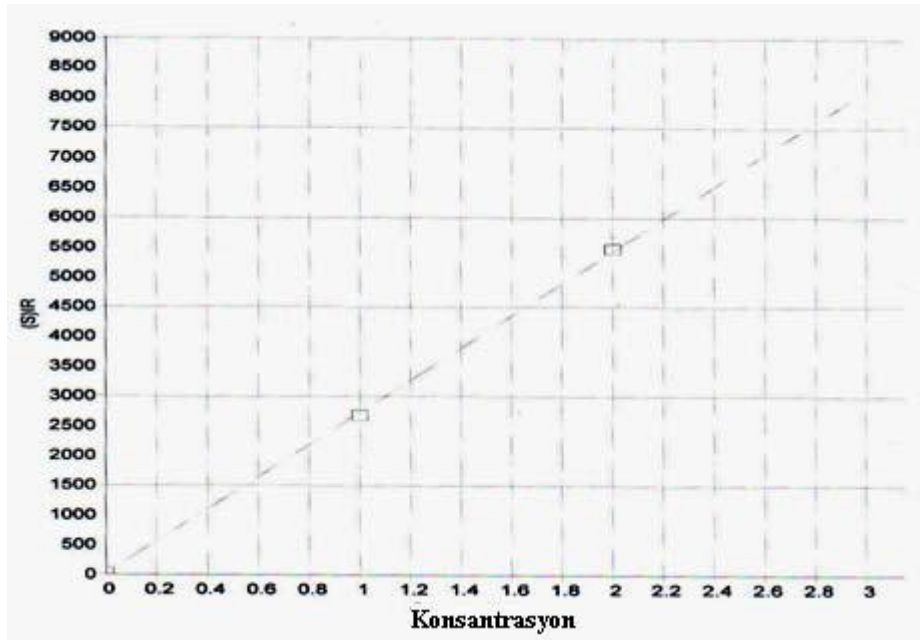
Metal	Standart-1	Standart-2
Al	2,5 µg/ml	5 µg/ml
Fe	1 µg/ml	2 µg/ml
Cu	1 µg/ml	2 µg/ml
Zn	0,5 µg/ml	1 µg/ml



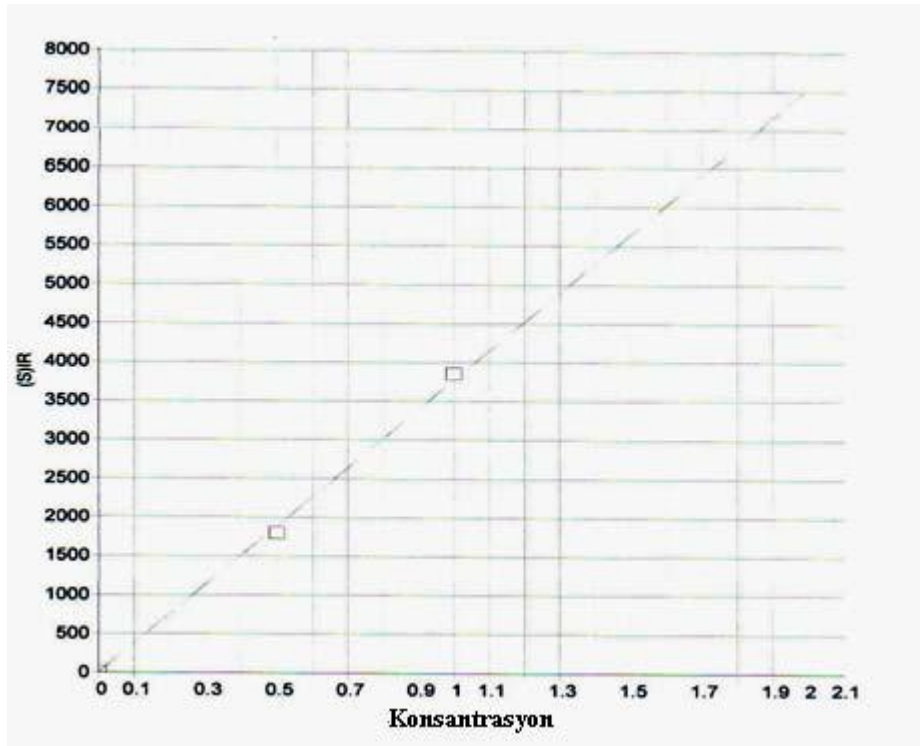
Şekil 3.2: Elde edilen Al kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.3: Elde edilen Fe kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.4: Elde edilen Cu kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.5: Elde edilen Zn kalibrasyon grafiği.

3.7. İstatiksel Analiz

Tüm deney sonuçları ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. Deney grupları ile kontrol grubu arasındaki değişimi değerlendirmek için SPSS 16 programında 'Student's T' karşılaştırma testi kullanıldı ve p değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR

Üç haftalık deney süresince intraperitoneal olarak 8 mg/kg AlCl₃ uygulanan I. grup ile 16 mg/kg AlCl₃ uygulanan II. grup; altı haftalık deney süresince intraperitoneal olarak 8 mg/kg AlCl₃ uygulanan III. grup ile 16 mg/kg AlCl₃ uygulanan IV. grup ve kontrol grubuna ait serum, karaciğer ve böbrek dokularında Al, Fe, Cu, Zn konsantrasyonları, hemoglobin, hematokrit değerleri ve eritrositlerin ozmotik dirençleri saptandı. Deney gruplarının ölçülen değerleri ile kontrol grubunun değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmalarının sonuçları Tablo 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13 'te ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20'de verilmiştir.

4.1. Serum ve Dokulardaki Eser Element Konsantrasyonları

Deney grupları ve kontrol grubunun serum, karaciğer ve böbrek dokularında Al, Fe, Cu, Zn konsantrasyonları ölçüldü. Ölçülen doku değerleri [(Doku Kons. * Toplam Hacim)/Doku Ağırlığı] formülü ile hesaplandı. Deney gruplarında bulunan değerlerin kontrol grubunun benzer dokularında tespit edilen değerlerle istatistiksel karşılaştırılması yapıldı.

Kontrol, I.grup, II.grup, III.grup ve IV.grup serum alüminyum değerleri sırasıyla; 6,97±1,06 µg/dl, 15,25±4,43 µg/dl, 25,33±6,35 µg/dl, 34,67±6,43 µg/dl, 49,50±8,35 µg/dl olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun değerleri, deney gruplarının değerleriyle karşılaştırıldığında I.grupta *p<0,05, II.grupta **p<0,01, III. ve IV.grupta ise ***p<0,001 anlamlı artışlar gözlenmiştir. Deney gruplarının birbiriyle olan karşılaştırılmalarında I. gruba göre II. grupta anlamlı fark bulunmazken III. grupta anlamlı (Δ p<0,01) artış olduğu tespit edilmiştir. II. gruba göre IV. grupta anlamlı ($^{\circ}$ p<0,01) artış saptanmıştır. III. gruba göre IV. grupta anlamlı ($^{\bullet}$ p<0,05) artış bulunmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Kontrol, I.grup, II.grup, III.grup ve IV.grup serum demir değerleri sırasıyla; 324,93±17,45 µg/dl, 227,91±22,89 µg/dl, 248,22±19,79 µg/dl, 205,56±8,03 µg/dl, 119,62±17,52 µg/dl olarak ölçülmüştür. Kontrol grubu ile deney gruplarının serum demir değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında deney gruplarının tümünde anlamlı (***p<0,001) azalma tespit edilmiştir. IV. grubun diğer deney gruplarıyla olan karşılaştırılmalarında serum demir değerleri II.ve III. gruba göre anlamlı ($^{\circ\circ}$ p<0,001,

***p<0,001) azalmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Kontrol, I.grup, II.grup, III.grup ve IV.grup serum bakır değerleri sırasıyla; 167,77±13,45 µg/dl, 188,46±38,51 µg/dl, 181,23±20,93 µg/dl, 172,16±26,62 µg/dl, 197,68±17,43 µg/dl olarak ölçülmüştür. Serum bakır değerlerinin karşılaştırılmasında yalnızca kontrole göre IV.grupta anlamlı (*p<0,05) artış tespit edilmiştir (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Kontrol, I.grup, II.grup, III.grup ve IV.grup serum çinko değerleri sırasıyla; 145,97±15,82 µg/dl, 165,94±27,21 µg/dl, 150,95±15,24 µg/dl, 118,07±11,60 µg/dl, 84,74±11,16 µg/dl olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun deney gruplarıyla karşılaştırılmasında I. ve II.grupta anlamlı farklılık görülmezken III.grupta *p<0,05, IV.grupta ***p<0,001 şeklinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. I.gruba göre II.grupta anlamlı fark yok iken, III.grupta anlamlı (Δ p<0,01) azalma bulunmuştur. II.gruba göre IV. grupta anlamlı ($^{\circ\circ}$ p<0,001) azalma bulunurken III.gruba göre de IV.grupta anlamlı ($^{\circ\circ\circ}$ p<0,001) azalma saptanmıştır (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Karaciğer dokusunda ölçülen Al konsantrasyonları kontrol grubunda 3,71±0,61 µg/g_{doku}, I. grupta 5,06±0,97 µg/g_{doku}, II. grupta 6,48±0,86 µg/g_{doku}, III. grupta 6,75±1,11 µg/g_{doku}, IV. grupta 13,03±2,63 µg/g_{doku} olarak tespit edildi. Kontrol grubu karaciğer dokularındaki Al konsantrasyonlarının deney gruplarının doku değerleri ile karşılaştırılmasında I. grup ile anlamlı bir fark olmadığı ancak II. grupta **p<0,01, III.grupta *p<0,05 ve IV.grupta ***p<0,001 anlamlı artış bulunmuştur. IV.grubun diğer deney grupları arasındaki karşılaştırmalarda II.gruba göre $^{\circ}$ p<0,01, III.gruba göre $^{\circ\circ}$ p<0,01 şeklinde anlamlı artış görülmüştür. I.grubun diğer deney gruplarıyla karşılaştırmalarında ise istatistiksel açıdan hiçbir anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Karaciğer dokusunda ölçülen Fe konsantrasyonları kontrol grubunda 125,59±16,51 µg/g_{doku}, I. grupta 119,31±15,81 µg/g_{doku}, II.grupta 114,15±15,18 µg/g_{doku}, III.grupta 157,66±12,05 µg/g_{doku}, IV. grupta 155,86±17,51 µg/g_{doku} olarak tespit edildi. Kontrol grubu karaciğer dokularındaki Fe konsantrasyonlarının deney gruplarına ait doku değerleri ile karşılaştırılmasında I. ve II.grupta anlamlı bir fark olmadığı ancak III. grupta **p<0,01 ve IV.grupta *p<0,05 anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. I.grubun III. grupla karşılaştırılmasında anlamlı (Δ p<0,05) artış saptanırken, II.grupla arasında istatistiksel açıdan hiçbir anlamlılık gözlenmemiştir. IV.grubun diğer

deney gruplarıyla karşılaştırmalarında II.gruba göre anlamlı ($^{oo}p<0,01$) artış varken, III.gruba göre anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

Karaciğer dokusunda ölçülen Cu konsantrasyonları kontrol grubunda $4,58\pm0,48$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I. grupta $4,52\pm0,33$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II. grupta $4,36\pm0,50$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III. grupta $4,60\pm0,23$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV. grupta $4,78\pm0,54$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Karaciğer dokularındaki Cu konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılmalarında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.7, Şekil 4.7).

Karaciğer dokusunda ölçülen Zn konsantrasyonları kontrol grubunda $32,54\pm9,07$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I.grupta $28,64\pm3,12$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II. grupta $28,52\pm4,36$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III.grupta $28,70\pm3,38$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV.grupta $29,11\pm2,28$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Karaciğer dokularındaki Zn konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılmalarında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.8, Şekil 4.8).

Böbrek dokularında ölçülen Al konsantrasyonları kontrol grubunda $6,82\pm1,17$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I.grupta $7,38\pm2,16$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II.grupta $9,68\pm3,01$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III.grupta $7,15\pm1,58$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV.grupta $10,33\pm5,57$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Böbrek dokularındaki Al konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılmalarında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.9, Şekil 4.9).

Böbrek dokularında ölçülen Fe konsantrasyonları kontrol grubunda $74,20\pm5,14$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I.grupta $61,92\pm7,73$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II.grupta $62,20\pm6,64$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III.grupta $58,82\pm4,64$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV. grupta $61,24\pm9,72$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Kontrol grubu böbrek dokularındaki Fe konsantrasyonlarının deney grupları ile karşılaştırılmasında I. ve II.grupta $*p<0,05$; III.grupta $**p<0,01$; IV.grupta ise $*p<0,05$ anlamlı azalmalar bulunmuştur. Deney gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.10, Şekil 4.10).

Böbrek dokularında ölçülen Cu konsantrasyonları kontrol grubunda $5,72\pm0,75$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I.grupta $7,47\pm0,80$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II. grupta $7,60\pm1,30$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III. grupta $6,32\pm1,09$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV. grupta $6,95\pm1,29$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Kontrol grubu böbrek dokularındaki Cu konsantrasyonlarının deney gruplarının doku değerleri ile karşılaştırılmasında I.grup $**p<0,01$ ve II.grup $*p<0,05$ anlamlı artarken III. ve IV.gruplarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. I.gruba göre III.grupta anlamlı ($\Delta p<0,05$) bir azalma görülürken diğer grupların karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11, Şekil 4.11).

Böbrek dokularında ölçülen Zn konsantrasyonları kontrol grubunda $23,69 \pm 3,45$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, I.grupta $26,68 \pm 4,62$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, II.grupta $26,14 \pm 8,03$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, III.grupta $24,42 \pm 6,27$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$, IV.grupta $21,21 \pm 2,06$ $\mu\text{g/g}_{\text{doku}}$ olarak tespit edildi. Böbrek dokularındaki Zn konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılmalarında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.12, Şekil 4.12).

