



TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TRAKYA UNIVERSITY

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GRADUATE SCHOOL
OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

**Alüminyum'un Fare Karaciğer ve Böbrek
Dokuları Üzerindeki Histopatolojik
Etkilerinin İncelenmesi**

Elvan BAKAR

Yönetici: Doç. Dr. Tülin AKTAÇ

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı - 1998**

Yönetici: Doç. Dr. Tülin AKTAÇ

EDİRNE

**Alüminyum'un Fare Karaciğer ve Böbrek
Dokuları Üzerindeki Histopatolojik
Etkilerinin İncelenmesi**

Elvan BAKAR

Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı - 1998

Yönetici: Doç. Dr. Tülin AKTAÇ

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALÜMİNYUM'UN FARE KARACİĞER VE BÖBREK
DOKULARI ÜZERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ELVAN BAKAR

Yüksek Lisans Tezi
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yönetici: Doç. Dr. Tülin AKTAÇ

EDİRNE – 1998

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALÜMİNYUM'UN FARE KARACİĞER VE BÖBREK
DOKULARI ÜZERİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ELVAN BAKAR

Yüksek Lisans Tezi
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Yönetici: Doç. Dr. Tülin AKTAÇ

Bu tez 13./09/1998 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir.

  
Doç. Dr. Tülin AKTAÇ Doç. Dr. Fisun Kaymak ... Yrd. Doç. Dr. Feriye DANE

EDİRNE -1998

ÖZET

Bu çalışmada, farelerde oral yolla verilen alüminyum klorür'ün (AlCl_3), böbrek ve karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik etkileri incelenmiştir.

Işık mikroskobu düzeyinde yapılan incelemelerde AlCl_3 'ün böbrek ve karaciğer dokularının genel histolojik yapılarını bozduğu gözlenmiştir.

Karaciğer dokusunda; plazma membranlarında ve nukleus zarında parçalanmalar, piknotik nukleuslar, kromatin yapısında bozulmalar, hücrelerde vakuolizasyon ve dokuda fibrosis en yoğun görülen dejeneratif değişiklikler olarak tespit edilmiştir.

Böbrek dokusunda; proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı kanalların apikal yüzeylerinde membran hasarı, lümende sitoplazma parçaları ve bozulmuş nukleuslar, glomerular yapıda bozulmalar ve glomeruluslar etrafında fibrosis, piknotik nukleuslar ve nukleus zarında parçalanmalar, hipertrofik hücreler, kromatin materyalinde düzensizlikler gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: AlCl_3 , Böbrek, Karaciğer, Fare.

SUMMARY

In this study the toxic effects of aluminium chloride (AlCl_3) on liver and kidney tissue in mice were investigated.

The general histological structure of kidney and liver tissue was investigated using light microscopy. Results showed that the general histological structure of both liver and kidney tissue was damaged by aluminium chloride.

In the liver tissue, both the cellular and nuclear membranes were broken and some chromatin loss was observed. Vacuolization, picnotic nuklei and fibrosis was also observed.

In the kidney tissue, damage to the apical surface of the proximal and distal collecting tubular membranes occurred. Cytoplasmic loss, damaged nuclei, fibrosis around the glomerulus, picnotic nuclei, ruptured nuclear membranes and hypertrophic cells containing disorganised chromatin was observed.

Key Words: AlCl_3 , Liver, Kidney, Mice.

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde öneri ve yardımlarını esirgemeyen bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tülin AKTAÇ'a, deneysel çalışmalarım esnasında gerekli imkanların hazırlanmasında ve kullanılmasında gösterilen anlayış ve bilimsel destekten dolayı Biyoloji Bölüm Başkanlığı'na, deney hayvanlarının teminindeki katkıları nedeniyle değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fisun KAYMAK'a, tezimin işleyişi esnasındaki yardımlarından dolayı Araş. Gör. Ayşegül ÇERKEZKAYABEKİR'e ve Biyoloji Bölümünün tüm akademik ve idari personeline, ayrıca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
SUMMARY.....	II
TEŞŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞER.....	3
2.2. BÖBREK.....	7
2.3. ALÜMİNYUM'UN BİYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDE BİLİNERİ ETKİLERİ.....	11
3. MATERYAL VE METOD.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. $AlCl_3$ ÜN KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	17
4.1.1. % 0.1'lik Deney Grubu.....	17
4.1.2. % 1'lik Deney Grubu.....	19
4.1.3. % 5'lik Deney Grubu.....	22
4.2. $AlCl_3$ ÜN BÖBREK DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	25
4.2.1. % 0.1'lik Deney Grubu.....	25
4.2.2. % 1'lik Deney Grubu.....	27
4.2.3. % 5'lik Deney Grubu.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6. KAYNAKLAR.....	37

1.GİRİŞ

Alüminyum yer kabuğunda en çok bulunan elementlerden biri olmasına rağmen, organizma yapısında çok az miktarda bulunmaktadır (Howeler ve Cadavid 1976, Foy ve Fleming 1978, Matsumoto ve ark. 1979).

Modern endüstrinin gelişmesi, kömür ve petrol ürünlerinin yakılması atmosferde, kükürt, azotoksit ve azotdioksit birikimine neden olmuş, toprakta asidik eriyikler oluşmuştur. Bu olaylar neticesinde suda çözünebilir alüminyum bileşiklerinden fazla miktarda alüminyum iyonu serbest kalmıştır (Gong 1988). Toprak asiditesinin artması ve hava kirliliği gibi olaylarda alüminyumun odak teşkil ettiği ve bunun evrensel bir problem haline geldiği uzun zamandan beri bilinmektedir (Ulrich ve ark. 1979). Biyolojik sistemlerde kompleks bir kimyaya sahip olan alüminyum iyonları oldukça toksiktir (MacDonald ve Martin 1988). Toksik etkiye sahip alüminyum iyonlarının canlı sistemler etrafında yarattığı birinci problem sudaki düşük pH'dır (Foy ve ark. 1978, Cranon ve Schofield 1979, Nilsson ve ark. 1983). Doğal su ile beslenen organizmalarda, örneğin bitkiler (Ulrich 1981), balıklar (Driscoll ve ark. 1980, Grahn 1980, Muniz 1983) ve balıklarla beslenen kuşlarda (Nyholm 1981) alüminyumun besin zinciri yoluyla toksik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir.

Sağlıklı içme ve kullanma sularındaki standart alüminyum miktarı 0,2 mg/L olması gerektiği tespit edilmiştir (Liu 1991). Ancak kullanılan içme sularında değişen konsantrasyonlarda alüminyum iyonu bulunabilmektedir (Cameron ve ark. 1988).

Gelişen teknolojiyle birlikte alüminyum kullanımı gittikçe artmakta ve atmosferik alüminyum miktarı hızla yükselmektedir. Günümüzde alüminyum işlenebilirlik özelliği ve aşınmalara karşı olan dayanıklılığından dolayı, yapı

malzemeleri ve pişirme kapları yapımında, boyalarda, sigara filtrelerinde, kozmetik ve eczacılıkta kullanılmaktadır (Elinder ve Sjögren 1986, Bertholf ve ark. 1988).

Günümüzde topraktan, volkanik gazlardan, fosil yakacaklardan ve endüstriyel partiküllerden oldukça fazla alüminyum bileşiği atmosfere yayılmaktadır (Lantzy ve MacKenzie 1979). Toprakta ve yeryüzü sularında biriken alüminyum besin zinciri yoluyla organizmalara ulaşmakta ve biyolojik sistemlerde toksik etkilere yol açmaktadır. Gastrointestinal sistemin alüminyum absorpsiyonuna karşı büyük bariyerleri mevcutsa da, bazı durumlarda bu bariyerler bozulabilir ve alüminyum, sistem tarafından absorbe edilir. Alüminyum absorpsiyonunda en önemli faktör alüminyumun eriyebilir olmasıdır (Froment ve ark. 1989, Lote ve Saunders 1991).

Alüminyumun organizmalar üzerindeki teratojenik (Deboni ve ark. 1974, Miller ve Levine 1974, Bonhaus ve ark. 1978) ve mutajenik (Wojciechowska ve Kocik 1983) etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Ancak, yapılan literatür araştırmalarında, organizmanın detoksifikasyon ile görevli iki önemli organı, karaciğer ve böbrek üzerinde alüminyumun etkilerinin incelendiği histopatolojik çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, farelerde oral yolla verilen farklı alüminyum konsantrasyonlarının karaciğer ve böbrek dokuları üzerindeki etkilerinin ışık mikroskobu düzeyinde incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. KARACİĞER

Embriyonik ön barsağın dış cebinden gelişen karaciğer, yaklaşık olarak total vücut ağırlığının %2'si kadar olup, karın boşluğunun üst kısmında, diyaframın hemen altındadır.

Hem endokrin hemde ekzokrin fonksiyona sahip olan organ, vücutta iki önemli damar arasında yer alır. Bunlardan ilki; mideden ve ince barsaktan emilen besinleri taşıyan portal ven, diğeri; metabolik olarak aktif olan karaciğer hücrelerine (hepatosit) oksijen sağlayan hepatik arterdir. Portal ven ve hepatik arter ile karaciğere giren kan, doku içerisinde sinüzoidlere akarak hepatositlerle yakın ilişki kurar. Daha sonra, dokudan hepatik venlerle toplanarak inferiyör vena kava ile dokuyu terk eder. Duodenum lümenine verilen safra karaciğerin ekzokrin salgısı, glikoz, lipoprotein ve plazma proteinleri ise kan içine bırakılan endokrin ürünlerdir.

Karaciğerin başlıca görevleri arasında safranin sentezi, ve salgılanması, glukoz, glikojen, yağ, protein ve vitaminlerin depolanması, metabolik artıkların detoksifikasyonu, kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesi sayılabilir. Hayati pek çok işlemi yerine getirdiği bilinen karaciğerin en önemli özelliği rejenerasyon yeteneğidir. Normal yetişkin karaciğerde mitoz bölünme nadirdir. Bununla beraber karaciğerdeki hasarlar hepatositlerin mitotik aktiviteleri ile hızla onarılır. Ancak besinsel zehirlenme, alkolün zararlı etkileri ve tekrarlanan infeksiyonlar hücresel onarım düzenini bozabilir. Bu düzensizlikler bağ doku hücrelerinin artmasına neden olur.

Karaciğer glisson kapsülü olarak adlandırılan bir kapsülle kaplıdır. Bu kapsül karaciğer kapısından içeri girerek karaciğer lobüllerini çevreler ve portal alanları oluşturur. Kapsülle birlikte kan damarları içeri girerken safra kanalı dışarı çıkar. Herbir karaciğer hücresini çevreleyen stroma (bağ doku) bir retiküler fibril ağıdır. Bu yapı lobülün periferinde bulunan portal alanlardaki bağ doku ile ilişkilidir. Retiküler ağ yapısı, karaciğer parankimini desteklemekle beraber sinüzoidlerin açık kalmasında sağlamaktadır.

Karaciğer, poligonal şekilli hepatositlerin oluşturduğu çok sayıda hepatik lobülünden meydana gelmiştir (Şekil 2.1.1). Hepatik lobüller karaciğerin anatomik birimleridir. Hepatik lobüllerin merkezinde bir merkezi ven ile köşelerinde periferik olarak konumlanmış portal alanlar bulunur. Bir ya da iki hücre kalınlığındaki hücre kordonları, merkezi venden dışa doğru ışınal yapılar oluştururlar. Hücre kordonları arasında kalan alanlar kan sinüzoidleridir ve bu alanlar hepatik venlerin ve arterlerin kollarıyla beslenirler. Arteriyal ve venöz kan, merkezi vene boşalmak üzere karışık olarak sinüzoidler içinden akar. Böylece lobülde, hepatositler ve sinüzoid içindeki kan arasında metabolit değişimi en yüksek değere ulaşır.

Karaciğer sinüzoidleri, diğer sinüzoidlerden, genişlik ve büyüklükleri, bazal membranlarının bulunmaması ve sinüzoidleri astarlayan hücreler açısından farklılık gösterirler. Karaciğer sinüzoidlerini astarlayan bu hücreler ;

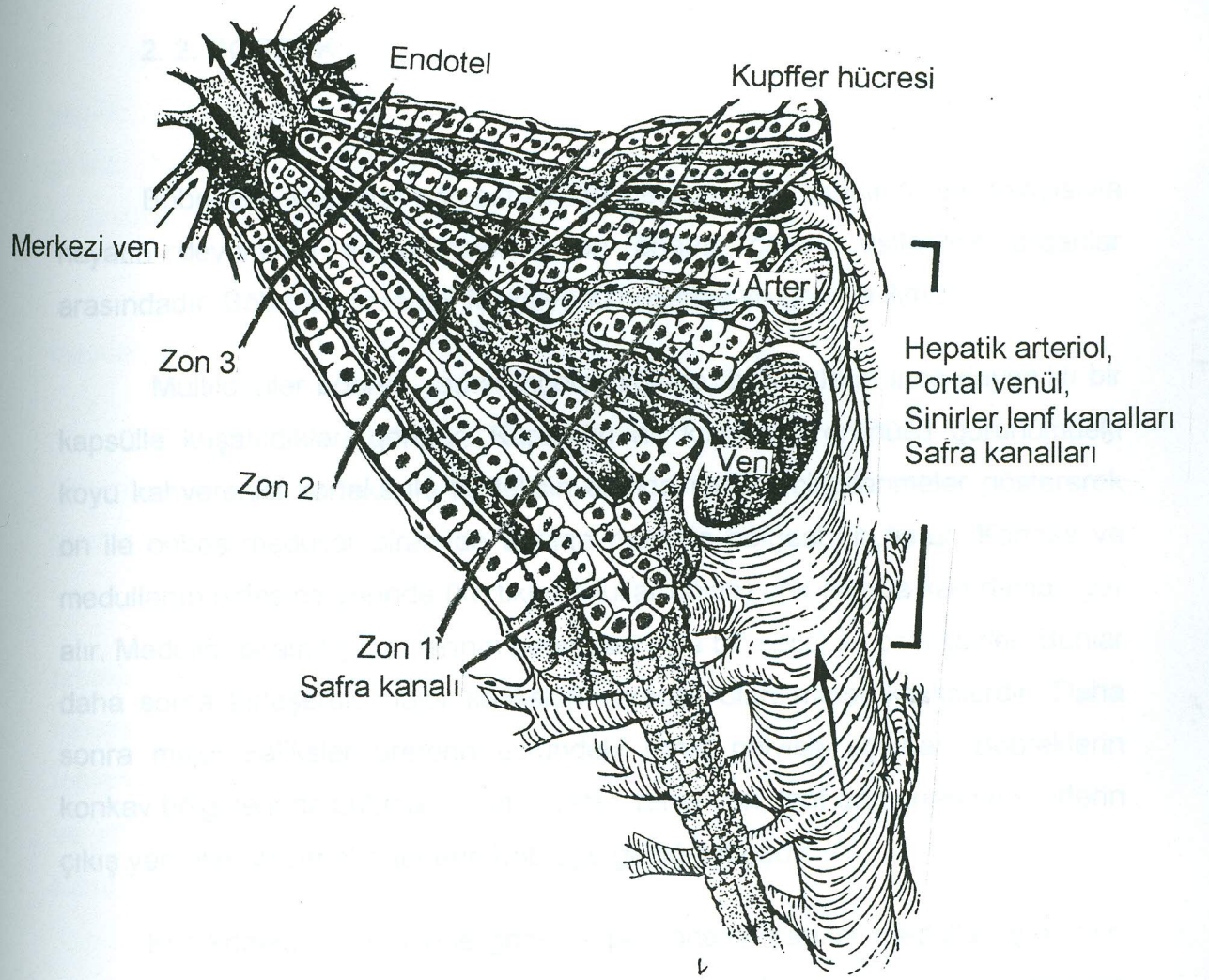
- 1- Oldukça fazla miktarda bulunan, fagositik özelliğe sahip kupffer hücreleri,
- 2- Lümeneye doğru çıkıntı yapan, oval bir nükleusa sahip, fagositoz yapmayan yassı endotel hücreleridir.

