

Aluminyum Ansefalo-Nöro-Myopati Yapıcı Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi

Mehmet ZARİFOĞLU*
Erhan OĞUL**
Sadık SADIKOĞLU**
İbrahim BORA***

ÖZET

Günlük hayatta besinler, bazı ilaçlar, spreyleyler, maden ocakları, dializ mayii gibi değişik şekillerde karşılaşılan aluminyumun Alzheimer Hastalığının etyolojisi ve karakteristik histopatolojik görüntüsü olan nörofibriler yumak oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Çalışmamız aluminyumun bu etkisini deneysel olarak sıçanlarda göstermeyi, ek olarak kaslar ve periferik sinirler üzerinde de toksik etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

SUMMARY

The Ancephalo-Neuro-Myopathic Effect of Aluminium in Rats

Aluminum, which is found occasionally in some foods, medicines, sprays, mines of it, and dialysis liquids, is said to be one of the main factor in the etiology of Alzheimer Disease and of the spesific hystopathological structure, the neurofibrillary tangle.

- * Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
*** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

In this experimental study we aimed to show this effect of aluminum in rats and additionally to study the toxic effect of this element on muscles and peripheral nerves.

GİRİŞ VE AMAÇ

Aluminyumun beyin ve kemik dokuları başta olmak üzere vücudun diğer dokularına toksik etkileri üzerinde çok sayıda çalışma ve klinik gözlem dikkati çekmiştir.

Antiasit, antiidiareik gibi bazı ilaçlarla, hazır çocuk mamaları, pişen yemeklere kaplar ile, maden ocaklarında toz halinde aluminyum ile karşılaşılabilir. Ayrıca dializ mayiinde bulunan aluminyum özel bir klinik tablo olan "dializ ansefalopatisi"nden sorumlu tutulmaktadır^{1,2,3}.

Alzheimer tipi demanslı hastalarda muhtemel etyolojik faktörlerden biri olarak aluminyum öne sürülmüş ve bu hastalığın karakteristik histopatolojik bulgusu olan nörofibriller yumak oluşmasına neden olduğu belirtilmiştir⁴.

Çalışmamızda amaç, aluminyumun beyinde spesifik değişikliklere neden olup olmadığını ve periferik sinir ile kaslar üzerine toksik etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 20 adet Norvegicus Albus cinsi ortalama 250-300 gr. ağırlığında erişkin sıçan ile başlanmış fakat çeşitli nedenlerden 9'u 1 aylık süreyi tamamlayamadan ölmüşlerdir. Sıçanlara 1 aylık süre ile 60 mg/kg/gün'lük dozlarda S.C yolla aluminyum hydrochlorid tuzu steril şartlarda sulandırılıp hazırlanarak verilmiştir⁵.

Çalışmanın 1. gününde ve 30 günlük süre sonunda olmak üzere her sıçanda iki kez EEG ve EMG (Distal Motor Latans ölçümü) yapıp aralarındaki farklılıklar araştırılmıştır. Tüm sıçanlarda kranium ve beyin anatomisinden yararlanılarak bilateral temporoparietal bölgelerde olmak üzere skalpa ikişer adet iğne elektrod yerleştirilerek EEG çekimi yapılmıştır. Tüm sıçanlarda siatik sinir trajesi belirlendikten sonra proksimalinden 1.5-1.9 mA şiddetinde stimulusla uyarılıp gastroknemius kasına yerleştirilen iğne elektrodla M-cevabı alınmış ve distal motor latans tayini yapılmıştır. Sıçanların EEG ve ENMG tetkikleri pentotal (intraperitoneal) verildikten sonra uyutularak yapılmış, ikinci EEG ve ENMG tetkiklerinden sonra sıçanlar dekapite edilerek beyin, siatik sinir ve gastroknemius adelesi histopatolojik incelemeler için çıkarılmıştır.

Beyin ve beyin sapı Hemotoxylen-Eozin, gümüşleme ve Bilschowsky boya ları, sinir enine ve uzunlamasına kesitleri Hemotoxylen-Eozin ve Myelin boyası, kas enine ve uzunlamasına kesitleri ise Hemotoxylen-Eozin ile boyanmış ve ışık mikroskobunda incelenmiştir.