4.2. Kan Parametre Değerleri

Kan dokularında ölçülen hematokrit (%) değerleri kontrol grubunda $49,20 \pm 0,98$, I.grupta $45,50 \pm 1,02$, II.grupta $42,63 \pm 0,99$, III.grupta $39,1 \pm 0,76$ ve IV.grupta $36,01 \pm 0,59$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre deney gruplarının karşılaştırılmasında I. ve II.gruplarda $**p < 0,01$, III. ve IV.grupta ise $***p < 0,001$ şeklinde anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4.13).

Kan dokularında ölçülen hemoglobin değerleri kontrol grubunda $15,83 \pm 0,38$, I.grupta $14,10 \pm 0,35$, II.grupta $12,5 \pm 0,40$, III.grupta $11,37 \pm 0,61$ ve IV.grupta $11,00 \pm 0,48$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre deney gruplarının karşılaştırılmasında I.grupta $**p < 0,01$, II., III. ve IV. grupta ise $***p < 0,001$ şeklinde anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4.13).

Kan dokularında ölçülen eritrosit sayımı sonuçları kontrol grubunda $8,51 \pm 1,10$, I.grupta $8,02 \pm 1,20$, II.grupta $7,99 \pm 2,04$, III.grupta $7,56 \pm 1,10$ ve IV.grupta $7,34 \pm 0,98$ olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre deney gruplarının karşılaştırılmasında I.grupta $**p < 0,01$, II., III. ve IV.grupta ise $***p < 0,001$ şeklinde anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 4.13).

Kan dokularında ölçülen maksimum ozmotik dirençlerinin değerleri kontrol grubunda $0,36 \pm 0,02$, I.grupta $0,40 \pm 0,03$, II.grupta $0,40 \pm 0,03$, III.grupta $0,48 \pm 0,02$ ve IV.grupta $0,48 \pm 0,03$ olarak tespit edilmiştir. Deney gruplarının kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında deney gruplarına ait ozmotik frajilitelerin tümünde anlamlı ($***p < 0,001$) artma bulunmuş, ozmotik direnç sınırlarının sağa kaydığı saptanmıştır (Tablo 4.13).

Kan dokularında ölçülen minimum ozmotik dirençlerinin değerleri kontrol grubunda $0,56 \pm 0,01$, I.grupta $0,60 \pm 0,02$, II.grupta $0,64 \pm 0,05$, III.grupta $0,64 \pm 0,05$ ve IV.grupta $0,64 \pm 0,05$ olarak ölçülmüştür. Deney gruplarının kontrol grubuna göre

karşılaştırılmasında deney gruplarının tümünde minimum ozmotik direnç sınırı anlamlı (**p<0,001) olarak sağa kaymıştır (Tablo 4.13).

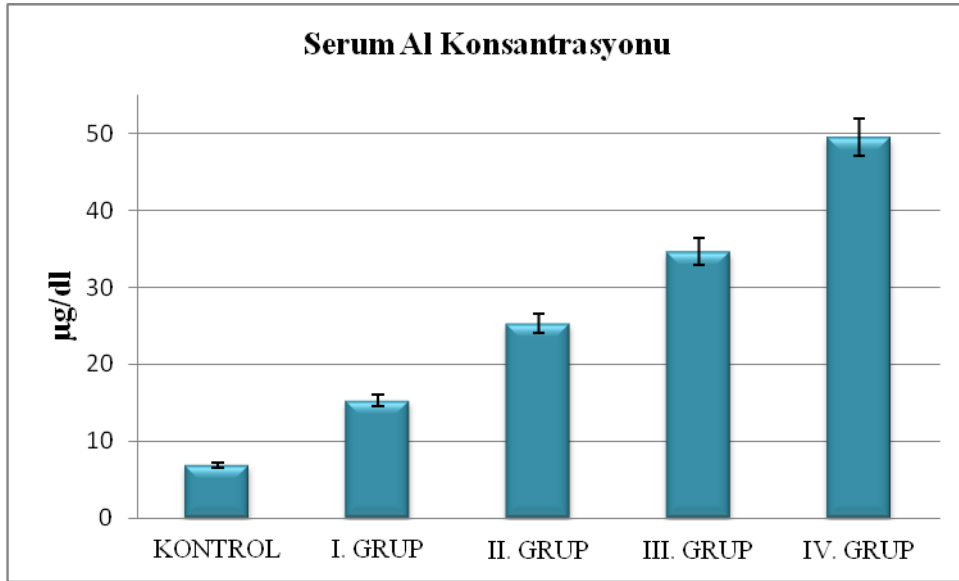
Hemolitik inkrement eğrisinde % hemoliz farkı kontrol grubunda $0,40\pm0,02$, I.grupta $0,44\pm0,02$, II.grupta $0,48\pm0,02$, III.grupta $0,52\pm0,03$ ve IV.grupta $0,52\pm0,03$ olarak saptanmıştır. Deney gruplarının kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında % hemoliz farkı deney gruplarının tümünde anlamlı (**p<0,001) yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.1: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Alüminyum (µg/dl)	6,97±1,06	15,25±4,43 *	25,33±6,35 **	34,67±6,43 ***, ΔΔ	49,50±8,35 ***, °°, •

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (Δp<0,05, ΔΔp<0,01, ΔΔΔp<0,001), II. gruba göre (°p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001), III. gruba göre (•p<0,05, ••p<0,01, •••p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



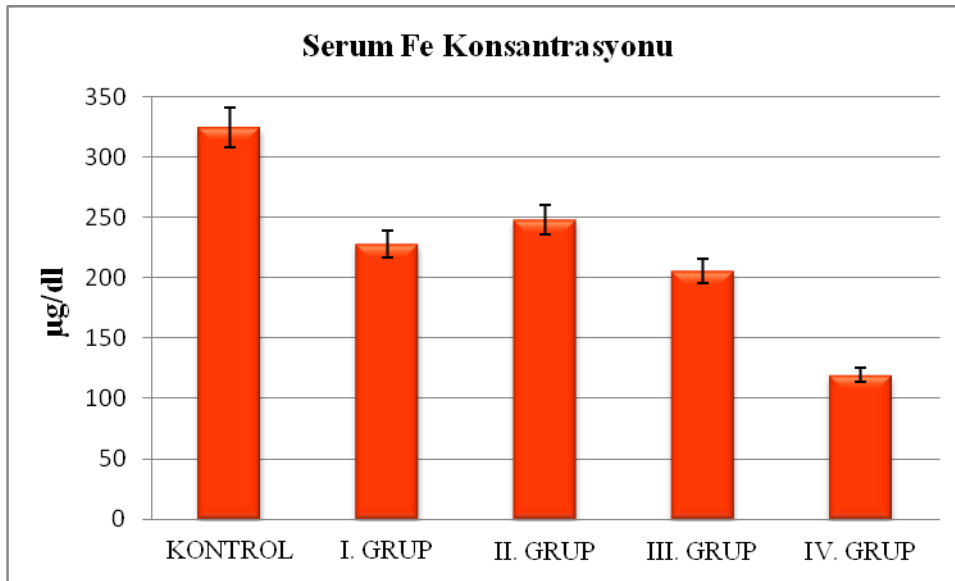
Şekil 4.1: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Al konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.2: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Demir (µg/dl)	324,93±17,45	227,91±22,89 ***	248,22±19,79 ***	205,56±8,03 ***	119,62±17,52 ***, °°°, °°°

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



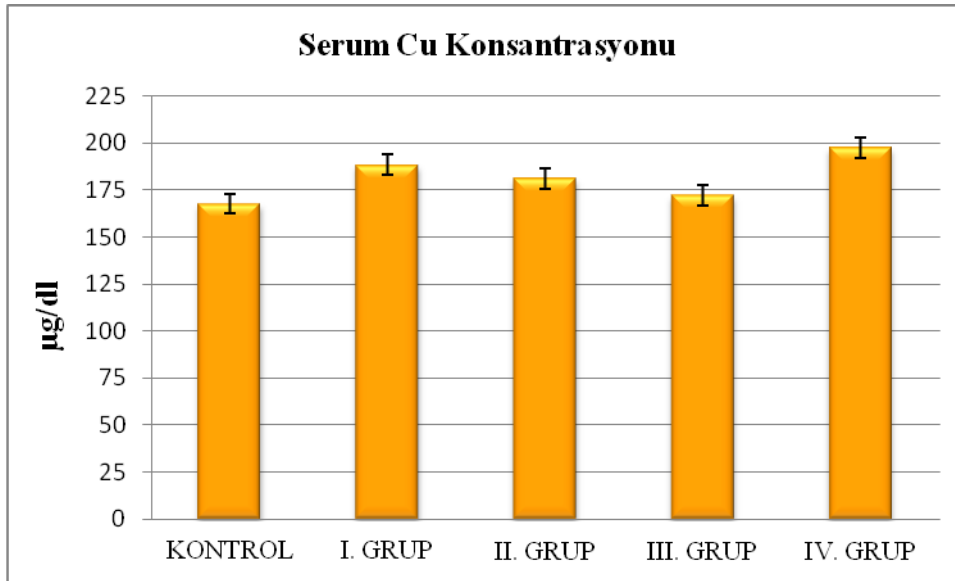
Şekil 4.2: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.3: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Bakır (µg/dl)	167,77±13,45	188,46±38,51	181,23±20,93	172,16±26,62	197,68±17,43 *

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



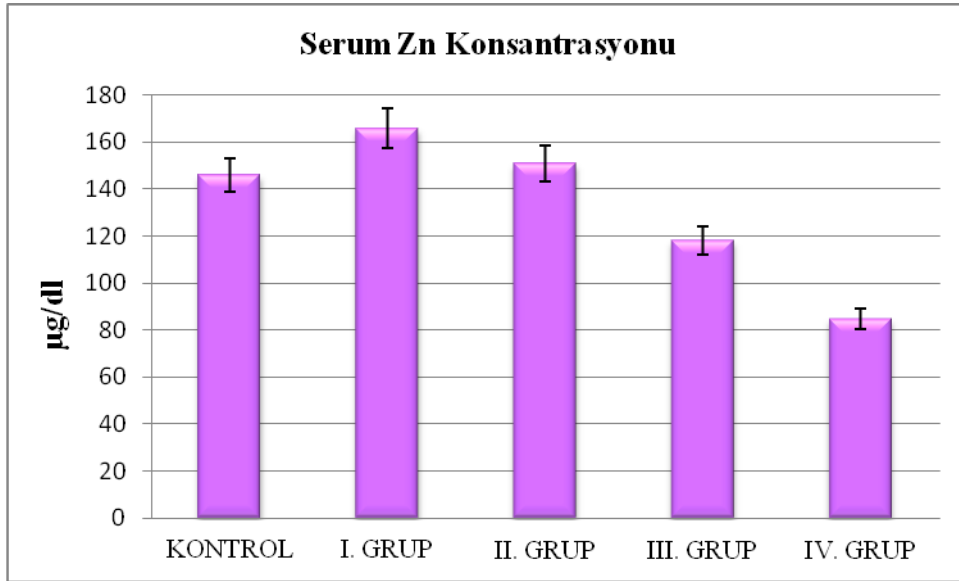
Şekil 4.3: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Cu konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.4: Kontrol ve deney gruplarının serumlarında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Çinko (µg/dl)	145,97±15,82	165,94±27,21	150,95±15,24	118,07±11,60 *, ΔΔ	84,74±11,16 ***, 000, ●●●

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (Δp<0,05, ΔΔp<0,01, ΔΔΔp<0,001), II. gruba göre (°p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001), III. gruba göre (•p<0,05, ••p<0,01, •••p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



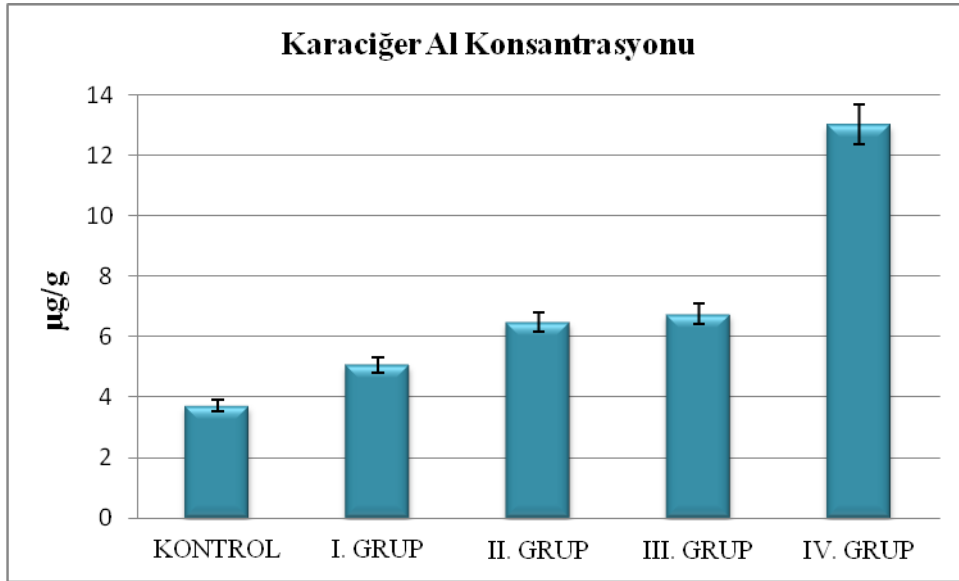
Şekil 4.4: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının serumlarındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.5: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Alüminyum (µg/g)	3,71±0,61	5,06±0,97	6,48±0,86 **	6,75±1,11 *	13,03±2,63 ***, °°, ••