Sinüzoidleri astarlayan bu endotel hücreleri karaciğer hücrelerine sıkıca bağlı değildir ve endotel hücreleri ile hepatositler arasında genişliği

değişebilen perisinoidal alan (disse aralığı) yer alır. Bu alan sadece kan plazması içerir ve hepatositler ile kan arasında metabolitlerin değiştiği bölgedir.

Karaciğerin diğer bir fizyolojik birimide hepatik asinuslardır. Bu yapılar karaciğerin en fonksiyonel üniteleridir. Bu üniteler, bitişik iki portal lobülün oluşturduğu baklava biçimindeki alanda bulunan hücrelerden meydana gelirler. Hepatik asinuslar, hepatik venleri, hepatik arterlerin uç kollarını, lobüller arası safra kanalını, lenfatikleri ve sinirleri içerirler. Hepatik asinus içindeki hücreler asinusun damarlı eksenine olan yakınlıklarına göre izafi olarak bölgelere ayrılmışlardır. Birinci bölgede bulunan hücreler besleyici damarlara en yakın olanlardır. Bu hücreler toksik maddelerin zararlı etkilerine karşı uzun ömürlüdürler ve rejenerasyon yetenekleri yüksektir. İkinci bölgede bulunan hücreler daha az ömürlüdürler. Üçüncü bölgede bulunan hücrelerde ise rejenerasyon çok daha yavaştır ve toksik etkiler karşısında nekroz ilk olarak bu bölgede görülür.

Karaciğer parankimasının %60'ını oluşturan hepatositler, karaciğerin oldukça farklı fonksiyonlarını yerine getiren çok yönlü hücrelerdir. Bu hücreler, yapı ve büyüklüklerinde önemli farklılıklar olmamasına rağmen farklı fonksiyonları yerine getirirler. Genelde polihedral yapıda olan hepatositlerin sitoplazmaları, fazla sayıda mitokondri ve düz yüzlü endoplazmik redikulum içermeleri nedeniyle granüllü ve eozinofiliktir. Düz yüzlü endoplazmik redikulum da ilaçların detoksifikasyonları, kolesterol sentezi ve glikojenin glikoza dönüşümü meydana gelir. Granüllü endoplazmik redikulum yassılaştırmış üzüm salkımı şeklindedir ve bazofilik yapı ya da ergastoplazma olarak tanımlanır. Burada kan fibrinojenleri, protrombin ve kan albuminleri sentezlenir. Herbir hücrede yaklaşık olarak elli kadar golgi kompleksi bulunmaktadır. Bir diğer sitoplazmik bileşen karaciğerde fazla miktarda biriktirilen glikojendir. Aynı zamanda karaciğerde, kolesterol, yağ asitleri, trigliseritler ve basit yağlar gibi çeşitli lipitler de depolanmaktadır.



Şekil 2.1.1. Karaciğer'in genel histolojik yapısı

2. 2. BÖBREK

Böbrekler, vücudun homostatik dengesinin korunmasında ve dolayısıyla hayatın devamının sağlanmasında en önemli görevi üstlenmiş organlar arasındadır. Böbreklerin temel fonksiyonu boşaltım ve geri emilimdir.

Multilobüler böbrek yapısı incelendiğinde, böbreklerin ince dayanıklı bir kapsülle kuşatıldıkları görülür. Kapsülün alt kısmında granüllü görünümdeki koyu kahverenkli korteks ile korteksin altında ışınal çizgilenmeler göstererek on ile onbeş medullar piramide ayrılan medulla bölgesi bulunur. Korteks ve medullanın birleşme yerinde (kortikomedullar bölge) çok sayıda kan damarı yer alır. Medullar piramit çıkıntılarının papillaları ince bir epitel ile çevrilidirler. Bunlar daha sonra birleşerek majör kaliksleri verecek olan minör kalikslerdir. Daha sonra majör kaliksler üreterin üstündeki renal pelvise açılırlar. Böbreklerin konkav bölgelerinde bulunan hilum, üreter, renal ven, lenf damarları ve sinirlerin çıkış yeri olan ve renal arterlerin böbreğe girdiği bölgedir.

Kortikomedullar bölgede göze çarpan önemli yapılar medullar ışınlardır. Bu ışınlar yelpaze şeklinde açılarak korteksin içine doğru yayılırlar ve korteksin dış kısmına yaklaştıkça seyrekleşerek kaybolurlar. Bu yapıların çizgili şekilde görülmeleri, onlar arasında bulunan düzenli tübüller ve vasküler yapılardan kaynaklanır. Bu tübüller medullaya uzanan ve daha sonra bir eğri meydana getirerek tekrar kortekse geri dönen proksimal ve distal tübüllerdir. Ayrıca idrar toplayıcı kanallar doğrudan korteksten piramitin papillalarına geçerler.

Böbreğin korteksi incelendiğinde, korteks popülasyonunu oluşturan çok sayıda glomerulus görülür. Glomerulusların en önemli görevi ultrafiltrasyondur. Kan plazmasındaki, su, iyon, artıkları glomeruluslar sayesinde düzenlenir ve idrara geçirilir.

Böbreklerin fonksiyonel ve anatomik üniteleri ürinefroz tübüllerdir. Bu yapılar, nefron ve intra renal kanallar olmak üzere iki kısımdan meydana gelirler. Nefronlar böbreklerin fonksiyonel üniteleridir. Her bir insan böbreğinde, bu ünitelerden yaklaşık olarak bir milyon kadar bulunmaktadır.

Her bir nefron, renal kapsül ve renal tübüller olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir.

Renal kapsül incelenecek olursa, bu yapının, glomerular kapsül (Bowman kapsülü), kapsülün içine giren afferent arteriol, kapiler yumak glomerulus ve efferent arteriolden meydana geldiği görülmektedir.

Bowman kapsülü dışta parietal, içte viseral tabaka olmak üzere çift tabakalı bir membrandan oluşur. Her iki tabakada tek katlı yassı epiteldir. İki tabaka arasında kalan subkapsüler alan, renal tübüle akıtılmadan önce idrarın toplandığı alandır. Kapsül, damar ve idrar kutup olarak iki kutpu içerir. Afferent ve efferent arterioller kapsülün damar kutbunda sonlanarak ayrılırlar. Renal tübül ise kapsülün idrar kutbu ile ilişkilidir.

Bir kapiler ağ örgüsü şeklinde tarif edilen glomeruluslar, afferent ve efferent arteriollerini bağlayan yapılar olarak kabul edilirler. Afferent arteriyolun, glomerulusa girmesiyle birlikte arterial kapilerler oluşur, bu kapilerler daha sonra kıvrılarak anastomozlaşır ve efferent arteriol olarak glomerulusu terk ederler.

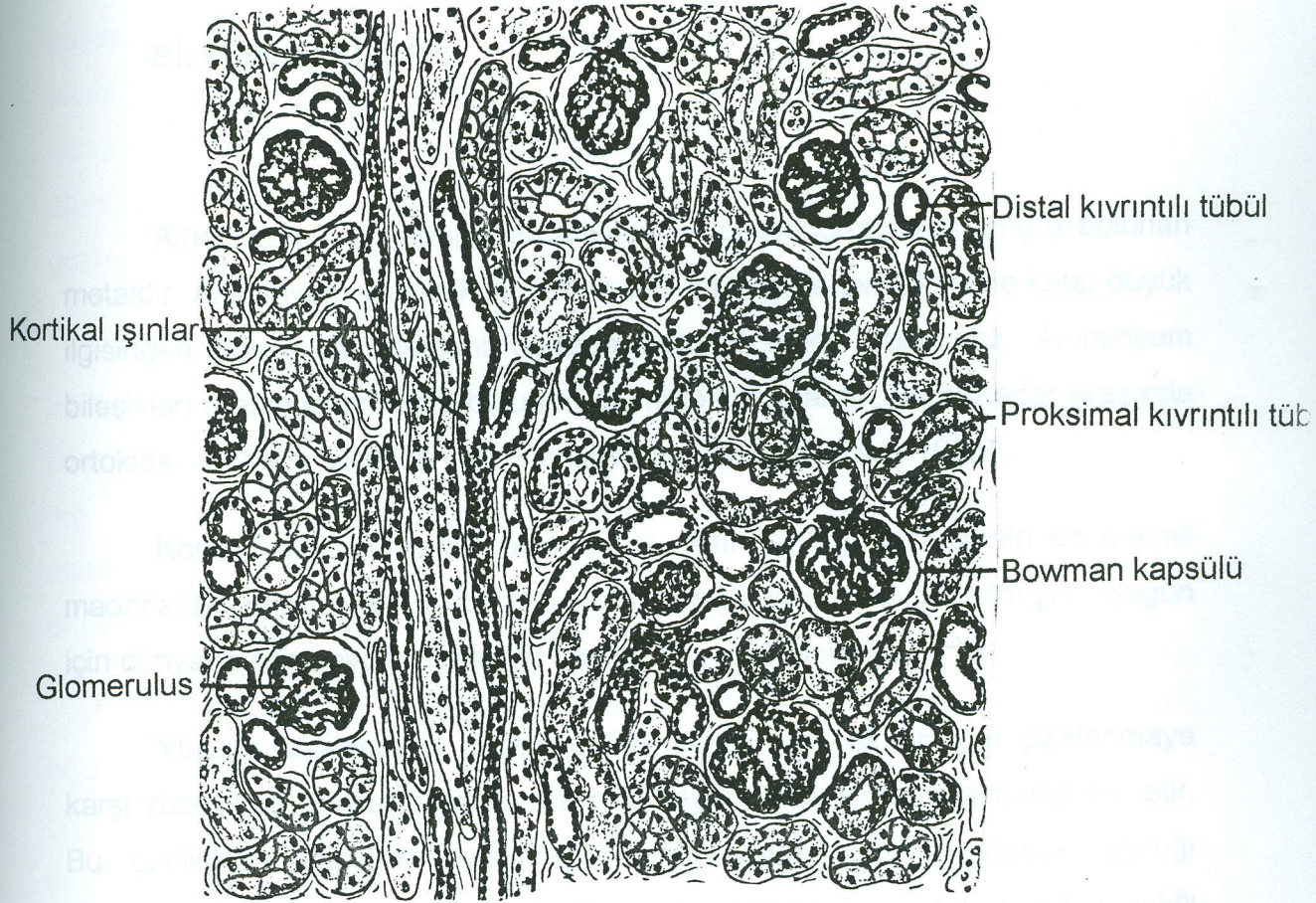
Nefronun diğer yapısal ünitesi olan renal tübüller, geri emilim ve sekresyonun gerçekleştiği yapılardır. Renal tübül, devamlı bir yapı olmasına rağmen bulunduğu çeşitli bölgelere göre değişik histolojik özellikler ile karakterize edilir. Tübülün glomerulusun idrar kutbundan kıvrımlar yaparak ayrılan ilk kısmı proksimal kıvrıntılı tübül adını alır. Tübülün devamı düzdür ve korteksten medullaya uzanır. Burada henlenin "U" şeklinde kıvrılan ince kolunu yapmadan önce henlenin ince inisi kolunu oluşturur, sonra kıvrılır ve henlenin

kalın çıkıcı kolunu verir. Tübül glomerulus yakınlarında yeniden kıvrımlar oluşturarak distal kıvrıntılı tübülü meydana getirir (Şekil 2. 2.1). Proksimal tübül lümenini astarlayan epitel, mikroviluslarla kaplı tek katlı kübik epiteldir. Henlenin ince kolu lümene doğru çıkıntılar yapan oval nukleuslar içeren tek katlı yassı epitel ile astarlanmıştır. Distal tübülün lümenini astarlayan epitel hücreleri de tek katlı kübik hücrelerdir.

Bowman kapsülünü çevreleyen perietal epitelyumun genişlemesiyle oluşan renal kapsülün idrar kutbundan doğan proksimal kıvrıntılı tübülün fonksiyonu, glomerular filtrattan suyun ve sodyum iyonlarının %75-80'nini geri emmektir. Aynı zamanda tübül, glikoz, aminoasit, C vitamini ve klor iyonlarının da absorbe eder.

Proksimal tübülün devamı olan henle ince kolunun fonksiyonu glomerular filtratın ozmoz yoluyla yoğunlaşmasını sağlamaktır. Kalın çıkıcı kol, makula densa ve distal tübülün kıvrıntılı bölümü, korteks içinde uzanan diğer yapılardır. Bu yapıların fonksiyonları, sodyum iyonlarının ve suyun %9'unun tübüler sıvıdan geri emiliminin sağlanmasıyla beraber, hidrojen ve potasyum iyonlarının sekresyonudur. Distal kıvrıntılı tübül, vücudun elektrolit dengesinin bir adrenal korteks hormonu olan aldesteron tarafından kontrol edildiği bölgelerden biridir.

Distal tübülün medulladaki uzantıları olan toplayıcı kanallar, medulla içine doğru ilerledikçe daha geniş tübüleri (Bellini kanalı) oluştururlar ve bunlar minör kalikse boşalırlar. Toplayıcı kanallar idrarın nefrondan pelvise iletilmesini sağlarlar.



Şekil 2.2.1. Böbrek korteksinin genel histolojik yapısı

2. 3 ALÜMİNYUM VE BİYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ BİLİNER ETKİLERİ

Alüminyum, yer kabuğunda silisyum ve oksijenden sonra en çok bulunan metaldir. Alüminyum volkanik kayaların %8' ini teşkil eder. Oksijene karşı büyük ilgisinden dolayı bu element doğada serbest halde bulunmaz. Alüminyum bileşikleri arasında en fazla bulunan alümino-silikatlardır. Bu silikatlar arasında ortoklas , ve mika bileşikleri en önemlileridir. (Suess ve ark. 1985).

Korund adı verilen saf alüminyum oksit (Al_2O_3), endüstrinin en önemli maddesidir. Alüminyum kullanımı geçtiğimiz yıllarda oldukça artmıştır. Bugün için dünyada alüminyum metalinin üretimi 15 milyon tondur.

Yüksek oksidasyon potansiyeline sahip olan alüminyum paslanmaya karşı yüzeyinde oluşturduğu, korrozyona dayanıklı bir oksit tabakasına sahiptir. Bu özelliğinin yanında bozulmaya karşı dayanıklılığı ve düşük ağırlığı düşünüldüğünde alüminyumun neden yapı malzemesi olarak tercih edildiği anlaşılmaktadır. Korrozyona karşı dayanıklılığı, hafifliği ve yüksek termal iletkenliği sayesinde iyi bir mutfak eşyası malzemesi olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda, alüminyum telleri genelde elektrik santralleri iletim hatlarında kullanılmaktadır. Günümüzde alüminyumun tercih edildiği kullanım alanları oldukça fazladır. Bunlar arasında, kimyasal patlayıcılar, mermiler, boyalar, ısıya dayanıklı materyaller, dental amalgamlar, protezler, sigara filtreleri, paketleme levhaları sayılabilir. Daha da önemlisi bugün için alüminyum, bazı besinlerde katkı maddesi, eczacılıkta antiasidik ilaçların yapımında ve kozmetik sanayinde kullanılmaktadır (Bertholf ve arkadaşları, 1988). Görüldüğü üzere alüminyumun günlük kullanımı günümüzde hızla artmakta, bunun sonucu olarakda, atmosferik alüminyum konsantrasyonu yükselmektedir. Bowen tarafından 1979 yılında

yapılan bir çalışmada Kuzey Amerika'da alüminyumun atmosferik konsantrasyonun 600 ng/m^3 ile 1500 ng/m^3 arasında, yumuşak ve sert sulardaki alüminyum miktarının ise 300 mg/m^3 ile 2 mg/m^3 civarında olduğu tespit edilmiştir. Sansoni ve Iyenger (1980) tarafından bir şehre ait topraktaki çevresel alüminyum ölçülmüş ve alüminyum miktarının 3000 ppm'e yükselmekte olduğu gözlenmiştir.