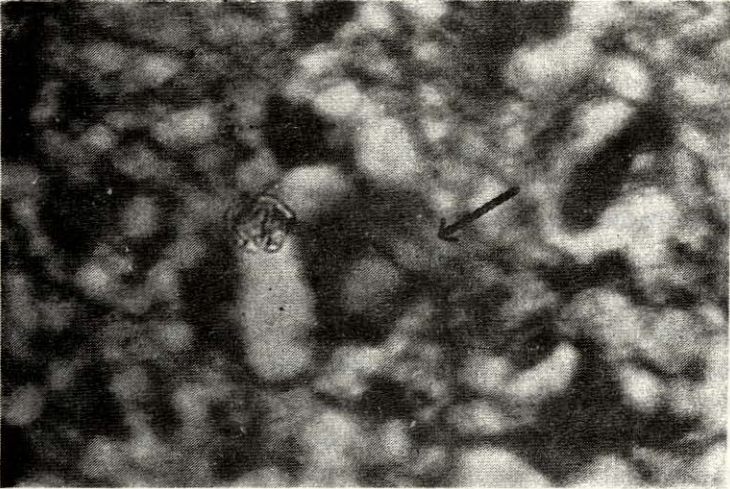
SONUÇLAR

1 aylık süre içinde sadece sonradan ölen bir sıçanda epileptik nöbet göz-
lendi. Sadece 1 sıçanda ise konjunktivit gelişti.



Resim: 1

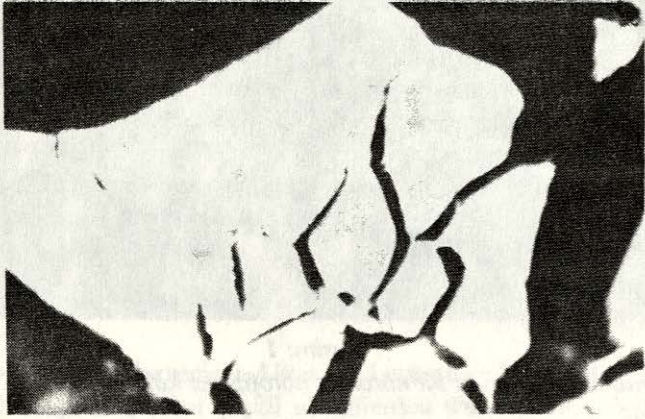
Ammon boynuzunda bir nöronda nörofibriler kalınlaşma. H.E.x640



Resim: 2

Bir nöronun vakuoler dejenerasyonu. H.E.x640

11 sıçanın 8'inde alüminyum verilmeden önce ve sonraki EEG'lerinde zemin aktivitesi değişikliği ve patolojik dalga çıkışı yönünden herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Başlangıç ve 1 ay sonraki Distal Motor Latans (DML) ölçümleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Histopatolojik incelemelerde beyin ve beyin sapında genel olarak hafif derecede beyin ödemi, glial hücrelerde proliferasyon ve özellikle ammon boynuzu bölgesindeki nöronlarda çeşitli değişiklikler (vakuoler dejenerasyon, santral kromatolysis ve nörofibrillerde belirginleşme) görüldü (Resim: 1-2). Siatik sinirin histopatolojik incelenmesinde 3 preparatta enine kesitlerde akson sayısında azalma dışında bir özellik saptanmadı. Kas preparatlarında ise 1 sıçanda belirgin myojenik tutulma, 2 sıçanda hafif myojenik tutulma, 1 sıçanda grup atrofi saptanmıştır (Resim: 3).



Resim: 3

Kasta myojenik örmekte tutulma. H.E.x640

TARTIŞMA VE SONUÇ

Alüminyumun toksik etkilerini inceleme çalışmalarında plazma yanında beyin, kemik, kas, paratiroidler gibi organ ve dokularda biriktiği ve patolojik değişiklikler ve fonksiyonel bozukluklara neden olduğu gözlenmiştir⁶.

Çalışmamız beyin, periferik sinir ve kas dokularında alüminyumun toksik etkilerini nörofizyolojik ve histopatolojik parametrelerle incelemeye yöneliktir.

Alzheimer hastalığında karakteristik histopatolojik bulgular nöronlarda nörofibriler yumaklar, senil plak ve granülovakuoler dejenerasyon görülmesidir. Elektron mikroskopi çalışmaları nörofibriler yumakların çift sarmalı kalınlaşmış filamentler olduğunu ortaya koymuştur⁷. Serebral kortekste özellikle hipokampus rastlanılmaktadır⁸. Bu nörofibriler yumaklar insan dışında diğer canlılarda bulunamamıştır. Ancak insandakine benzeyen ama aynı olmayan nörofibriler yu-

maklar deneysel olarak alüminyum verilen hayvanlarda oluşturulmuş fakat morfolojik yapıdaki fark dikkati çekmiştir^{7,8,9}. İlk deneysel çalışmalarda alüminyuma bağlı olarak beyindeki histopatolojik değişikliklerden "toksik dejenerasyon olarak bilinen tipte yaygın nöronal değişiklikler" şeklinde bahsedilmiştir⁹.