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (Δp<0,05, ΔΔp<0,01, ΔΔΔp<0,001), II. gruba göre (°p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001), III. gruba göre (•p<0,05, ••p<0,01, •••p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



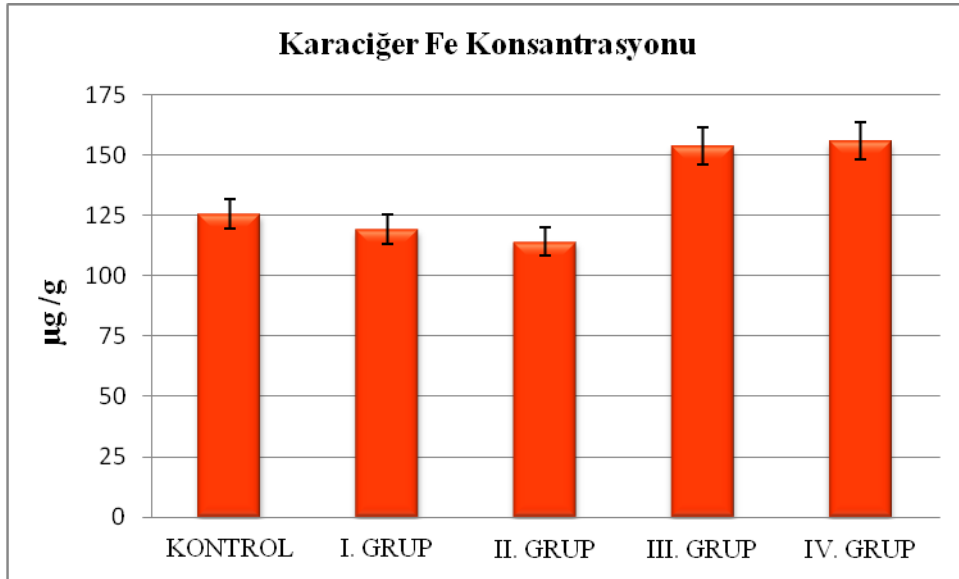
Şekil 4.5: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Al konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.6: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Demir (µg/g)	125,59±16,51	119,31±15,81	114,15±15,18	157,66±12,05 **, Δ	155,86±17,51 *, oo

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (Δp<0,05, ΔΔp<0,01, ΔΔΔp<0,001), II. gruba göre (°p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001), III. gruba göre (•p<0,05, ••p<0,01, •••p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



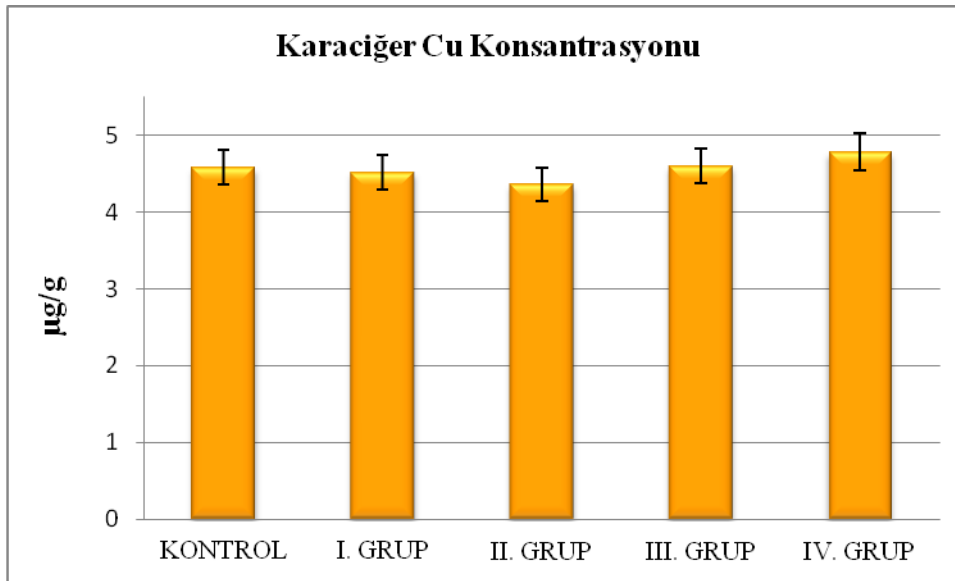
Şekil 4.6: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.7: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Bakır (µg/g)	4,58±0,48	4,52±0,33	4,36±0,50	4,60±0,23	4,78±0,54

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



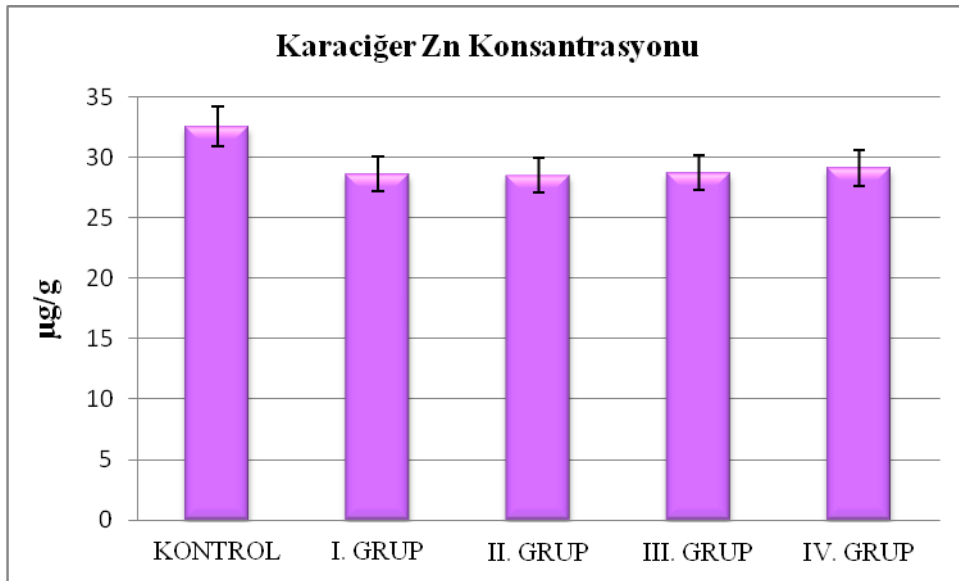
Şekil 4.7 :Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Cu konsantrasyonlarının değışimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.8: Kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Çinko (µg/g)	32,54±9,07	28,64±3,12	28,52±4,36	28,70±3,38	29,11±2,28

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



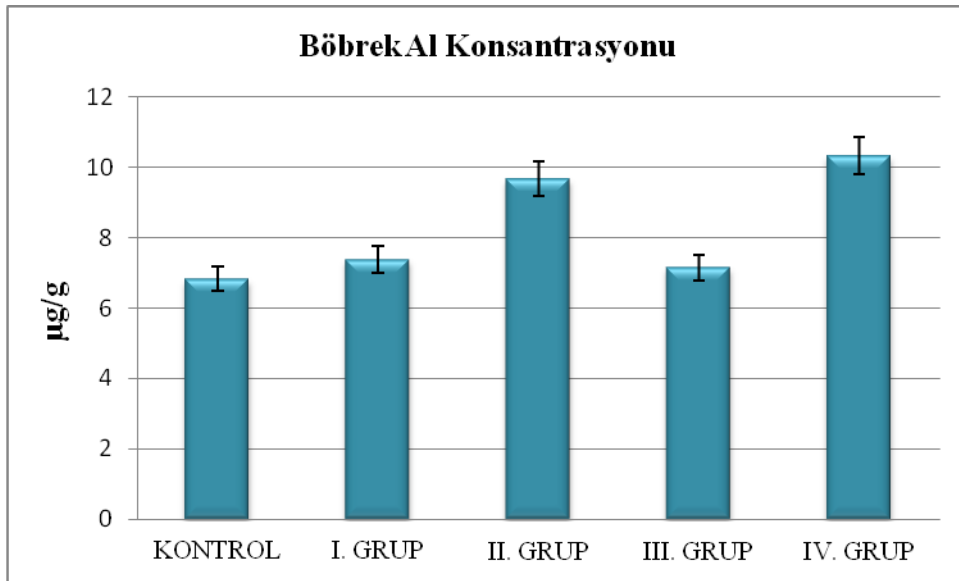
Şekil 4.8: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının karaciğer dokularındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.9: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Al konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Alüminyum (µg/g)	6,82±1,17	7,38±2,16	9,68±3,01	7,15±1,58	10,33±5,57

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



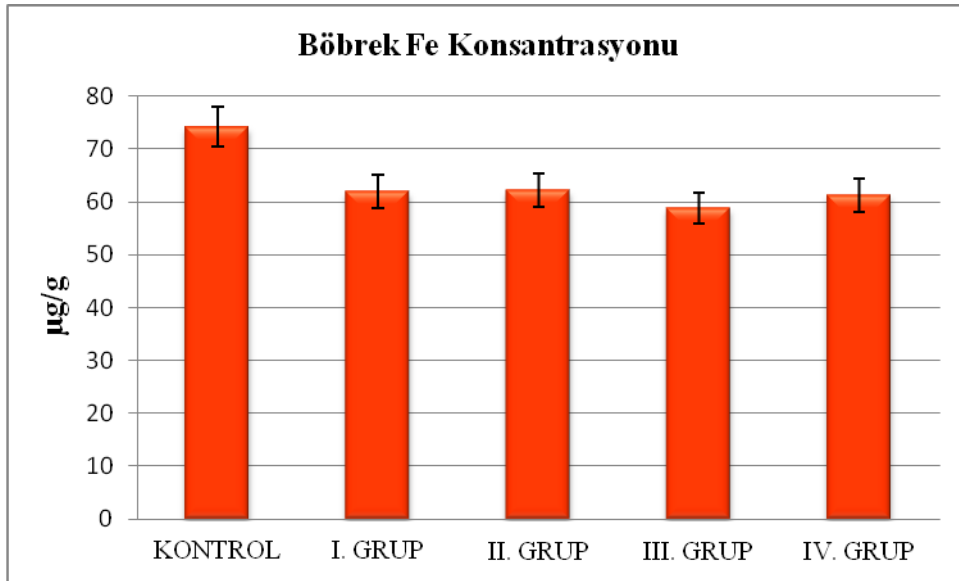
Şekil 4.9: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Al konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.10: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Fe konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Demir (µg/g)	74,20±5,14	61,92±7,73 *	62,20±6,64 *	58,82±4,64 **	61,24±9,72 *

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



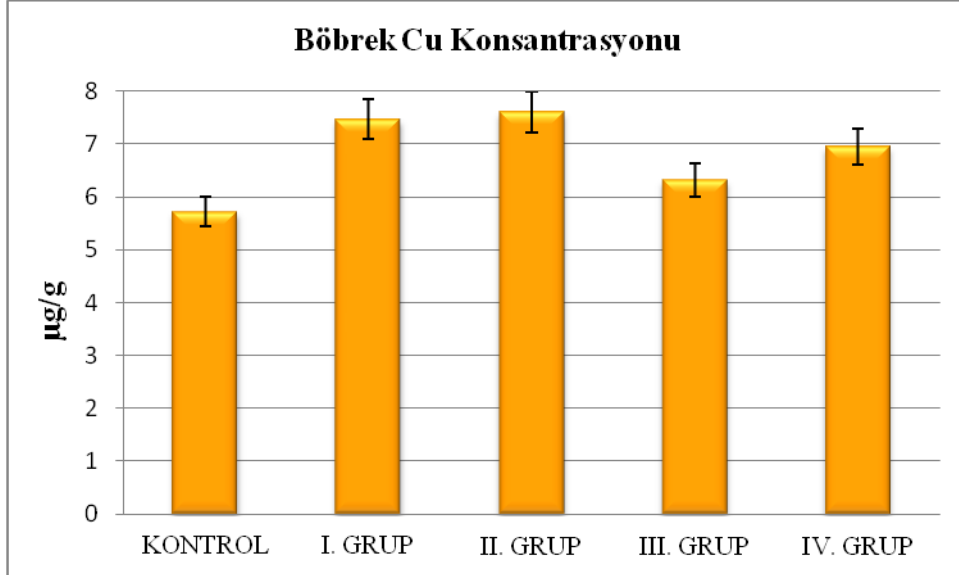
Şekil 4.10: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Fe konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.11: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Cu konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Bakır (µg/g)	5,72±0,75	7,47±0,80 **	7,60±1,30 *	6,32±1,09 Δ	6,95±1,29

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (Δp<0,05, ΔΔp<0,01, ΔΔΔp<0,001), II. gruba göre (°p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001), III. gruba göre (•p<0,05, ••p<0,01, •••p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



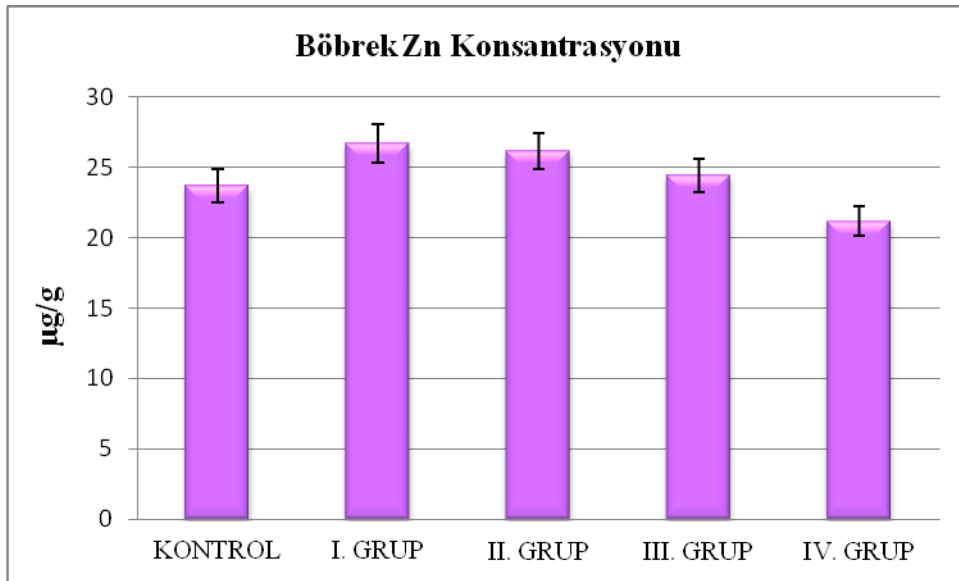
Şekil 4.11: Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Cu konsantrasyonlarının değışimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.12: Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında ölçülen Zn konsantrasyonlarının ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

Parametre	Kontrol (n=8)	I.grup (n=8)	II.grup (n=8)	III.grup (n=8)	IV. grup (n=8)
Çinko (µg/g)	23,69±3,45	26,68±4,62	26,14±8,03	24,42±6,27	21,21±2,06

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001), I. gruba göre (^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,01, ^{ΔΔΔ}p<0,001), II. gruba göre ([°]p<0,05, ^{°°}p<0,01, ^{°°°}p<0,001), III. gruba göre ([•]p<0,05, ^{••}p<0,01, ^{•••}p<0,001) anlamlı değişiklikleri göstermektedir.