Göl sularının asit yağmurlarıyla asitlenmesi sonucunda göllerde biriken alüminyum, tatlı su balıklarının ölüm nedenlerinin en başında gelmektedir (Hutchinson 1983). Günlük olarak canlılarca alınan alüminyum miktarının 7-50 mg arasında olduğu Koivistainen (1980) tarafından ortaya konmuş, oysa alınması gereken maksimum miktarın günlük olarak 3 mg'ı geçmemesi gerektiği önerilmiştir (McLachlan ve ark. 1991).

Atmosferde ve yeryüzü sularındaki miktarı hızla artan alüminyumun biyolojik sistemlerde toksik etkilere yol açtığı bilinmektedir. Alüminyumun bitkisel organizmalar üzerindeki toksik etkisi, ilk olarak enine ve boyuna büyümesi alüminyum tarafından engellenen bodur kök sistemlerinde görülmüştür (Rorison, 1960 a, b).

Ispanakta alüminyum birikimi, kloroplast membranın bozulmasına ve CO_2 fiksasyonunda azalmalara yol açmıştır (Hampp ve Schnabl, 1975).

Özellikle soğan kök ucu meristem hücrelerinde, alüminyum muamelesi sonucunda, alüminyum etkisiyle köklerin büküldüğü, uç kısımlarının gevşemeye başladığı ve bir süre sonra düşerek köklerin azaldığı makroskobik olarak gözlenmiştir (Fiskesjö 1983). Aynı bitkide kromatin materyalinin nukleustan sitoplazmaya süzüldüğü, şeffaf kabarcıkların oluştuğu ve daha sonra kromatin materyalinin çubuk şeklinde uzadığı ve sonuçta bu yapının ikiye bölünerek

hücrenin karşı kutuplarına yöneldiği mikroskopik olarak Fiskesjö (1990) tarafından gözlenmiş ve bu yapı alüminyum yapısı olarak tanımlanmıştır.

Mısır bitkisiyle yapılan çalışmalarda alüminyum muamelesinden sonra sitoplazmik organellerde değişimlerin meydana geldiği belirtilmiştir (Bennet ve ark.1985a, Jorns ve Hecht-Buchhoh 1985, Berggren ve Fiskesjö 1987, Fiskesjö 1983, 1988, 1989, 1990).

Alüminyumun bitkilerde kalsiyum, magnezyum, fosfor ve diğer önemli minerallerin alımını engellediği, bu minerallerin kullanımını ve dağılımını kısıtladığı görülmüştür (Foy ve ark. 1967, Clarkson ve Senderson 1971, Alam ve Adams 1980, Asp ve ark.1988). Minerallerle beraber alüminyum iyonlarının kalmodulini de etkilediği, bunun sonucunda da kalmodulinin Ca^{+2} afinitesinin azaldığı ve giderek kaybolduğu kaydedilmiştir (Siegel ve Hang 1983, Caldwell ve Haug 1981, Dieter ve Marme 1980,1981, Haug ve Caldwell 1985, Liu ve ark. 1993).

Alüminyumun bitkiler üzerinde meydana getirdiği diğer toksik etkiler ise, hücre bölünmesinin engellenmesi (Levan 1945, Clarkson 1965, Sampson ve ark. 1965), DNA (Morimura ve Matsumato 1978) ve RNA aktivitelerinin (Matsumato ve Morimura 1980), hücre membran sınırının oluşumunun engellenmesi, mitotik düzensizlikler, C-mitoz, kromozom köprüleri ve kromozomların yapışık olması (Liu ve ark. 1993, Kaymak 1996), kromozom kırıklarının oluşması (Wojciechowska ve Kocik 1983, Kaymak 1996) ve sitoplazmada vakuollerin meydana gelmesi (Bennet ve ark.1985b) nukleolar materyalin sitoplazmaya geçmesi (Kaymak 1996) şeklinde sıralanabilir.

Bitkisel dokularda değişik toksik etkilere neden olan alüminyum iyonlarının hayvansal organizmaların değişik dokularını target olarak seçtiği ve bu dokularda toksik etkilere yol açtığı ileri sürülmektedir. Hayvansal

organizmalarda alüminyum iyonlarının etkilerinin araştırıldığı çalışmalar daha çok sinir dokuyu kapsamaktadır.

Alüminyumun hayvanlar üzerindeki olumsuz etkileri arasında, motor aktiviteyi azaltması, uyuşukluğa yol açması, deri altında çevresel kanamalar oluşturması, kilo kaybı ve tüylerde dikleşmeler fiziksel olarak gözlenmiştir (Llobet ve ark. 1987).

Yokel ve McNamara (1989) tarafından yapılan bir çalışmada, alüminyumun dokulardaki yarılanma süreleri tespit edilmiştir. Buna göre alüminyumun yarılanma ömrü, dalakta 113 gün, karaciğerde 74 gün, akciğerde 44 gün, kan serumunda 42 gün, böbrek korteksinde 4,2 gün, böbrek medullasında 2,3 gün olarak belirlenmiştir.

Alüminyumun karaciğer ve diğer dokularda birikmesi, beyin gibi duyarlı target organların sürekli alüminyuma maruz kalmasına neden olur.

İnsanlarda yaşla birlikte, beyindeki alüminyum konsantrasyonunun artması ile Alzheimer ve Parkinson hastalığı arasında bir ilişkinin bulunduğu çeşitli araştırmalarda ileri sürülmektedir (Perl ve Brody 1980, Perl ve ark. 1982, Markesbery ve ark. 1984, Lukiw ve ark. 1991).

Alzheimer hastalığının görülme sıklığı, içme sularında alüminyum konsantrasyonun yüksek olduğu bölgelerde, düşük olduğu bölgelere oranla daha yüksektir (Martyn ve ark. 1989).

Alüminyumun hem biyosentezi üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği (Chmielnicha ve ark. 1994) ve immünolojik zayıflığa yol açabileceği (Tzanno ve ark. 1995) gösterilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)'dan temin edilen BULB/C albino genç ergin erkek fareler kullanıldı. Deney için herbiri üçer hayvan içeren dört grup halinde (3 deney 1 kontrol) hazırlandı. Deney gruplarına $AlCl_3$ (MERCK), %0.1, %1 ve %5'lik konsantrasyonlarda içme suyu olarak verildi. Kontrol grubuna ise çeşme suyu verildi. On günlük deney süresi sonunda hayvanlar, vücut ağırlıkları ölçülerek servikal dislokasyon (boyunları kırılarak) ile öldürölüp böbrek ve karaciğer dokuları çıkarıldı.

Dokulardan ışık mikroskobu incelemesi için alınan parçalar 24 saat süreyle %10 formolde fikse edildi. Dokular fiksatiften arındırıldıktan sonra, alkol serilerinden (%50,70,80,90,100) geçirilerek ksilolde şeffaflaştırıldı. Bir gece boyunca $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ saf parafinde bekletilen dokular $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ parafine gömölü. 6-7 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eozin ile boyandı. Hazırlanan preparatların OLYMPUS marka fotomikroskopta fotoğrafları çekilerek bulguları değeriendirildi.

4. BULGULAR

10 günlük deney süresi sonunda, hayvanların vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablodan da izlenebildiği gibi, sadece %5'lik alüminyum klorür ile beslenen hayvanların ağırlıklarında bir azalma gözlenmiştir. Ancak, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Işık mikroskobu düzeyinde yapılan incelemelerde alüminyumun böbrek ve karaciğer dokularının genel histolojik yapılarında kontrollere göre histopatolojik bozukluklar meydana getirdiği ve bu etkinin alüminyum konsantrasyonuna bağlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 1. $AlCl_3$ 'ün vücut ağırlığı üzerindeki etkisi (Tüm değerler 3'er ölçüm ortalamasıdır). ($p > 0.1^*$)

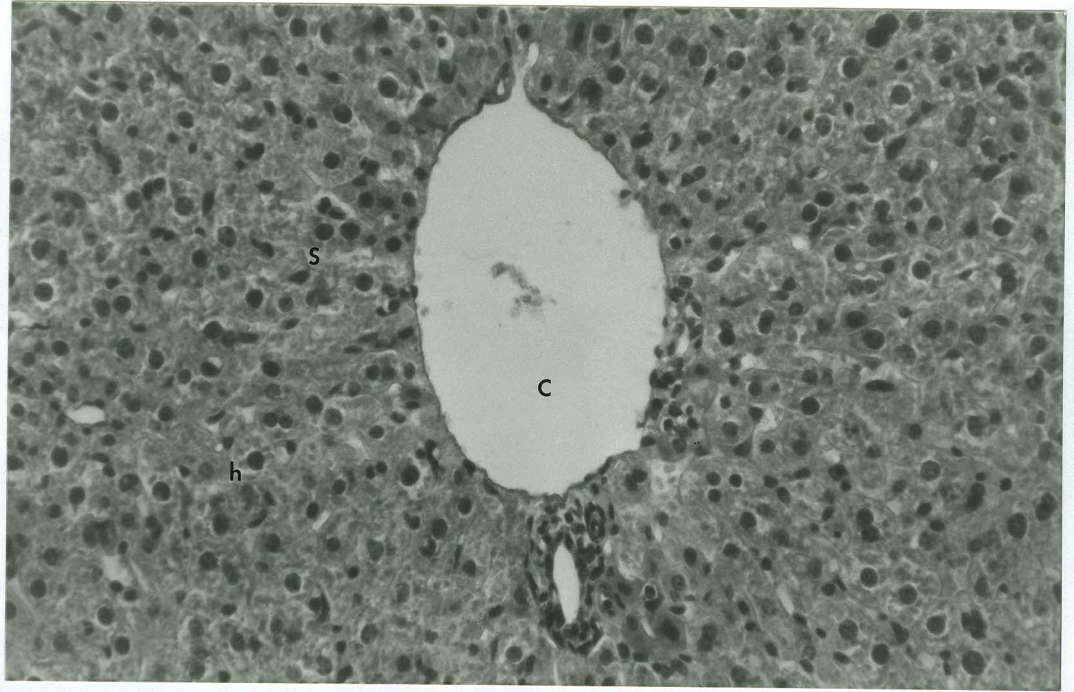
$AlCl_3$ dozları	Vücut ağırlığı (gr)	
	1. gün	11. gün
Kontrol	15.88 ± 2.63	18.56 ± 1.69
% 0.1 $AlCl_3$	15.15 ± 0.69	17.51 ± 1.53
%1 $AlCl_3$	15.77 ± 0.37	16.71 ± 1.88
%5 $AlCl_3$	17.95 ± 4.98	15.60 ± 0.26

(* İstatistiksel analiz student's t testi ile yapılmıştır.)

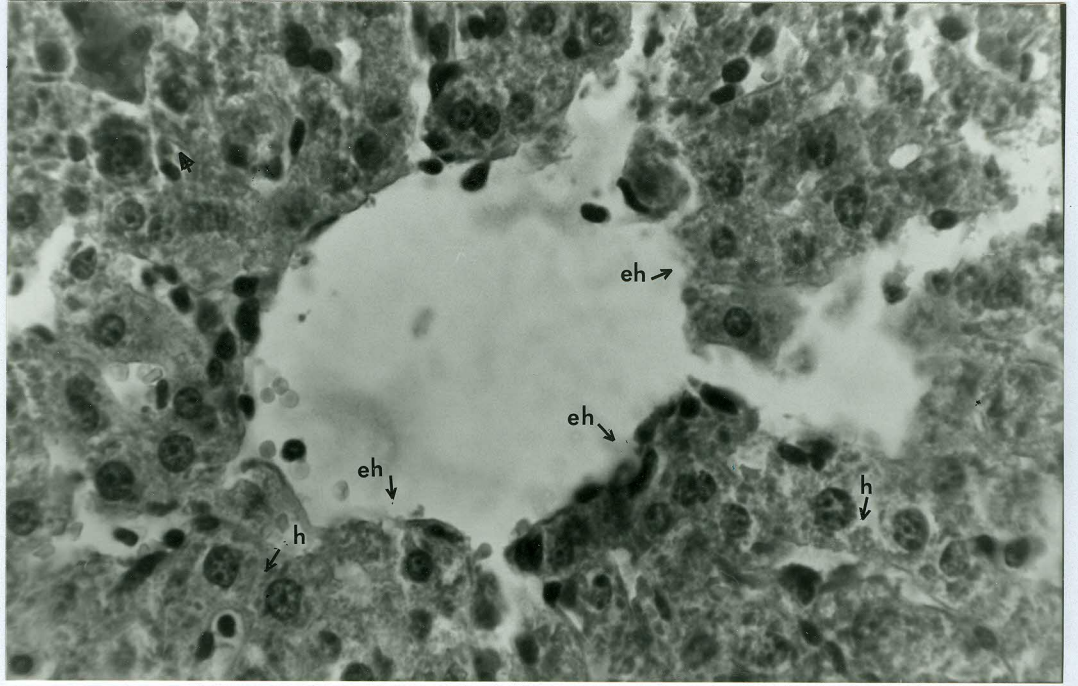
4. 1. $AlCl_3$ 'ÜN KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

4. 1. 1. % 0.1' lik Deney Grubu

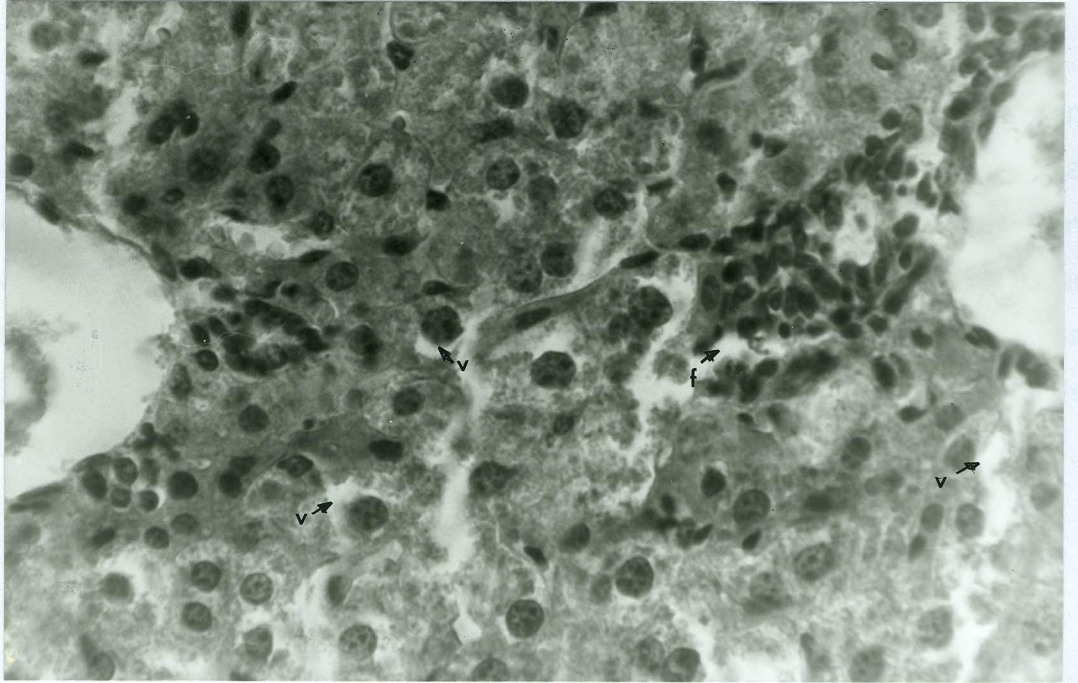
% 0.1'lik deney grubuna ait hayvanların karaciğerlerinde kontrol grubuna göre (Şekil 4.1) meydana gelen değişiklikler arasında; merkezi ven lümenini astarlayan endotel membranlarında hasar, hücre kordonlarında bozulma, hepatosit membranlarında parçalanmalar sayılabilir (Şekil 4.2). Ayrıca, merkezi venler etrafında fibrosis (bağ doku artışı) ve sitoplazmada vakualizasyon (Şekil 4.3), piknotik nukleuslar, nukleus zarında tahribat ve kromatin materyalinin dağılımında düzensizlikler gözlenmiştir (Şekil 4.4).