İlk kez Kopelnoff ve ark. alüminyum hidroksidi subdural vererek epileptojenik etkisini göstermişlerdir. Klatzo ve ark. alüminyum tavşan beyine enjekte ederek nörofibriler yumak benzeri oluşumu göstermişlerdir⁹.

Crapper ve ark. Alzheimerli hastaların beyinlerinde alüminyum miktarında özellikle nörofibriler yumak oluşmuş bölgelerde belirgin artışı göstermişler, bu bulgunun beyinlerine alüminyum enjekte edilerek nörofibriler yumak oluşturulmuş tavşanlarda da olduğunu ortaya koymuşlardır¹⁰.

Diğer taraftan Perl ve Brody alüminyum çevredeki normal nöronlardan ziyade nörofibriler yumaklı nöronların nükleuslarında yüksek bulmuşlardır¹¹.

Kültürde insan nöronlarının alüminyuma nörofibrillerde yığılma şeklinde cevap verdiği gösterilmiştir⁷.

Morfolojik farklılıklarına rağmen Alzheimer hastalığı ile alüminyumun oluşturduğu nörofibriler yumakların antijenik benzerliği ve normal filamentlerle ilgisi bildirilmiştir. Alüminyumun nörofibriler yumak oluşturmadaki rolü ve muhtemel mekanizma hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Serkonder ve ark. nöronal hücre kromatinine alüminyumun özellikle birikmesi ile genetik informasyon transkriptinin değişeceğini anormal protein yapımına neden olduğu ve buna da alüminyumun nörotoksik etkisinin yol açtığını belirtmişlerdir¹⁰.

Başka bir çalışmada da alüminyumun stoplazmaya hidropik etki dışında toksik etkiyle membran permeabilitesini bozduğu, sodyum tiocyanate girişine neden olduğu ifade edilmiştir⁸. Ayrıca alüminyumun nöronal karbonhidrat atılımını bozduğu, kolinerjik nöronlarda kolin asetil transferaz enzim aktivitesini azalttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda sıçan beyinlerinin histopatolojik incelemesinde diğer çalışmalarda ve değişik cinsten hayvanlardakine benzer şekilde nöron nörofibrillerinde kalınlaşma şeklinde değişiklikler ve vakuoler dejenerasyon görülmüştür. Nöronlardaki nörofibriler değişiklik Alzheimer hastalığındaki nörofibriler yumak morfolojik olarak tam benzememekte fakat normal nörofibril olmadığı görülmektedir.

Nörofizyolojik olarak DML ölçümlerinde belirgin bir fark görülmemesine rağmen histopatolojik incelemede kas ve sinirdeki değişiklikler alüminyumun toksik etkisi olarak düşünülebilir. Bu çalışmanın sonuçları alüminyumun beyin, kas ve periferik sinirler üzerine toksik etki yaptığını göstermekte ve sıçan dışındaki hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. LIONE, A.: Toxicology and the Aluminum-Containing Medications. *Pharmac. Ther.* 29: 255-285, 1985.
2. ARZE, R.S., PARKINSON, I.S., CARLIDGE, N.E.F., BRITTON, P., WARD, M.K.: Reversal of Aluminium Dialysis Encephalopathy after Desferioxamine Treatment. *Lancet.* 14: 1116, 1981.
3. BURKS, J.S.: A Fatal Encephalopathy in Chronic Haemodialysis Patients. *Lancet.* 10: 764-768, 1976.
4. KOKMEN, E.: Dementia-Alzheimer Type. *Mayo Clin. Proc.*, 59: 35-42, 1984.
5. MAHER, L.M. et al.: The effect of Aluminum in toxication in New Zealand White Rabbits. *Neurol. (Supp.)*, 37: 99, 1987.
6. BERLYNE, G.M. et al.: Aluminium Toxicity in Rats. *Lancet.* 11: 564-567, 1972.
7. TUNÇBAY, T.: Alzheimer Hastalığı, *Nörol. Bil. D.*, 1: 11-16, 1987.
8. HERZOG, A.G., KEMPER, T.L.: Amygdaloid Changes in Aging and Dementia. *Arch. Neurol.*, 37: 625-629, 1980.
9. KLATZO, I., WISNIEWSKI, H., STREICHER, E.: Experimental Production of Neurofibrillary Degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 24: 187-199, 1965.
10. CRAPPER, D., KRISHNON, S.S., DALTON, A.J.: Brain Aluminum Distribution in Alzheimer's Disease and Experimental Neurofibrillary Degeneration. *Science*, 180: 511-513, 1973.
11. PERL, D.P., BRODY, A.R.: Alzheimer's Disease: x-ray Spectrometric Evidence of Aluminum Accumulation in Neurofibrillary Tangle-Bearing Neurons. *Science*, 208: 297-298, 1980.

Yard. Doç. Dr. Mehmet ZARİFOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
BURSA