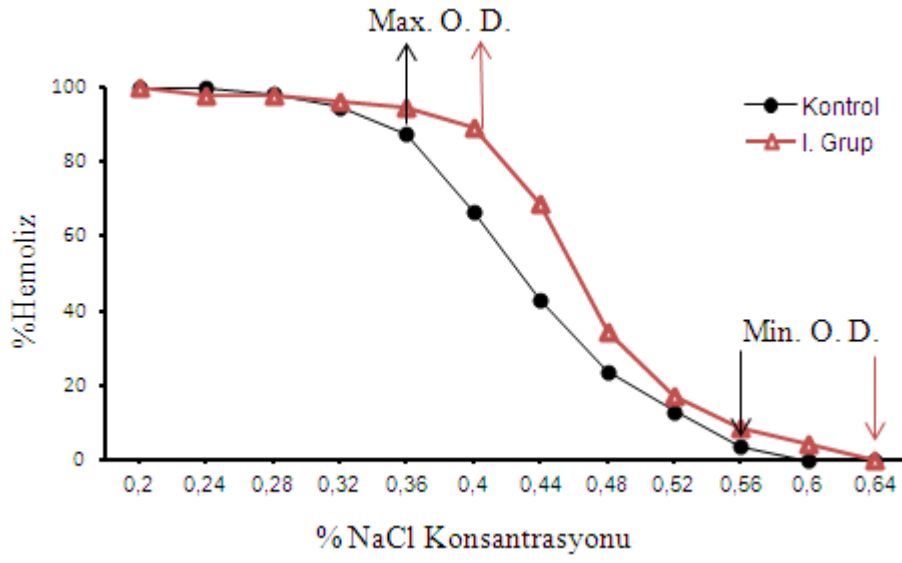
Şekil 4.12 : Farklı doz ve sürelerde intraperitoneal olarak AlCl₃ uygulanan kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularındaki Zn konsantrasyonlarının değişimi (Dikey çizgiler standart hatayı göstermektedir).

Tablo 4.13: Kontrol ve deney gruplarında ölçülen kan parametrelerinin ortalama (M) ve standart sapma (SD) değerleri (M±SD).

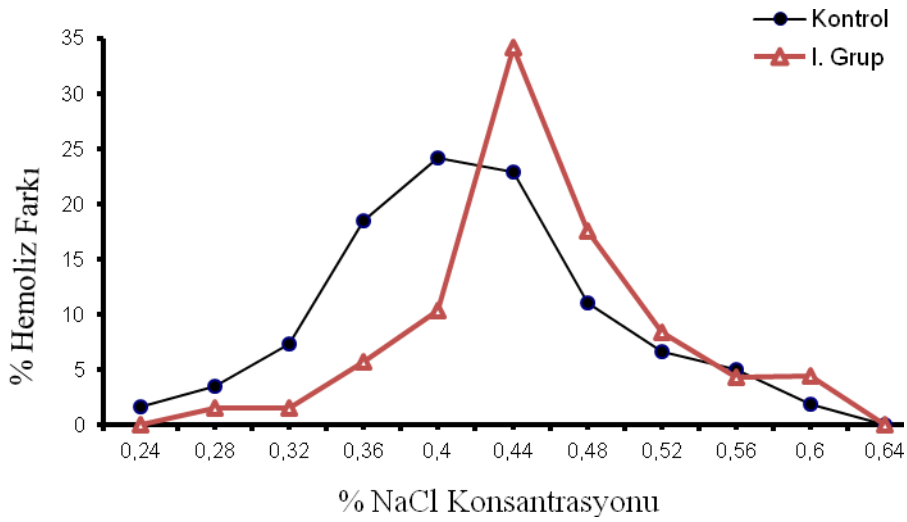
Parametre	Kontrol	I.grup	II.grup	III.grup	IV.grup
Hematokrit (%)	49,20±0,98	45,50±1,02 **	42,63±0,99 **	39,1±0,76 ***	36,01±0,59 ***
Hemoglobin (g/dl)	15,83±0,38	14,10±0,35 **	12,5±0,40 ***	11,37±0,61 ***	11,00±0,48 ***
Eritrosit Sayımı (mil/mm³)	8,51±1,10	8,02±1,20 **	7,99±2,04 ***	7,56±1,10 ***	7,34±0,98 ***
Max. O. D. S. (% NaCl)	0,36±0,02	0,40±0,03 ***	0,40±0,03 ***	0,48±0,02 ***	0,48±0,03 ***
Min. O. D. S. (% NaCl)	0,56±0,01	0,60±0,02 ***	0,64±0,05 ***	0,64±0,05 ***	0,64±0,05 ***
% Hemoliz Farkı	0,40±0,02	0,44±0,02 ***	0,48±0,02 ***	0,52±0,03 ***	0,52±0,03 ***

I.Grup: 3 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; II. Grup: 3 hafta, 16 mg/kg AlCl₃; III. Grup: 6 hafta, 8 mg/kg AlCl₃; IV. Grup: 6 hafta, 16 mg/kg AlCl₃

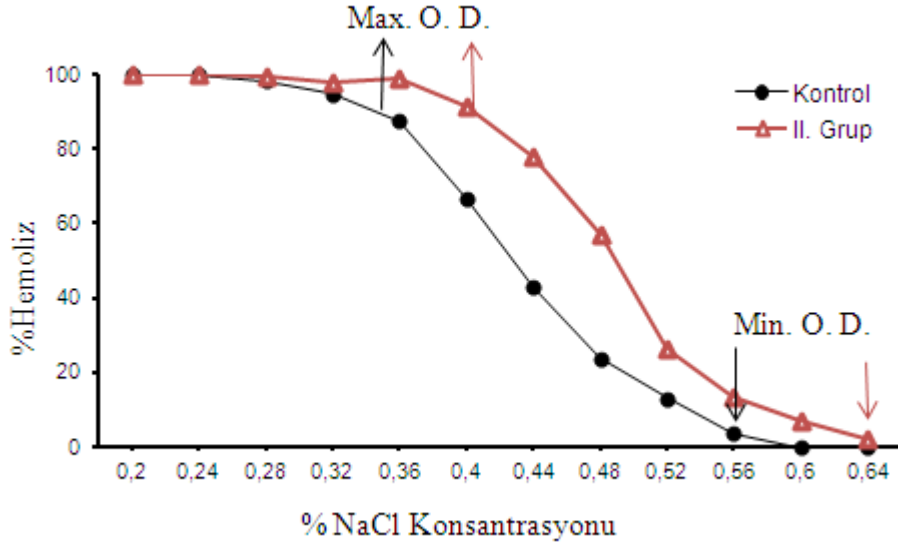
Kontrol grubuna göre (*p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001) anlamlı değişiklikleri gösterir.



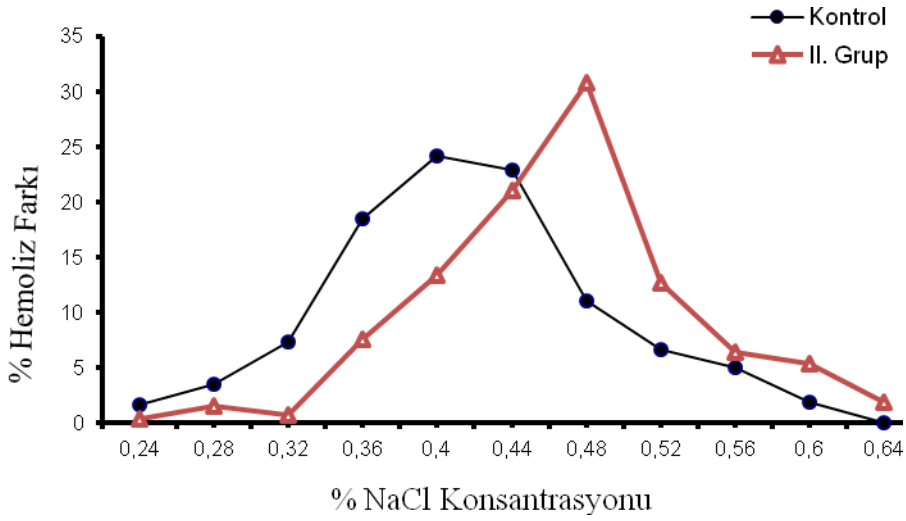
Şekil 4.13: Kontrol ve I. gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi



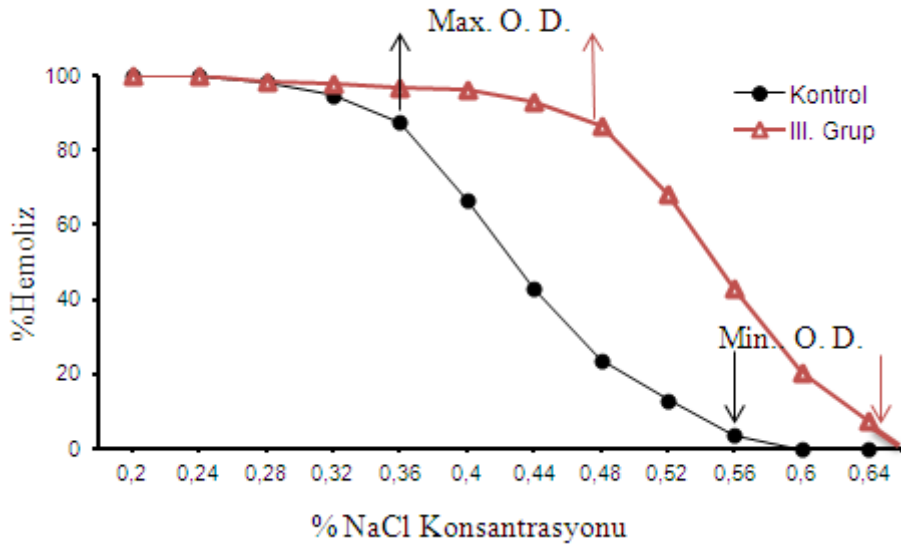
Şekil 4.14: Kontrol ve I. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi



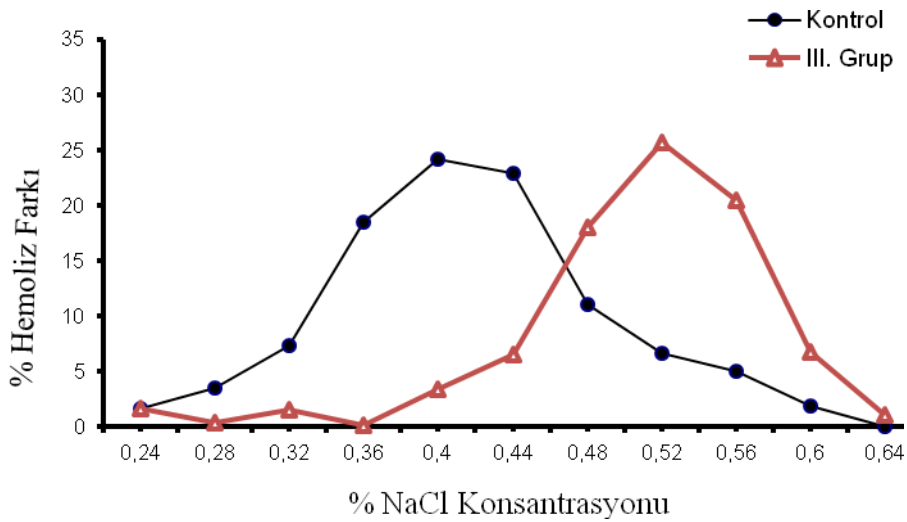
Şekil 4.15: Kontrol ve II. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi