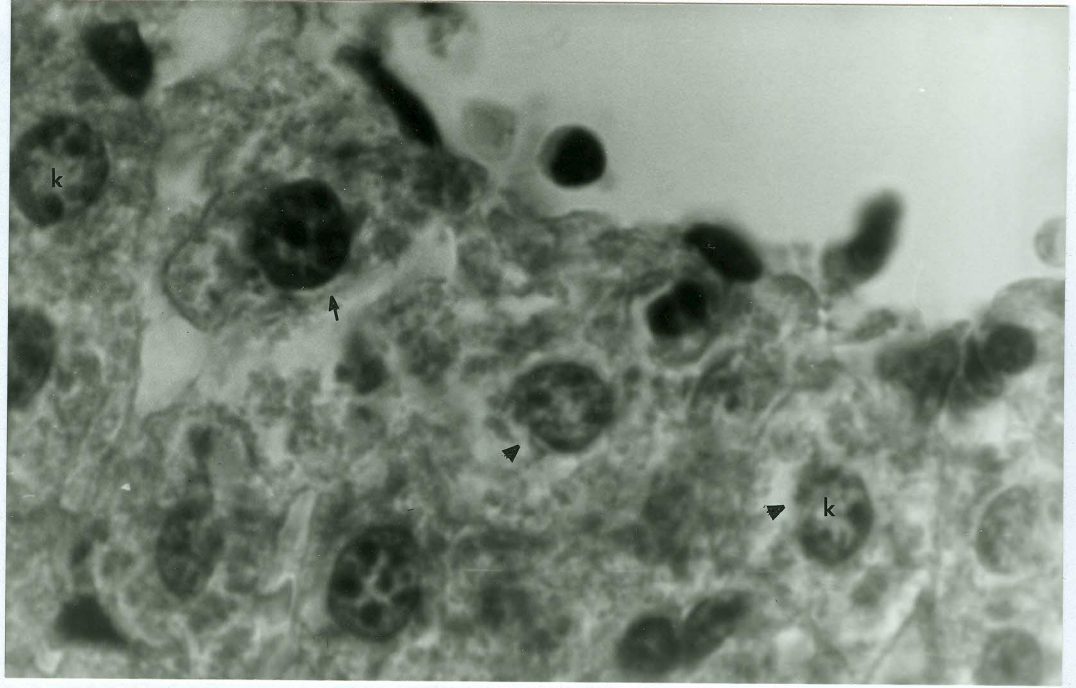
Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, c: merkezi ven, h: hepatositler, s: sinüzoid, (200x)



Şekil 4. 2. % 0.1'lik deney grubuna ait karaciğer dokusu. eh: endotel hasarı , hücre kordonlarında bozulma (ok başı), h: hepatosit membran hasarı, (400x).



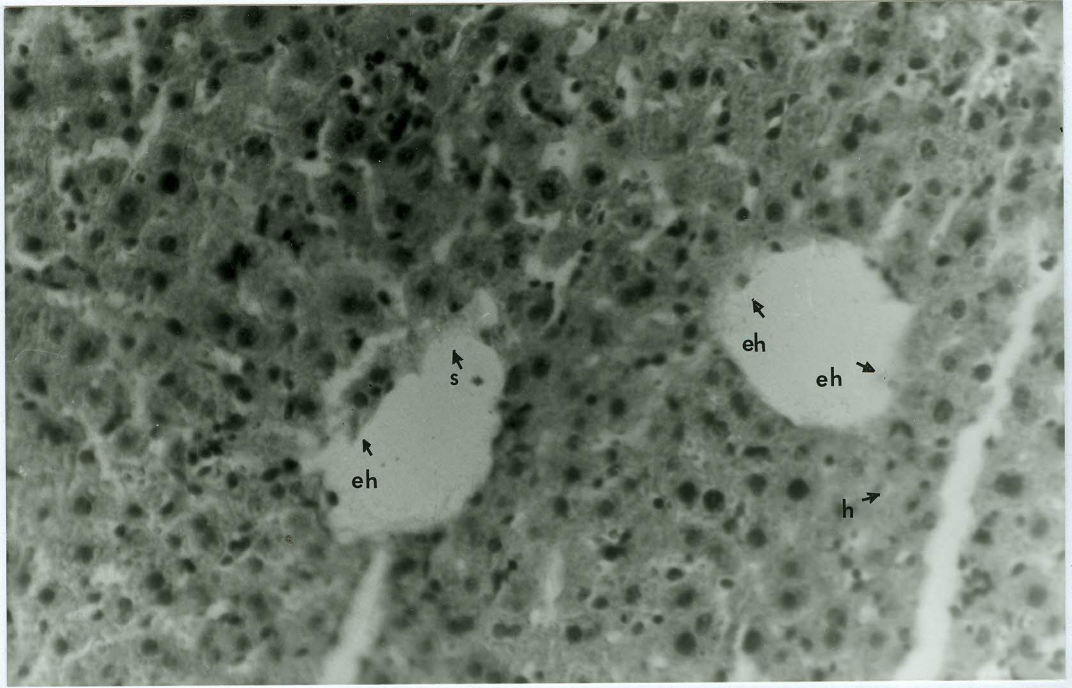
Şekil 4. 3. f: fibrosis, v : vakuolizasyonlar, (400x).



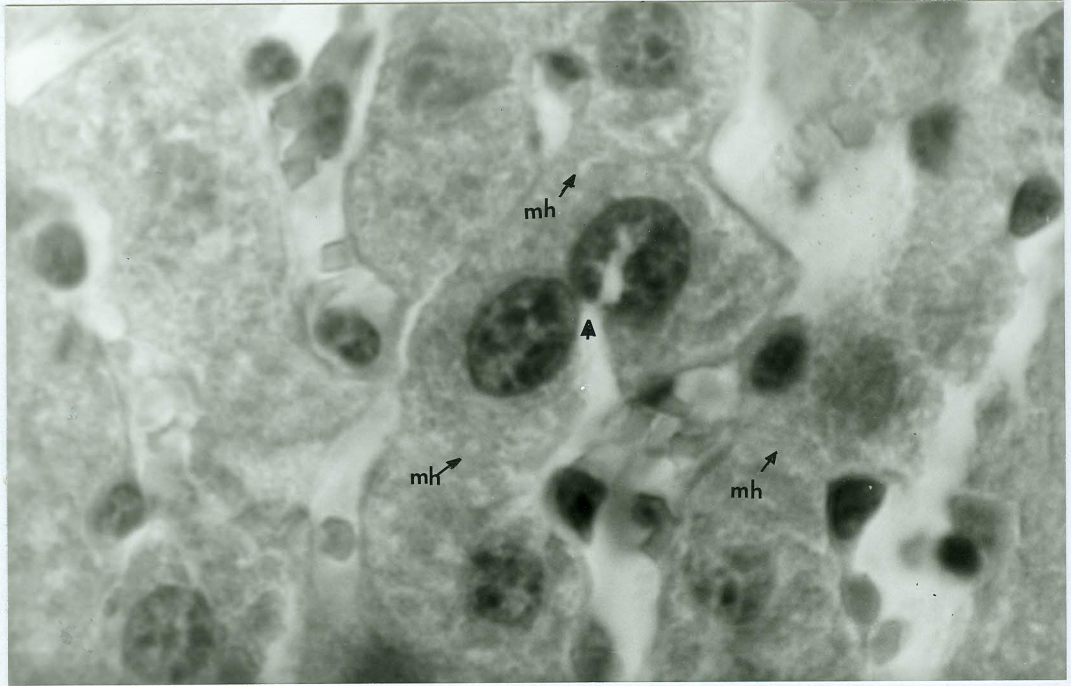
Şekil 4.4. piknotik nukleuslar (ok), nukleus zarında tahribat (ok başları), k: kromatin materyalinde düzensizlikler, (1000x).

4. 1. 2. % 1'lik Deney grubu

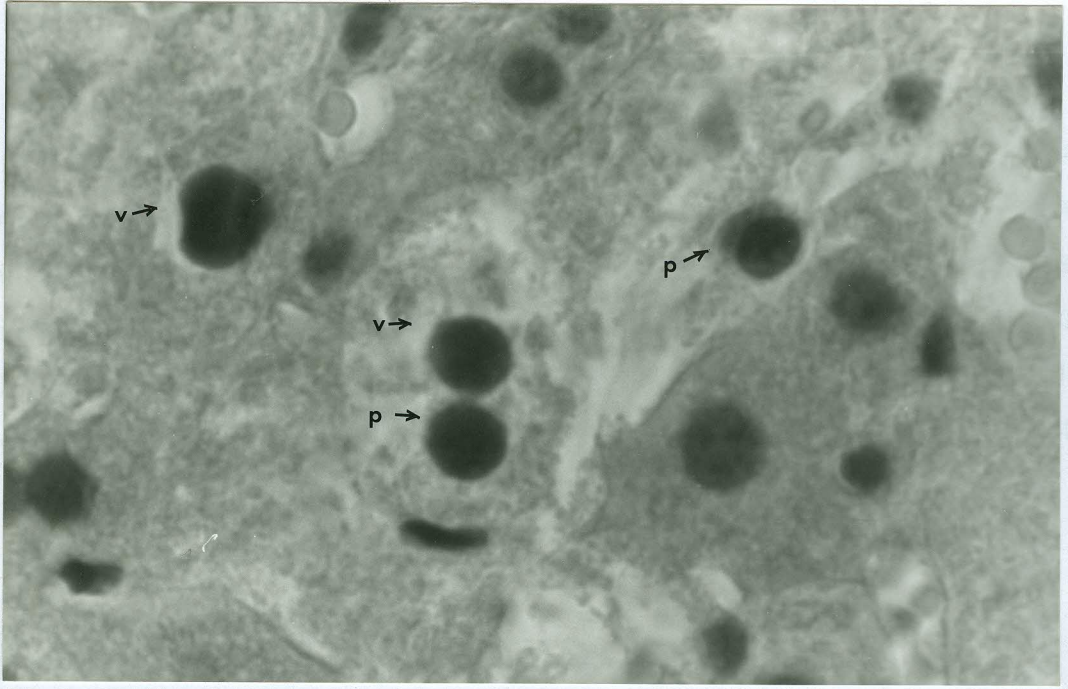
Bu gruptaki hayvanların karaciğerlerinde de, endotel hasarı, lümen içinde bozulmuş hücrelere ait sitoplazma kalıntıları ve hücre kordonlarında bozulmalar görülmektedir (Şekil 4.5). Ayrıca, hepatositlerin nukleus zarlarında parçalanmalar ve hücre membran hasarına bağlı olarak komşu hücrelerde kaynaşmalar (Şekil 4. 6), sitoplazmada vakuolizasyonlar, piknotik nükleuslar (Şekil 4.7), kromatin materyalinin dağılımında düzensizlikler gözlenmiştir (Şekil 4. 8).



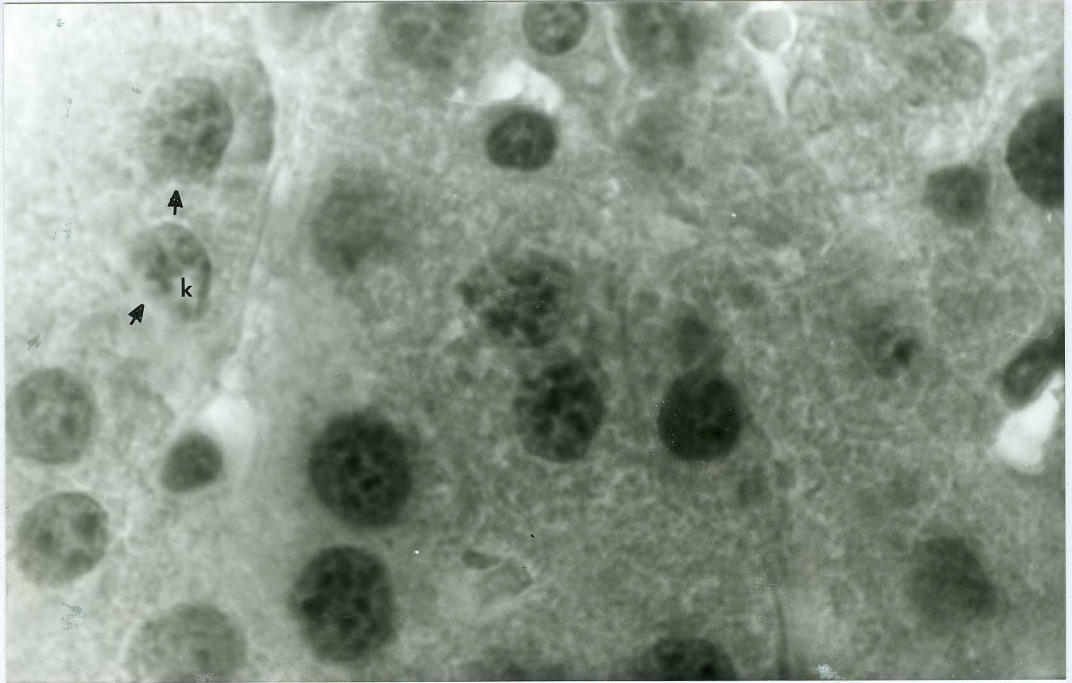
Şekil 4. 5. eh: endotel hasarı, s: lümene atılmış sitoplazma kalıntıları, h: hücre kordonlarında bozulmalar, (200x).



Şekil 4.6. nukleus zarında parçalanma (ok başı) , mh: membran hasarları ve hepatositlerde kaynaşma, (1000x).



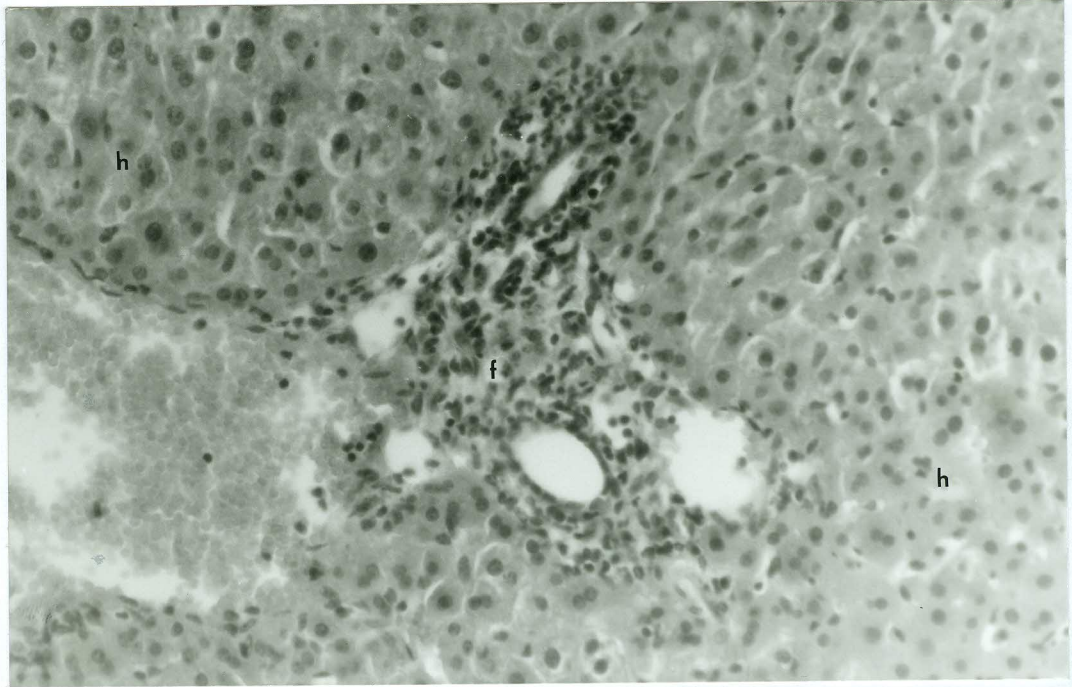
Şekil 4.7. p: piknotik nukleuslar, v: vakuolizasyon, (1000x).



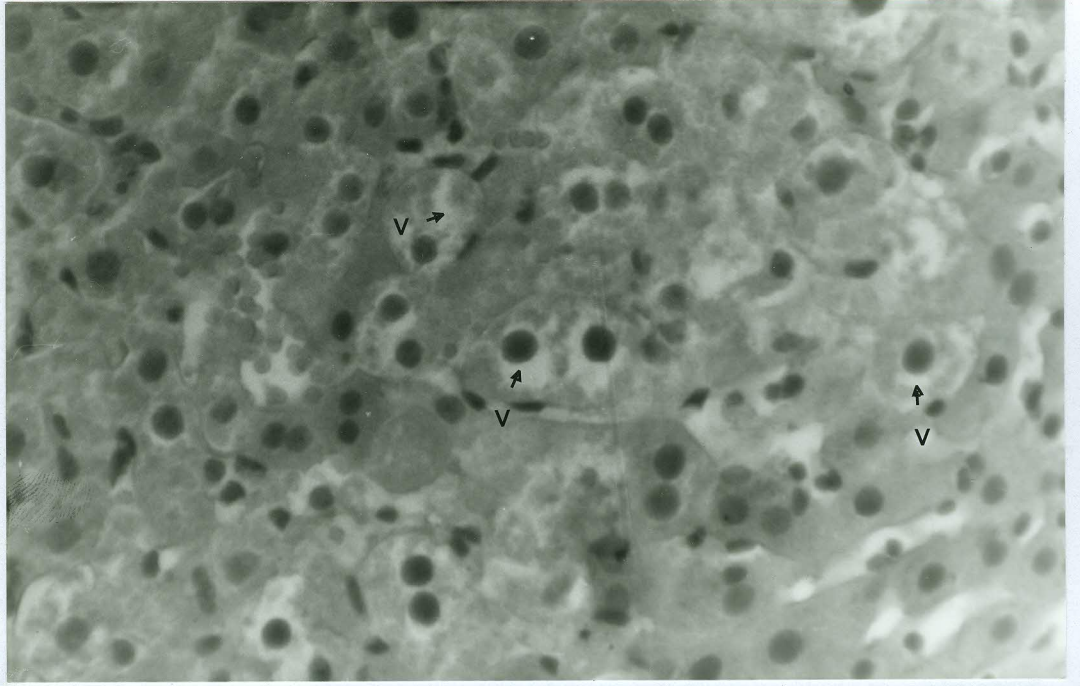
Şekil 4. 8. k: kromatin materyalinde düzensizlikler, nukleus zarında parçalanma (ok başı), (1000x).

4. 1. 3. % 5'lik Deney Grubu

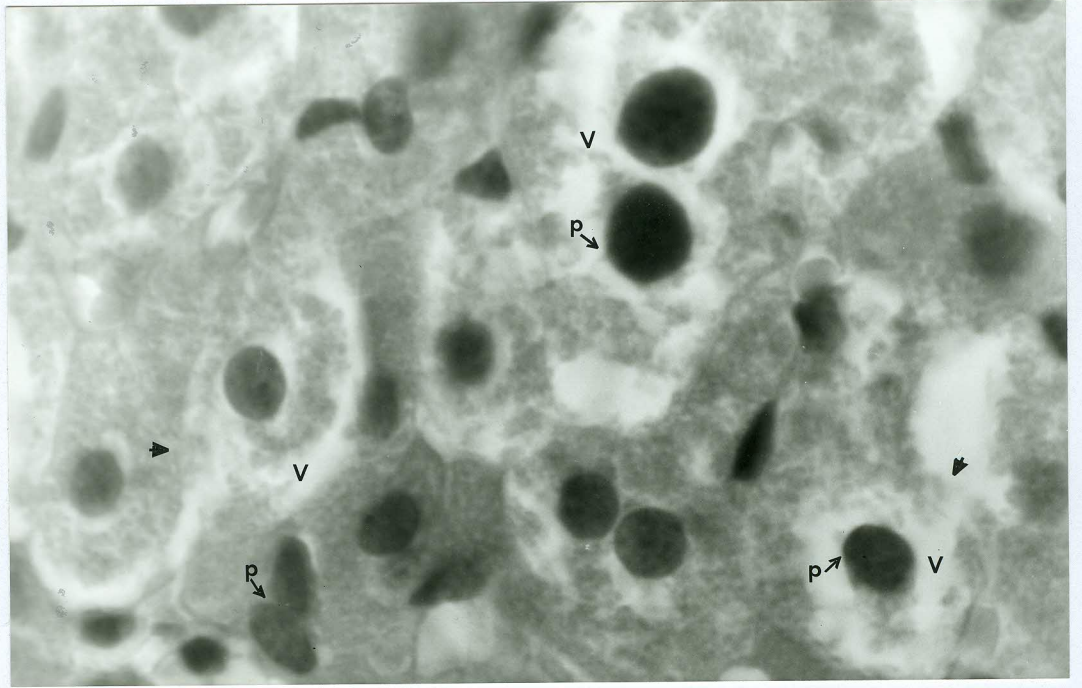
Diğer iki gruba nazaran, % 5'lik $AlCl_3$ alan deney grubunda, daha fazla dejenerasyon görülmüştür. Hücre kordonlarında bozulmaların, hepatositlerde birleşmelerin artışı, aynı zamanda fibrosiste yoğunlaşmanın görülmesi dikkat çekicidir (Şekil 4.9). Yine bu grupta sitoplazmada büyük vakualizasyonlar (Şekil 4.10), bunlara ilave olarak piknotik nukleuslar, membran hasarları (Şekil 4.11) ve kromatin mataryalinin dağılımında düzensizlikler tespit edilmiştir (Şekil 4.12).



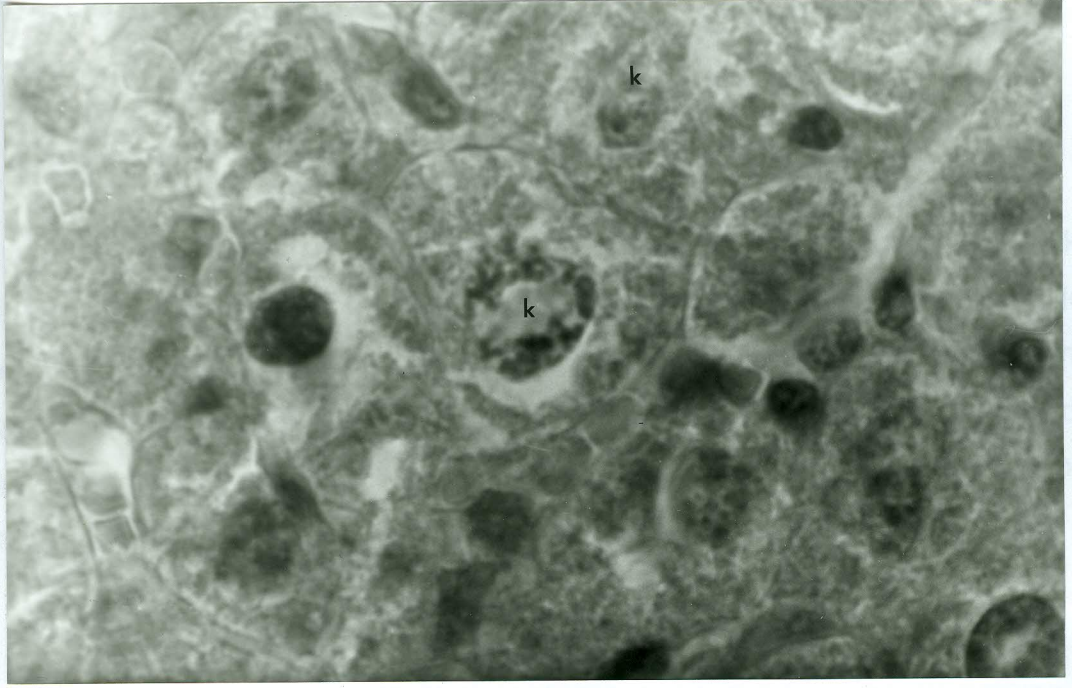
Şekil 4. 9. f: fibrosis, h: hepatositlerde birleşmeler, (200x).



Şekil 4. 10. v: vakuolizasyon, (400x).



Şekil 4.11. p: piknotik nukleuslar (ok), v: vakuolizasyon, hepatositlerde membran hasarı (ok başları), (1000x).

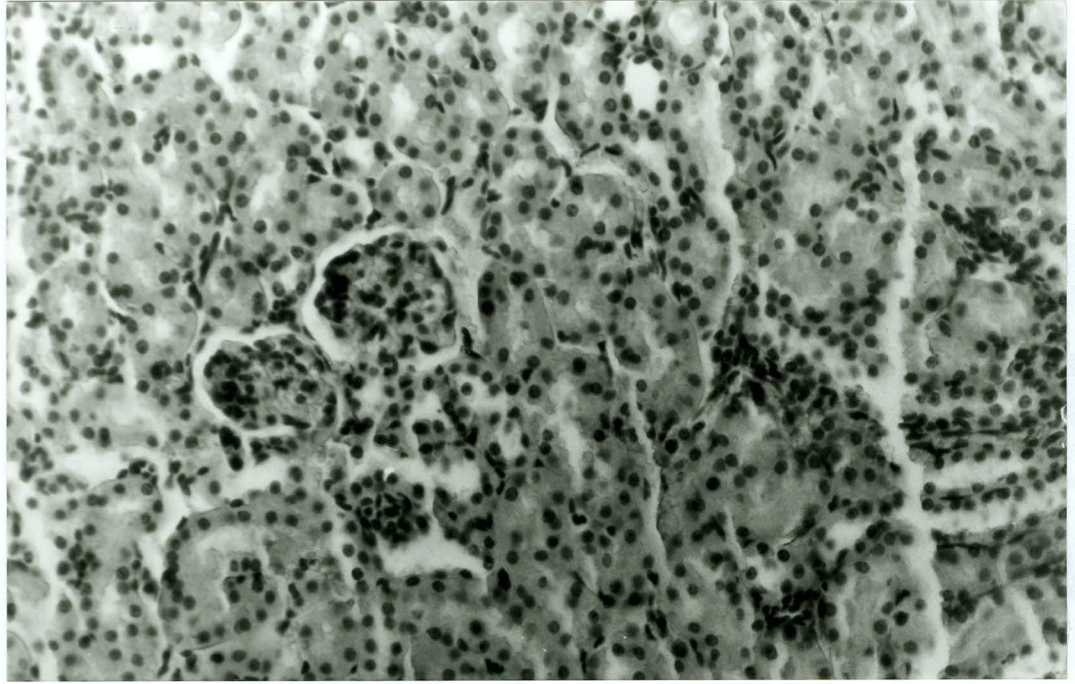


Şekil 4.12. k: kromatin materyalinde düzensizlikler, (1000x).

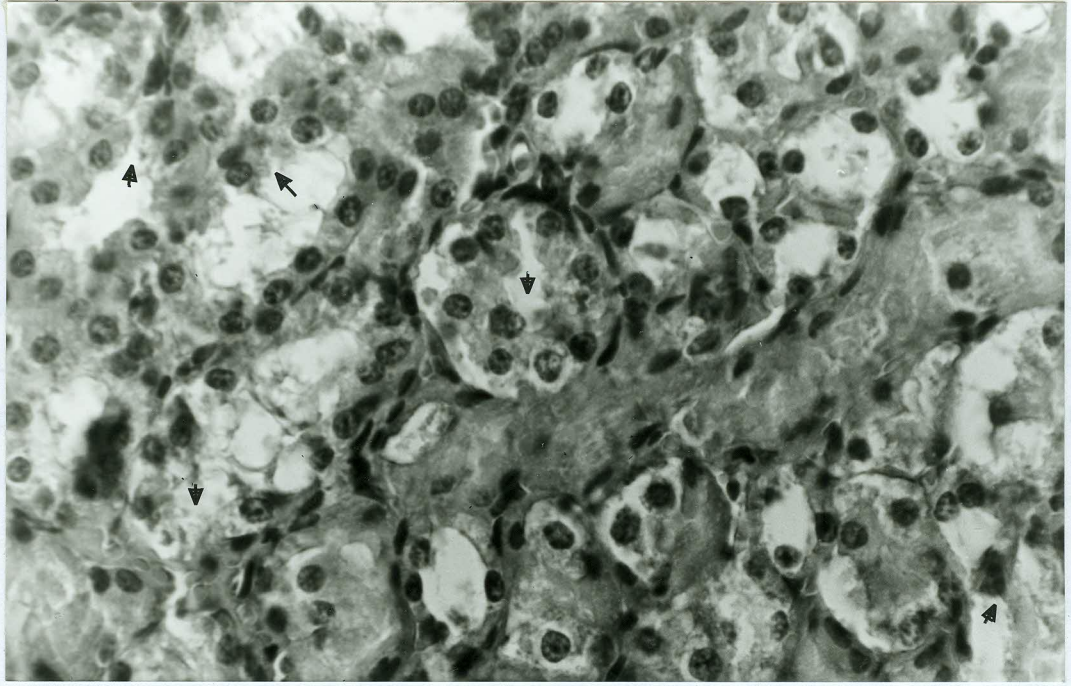
4. 2. AlCl_3 'ÜN BÖBREK DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

4. 2. 1. % 0.1'lik Deney Grubu

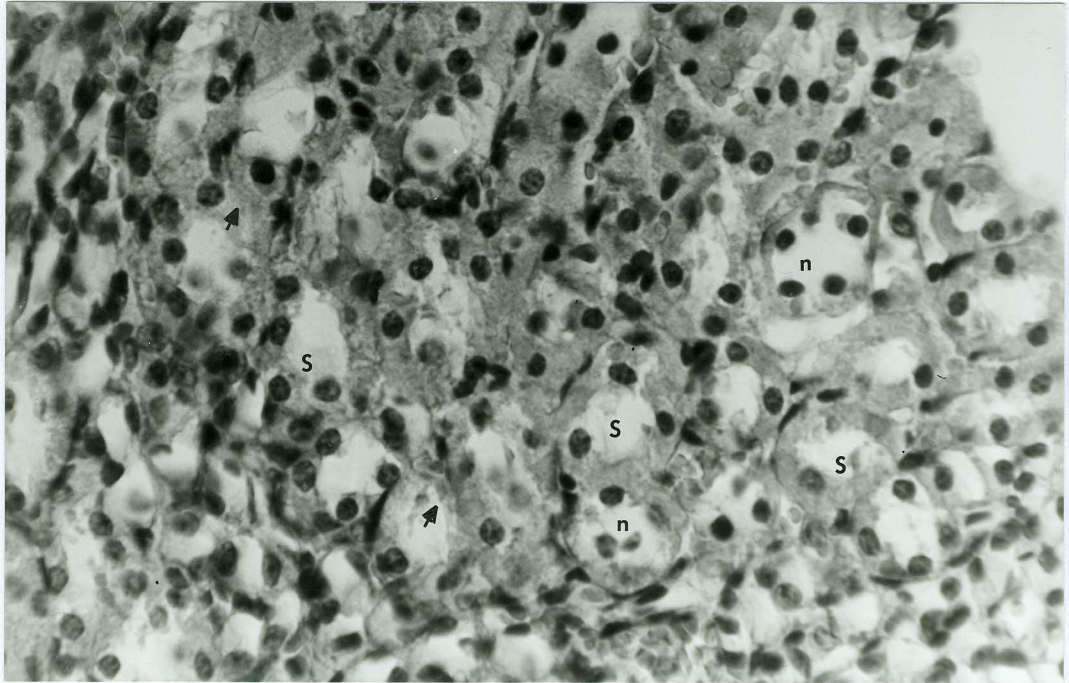
Kontrol grubuna ait hayvanların böbrek korteksinin genel görünümü şekil 4.13' te gösterilmiştir. % 0.1'lik deney grubuna ait hayvanların böbreklerinde, proksimal ve distal tübüllerin apikal yüzeylerinde membran hasarları tübüllerin bazal membranlarında meydana gelen bozulmalar sonucunda tübüllerde birleşmeler (Şekil 4.14, 4.15) ve apikal membran hasarına bağlı olarak tübül lümenlerine atılmış nükleus ve sitoplazma parçaları (Şekil 4.15) gözlenmiştir.