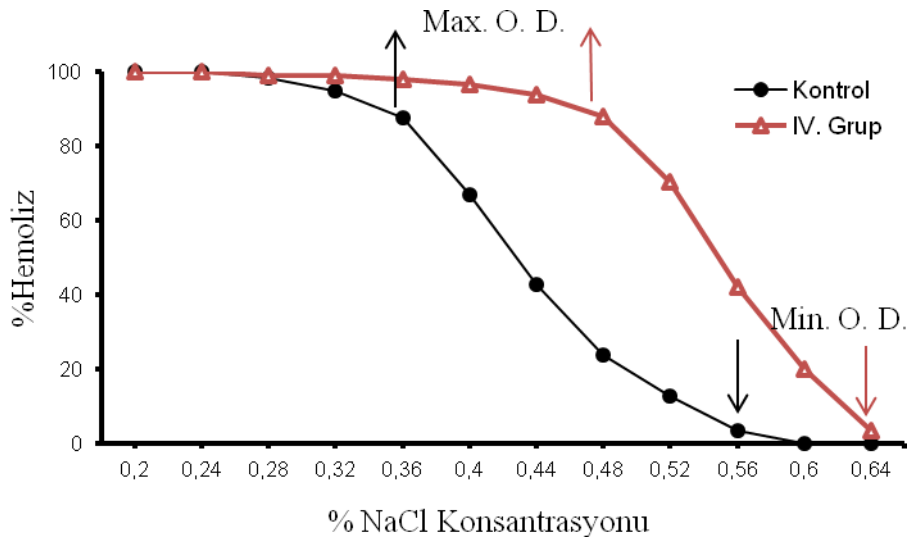
Şekil 4.16: Kontrol ve II. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi



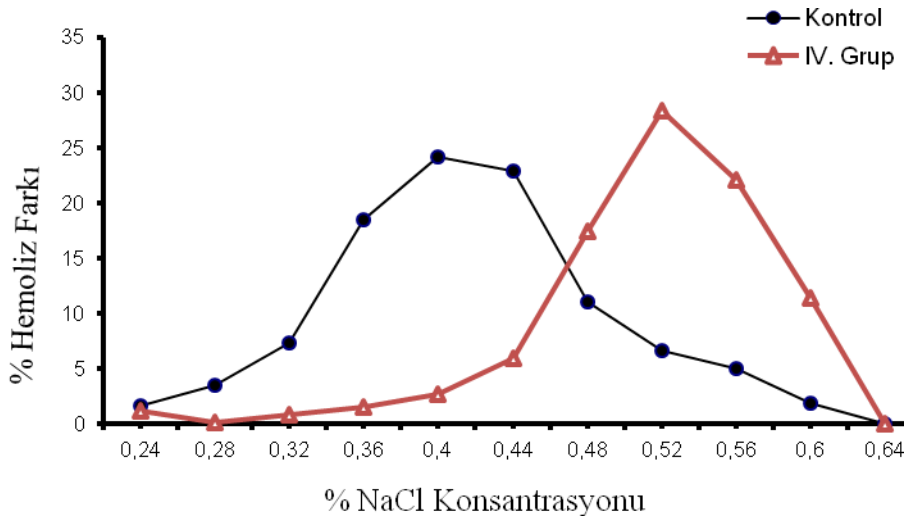
Şekil 4.17: Kontrol ve III. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi



Şekil 4.18: Kontrol ve III. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi



Şekil 4.19: Kontrol ve IV. Gruba ait standart hemoliz eğrisinin değişimi



Şekil 4.20: Kontrol ve IV. Gruba ait hemolitik inkrement eğrisinin değişimi

5. TARTIŞMA

Alüminyum absorpsiyonu konusunda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen analitik metodların, kullanılan alüminyum türlerinin, alüminyum süspansiyonlarının, konsantrasyonlarının, çalışma koşullarındaki pH aralıkları ve çalışılan canlı türlerinin (insan, sıçan, fare, tavuk) farklı olması sebebiyle sonuçların karşılaştırılması genellikle zordur.

Çalışma bulgularımıza göre, tüm deney gruplarında serum alüminyum değerlerinin arttığı bulunmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.1). 3 hafta süreyle 8 mg/kg alüminyum klorür verilen grupta ölçülen serum alüminyum değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artış $p<0,05$ iken, 3 hafta süreyle 16mg/kg alüminyum klorür verilen grupta $p<0,01$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar alüminyum düzeyinin doza bağlı değişebileceğini göstermektedir. Alüminyum içeren antasidin tek bir dozu bile serum alüminyum seviyelerini artırabilir. Guo ve ark. (155) 27 mg/kg 3 hafta süreyle alüminyum klorür uygulamasının serum alüminyum değerlerini arttırdığını bulmuşlardır. Serum alüminyum düzeyi, yakın zamanda karşılaşılan alüminyum yükünü yansıtması açısından önemlidir. Özellikle, uzun süre hemodiyalize giren hastalarda serum alüminyum düzeyinin ölçülmesi önemlidir (10,37). 6 hafta süre ile alüminyum klorür alan gruplarda serum alüminyum artışı, kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı doz alüminyum (8 mg/kg) almış olmalarına rağmen 6 hafta deney süresi olan III. grupta serum alüminyum değeri 3 haftalık deney süresindeki I.grubun değerlerinden daha yüksektir ($p<0,05$). Aynı şekilde 16 mg/kg alüminyum verilen gruplar arasında 3 hafta deney süresi olan grubun serum alüminyum değeri ($25,33\pm6,35$), 6 hafta deney yapılan gruptan ($49,50\pm8,35$) düşük bulunmuştur.

Bu sonuçlara bakıldığında, alüminyuma maruz kalma süresi arttıkça, serum alüminyum değerinin de arttığını söyleyebiliriz. 14 gün süreyle 0, 13 ve 35 mg/kg alüminyum klorür uygulanmasının sıçanlarda doza bağlı olmaksızın serum alüminyum değerini arttırdığını bulmuşlardır (156). Alüminyumun çeşitli yollarla alımında serum değerlerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Moshtaghie ve ark. (162) alüminyum alımının etkisini gözlemlemek için gerçekleştirdikleri çalışmada sıçanlara

alüminyum klorür enjekte etmiş, doz ve süre arttıkça serum alüminyum seviyesinin de arttığı gözlemlenmiştir.

Serum demir değerlerinin tüm deney gruplarında kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak azalmış olması ($p<0,001$) alüminyumun demir metabolizması üzerine olan etkisini göstermesi açısından önemlidir. Özellikle 6 hafta süreyle 16 mg/kg alüminyum verilen IV. gruptaki demir değerlerinin diğer gruplara göre ileri düzeyde anlamlı olarak ($p<0,001$) azalmış olması hem süre hem de verilen dozun etkisini gösterir niteliktedir (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Serum alüminyum değeri artarken, demir değerinin azaldığını bildiren çalışmalar vardır. Alüminyum eser elementlerden manganez ve demirin sinir sistemindeki konsantrasyonunu değiştirir ve lipit peroksidasyonunun oluşmasına neden olur (155). Moshtaghie ve ark. (163) sıçanlara 1mg/kg alüminyum klorür vererek yaptıkları deneyin sonuçlarına göre serum demirini azalmış olarak bulmuşlardır. Turgut ve ark. (164) içme suyunda 3 hafta süre ile alüminyum verilen sıçanlarda demir seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Ecelbarger ve ark. (161) sıçanlara diyet yoluyla alüminyum vererek yaptıkları bir çalışmada serum demir değerlerinde kontrol grubuna göre artış gözlemlenmiştir. Guo ve ark. (156) serum demir değerinin azaldığını ve demir ile alüminyumun negatif korelasyonunu göstermişlerdir. Bu bulgular çalışma sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Alüminyum iyonları kalsiyum, magnezyum, demir gibi elementler ile antagonisttir. Dolayısıyla bu elementler albümin ve transferrine bağlanmak için alüminyum ile yarışmaktadırlar (165).

Deneyde uyguladığımız alüminyum dozunun ve uygulama süresinin serum bakırı üzerinde etkili olmadığı görülmektedir (Tablo 4.3, Şekil 4.3). Sadece IV. grupta (6 hafta, 16mg/kg) ölçülen serum bakır değeri kontrol grubu değerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bu bulgulardan yola çıkarak, alüminyumun bakır metabolizması üzerine olan etkisinin daha uzun süreli ve belki de daha yüksek dozlarda kendini gösterebileceğini söyleyebiliriz.

Verilen alüminyum dozları (8 mg/kg, 16 mg/kg) farklı olsa da 3 hafta deney süresi sonunda serum çinko değerlerinde kontrole göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (Tablo 4.4, Şekil 4.4). Ancak 6 haftalık deney süresi sonunda dozdan bağımsız olarak hem III. hem de IV. grubun serum çinko değerlerindeki azalma alüminyuma maruz kalma süresinin serum çinkosunda etkili olduğunu göstermektedir.

Düşük doz alüminyum klorür verilen gruplarda serum bakır ve çinko değerlerinde bir değişiklik olmamasına rağmen doz ve süre arttırıldıkça serum çinko değerlerinin azalmaya, bakır değerlerinin ise artmaya başladığını bildiren çalışmalar vardır (155,156). Bu antagonist ilişki bizim sonuçlarımızda da mevcuttur. Bu bulgular bizim çalışma sonuçlarımızı destekler durumdadır.

Alüminyum ve demirin negatif korelasyonunu açıkça görülmekle birlikte çalışma sonucumuzda çinko ve bakırın alüminyum toksisitesinden demir kadar etkilenmediğini söyleyebiliriz. Çinko ve alüminyumun serumda negatif korelasyon gösterdiklerini belirten çalışmalar bu durumun elementlerin birbirlerinin bağlanma bölgeleri üzerinde yarışmaları ve enzimler üzerindeki fonksiyonlarını etkilemeleri yoluyla oluştuğunu söylemektedir (155,156,163). Alüminyumun esansiyel elementlerle ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, kalsiyum, magnezyum ve demirin tutulumundaki değişimin alüminyuma bağlı olabileceği üzerine odaklanmıştır (46). Çok yakın geçmişte, Guo ve arkadaşları (156) toksik seviyede alüminyumun serum ve dokularda demir, bakır, çinko ve alüminyum üzerine normal olmayan etkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, Al intoksikasyonunun esansiyel eser element dengelerinde bozulmalara sebep olabileceğini göstermiştir.

Alüminyumun birikme eğilimini göstermesi açısından doku element değerleri önemli bir belirteçtir. Alüminyum absorpsiyon ilişkisini açıklayabilmek için, alternatif yol olarak alüminyum dozu ile beslenen hayvanlarda dokulardaki alüminyum birikimini karşılaştırmanın ve hayvanları yaş, ağırlık, alüminyum enjeksiyonu bakımından sınıflandırmanın gerekli olduğu ortaya konmuştur (78).

Alüminyum böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp dahil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozar veya ölümüne neden olur. Yaş ilerledikçe organlarda alüminyum konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir. Alüminyuma maruz kalındığında toksisitede birincil hedef organ karaciğerdir (25). Alüminyum doza ve süreye bağlı olarak birikim yapar. Çalışma sonucumuza göre, alüminyum uzun süre ve yüksek doz uygulandığında karaciğerde birikim yaptığı görülmektedir (Tablo 4.5, Şekil 4.5). Karaciğerde alüminyum birikiminde etkili mekanizmanın transferrine bağlanma eğilimi olduğu söylenmektedir. Bu bağlanma sırasında alüminyum transferrine demirden daha fazla afinite göstermektedir (23,107).

Emildikten sonra transferrin ve albümine bağlı olarak taşınan alüminyum en fazla oranda karaciğerde ve böbrekte birikmekte olup deneysel hayvanlarla yapılan çalışmalarda aşırı miktarda vücuda alınan alüminyumun karaciğer fonksiyonlarını etkilediği görülmüştür. Subkronik olarak alüminyum ile toksikasyon oluşturulan sıçanlarda serum safra tuzlarının arttığı ve dolayısıyla safra akışının yavaşladığı tespit edilmiştir. İlave olarak kronik alüminyum toksikasyonu kolestazisi uyarmakta hepatik transportu bozduğu bildirilmektedir (3,23).

Sonuçlarımızda karaciğer dokusunda ölçülen alüminyum değerlerinin anlamlılığı $p<0,001$ iken, demir anlamlılığının $p<0,05$ 'te kalmış olması bu yarışmalı durumu göstermektedir. Alüminyumun organizmada geniş hacimde yayılması ve proteinlere fazla miktarda bağlanması nedeni ile organizmadan uzaklaştırılması zordur (10). Bu açıdan bakıldığında kısa süre ve düşük dozun (I. grup) karaciğer dokusunda alüminyum birikimine neden olmadığı görülmektedir. III. ve IV. gruplar aynı sürede alüminyum almalarına rağmen, karaciğer alüminyum dozu en yüksek 6 hafta 16mg/kg uygulanan grupta bulunmuştur. Alüminyuma maruz kalınan süre ve uygulanan doz arttıkça karaciğer dokusunda birikimin başladığı söylenebilir.

Alüminyum karaciğerde etkisini demire bağlı proteinleri etkileyerek gösterir. Demirin taşınmasında rol oynayan transferrin alüminyum varlığında alüminyum-transferrin kompleksi oluşturur. Bu kompleks reseptöre bağlı hücresel alım yoluyla dokulara taşınır ki hedef dokulardan biri de karaciğerdir. Karaciğer dokusunda demir artışı oksidatif hasara eğilimi arttırır (25). Karaciğer dokusu demir değerleri 3 hafta alüminyum verilen gruplarda (I. ve II. grup) kontrole göre değişiklik göstermezken, 6 haftalık deney süresi sonunda III. ve IV. gruplarda anlamlı olarak ($p<0,01$, $p<0,05$) artış göstermiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.6). Bu sonuçlara göre, alüminyuma maruz kalma süresi arttıkça karaciğer demiri üzerine olan etkisinin de artabileceğini düşünmekteyiz. III. grubun karaciğer demir değerlerinin onunla aynı dozda alüminyum almış olan I. grubun değerlerinden yüksek olması toksikasyonda sürenin önemini göstermektedir. Aynı şekilde IV. grubun karaciğer demir değerlerinin II. grubun değerlerinden yüksek olması ($p<0,01$) dozdan bağımsız olarak sürenin etkin olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Karaciğer dokusu bakır değerlerinde, serum bakır değerlerine benzer şekilde gerek kontrol gerekse deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.7). Serum bakır değeri 6 hafta 16mg/kg alüminyum

verilen grupta artmış olmasına rağmen bu dokular üzerinde etkili görülmemektedir. Çalışmamızda uyguladığımız alüminyum dozu ve uygulama süresi karaciğer dokusunda bakır düzeylerini etkilememiştir.