Şekil 4.13. Kontrol grubuna ait böbrek dokusu, (200x).



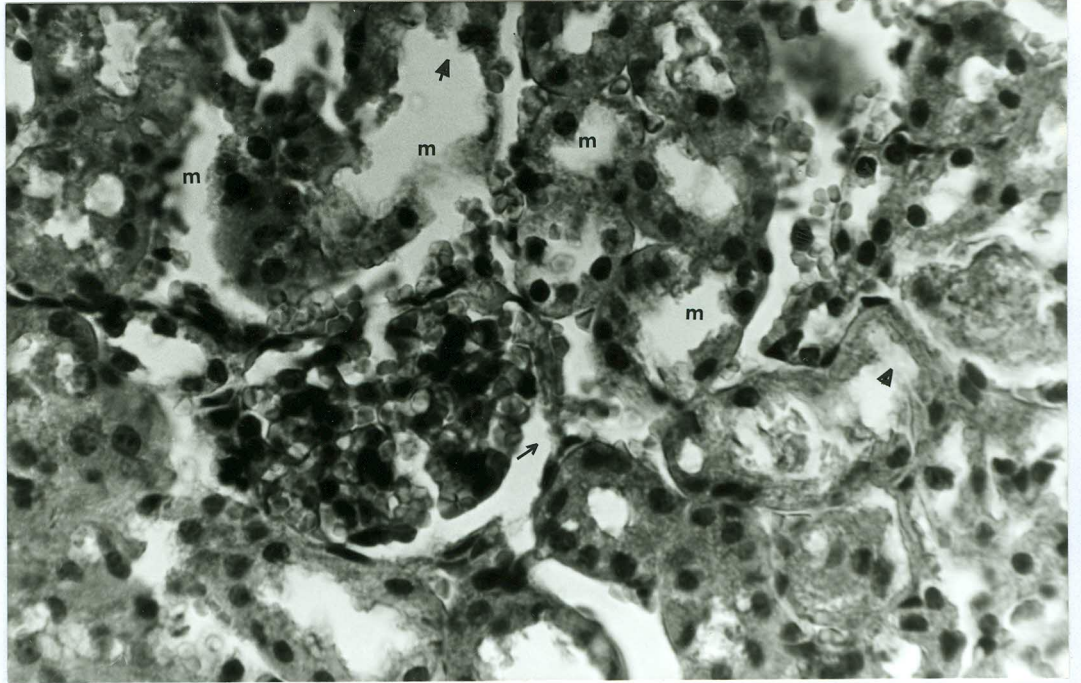
Şekil 4.14. Böbrek korteksi: tübüllerde birleşme (ok), proksimal tübül epitelinde bozulmalar (ok başları), (400x).



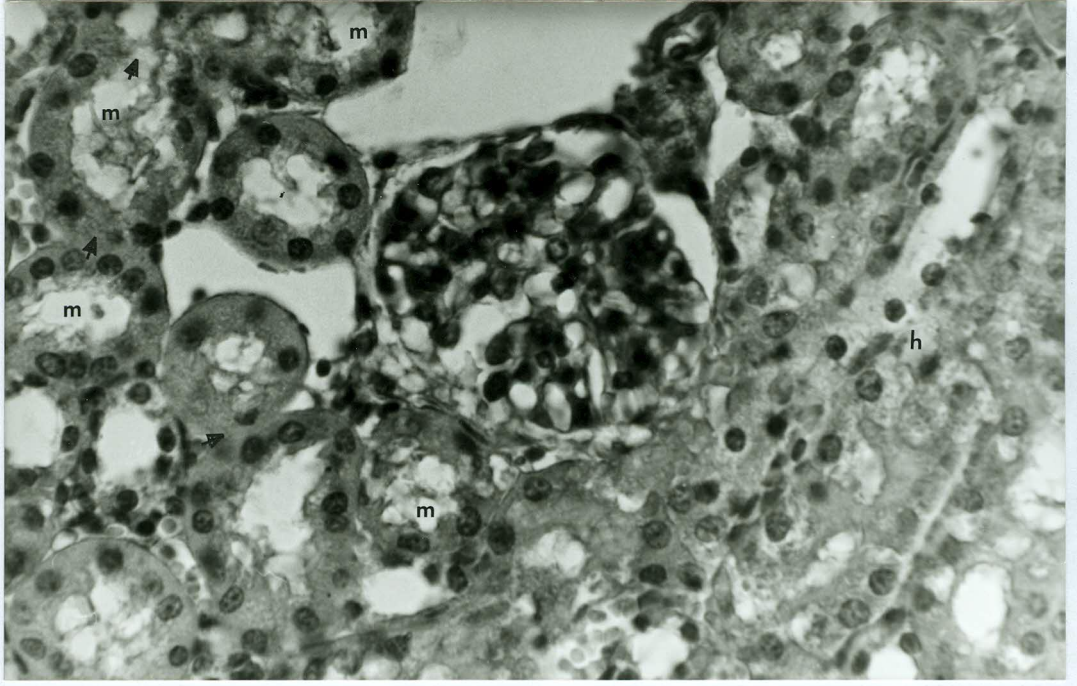
Şekil 4.15. n: lümene atılmış piknotik nukleus, s: apikal yüzeylerden kopmuş sitoplazma parçaları, tübüllerde birleşme (ok başı), (400x).

4. 2. 2. % 1'lik Deney Grubu

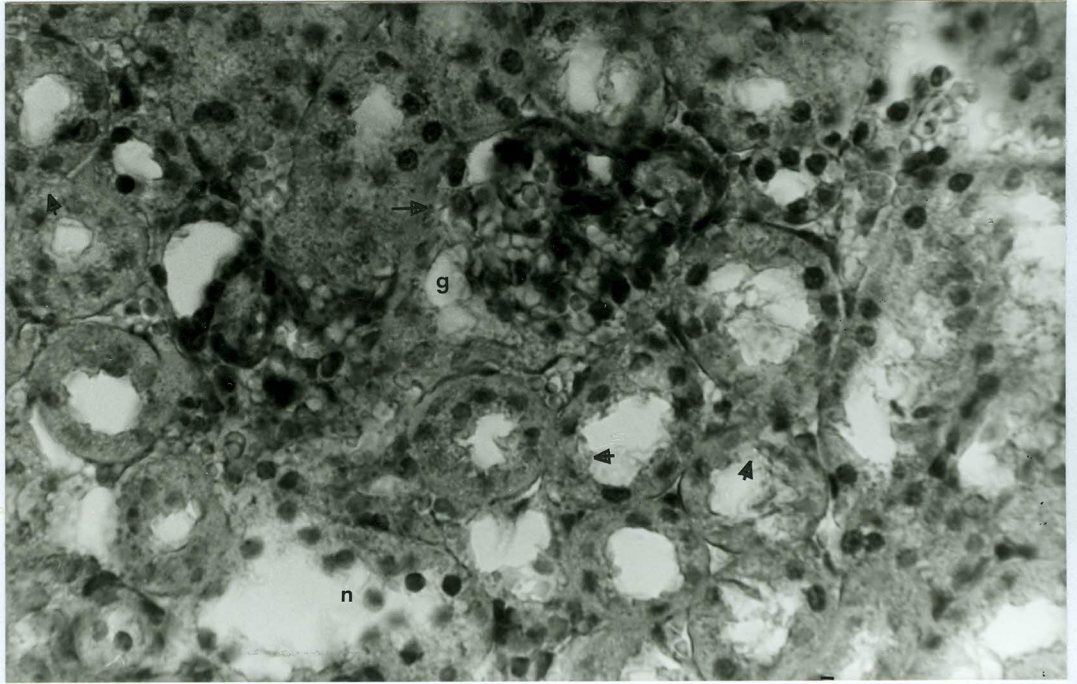
Şekil 4.16 %1'lik $AlCl_3$ konsantrasyonuna maruz bırakılan deney grubuna ait böbrek dokusunun genel yapısını göstermektedir. Proksimal ve distal tübüllerin apikal yüzeylerinde membran hasarı ve tübüllerde birleşme, hipertrofik hücreler görülmektedir (Şekil 4. 17, Şekil 4. 20). Bowman kapsülünün parietal epitelinde ve glomerulusların genel yapılarında bozulmalar, tübüllerde birleşmeler (Şekil 4. 18), piknotik nukleuslar (Şekil 4. 19) gözlenmiştir.



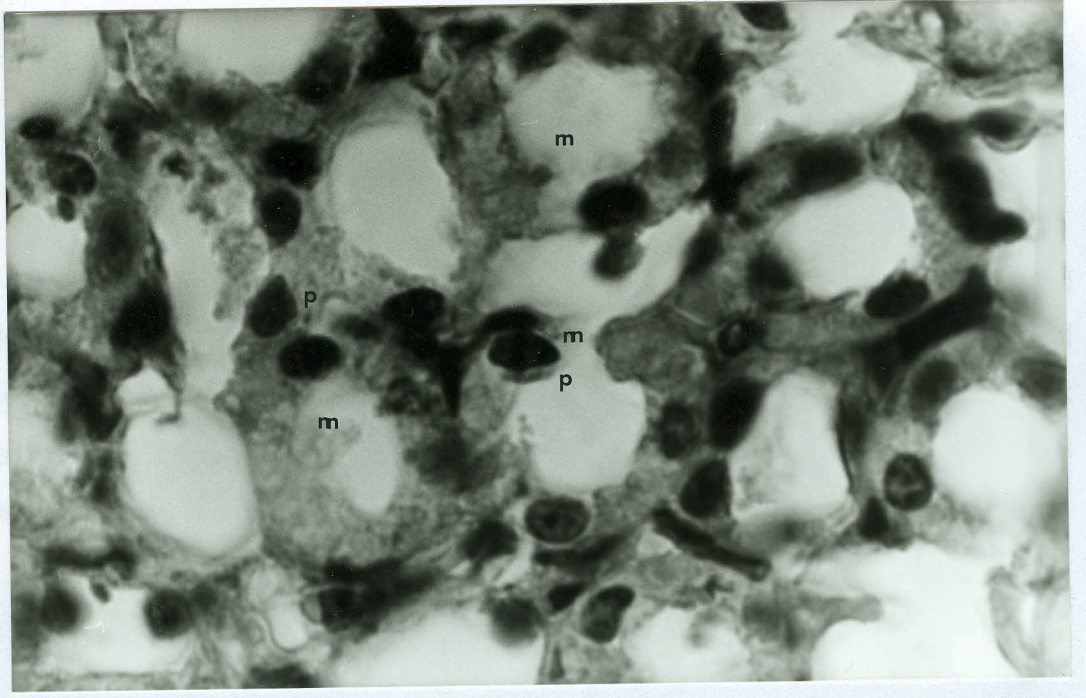
Şekil 4. 16. %1'lik deney grubuna ait genel doku yapısı. m: membran hasarı, parietal epitelde hasar (ok), hücresel yapıları bozulmuş tübüller (ok başları), (400x).



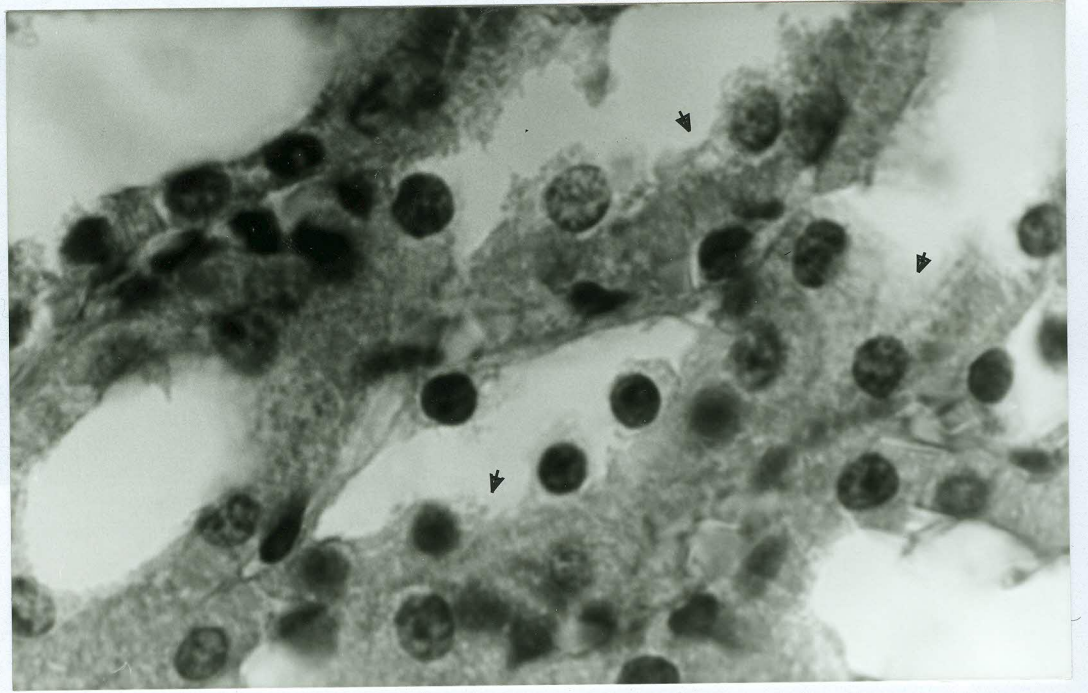
Şekil 4. 17. m: apikal yüzeylerde membran hasarı, h: hipertrofik hücreler, tübüllerde birleşmeler (ok başı), (400x).



Şekil 4.18. n: lümene atılmış nukleuslar, g: yapısı bozulmuş glomerulus ile parietal epiteli tahrip olmuş Bowman kapsülü (ok), tübüllerde birleşme (ok başları), (400x).



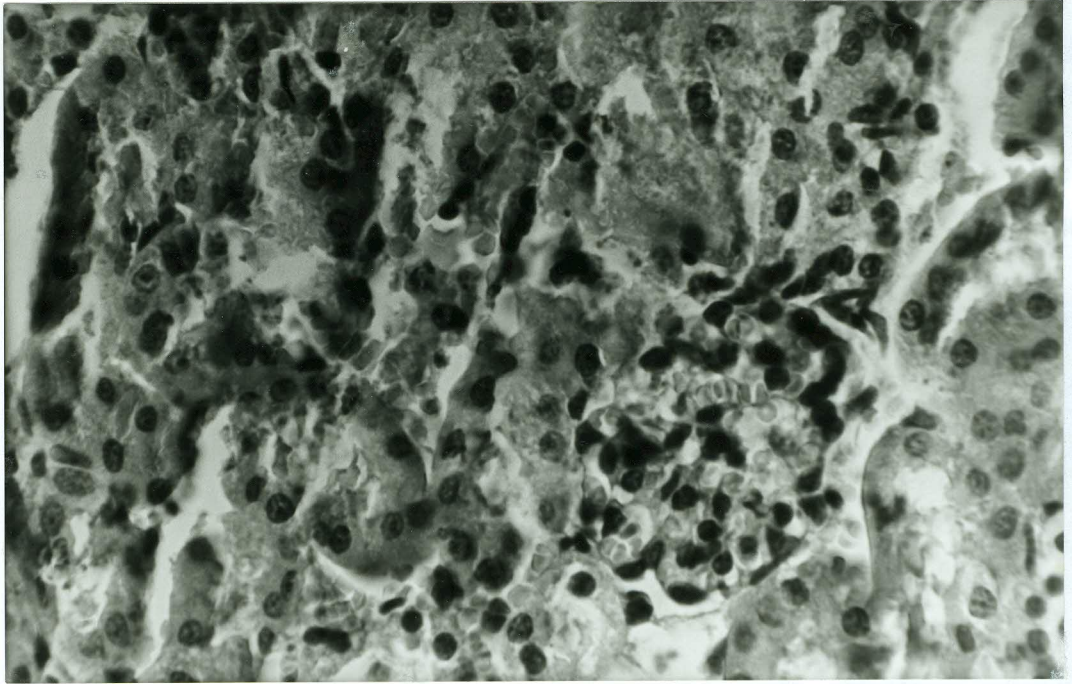
Şekil 4. 19. p: piknotik nukleuslar, m: tübül hücrelerinde membran hasarı, (1000x).



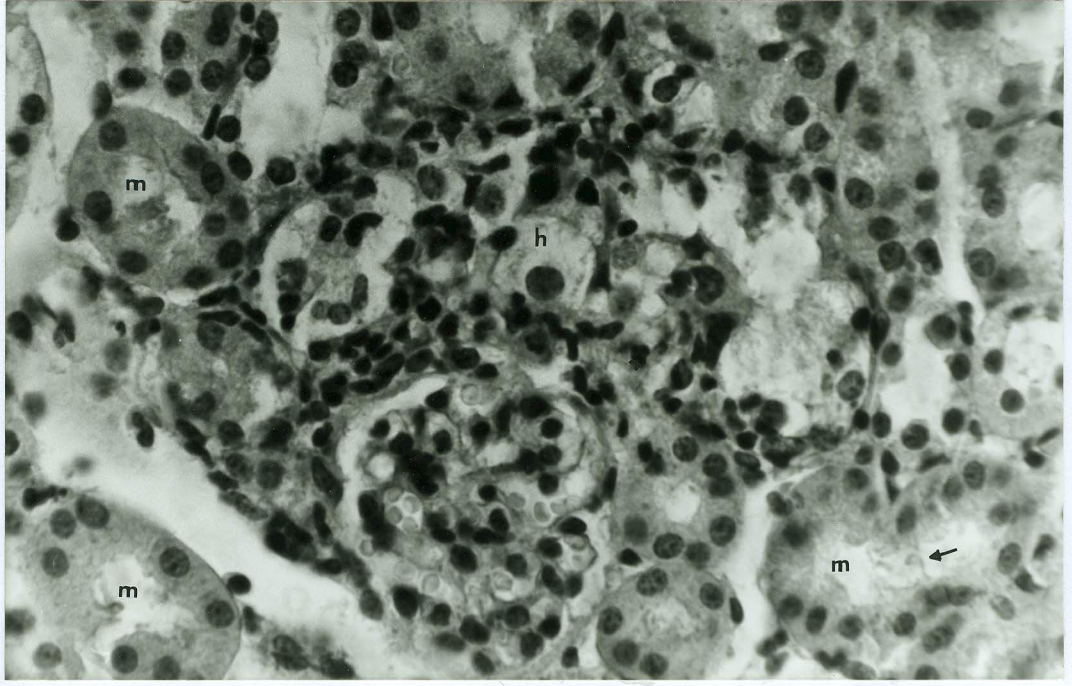
Şekil 4. 20. apikal yüzeyleri bozulmuş tübül hücreleri (ok başları), (1000x).

4. 2. 3. %5'lik Deney Grubu

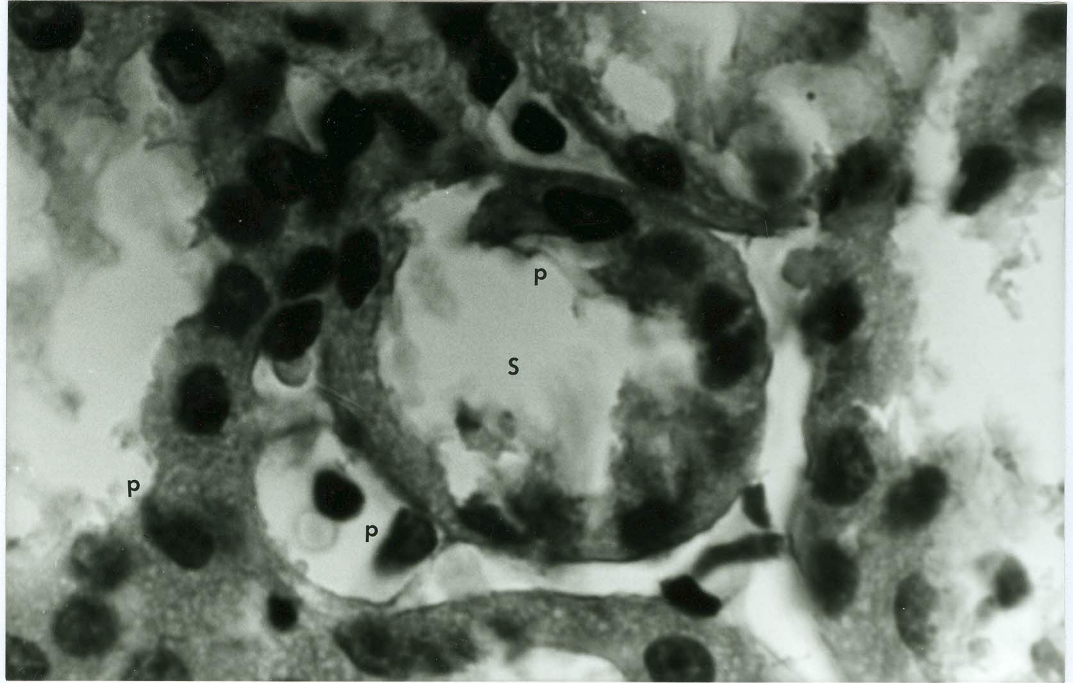
En yoğun doku hasarı bu grupta gözlenmiştir. Proksimal ve distal tübüllerin yapılarında bozulma (Şekil 4. 21), hipertrofik hücreler, tübüllerin apikal yüzeylerinde membran hasarı, tübüllerde birleşme (Şekil 4. 22) piknotik nükleuslar, lümene atılmış sitoplazma parçaları (Şekil 4. 23) ve kromatin materyalinin dağılımında düzensizlikler (Şekil 4. 24) gözlenmiştir.



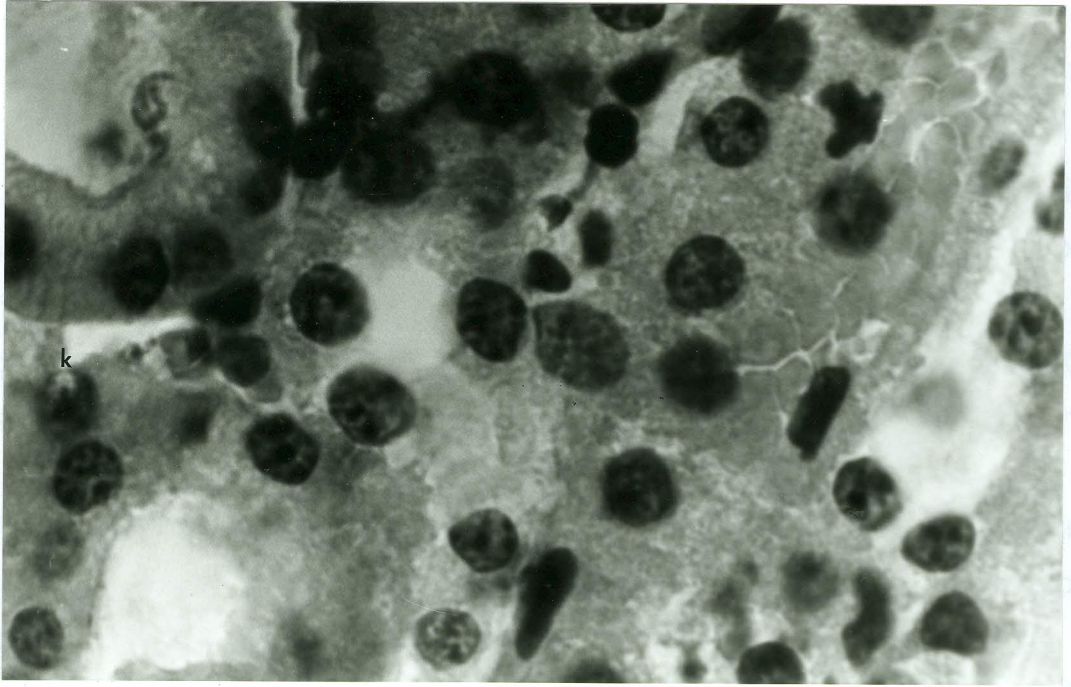
Şekil 4. 21. % 5'lik deney grubuna ait genel doku yapısı, (400x).



Şekil 4. 22. m: apikal yüzeylerde membran hasarları h: hipertrofik hücre, tübüllerde birleşme (ok), (400x).



Şekil 4. 23. p: piknotik nukleuslar, s: lümene atılmış sitoplazma parçaları, nukleus zarında parçalanma (ok başı), (1000x).



Şekil 4. 24. k: kromatin mataryalinin dağılımında düzensizlikler, (1000x).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanların günlük yaşantılarında çok sık kullanılan ve gelişen endüstriyle birlikte atmosferdeki konsantrasyonu hızla artan alüminyum bileşiklerinin besin zinciri yoluyla organizmalara ulaştığı ve biyolojik sistemlerde toksik etkilere yol açabildiği bilinmektedir. Alüminyumun toksik etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma vardır.

Llobet ve arkadaşları (1987) tarafından dört alüminyum bileşiği (nitrat, klor, sülfat ve bromid) ile sıçanlarda yapılan bir çalışmada kilo kaybı ve motor aktivitedeki yavaşlamaya bağlı olarak uyuşukluk hali gözlenmiştir. Bu araştırmacılar, sıçanlarda alüminyum toksisitesi ile ilgili çalışmalarında hayvanları vücut ağırlıklarında azalma meydana gelmesine karşın, karaciğer dokularında herhangi bir değişikliğin görülmediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada da, Llobet ve arkadaşlarının bulgularına benzer bulgular gözlenmiştir. Özellikle % 5'lik $AlCl_3$ konsantrasyonuna maruz bırakılan deney grubundaki hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kilo kaybı ve uyuşukluk hali gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada alüminyum ile beslenmiş farelerin karaciğerlerinde önemli dejeneratif değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1 – 12)

Gastrointestinal yolla alınan alüminyumun biyolojik sistemlerdeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda daha çok sinir sistemi ile ilgili bozukluklar ile (Alzheimer ve Parkinson) alüminyum arasındaki ilişki incelenmiştir (Perl ve ark.1982).

Fraga ve arkadaşları (1990), diyetle oluşan alüminyum intoksikasyonunun sıçan beyinde lipid peroksidasyonuna neden olduğunu belirtmiş, detoksifikasyonun dokularda biriken alüminyum ile ilişkili olan nörolojik hasarın mekanizmasını açıklayabileceğini ileri sürmüştür. Araştırmacı beyin aksine karaciğer hücre membranlarında alüminyumun lipid peroksidasyonuna neden olmadığını gözlemiş ve bunu muhtemelen membran bileşiklerinin farklılığına bağlamıştır. Fraga ve arkadaşları (1990) da, beyin dokusundaki değişikliklerin oksidatif stres ile ilgili olduğunu belirtmişler, ancak alüminyumun membranlarda uzun süreli birikiminin, lipid peroksidasyonunu kolaylaştırabileceği ve bu nedenle kronik maruz kalma koşullarında alüminyum aracılı patolojiye neden olabileceğini açıklamışlardır.

Clarkson ve Sanderson (1971) alüminyumun membranlardaki etkisinin bitkilerde hücrelerin Ca^{+2} alımının inhibisyonu yoluyla olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hücrelerde Ca^{+2} bağlama bölgesi olan kalmodulinin (CaM) alüminyum için temel target olduğu (Siegel ve Hang 1983) ve bu şekilde meydana gelen alüminyum / kalmodulin kompleksinin Ca^{+2} ATPaz'ını aktive edemeyeceği (Xu 1985, Liu ve ark. 1993), bunun sonucunda da hücre içi Ca^{+2} dengesinin bozulacağı ifade edilmiştir.

$AlCl_3$ 'ün böbrek ve karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelendiği bu çalışmada böbrek ve karaciğer hücreleri arasında yer yer membranların bulunmayışı (Şekil 4.2, 4.6, 4.11, 4.16, 4.19,), proksimal ve distal tübüllerin apikal yüzeyleri (Şekil 4.14, 4.15, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.22) ile merkezi venleri astarlayan endotel hücrelerinin membranlarında meydana gelen hasarlar (Şekil 4.2, 4.5), diğer araştırmacılarında belirttiği gibi, alüminyumun membran sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Membran hasarları sonucunda proksimal ve distal tübüllerin

lumenlerinde gözlenen sitoplazma parçaları (Şekil 4.15) hücrelerde meydana gelen nekrozun göstergesi olarak kabul edilebilir.

Nukleusun DNA ve RNA' daki fosfat molekülünün yoğunluğu nedeniyle, hücrede alüminyum birikimi için etkili bir target olabileceği ileri sürülmektedir (Lukiw ve ark. 1989, Lukiw ve ark. 1991). Alüminyumun kromatine bağlandığı (Matsumoto ve ark., 1976), hücre bölünmesini inhibe ettiği (Morimura ve ark., 1978), DNA ve RNA'nın kalıp olarak çalışma aktivitelerini engellediği (Morimura ve Matsumoto 1978, Matsumoto ve Morimura 1980) ve nukleolar materyalin nukleustan sitoplazmaya geçtiği (Fiskesjö 1990, Liu ve ark. 1993, Kaymak 1996) gösterilmiştir.

Bu çalışmada da, alüminyum dozundaki artış ile paralel olarak, nukleuslarda da değişiklikler görülmüştür. Kromatin dağılımında düzensizlikler ve piknotik nukleuslar hem karaciğer (Şekil 4.4, 4.7, 4.8, 4.11, 4.12,) hemde böbrek (Şekil 4.15, 4.19, 4.23, 4.24,) hücrelerinde tespit edilmiştir. Nukleus yapısında alüminyuma bağlı olarak meydana gelen bu değişiklikler, hem nukleus hem de hücrenin fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyecek ve protein sentezi, hücre bölünmesi gibi nukleus kontrolünde gerçekleşen önemli olaylar bozulacaktır.

Spencer ve arkadaşları (1995) alüminyum sitrat ve alüminyum klorür ile muamele ettikleri sıçanların karaciğer hücrelerindeki çeşitli organellerde alüminyumu dağılmış olarak tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar $AlCl_3$ alan sıçanlarda alüminyum konsantrasyonunun daha fazla olduğunu kaydetmişler, ancak analiz edilen organellerin hiçbirinin alüminyumu tercihi olarak almadığını ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular Spencer ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir. Karaciğer hücrelerinde sitoplazmada görülen

vakuolizasyon (Şekil 4.3, 4.7, 4.10, 4.11,) muhtemelen endoplazmik redikulum membranlarındaki Ca^{+2} transportunun inhibisyonu (Mundy ve ark., 1994) sonucunda meydana gelmiş olabilir. Yine, hücre membranlarındaki bozulmalar sonucunda yer yer hücrelerin birbirleriyle kaynaşması (Şekil 4.6, 4.9,) , ve nukleusta görülen dejeneratif değişiklikler (Şekil 4.4, 4.7, 4.11, 4.12, 4.23, 4.24), alüminyumun hücrelerde özel bir lokalizasyonu tercih etmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, karaciğer ve böbrek hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin genellikle membranlarda ve nukleer materyalde görülmesi alüminyumun bu hücrelerde hem membranların yapısını bozarak hemde kromatin yapısını değiştirerek toksik etkiye yol açtığını düşündürmektedir. Karaciğer ve böbrek gibi hayati önem taşıyan organlarda meydana gelebilecek hasarların organizmanın sağlığı açısından önemli sorunlar yaratacağı kuşkusuzdur.