Deney gruplarında ölçülen karaciğer çinko değerlerinde kontrol grubu değerlerine göre bir miktar azalma görülse de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.8, Şekil 4.8). Karaciğer dokusu üzerinde alüminyum etkisiyle oluşabilecek çinko ve bakır element değişikliklerinin gözlenebilmesinin ancak daha uzun süre ve daha yüksek dozlarda maruz kalma ile olabileceğini düşünmekteyiz. Alüminyum alınımından sonra karaciğer ve böbrek çinko değerlerinde azalmayı gösteren çalışmalar mevcuttur (155,156). Çalışma bulgularımıza göre bu elementin karaciğer dokusunda azalma eğiliminde olduğunu gözlemledik; ancak bu azalma kontrol grubuna göre anlamlı değildi.

Çalışma bulgularına göre böbrek dokusunda istatistiksel olarak anlamlı bir birikim gözlenmemiştir (Tablo 4.9, Şekil 4.9). Alüminyumun en önemli atılma organı böbrekler olup yapılan çalışmalarda kronik alüminyum toksikasyonuna bağlı olarak böbrek yetersizliğinin oluşabileceği ve bunun sonucu olarak da serum üre ve kreatinin konsantrasyonunun yükseldiği saptanmıştır (23). Ancak Mahleu ve ark. (166) 12 haftalık bir çalışmada alüminyuma maruz kalan grupta serum ve böbrek alüminyum seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Kronik Al alınımının sıçanların böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve oksidatif hasara neden olduğu bildirilmiştir (167). Düşük doz alımlar böbrek glomerülleri tarafından kandan etkin bir şekilde filtre olur ve tümü ile elimine edilir. Daha yüksek alım durumlarında veya renal fonksiyon bozukluğu olgularında alüminyum kanda birikerek, albumin gibi proteinlere bağlanır, ardından da vücuda yayılır (59). Sıçanlarla yapılan bir araştırmada, periton içine enjekte edilen alüminyumun böbrekte özellikle tübül sisteme yaptığı dejeneratif hasar gösterilmiştir. Bu organlarda gösterilen histolojik hasarın Al ile birlikte periton içine vitamin E verilmesiyle ortadan kalktığı bildirilmiştir (168). Dokular üzerinde alüminyumun zararlı etkisi ancak yüksek dozlarda ve uzun sürelerde maruz kalınarak kendini gösterebilir.

Kontrol grubunun böbrek dokusunda ölçülen demir değerleri deney gruplarında ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında tüm deney gruplarında anlamlı bir azalmanın olduğu görülmektedir (Tablo 4.10, Şekil 4.10). Farina ve ark. (169) alüminyum

verdikleri grupta karaciğer alüminyum düzeyinin arttığını, böbrek ve beyinde ise değişiklik olmadığını görmüşlerdir.

Böbrek dokusunda ölçülen bakır değerlerine bakıldığında, 3 haftalık deney süresince alüminyum verilen gruplarda kontrole göre anlamlı bir artışın olduğu görülmektedir. Bu artış I. ve II. grupta sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$ düzeyindedir. Ancak 6 hafta süre ile alüminyum verilen gruplarda (III. ve IV.grup) böbrek bakır değerlerinde artmış olmasına rağmen bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.11, Şekil 4.11). Doz aynı olmakla birlikte (8mg/kg) 6 hafta süre ile alüminyum verilen grubun böbrek bakır değerleri, 3 hafta alüminyum verilen grubunkinden daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Böbrek çinko değerleri gerek kontrol gerekse deney gruplarında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 4.12, Şekil 4.12). Toksik elementler nedeniyle oluşan böbrek hasarı ve böbrekteki iyon dengesi değişiklikleri; alınan doza, maruz kalma yoluna ve süresine bağlıdır.

Çalışmamızda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde I. ve II. grupta $p<0,01$, III. ve IV. grupta ise $p<0,001$ anlamlı azalmalar saptanmıştır. Deney gruplarındaki eritrosit sayıları kontrolle karşılaştırıldığında; I.grup $p<0,01$, II., III. ve IV.gruplarda $p<0,001$ düzeyinde anlamlı azalmalar görülmüştür (Tablo 4.13). Sıçanlara alüminyum vermek hemoglobin ve hematokrit değerleri ile eritrosit çapında anlamlı bir azalmaya sebebiyet vermektedir. Bu hematolojik parametreler için doz bağımlı korelasyon bulunmuştur (46). Yapılan bir çalışmada uzun süreli alüminyum verilen sıçanlarda eritrosit sayısında, hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonunda düşüş ile retikulosit sayısında istatistiksel olarak önemli bir yükseliş olduğu saptanmıştır (26). Sıçanlara alüminyum klorür verilmesinden üç hafta sonra hemoglobin, hematokrit, ortalama korpusküler hemoglobin kütlesi ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Kronik renal yetmezlikte aşırı alüminyum yüklenmesi ve uygun diyet alımı ile hastalarda hipokromik aneminin yaygın olduğuna dikkat çekilmiştir. Anemi belirtilerin yokluğunda bile alüminyum alımı eritrosit üretimi ve hücre yıkımının etkisiyle hematopoez artırabilir (25). Turgut ve ark. (164) yaptıkları bir çalışmada, içme suyuna 3 ay alüminyum verilen sıçanlarda hemoglobin hematokrit seviyelerinde anlamlı azalma olurken karaciğer demir seviyelerinde artış gözlenmişlerdir. Guo ve ark. (155,156) çalışmalarında alüminyuma bağlı olarak kan parametrelerinde azalmalar olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar bizim bulgularımızı

destekler durumdadır. Bulat ve ark. (170) çalışmalarında, alüminyuma solunum yoluyla maruz kalan işçilerin eritrositlerinde alüminyum seviyesi artarken hematokrit değerlerinin değişmediğini ileri sürmüşlerdir.

Ozmotik frajilite testi eritrositlerin hipotonik ortamlarda ozmotik strese karşı direncini yani eritrositlerin dayanıklılığını ölçmeye yarayan bir yöntemdir. Eritrositlerin yüzey alanı-hacim ilişkisini değerlendirir. Yüzey alanının hacime oranı azalmışsa ozmotik frajilite artmış, hipotonik solüsyonlara direnç azalmıştır. Eritrosit membranının lipit içeriği membran geçirgenliğini etkiler. Membran geçirgenliğinin artışı ozmotik direnci azaltır. Diğer bir deyişle ozmotik frajiliteyi arttırır (158). Ozmotik frajilite bulgularımızda maksimum ozmotik frajilite, minimum ozmotik frajilite ve % hemoliz farkı tüm deney gruplarında anlamlı ($p<0,001$) olarak artmıştır (Tablo 4.13).

Alüminyum ile ozmotik frajilite arasında direkt ilişkiyi gösteren herhangi bir literatür bulunamamıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre deney gruplarında ozmotik frajilite değerlerinin artmış olması alüminyumun, eritrositlerin dayanıklılığını azaltarak frajilitelerini arttırdığını göstermektedir. Alüminyumun eritrosit membranı üzerine etkiyerek eritrositin morfolojik özelliklerini değiştirdiği ileri sürülmüştür. Bu mekanizma alüminyumun lipit peroksidasyona neden olduğu ve membran bütünlüğünü bozduğu şeklinde açıklanmaktadır. Alüminyum nedeniyle oluşan lipit peroksidasyonun ayrıca eritrosit membran kırılgenliğini arttırarak anemiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Hematokrit, hemoglobin ve eritrosit sayısındaki azalma aneminin belirteçidir (24). Alüminyuma maruz kalındığında hipokrom mikrositer aneminin geliştiği, eritrosit yaşam sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir. Oral ya da intraperitoneal yolla alınan alüminyumun farklı derecelerde anemiye sebep olmakla kalmayıp aynı zamanda eritrosit hücre membranında hasara neden olduğu gösterilmiştir (171). Alüminyum, biriktiği organ ve dokularda diğer minerallerle etkileşim yaparak hücre büyüme ve bölünmesini engellemektedir. Alüminyum toksikasyonunda hücre içerisindeki antioksidan aktivite gösteren bileşiklerin inhibe olması sebebiyle serbest radikal ve reaktif oksijen türleri oluşumuna da neden olarak membran akışkanlığının azalmasına, dolayısıyla hücresel membran ve yapıların özelliklerin değişimine neden olmaktadır (1,2,3).

Alüminyumun zararlı etkilerinin oluşmasında, maruz kalma süresi ve alınan doz önemlidir. Özellikle diyaliz hastalarının riskli grup olduğu göz önüne alındığında, bu

hastaların alüminyumun zararlı etkilerinden korunabilmesi için diyaliz solüsyonlarında kullanılacak suların alüminyum içeriği dikkatle takip edilmelidir. Gıda ürünleri üzerinde alüminyum içeriklerinin yazılımının sağlanması ve alüminyum içeren kapların kullanımının kısıtlanması gerekliliği açıktır. İçme sularında farklı miktarlarda bulunan alüminyum içeriğinin standartta oturtulması insan sağlığı açısından oldukça önemlidir. Mesleki açıdan alüminyuma maruz kalan kişilerde, özellikle serum alüminyum düzeyinin takibi, toksisitenin önlenmesi ve korunmanın sağlanabilmesi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ganrot, P. O. Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum, *Environmental Health Perspective* 1980; 65: 363–441.
2. Greger, J. L. Aluminum Metabolism, *Annu. Rev. Nutr.* 1993; 13:43–63.
3. Göksoy, S. K. Çiftlik Hayvanlarında Beslenme Hastalıkları, Ankara, 2003; 216-218.
4. Garbossa G, Gutnisky A, and Nesse A. Depressed erythroid progenitor cell activity in aluminum-overloaded mice. *Miner. Electrolyte Metab* 1996; 22: 214–18.
5. Rock KL, Hearn A, Chen CJ, Shi Y. Natural endogenous adjuvants. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 26: 231-246.
6. Golub MS, and Germann SL. Aluminum effects on operant performance and food motivation of mice. *Neurotoxicol. Terratol* 1998; 20:421–27.
7. Tayfur M., Ünlüoğlu İ., Bener Ö. Alüminyum ve Sağlık. *Gıda* 2002; 27 (4): 305-309.
8. Fairweather S.J., Faulks R.M., Fatemi S.J.A., Moore G.R. Alüminium in the Diet. *Human Nutrition; Food Sciences and Nutrition* 1987; 41 F; 183-192.
9. Yurdakök K, İnce T. Aşı Adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 225-39.
10. Onur E. Alüminyum Toksikitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 74-9. (al ve insan 19)
11. Aslan K. Elementler. *Biyotıp Laboratuvarı* 2010.
12. Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes W F, Kiss T, Orvig C, And Zatta PF. Speciation of aluminum in biological system. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48:543–68.
13. Kurtul N. Tip 2 Diabetes mellituslularda serum çinko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2007; 7-12.
14. Nourmohammadi I., Kochehi I. Zinc, copper, chromium, manganese and magnesium levels in serum and hair of insulin-dependent diabetics. *Archive of SID.* 2005; 2-5.

15. Zheng Y., Li X.K. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin* 2008; 318(1-2): 135-145.
16. Stefanidou M., Maravelias C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2006; 80: 1-9.
17. Marjani A. Plasma zinc and magnesium levels in type 2 diabetic patients in Gorgan City. *J. Med. Sci.* 2006; 6(6): 1029-1032.
18. Ugwuja E.I., Akubugwo E.I. Plasma copper and zinc in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Nutrition* 2010; 9(9): 861-864.
19. Kalay, M., Erdem, C., 1995. Bakırın *Tilapia nilotica* (L.)'da Karaciğer, Böbrek, Solunak, Kas, Beyin ve Kan Dokularındaki Birikimi ile Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkileri. *Tr. J. of Zoology* 19(1), 27-33.
20. Guyton AC, Hall JE. Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi. *Textbook of Medical Physiology*.10.ed. Philadelphia: WB Saunders Türkçe 1. baskı. 2001:382-91.
21. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;16(3):265-86.
22. Özdemir S. Behçet hastalarının kan ve serumlarındaki eser elementler ile viskozite ve eritrosit deformabilitesi değerlerinin, sağlıklı kişilerin benzer parametrelerine ait değerler ile karşılaştırılması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 1996.
23. Bozukluhan Ö.F., Alüminyum klorürün karaciğer üzerine etkileri, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, Kars, 2009.
24. Önal H. Obezite-ozmotik fragilitite-oksidatif stres ilişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2009.
25. Günaydın N. Uzun Süreli Alüminyum Kaplarda Yapılan Yoğurtlarla Beslenenlerde Plazma Alüminyum Seviyeleri ile Oksidatif Durum Arasındaki İlişkinin Araştırılması. HRÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, Şanlıurfa, 2005.
26. Kowalczyk, E., Kopff, A., Kedziora, J., Blaszczyk, J., Kopff, M., Niedworok, J., Fijalkowski, P., Effect of Long - Term Aluminium Chloride Intoxication on

- Selected Biochemical Parameters and Oxidative –Antioxidative Balance in Experimental Animals. *Polish J. of Environmental Studies* 2004;13 (1): 41–43.
27. Harris W.R., Berthon G., Day J.P. et al. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48, 543-568.
28. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. *1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı* 2009.
29. Alan S. Alüminyum Raporu. *Orta Anadolu İhracatçı Birlikleri Genel Sekreterliği*, 2008.
30. Kimya Teknolojisi Metaller 1. Mesleki ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi, T.C. M.E.B. Ankara 2008.
31. Kasaplar G. Alüminyum Yüzeyindeki Oksit Tabakasının Okzalik Asit Anodizing Yöntemiyle Geliştirilmesi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Adana, 2007.
32. Saraçoğlu E. Alüminyum Alaşımlarının Sürtünme Karşılaştırma Kaynağının İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi- Makina Mühendisliği Bölümü, *Bitirme Projesi*, İzmir, Haziran 2008.
33. Malekshah A. K., Torabizadeh Z., Naghshwar F. Developmental Toxicity of Aluminum from High Doses of AlCl₃ in Mice. *The J. of Applied Research* 2005; 5(4) 575–577.
34. Fernandez-Martin JL, Canteros A, Alles A, Massari P, and Cannata-Andia J. Aluminum exposure in chronic renal failure in iberoamerica at the end of the 1990s: Overview and perspectives. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 96–99.
35. Exley C, Burgess E, Day J. P, Jeffery E H, Melethil S. and Yokel RA: Aluminum toxicokinetics. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48: 569–84.
36. Güven, K., Biyokimyasal ve Moleküler Toksikoloji. Dicle Üniversitesi Basımevi, 200s. Diyarbakır, 1999.
37. Hellström H. O. Bone and aluminum. Uppsala Universitet Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from The Faculty of Medicine, 2007; 271.
38. WHO/IPCS. Environmental Health Criteria 194, Aluminum. World Health Organization, Geneva, 1997; 282.
39. Sandra V. Verstraeten, Lucila Aimó. Aluminum and lead: molecular mechanism of brain toxicity. *Arch Toxicol*, 2008; 82:789–802.