6. KAYNAKLAR

- Alam, S. M., and Adams, W. A.,** 1980, Effect of aluminium on plant growth and nutrition of barley-Pak. I. Bot. 12(1): 107-113.
- Asp, H., Bengtsson, B. and Jannes, P.,** 1988, Growth and cation uptake spruce (*Picea abies* Karst) grown in sand culture with various aluminium contents - Plant and Soil, 111:127-133.
- Bennet, R. J., Breen, C. M. and Fey, M. V.,** 1985a, The primary site aluminium injury in the root of *Zea mays* L. - S. Afr. J. Plant Soil 2: 8-17.
- Bennet, R. J., Breen, C. M. and Fey, M. V.,** 1985b, Aluminium induced change in the morphology of the quiescent centre proksimal meristem and growth region of the root of *Zea mays*. -S. Afr. J. Bot. 51:355-362.
- Berggren, D. and Fiskesjo, G.,** 1987, Aluminium toxicity and speciation in soil liquids-Experimentwith *Allium cepa* L. Environ toxical Chem., 6, 771-9.
- Bertholf, R. L., Wiils, M. R. and Savory, J.,** 1988, Aliminium in :H. G. SEILER, H.SIGEL and A.SIGEL (Eds.), Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds, Marcel, Dekker, Inc., New York and Basel, pp. 56-64.
- Bonhaus, D. W., McCormack, K. W., Mayor, G. H., Mattson, S. C., and Hook, S. B.,** 1978, Effect of aluminium or microtubule subunit

protein aggregation in vitro and microtubule formation in vivo, *Kidney Int.*, 14, 671.

Bowen, H. J. M., 1979, *Environmental Chemistry of the Elements*, Academic Press, London.

Caldwell, C. R. and Haug, A., 1981, Calmodulin stimulation of barley root plasma membrane – bound Ca^{+2} , Mg^{+2} –ATPase. – *Plant Physiol*, 67 (Supply): 136.

Cameron, A. P., Drury, P. J. and Harston, G. A., 1988, *Sci. Total Environ.* 76,19-28.

Chmielnicka, J., Nasiadek M. and Lewandowska – Zyndul E., 1994, The Effect of Aluminum Chloride on Some Steps of Heme Biosynthesis in Rats After Oral Exposure. 40, (2), 127-36.

Clarkson, D. T., 1965, The effect of aluminium and some other trivalent metal cations on cell division in the root apices of *Allium cepa*. *Ann. Bot. N S*, 29 (114). 309-15.

Clarkson, D. T. and Sanderson, J., 1971, Inhibition on the uptake and long – distance transport of calcium by aluminium and other polyvalent cation. *J. Exp. Bot.*, 22,837-51.

Cronan, C. S., and Schofield, C. L., 1979, Aluminium leaching response to acid precipitation: Effects on high-elevation watershed in the Northeast. – *Science* 204: 304-306.

Deboni, V., Scott, J. W. and Crapper, D. R., 1974, Intracellular aluminium binding: a histochemical study, *Histochemistry*, 40, 31-37.

- Dieter, P. and Marme, D.,** 1980, Calmodulin activation of plant microsomal Ca^{+2} uptake. -Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:7311-7314.
- Dieter, P. and Marme, D.,** 1981, A. Calmodulin - depend microsomal ATPas from corn roots (*Zea mays* L.) -FEBS Lett. 125: 245 -248.
- Driscoll, C. T., Baker J. P., Bisogni J. J. and Schofield C. L.,** 1980, Effects of aliminium speciation on fişh in dilute acidifield waters. - Nature 284: 161-164.
- Elinder, C. G. and Sjögren, B.,** 1986, Aluminium, in: L. Friberg, G. F. Nordberg, V. B. Vouk and Kessler (Eds.), Handbook on Toxicology of Metals, 2nd end., Vol, II, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, pp. 1-25.
- Fiskesjo, G.,** 1983, Nukleolar dissolution induced by aluminium in root cells of *Allium*. Physiol. Plant., 59: 508 - 511.
- Fiskesjo, G.,** 1988, The Allium test - An alternative in environmental studies : the relative toxicity of metal ions. Mut. Res., 197, 247-260.
- Fiskesjo. G.,**1989, Aluminium toxicity in root tips of *Picea abies* L. Karst., *Fagus sylvatica* L. and *Quercus robur* L. - *Hereditas* III: 149 - 157.
- Fiskesjo, G.,** 1990, Occurence and degeneration of Al - structures in root cap cells of *Allium cepa* ,L. after Al - treatment . Heriditas, 112, 193 - 202.

- Foy, C. D., Chaney, R. L. and White, M. C.,** 1978, The physiology of metal toxicity in plants. – *Annu. Rev. Plant Physiol.* 29:551 –566.
- Foy, C. D. and Fleming, A. L.,** 1978, The physiology of plant tolerance of excess available aluminum and manganese in acid soils. In *crop Tolerance to Suboptimal Land Conditions*, ed. G.A. Jung ASA Special Publication No 32. American Society of Agronomists. Madison, Wisconsin pp. 301- 28.
- Foy, C. D., Fleming, A. L., Burns, G. R. and Armger, W. H.,** 1967, Characterization of differential aluminum tolerance among varieties of wheat and barley. *Soil Sci. Soc. Am. Proc.*, 31. 513-21.
- Fraga, C. G., Oteiza, P. I., Golub, M. S., Gershwin, M. E. and Keen, C. L.,** 1990, Effects of aluminium on brain lipid peroxidation. *Toxicology Letters* 51, 213-219.
- Froment, D. H., Buddington, B., Miller, N. L. and Alfrey, A. C.,** 1989, *J. Lab. Clin. Med.* 144, 237 – 242.
- Grahn, O.,** 1980, Fish kills in two moderately acid lakes due to high aluminium concentration. -Proceedings, international Conference on the Ecological Impact of Acid Precipitation, Oslo Norway SNSF project. pp. 310 – 311. ISBN 82 - 90376 - 07 - 3.
- Gong, S. G.,** 1988, Problem on the acid rain. *Agro – environmental Protection.* 7(1). 47-8.
- Hampp, R. and Schnabl, H.,** 1975, Effect of aluminium ions on $^{14}\text{CO}_2$ - fixation and membrane system of isolated spinach chloroplasts – *Z. Pflanzenphysiol.* 76: 300 – 306.

- Haug, A. and Caldwell, C. R.**, 1985, Aluminium toxicity in plants: The role of root plasma membrane and calmodulin. In *Frontiers of membrane Research in Agriculture* ed. J. B. St. John, E. Berlin and P. C. Jackson. Rowman and Allanheld, Totowa, pp. 359-81.
- Howeler, R. H. and Cadavid, L. F.**, 1976, Screening of rice cultivars for tolerance to Al toxicity in nutrient solutions as compared with a field screening method. *Agron. J.*, 68, 551-5.
- Hutchinson, T. C.**, 1983, A historical perspective on the role of aluminium in toxicity of acidic soils and lake wastes, in: *Heavy metals in the Environment*, International Conference, Heidelberg, September, pp. 17-27.
- Jorns, A. Von and Hecht – Buchholz, C. H.**, 1985, Aluminium in duzierter Magnesium –und Calciummangel im Laborversuch bei Fichtensamlingen. – *Allg. Forstz.* 26 / 27: 686-689.
- Kaymak, F.**, 1996, Effects of Aluminium (Al^{3+}) on the Root Meristem Cells of *Allium cepa* L. and *Allium sativum* L. *Tr.J. of Biology* 20, 139 – 145.
- Koivistainen, P.**, 1980, Mineral element composition of Finnish foods, *Acta Agric. Scand.*, Suppl., 22, 171 pp.
- Lantzy, R. S., and MacKenzie, F.T.**, 1979, Atmospheric trace metals: global cycles and assessment of man's impact, *Geochim. Cosmochim. Acta* 43, 511-525.
- Levan, A.**, 1945, Cytological reaction induced by inorganic salt solutions. *Nature (London)*, 156, 751.

- Liu, D. H., Jiang, W. S. and Li, D.,** 1993, Effects of Aliminium ion on root growth, cell division, and nucleoli of garlic. *Environmental Pollution* 82 (1992) 295-299.
- Liu, F. Z.,** 1991, Preliminary study on sanitary standard of aluminium in drinking water. *Chung – Hua – Yu – Fang – I – Hsueh – Tsa – Chih.* 25 (2): 75 – 7.
- Llobet, J. M., Domingo, J. L., Gomez, M., Tomas, J. M. and Corbella, J.,** 1987, Acude Toxicity Studies of Aluminium Compounds: Antidotal Efficacy of Several Chelating Agents. *Pharmacology and Toxicology.* 60, 280 – 283
- LOTE, C.T. and SAUNDERS, H.** 1991: *Clin. Sci.* 81, 289 – 295.
- Lote, C.T. and Saunders, H.,** 1991, *Clin. Sci.* 81, 289 – 295.
- Lukiw, W. J., Kruck, T. P. A., McLachlan, D. R. C.,** 1989, Aluminium and the nukleus of nerve cells. *Lancet* 1: 781.
- Lukiw, W. J., Krishnan, B., Wong, L., et al.,** 1991, Nuklear compartmentalization of aluminum in Alzheimer's disease (AD). *Neurobiol Aging* 13:115-121.
- MacDonald, T. L. and Martin, R. B.,** 1988, Aluminum ion in biyological systems, - *Trends Biochem. Sci. (TIBS)* 13: 15 – 19.
- Markesbery, W. R., Ehmann, W. D., Alauddin, M. and Hossoin, T. I. M.,** 1984, Brain trace element concentrations in aging. *Neurobial Aging.* 5, 19 – 28.
- Martyn, C. N., Barker, D. J. P., Osmand, C., Harris, E. C., Edwardson, J. A. and Lacey, R. F.,** 1989, Geogrophical relation between

Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet* 1, 59 – 62.

Matsumoto, H., Morimura, S. and Hirasawa, E., 1979, Localization of absorbed aluminum in plant tissue and it's toxicity. Studres in the inhibition of pea root elongation. – In *Mineral Nutrition of Plants*, ed, K. Kurdrev et al. Vol.I. Proc. First. Int. Symp. On Plant Nutrition Varna, Bulgaria, 24 – 29 September. Bulgarian Acad. Sci. Inst. Pl. Physiol., Sofia, Bulgaria, pp.171 – 94.

Matsumoto, H., and Morimura, S., 1980, Repressed template activity of chomatin of pea roots treated by aluminium. *Plant Cell Physiol.*, 21,951-9.

Matsumoto, H., Hirasawa, F., Torikai, H. and Takahashi, E., 1976, Localization of absorbed aluminium in pea root and its binding to nukleic acid. *Plant Cell Physiol.*, 17, 127 – 37.

McLachlan, C. D. R., Kruck, T. P., Lukiw, W. J. and Krishnan, S. S., 1991, *Canad. Med. Assoc. J.* 145, 793 – 804.

Miller,C.A., and Levine, E.M., 1974, Effects of aluminium salts on cultured neuroblastoma cells, *J. Neurochem.*, 22, 751-758.

Morimura, S. and Matsumato, H., 1978, Effects of aluminium on some properties and template activity of purified pea DNA. *Plant Cell Physiol.*, 19, 429 – 36.

Morimura, S., Takahashi, E., Matsumoto, H., 1978, Association of aluminium wiht nuclei and inhibition of cell division in onion (*Allium cepa*) roots. – *J. Pflanzonphysiol.* 88: 395-401.

- Mundy, W. R., Kodavanti, P. R., Dulchinos, V.F., Tilson, H. A.,**1994, Aluminum alters calcium transport in plasma membrane and endoplasmic reticulum from rat brain. *J. Biochem – Toxicol.* 9 (1) :17-23.
- Muniz, I. P.,** 1983, The effects of acidification on Norwegian freshwater ecosystems. In *Ecological Effects of Acid Deposition*, National Swedish Environmental Protection Board – Report PM. 1636, pp. 299 – 322 ISBN 91 – 7590 – 116 –I.
- Nilsson, S. I., Wiklander, G. and Farrell, E. P.,** 1983, Stores of exchangeable base cations and aluminium in lysimeters previously treated with sulphuric acid or NPK with and without irrigation. - *For. Ecol. Manage.* 5: 87 – 108.
- Nyholm N. E. I.,** 1981, Evidence of involvement of aluminium in causation of defective formation of eggshells and of impaired breeding in wild passerine birds – *Environ. Res.* 26:363 – 371.
- Perl, D. P. and Brody, A. R.,** 1980, Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle – bearing neurons. *Science* 208, 297 – 299.
- Perl, D. P., Gaydusek, D. C., Garruto, R.M., Yanagihara, R. T., and Gibbs, Jr., C. J.,** 1982, Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson – dementia of Guam. *Science* 217, 1053 – 1055.
- Rorison, I. H.,** 1960a, Same experimental aspects of the calcicole – calcifuge problem. I. The effects of competition and mineral nutrition upon seedling growth in the field. *J. Ecol.*, 48, 585 – 99.

- Rorison, I. H.**, 1960b, The calcicole – calcifuge problem. II. The effects of mineral nutrition in seedling growth in the field. *J. Ecol.*, 48, 679 – 88.
- Sampson, M., Clarkson, D. T. and Davies, D. D.**, 1965, DNA synthesis in aluminium – treated roots of barley. *Science.*, 148, 1476 – 7.
- Sansoni, B., and . Iyenger, G. V.**, 1980, IAEA Technical Report 197.
- Siegel, N. and Hang, A.**, 1983, Colmodulin – dependent formation of membrane potential in barley root plasma membrane vesicles : - A biochemical model of aluminium toxicity in plants. – *Physiol. Plant.*, 59, 285 – 291.
- Spencer, A. J., Wood, J. A., Saunders, H. C., Freeman, M. S., Lote, C. J.**, 1995, Aluminium deposition in liver and kidney following acute intravenous administration of aluminium chloride or citrate in conscious rats. *Hum – Exp – Toxicol*, 14 (10) 787 – 94.
- Suess, M. J., Grefen, K. and Reinisch, D. W.**, 1985, Ambient Air Pollutants from Industrial Sources, WHO, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 480 pp.
- Tzanno – Martins – C., Azevedo – LS., Tanji – M., Tanji – MC., Sabbaga – E., Marcondes – M., Duarte A. J.**, 1995, The role of experimental aluminum intoxication in allogenic immunoresponse. *Transpl – Int*. 8 (5): 396 – 8.
- Ulrich, B., Mayer, R. and Khanna, P. K.**, 1979, Deposition von Luftverunreinigungen und ihre Auswirkungen in Waldökosystemen im Solling. – *Schriften Forstl. Fak. Univ. Göttingen* 58. Sauerlander Verlag. Frankfurt Main.

- Ulrich, B.**, 1981, Theoretische Betrachtung des Ionenkreislaufs in Wadökosystemen. – Z. Pflanzenernaehr. Bodenk, 144: 647 – 659.
- Yokel, R. A., McNamara, P. J.**, 1989, Elevated Aluminum Persist in Serum and Tissues of Rabbits after a six – hour infision. Toxicol. Appl. Pharmacol. 99, 133 – 138.
- Wojciechowska, B. and Kocik, H.**, 1983, Effect of AlCl_3 and SO_4 on the root meristem of *Vicia faba*, L. –Acta Soc. Bot. Pol. 52: 185-195.
- Xu, Y. H.**, 1985, Sructure and function of calmodulin (I). Biochem. Biophys., 1:22-27.