40. Fiejka M, E. and Dougaszek M. Effect of aluminium hydroxide administration on normal mice: Tissue distribution and ultrastructural localization of aluminium in liver. *Pharmacol. Toxicol.* 1996; 78: 123–28.
41. Secretory Function in Rats Chronically Intoxicated with Aluminum, *Toxicological Sciences* 2004; 79, 189–195.
42. Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88(4):159-67.
43. Drueke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 2:13-6.
44. Priest ND. Aluminium. Occurrence and toxicity. *Encyclopedia of Human Nutrition, Health and Aging*. San Diego: Academic Press 1999: 59-66.
45. Tayfur M, Ünlüoğlu İ, Bener Ö. Alüminyum ve Sağlık. *Gıda Dergisi* 2002; 27(4): 305-9.
46. Basu S., Chaudhuri D., Chaudhuri A.N. Influence of calcium on the toxic effects of dietary aluminium. *Journal of Food Science and Technology-Mysore* 1997; 34: 264-266.
47. Saiyed SM, Yokel RA. Aluminium content of some foods and food products in the USA, with aluminium food additives. *Food Addit Contam* 2005; 22(3): 234-44.
48. Pennington J.A.T. Food additives contaminants, 1987; 5: 161-232.
49. Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain. Res. Bull* 2001; 55:187–96.
50. Duggan J.M., Dickeson J.E., Tynan P.F. *Med. J. Aust.* 1992; 156: 604-605.
51. Prior JC, Cameron EC, Knickerbocker WJ, et al. Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. *The Am J Med* 1982;72:33-42.
52. Yokel, R.A., Aluminum chelation principles and recent advances. *Coordination Chemistry Reviews* 2002; 228: 97-113.
53. Fulton B. and Jeffery EH. The temporal relationship between hepatic GSH loss, heme oxygenase induction, and cytochrome P450 loss following intraperitoneal aluminum administration to mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1994; 127; 291–7.
54. Flarend R. Absorption of aluminum from antiperspirants and vaccine adjuvants. In: C. Exley, Editor, *Aluminum and Alzheimer's Disease: The Science That Describes the Link*, Elsevier, Amsterdam 2001: 75–95.

55. Is aluminium a dementing ion? *Lancet* 1992;339:713-714.
56. Flora SJ, Dhawan M, and Tandon SK. Effects of combined exposure to aluminum and ethanol on aluminum body burden and some neuronal, hepatic and haematopoietic, biochemical variables in the rat. *Hum. Exp. Toxicol* 1991; 10: 45–48.
57. Fulton B, and Jeffery E. Heme oxygenase induction: A possible factor in aluminum-associated anemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 1994; 40;9–19.
58. <http://www.kadinlarkulubu.com/mutfak-puf-noktalari/348648-aliminyum-folyonun-zararli-oldugunu-biliyormuydunuz.html>
59. Tunç M.. Biyolojik sıvılarda bazı eser elementlerin tayini ve metod geliştirme. Y.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya AD, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2006.
60. Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited again. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 449-56.
61. Klein GL, Alfrey Ac, Shike M. Aluminum and TPN-related bone disease. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2): 483-4.
62. HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine* 2002; 20 (Suppl): 34-39.
63. Goetz JL, and Sullivan D. Aluminum levels in foods cooked and stored in aluminum pans, trays and foil. *J. Food Prot.* 1985; 48: 772–7.
64. Hamilton EI, Miniski MJ, and Cearly JJ. The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom: An environmental study. *Sci. Total Environ* 1973; 1: 341–74.
65. Golub M. S. and Tarara R. P.: Morphometric studies of myelination in the spinal cord of mice exposed developmentally to aluminum. *Neurotoxicology.* 1999; 20: 953–60.
66. Gopalan C. *Nutrition Research in South-East Asia (The Emerging Agenda of the Future)*, World Health Organization, Geneva 1996; 105–12.
67. Jouhannau, P., Raisbeck, G. M., Yiou, F., Lacour, B., Banide, H., Drüeke, T. B. Gastrointestinal absorption, tissue retention and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using, *Clinical Chemistry* 1997; 43(6), 1023–1028.

68. Ondreicka R., Kortus J., Ginter E. Aluminum, its absorption, distribution and effects on phosphorus metabolism. In *Intestinal Absorption of Metal Ions. Trace Elements and Radionuclides* 1973; 293-305.
69. Martin R.B. Aluminum speciation in biology. *See Ref.* 1992; 5-25.
70. Meyers V.C., Morrison D.B. The influence of the administration of aluminum upon the aluminum content of the tissues. *J. Biol. Chem.* 1998; 78: 24-65.
71. Cochran, M., Goddard, G., Ludwigson, N., Aluminum Absorption by Rat Duodenum: Further Evidence of Energy-Dependent Uptake, *Toxicol. Lett.* 1990; 51: 287-94.
72. Beynon, H., Cassidy, M. J. D., Gastrointestinal Absorption of Aluminum, *Nephron.* 1990; 55: 235-236.
73. Adler, A. J., Berlyne, G. M., Duodenal aluminum absorption in the rat: effect of vitamin D, *Am. J. Physiol.* 1985; 249: G209-13.
74. Taylor, A. G., Moore, P. B., Ferrier, I. N., Tyrer, S. P., Edwardson, A. J., Gastrointestinal absorption of aluminium and citrate in man, *J. of Inorganic Biochemistry* 1998; 69: 165-169.
75. Mohammed, A., Mayyas, I., Elbetieha, A., Shoter, A., Khamas, W., Elnasser, Z., Toxicity evaluation of aluminum chloride on adult female mice, *J. Of Anim. and Vet. Ad.* 2008; 7 (5) : 552-56.
76. Roskams AJ, Connor JR. Aluminum access to the brain: a role for transferrin and its receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 87(22): 9024-7.
77. Golub MS, Han B, Keen CL. Aluminum uptake and effects on transferrin mediated iron uptake in primary cultures of rat neurons, astrocytes and oligodendrocytes. *Neurotoxicology* 1999; 20(6): 961-70.
78. Greger JL, and Sutherland JE. Aluminum exposure and metabolism. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1997; 34: 439-74.
79. Gupta, S. K., Waters, D. H., Gwilt, P., Absorption and Disposition of Aluminum in the Rat. *J. Pharm. Sci.* 1987; 75: 586-89.
80. Yokel, R.A., Wilson, M., Harris, W.R. and Halestrap, A.P. Aluminum citrate uptake by immortalized brain endothelial cells: Implications for its blood-brain barrier transport. *Brain Research* 2002; 930: 101-110.
81. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23:183-87.

82. Akpolat T, Utaş C (Ed.). *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*, 2.baskı, Anadolu Yayıncılık, Kayseri; 2001: 218-38.
83. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry* 4th ed. Harcourt/Academic Press, Canada 2002: 894.
84. Akpolat T, Arık N, Sayal A ve diğerleri. Eritropoietine Bağlı Demir Tüketiminin Serum Alüminyum Düzeyine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1994; 3(2); 56-8.
85. Pastacı N, Bahtiyar N, Karalük S ve diğerleri. Köpeklerde Alüminyum Toksikasyonunun Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkisi. *TUBAV Bilim Dergisi* 2010; 3(3): 271-5.
86. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain Aluminium Distribution in Alzheimer's Disease and Experimental Neurofibrillary Degeneration. *Science* 1973; 180: 511-3.
87. Bharathi, Vasudevaraju P, Govindaraju M, et al. Molecular Toxicity of Aluminium in Relation to Neurodegeneration. *Indian J Med Res* 2008; 128 :545-556.
88. <http://www.trufax.org/general/aluminium.html>.
89. Baylor N, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines-US perspective. *Vaccine* 2002; 20 (Suppl): 18-23.
90. Lukiw WJ, Krishnan B, Wong L, Kruck TP, Bergeron C, and Crapper McLachlan DR. Nuclear compartmentalization of aluminum in Alzheimer's disease (AD). *Neurobiol. Aging* 1992; 13:115–21.
91. Madhav TR, Vatsalaa S, Ramakrishna T, Ramesh J, and Eashawaran KRK. Preservation of native conformation during aluminum-induced aggregation of tau protein. *Neuroreport* 1996; 7: 1072–6.
92. Gannata JB, Junor BJR, Briggs JD, et al. Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1983; 501-503.
93. Şahin G and Duru S. Alüminyum toksisitesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1994; 11 (3): 23-32.
94. Krasovskii GN, Vasukovich LY and Charier OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ. Health Perspect* 1979; 30: 47–51.

95. Koch KR., Pougnet MAB, De. Villiers S, and Montegudo F. Increased urinary excretion of aluminum after drinking tea. *Nature* 1988; 3: 33-122.
96. Kruck TPA and McLachlan DR. Mechanism of aluminum neurotoxicity- Relevance to human disease. In: H. Siegel, Editor, *Metal Ions in Biological Systems*, Dekker, New York 1988: 285–314.
97. Whihelm M, Jaeger DE, Schüll-Cablitz H, et al. Hepatic clearance and retention of aluminium: studies in the isolated perfused rat liver. *Toxicol Lett* 1996; 313(89); 257-263.
98. Conti M, Marond PC, Levillion P, Lemonnici A. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde 1991; 37: 1273-5.
99. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-1294.
100. Winship KA. Toxicity of aluminium. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993; 12(3): 177-211.
101. Driieke TB. Adynamic bone disease, anemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant*.1993; (suppl.1): 12-16.
102. Erel O.; A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005.
103. Huang X.P., O'brien P.J., Templeton D.M. Mitochondrial involvement in genetically determined metal toxicity. I.Iron toxicity. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 163: 68-76.
104. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B. Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıkler Y. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004; Cilt 1. 15.B.660-6.
105. Ateş F. Bazı araç klima filtreleri yardımıyla İstanbul havasındaki eser element kirliliğinin araştırılması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2008.
106. Çavdar A.O. et al. Gelişme geriliği ve puberte gecikmesinde Zn uygulanması. *Geophagia in Turkey Prog Clin Biol Res*.1994; 129: 71 -97.
107. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması. Türk Hematoloji Derneği, *6. İlk Basamak Kursu*, Ankara, 2007.

108. Dixon J. S., Yurdakul S., Surrall K.E., Yazıcı H., Chamberlain M. A. A study of serum biochemistry in Behçet's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1984; 23: 283-287.
109. Ganong W. F. Tıbbi Fizyoloji, Onaltıncı baskı, 1994.
110. Falchuk K.H. Disturbances in trace elements metabolism. Principles of Internal Medicine Mc Graw-Hill, Newyork, 1991; 15: 443-445.
111. Belce A., Uslu E., Koyuncu G. Tıpta Elementler: Esansiyel Eser Elementler. 2004; 48-57.
112. Burtis C.A., Ashwood E.A. Tietz Klinik Kimyada Temel ilkeler. Palme Yayıncılık, 2005; 5: 568-584.
113. www.genetikbilimi.com/genbilim/madenler.htm-22k.
114. Mehta R., Templeton D., O'Brien P. Mitochondrial involvement in genetically determined transition metal toxicity. II. Copper toxicity. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 163: 77-85.
115. Reinhold G.J. Trace elements-A selective survey. *Clin. Chem.* 1975; 21(4): 476-500.
116. Polat E. Tip 2 diabette plazma ve eritrositlerde krom, çinko, bakır ve magnezyum seviyelerinin açlık kan şekeri, insülin ve HbA1c ile karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya AD, *Yüksek Lisans Tezi*, Erzurum, 2010.
117. Turnlund J.R. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 960-964.
118. İzler E. Atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle post-mortem kan örneklerinde kurşun ve bakır düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 1989.
119. Prasad A. S. Trace elements and iron in human metabolism. In John Wiley and Sons. Ltd. Great Britain 1987; 88: 289-303.
120. Kremer J. M. Nutrition and rhematic diseases. In Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. *Textbook of Rheumatology* 1993; Vol 2, 484-489.
121. Esenkaya S. Termde erken membran rüptürü etyolojisinde, maternal çinko ve bakır eksikliğinin rolü. Sağlık bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 1994.

122. Burch R. E., Hahn H. K. J., Sullivan J. F. Never aspects of the role of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin chem* 1975; 21(4), 501-520.
123. Viktorinova A., Toserova E. Altered metabolism of copper, zinc and magnesium is associated with increase levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 1477-1482.
124. Zargar A.H., Shah N.A. Copper, zinc and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 1998;74: 665-668.
125. Mahdi G.S. Chromium in health and disease. *Kuwait Mediacal Journal* 2004; 36(1): 55-58.
126. Köksal O. Gıda ve Beslenme. Erciyes Üniversitesi Matbaası, *Erciyes Üniversitesi Yayınları* No: 130, Kayseri, 2001.
127. www.geocities.com/besinler/temel.htm-42k.
128. Tietz N. *Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company 1986, 965-985.
129. Hardzynski C. Diabetes and trace elements. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1999; 12: 367-374.
130. Halsted J.A., Smith J.C., Irwin M.I. A conspectus of research on zinc requirements of man. *The Journal of Nutrition* 1974; 104(3): 345-378.
131. U.S. Department of Health and Human Services. *Toxicological Profile For Zinc*. Atlanta, Georgia 2005.
132. Paul ve Southgte 1998 I.Ulusal Çinko Kongresi (Prof. Dr. Ayşe Baysal).
133. Shah BG. Bioavalability of Trace Elements in Human Nutrition. Nutrition in Health and Disease and International development. *Symposia from the XII. International Congress of Nutrition*, New York 1991; 199 -208.
134. O'Dell BL. Bioavailability of and interaction among Trace Elements. *Trace Element in Nutrition in Children*, New York, 1995; 41 -119.
135. Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. *Trace Elements in Human Health and Disease*, New York, 1996; Vol 1: 345 -359.
136. Evans GW. Zinc Absorption and Transport. *Trace Elements in Human Health and Diseases*, New York, 1996; vol 1: 183 -187.

137. Maret W., Sandstead H.H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2006; 20: 3–18.
138. Faa G., Nurchi V. M., Ravarino A., Fanni D., Nemolato S., Gerosa C., Eyken P. V., Geboes K. Zinc in gastrointestinal and liver disease. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008; 252: 1257–1269.
139. Saner S., Neyzi O, Ertuğrul T. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul, 1999.
140. Hambidge KM, Walravens PA. Trace elements in nutrition. Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley(ed), Harper and Row, Publishers. Philadelphia 1981; Vol 1; 1-15.
141. Prasad AS. Zinc Deficiency. *Trace Element in Human Disease* 1995; 573 - 586.
142. Reinhold JG. Trace Elements -A selective Survey. *Clin. Chem*. 1995; 21(4): 476 -500.
143. Salgueiro M.T., Zubilliga B.M. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition Research*. 2000; 20(5): 737-755.
144. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 399-411.
145. Pastacı N. Diyet ile alınan çinkonun metallothionein seviyesine etkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AD, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2010.
146. Keith L. Moore. *Clinically Oriented Anatomy, The orbit*. 5th, Baltimore; Williams and Wilkins, 1992; 714-718.
147. Prasad AS, Brewer GJ, Shoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by Zinc Therapy in Adults. *JAMA* 1998; 240 (20): 2166 -2168.
148. Saner G. Neyzi O. , Ertuğrul T. Mineraller, Pediatri I. *Nobel Tıp Kitabevi* İstanbul, 1999; 330 -340.
149. Gaither L.A., Eide D.J. Eukaryotic zinc transporters and their regulation. *BioMetals*. 2001; 14: 251–270.
150. Vašák M. Advances in metallothionein structure and functions. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2005; 19: 13–17.

151. Belgemen T., Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2004; 57(3): 161-166.
152. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends in Immunology*. 2006; 28(1): 1-4.
153. Arcasoy A. Çinko ve Çinko Eksikliği. 2. baskı. *Oğutler ofset matbaacılık*, İstanbul, 2002.
154. Sezer R.G. Febril konvülziyonlu çocuklarda serum çinko düzeyleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2005.
155. Guo C.H., Hsu G. S. W., Lin L. Y., Wang Y. H., Lin C. Y., Yeh M. S. Distribution Patterns of Trace Metals and of Lipid Peroxidation in Plasma and Erythrocytes of Rat Exposed to Aluminum. *Biological Trace Element Research* 2004; 101: 61-71.
156. Guo C. H., Huang C. J., Chiou Y. L., Hsu G. S. W. Alteration of Trace Element Distribution and Testis ACE Activity in Mice with High Peritoneal Aluminum. *Biological Trace Element Research* 2002; 86: 145-157.
157. Suess J., Limentan D., Damashek W., Dolloft J.M. A quantitative method for determination and charting of erythrocyte hypotonic fragility. *Blood* 3 1954; 1290-1303.
158. Seymen H.O. Splenektomize organizmada, eritrositer parametreler, ozmotik frajilite, viskozite ve eritrosit membran proteinlerinin incelenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., *Tıpta uzmanlık Tezi*, İstanbul, 1990.
159. Düzgün D. Diabetik tavşanların kan ve intraoküler sıvılarında ozmotik basınç ile Zn, Cu ve Cr eser element seviyelerinin araştırılması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik A.D., *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2011.
160. Yiğenoğlu A. Eser element tayini ile ban out bitkisinin yetiştiği bölgenin tahmini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, 2007.
161. Ecelbarger C. A., MacNeil G. G., Greger J. L. Tissue Aluminum Accumulation and Toxic Consequences in Rats Chronically Fed Aluminum with and without Citrate. *J. Agric. Food Chemical* 1994; 42(10): 2220-2224.

162. Moshtaghie A. A., Rahimi S., Messripour M. Aluminium Administration on Acetylcholinesterase Activity of Different Regions of Rat Brain. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 1999; 12(4): 105-108.
163. Moshtaghie A. A., Ani M., Taher M. The Relationship Between Aluminium Toxicity and Iron Metabolism in Rats. *J. Sci. I. R. Iran* 1990; 1(5): 335-336.
164. Turgut G., Kaptanoğlu B., Turgut S., Enli Y., Genç O. Effects of Chronic Aluminum Administration on Blood and Liver Iron-Related Parameters in Mice. *Yonsei Medical Journal* 2004; 45(1): 135-139.
165. Nayır A. Alüminyum İntoksikasyonunda Tanı ve Tedavi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ Official Journal of the Turkish Nephrology* 1994; 3: 15-17.
166. Mahieu S., Contini M. C., González M., Millen N. Melatonin Reduces Oxidative Damage Induced by Aluminium in Rat Kidney. *Toxicology Letters* 2009; 190: 9–15.
167. Oğuz E. O., Yuksel H., 2, Enli H., Enli Y., Zorbozan O., Can Z., Turgut G. Alüminyum Sülfat'ın "Ross" Cinsi Term Besi Cıvıci Karaciğerinde Yarattığı Toksik ve İnflamatuar Hasar. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2008, 61(1).
168. Akman Ö., Atasever S., Güçlü E., Gümüş G. Alüminyum ve İnsan. (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm13/13.P1.pdf>)
169. Farina M., Lara F.S., Brandao R., Jacques R., Rocha J.B.T. Effects of Aluminum Sulfate on Erythropoiesis in Rats. *Toxicology Letters* 2002; 132: 131–139.
170. Bulat P., Potkonjak B., Dujic I. Lipid Peroxidation and Antioxidative Enzyme Activity in Erythrocytes of Workers Occupationally Exposed to Aluminium. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008; 59: 81-87.
171. Contini M.D., Mahieu S., Bazzoni G. Bernal C.A., Carnovale C.E. study of hemorheological parameters following partial hepatectomy in rats with chronic aluminum intoxication. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 35: 431-439.

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bahar	Soyadı	Öztürk
Doğ.Yeri	Fatih	Doğ.Tar.	05.07.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	12149941472
Email	bhroztrk@istanbul.edu.tr	Tel	05345453197

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Trakya Üniversitesi	2008
Lise	Bahçelievler (Y.D.A.) Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	65	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70.550	69.582	66.971
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi
SPSS	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

BİLİMSEL KURULUŞLARA ÜYELİKLER

Türk Biyofizik Derneği

BİLİMSEL YAYINLARI

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*)

basılan bildiriler :

1)Pınar SEYMEN, Banu DOKUZEYLÜL, Lora KOENHEMSI, Semra ÖZDEMİR, **Bahar ÖZTÜRK**, M. Erman OR, Remzi GÖNÜL, M. Oktay SEYMEN, Ü. Bora BARUTÇU, The comparison of blood heavy metals, trace element levels and total antioxidant capacity in sheep, XX Jubilee International Congress of the Hungarian Association for Buiatrics, Eger, Hungary, 20-23 EKİM 2010.(Sözlü Bildiri)

2) Banu DOKUZEYLÜL, Lora KOENHEMSI, Pınar SEYMEN, Semra ÖZDEMİR, **Bahar ÖZTÜRK**, M. Erman OR, Remzi GÖNÜL, M. Oktay SEYMEN, Ü. Bora BARUTÇU, The determination of total antioxidant capacity, trace elements and the heavy metals in blood and wool of sheeps, 19. International Congress of Mediterranean Federation of Health and Production of Ruminants, Serbia, Belgrade, 25-28 Mayıs 2011. (Sözlü Bildiri)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1)Pınar SEYMEN, Banu DOKUZEYLÜL, Lora KOENHEMSI, Semra ÖZDEMİR, **Bahar ÖZTÜRK**, M. Erman OR, Remzi GÖNÜL, M. Oktay SEYMEN, Ü. Bora BARUTÇU, Koyunlarda Eser ve Toksik Elementler ile Total Antioksidan Kapasitesi Düzeylerinin Karşılaştırılması, 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Eylül 2010.(Poster)

2)Halil BİLGİLİ, **Bahar ÖZTÜRK**, Semra ÖZDEMİR, Ertan YETKİN, Koroner Arter Ektazisi Olan Hastalarda Plazma Viskozitesi, 23. Ulusal Biyofizik Kongresi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 13-16 Eylül 2011. (Sözlü Bildiri)

Projelerde Yaptığı Görevler :

Proje Konusu:

1) Sıçanlarda Alüminyumun Farklı Doz Ve Sürelerde Uygulanmasının Eritrosit Ozmotik Frajlitesi ve Eser Elementler Üzerine Etkisi

(Yüksek Lisans Tez Projesi-Yürütücü, Proje No: 10031) (devam ediyor)

2) Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanan Alüminyumun Oksidatif Hasar ve Apoptozis Üzerine Etkisi, İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projesi, Proje No: BYP-10225, Projede Araştırmacı, 2010. (devam ediyor)

3) Karaciğer yetmezliği saptanan köpeklerde karaciğer hasarının, biyokimyasal, doppler-ultrasonografik ve histopatolojik olarak belirlenmesi. İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Proje No: BYP-12564, Projede Araştırmacı, 2011. (devam ediyor)

Verilen Seminerler:

Konu: Kan Gazları ve Asit-Baz Denge

Tarih: 14 Mayıs 2009

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Prof. Dr. Şefik DURSUN

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK**

Konu: Elementlerin Otizmdeki Rolü

Tarih: 03 Aralık 2009

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK**

Konu: Grafit Fırınlı Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi

Tarih: 01 Nisan 2010

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK**

Konu: Alüminyum Toksisitesinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Tarih: 13 Aralık 2010

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK****Konu: Patch Klamp ve Uygulamaları**

Tarih: 12 Nisan 2011

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK****Konu: Deney Hayvanları ile Yapılan Çalışmalarda Anestezi, Analjezi ve Ötenazi Prencipleri**

Tarih: 11 Ekim 2011

Düzenleyen: Biyofizik Anabilim Dalı

Yönetici: Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR

Konuşmacı: **Bahar ÖZTÜRK****Katıldığı Kongreler:**

- 1)2. Uluslararası Biyofizik ve Biyoteknoloji Kongresi ile 21. Ulusal Biyofizik Kongresi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 5-9 Ekim 2009, Diyarbakır.
- 2)22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 28 Eylül-1 Ekim 2010, Aydın.
- 3)23. Ulusal Biyofizik Kongresi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 13-16 Eylül 2011, Edirne.

Katıldığı Kurslar:

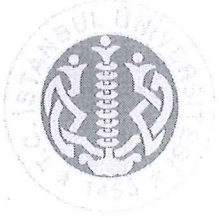
- 1)'İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası' Kursu. 24 Mayıs-04 Haziran 2010, İstanbul.
- 2)Trace Elements in the Environment: Contamination Cleanup to Phytoproducts REFRESHER COURSE, 11-17 Haziran 2010, İstanbul.

Katıldığı Sempozyumlar:

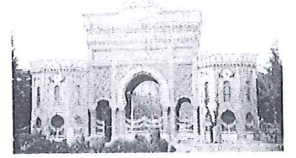
Elektromanyetik Alanlar ve Etkileri Sempozyumu, 7-8 Ekim 2011, İstanbul.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Kitap okumak, yürüyüş yapmak, kültürel gezilere ve sportif aktivitelere katılmak, müzik dinlemek.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU




Sayı: 98

24/06/2010

Sn. Doç. Dr. Semra ÖZDEMİR
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No: 98
Başvuru Tarihi: 14/06/2010

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Araştırma Görevlisi Bahar ÖZTÜRK'e ait "Sıçanlarda Alüminyumun Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanmasının Eritrosit Osmotik Frajlitesi ve Eser Elementler Üzerine Etkisi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı



Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye


Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Prof. Dr. Alper YILMAZ
Üye


Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye


Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye


Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye