

T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ALÜMİNYUM KLORÜR ($AlCl_3$)'ÜN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖMER FARUK BOZUKLUHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

KARS

2009

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ALÜMİNYUM KLORÜR (AlCl₃)'ÜN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖMER FARUK BOZUKLUHAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

KARS

2009

2

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ömer Faruk BOZUKLUHAN'ın Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN'ın danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı “Aluminyum klorür (AlCl₃)’ün Karaciğer Üzerine Etkileri” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek ile kabul edilmiştir.

...../...../.....

	Adı Soyadı	İmza
Başkan	:
Üye	:
Üye	:

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../2009 gün ve/..... Sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Abdullah DOĞAN

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada Alüminyum klorür'ün karaciğer üzerine olan etkileri histolojik olarak incelenmiştir.

Tez konumun belirlenmesin de ve diğer çalışmalar esnasın da her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN'a ve Dr. Kadir BOZUKLUHAN 'a teşekkür ederim.

Kars – 2009

Ömer Faruk BOZUKLUHAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGE ve KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alüminyum	2
2.2. Alüminyum'un Metabolizması	2
2.3. Karaciğer	8
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. Hayvan Materyali	12
3.2. Çalışma gruplarının oluşturulması	12
3.3. Alüminyum klorid toksikasyon oluşturulması	12
3.4. Histolojik çalışmalar	12

4.BULGULAR	13
4.2. Mikroskopik Bulgular	13
4.1. Makroskopik Bulgular	13
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	19
6. KAYNAKLAR	21
7. ÖZGEÇMİŞ	25

ÖZET

Bu çalışmada, fare karaciğer dokusu üzerine alüminyumun etkilerinin histopatolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda toplam 21 fareden oluşan bir kontrol ve iki deneysel grup oluşturuldu. Kontrol grubundaki hayvanlara serum fizyolojik, deney gruplarına ise sırasıyla 3 mg/kg ve 6 mg/kg dozlarında serum fizyolojik de çözündürülen alüminyum (alüminyum klorür şeklinde) 2'şer gün arayla 5 doz intraperitonel olarak enjekte edildi. Çalışma süresi sonunda hayvanlardan eter anestezisi altında karaciğer örnekleri alınarak %10'luk formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlanarak 3–5µ kalınlığında kesitler alınıp hematoksilin-eozin ve giemsa boyalarıyla boyandı. Bu kesitler ışık mikroskobu altında (Olympus BX51) ile histopatolojik yönden incelendi.

Işık mikroskop incelemelerin de 2.deney gruplarının hücrelerinde daha fazla piknotik görünüm, sitoplâzmalarında bozulmalar, nekroz ve hiperemi gibi dejenerasyonlar tespit edildi.

Elde edilen verilere göre, alüminyum'un karaciğer dokusunda dejeneratif bozukluklara neden olma sebebinin, bu dokunun özellikle ağır metallerin toksik etkilerine karşı metallothionein gibi ağır metal bağlayıcı proteinleri sentezleyerek detoksifikasyon merkezi olarak işlev görmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Alüminyum, fare, histopatoloji, karaciğer.

ABSTRACT

In this study, the effects of aluminum on mouse liver tissue were investigated by histopathological methods.

A total of 21 mouse which consist of control study and two experimental groups were formed. The control of animals in physiological serum, the experiment groups, the order of 3mg/kg and 6mg/kg dose is soluble in physiological serum aluminum (as aluminum chloride) with 5 doses 2 days as was injected. Study duration of the animals under either anesthesia on the liver samples from %10 solution of formaldehyde detected 48 hours after routine histological methods for paraffin blocks are prepared 3-5 μ thick sections and received hematoxylin-eosin and giemsa painting method according to the sections. This section was examination by light histopathologically by light microscope (Olympus BX51).

Light microscopic examination of cells in the experimental group picnotic view cytoplasmic deterioration, such as necrosis and hiperemi were degeneration picnotic cytoplasmic according to the data obtained, aluminum degenerative disorder of the liver tissue of the reason why especially in this tap to the toxic effects of heavy metals, such as the heavy metal binding protein metallothionein in synthesis detoxifications central vision due to the function are thought to originate.

Key words: Aluminum, mouse, histopathology, liver.

RESİMLER DİZİNİSayfa No

RESİM 4.1: 3 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. 14

RESİM 4.2: 3 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. 15

RESİM 4.3: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. 16

RESİM 4.4: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. 17

RESİM 4.5: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. 18

ŞEKİLLER DİZİNİSayfa No**ŞEKİL2.1:** Alüminyum metabolizması

7

SİMGE ve KISALTMALAR

g: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

ml: Mililitre

al: Alüminyum

cl: Klor

AlCl₃: Alüminyum klorür

1. GİRİŞ

Alüminyum (Al), gümüşü renkte olan yeryüzünde oksijen ve silisyumdan sonra en yaygın bulunan üçüncü elementtir. Endüstrinin pek çok kolunda milyonlarca farklı ürünün yapımında kullanılmakta olup dünya ekonomisi içinde çok önemli bir yeri vardır. Alüminyumdan üretilmiş yapısal bileşenler uzay ve havacılık sanayii için vazgeçilmezdir. Hafiflik ve yüksek dayanım özellikleri gerektiren taşımacılık ve inşaat sanayinde geniş kullanım alanında bulur. Eski Yunanlılar ve Romalılar, alüminyumun tuzlarını, boyaların renklerini sabitleştirmede ve kan durdurucu olarak kullanmışlardır. Alüminyum günümüz tıbbında hala kan durdurucu ve damar büzücü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca birçok ilacın yapısında ve hiperasitide durumuna karşı antiasidik ve gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmayla da alüminyumun karaciğer dokusu üzerine olan etkileri histolojik yöntemlerle araştırılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alüminyum

Toprakta havada ve suda bol miktarda bulunan bir metaldir. Ancak biyolojik sistemde iz seviyede bulunmaktadır. Günümüzde hemen hemen her türlü endüstriyel alanda kullanıldığı için de alüminyuma maruz kalmamak hemen hemen imkânsızdır. Özellikle son yıllarda alüminyum içeren bileşikler bilhassa endüstriyel atık sular insanların ve hayvanların daha yüksek konsantrasyonlar da alüminyuma maruz kalmasına neden olmaktadır [1]. Hayvanlar ve insanlar solunum, sindirim ve deri yoluyla sürekli olarak alüminyum almaktadırlar [2, 3, 4].

2.2. Alüminyum'un Metabolizması

Solunum yolu ile alınan alüminyum hariç, vücuda alınan alüminyumun en önemli kaynağı gıdalar ve içme sularıdır [2,3,5]. Alüminyum içerip yaygın şekilde kullanılan gıdalar; kabartma tozu, kek karışımları, donmuş hamur ve pankek karışımları vb'dir [6]. Ayrıca tedavi amacıyla kullanılan birçok ilacında yapısında da alüminyum bulunmaktadır. Örneğin; alüminyumun hidroksit antiasidik olarak kullanılmasının yanı sıra aşılarda fosfat bağlayıcı olarak da kullanılmaktadır [5].

Alüminyum oldukça toksik bir metal olup sindirim sisteminden emilimi yeterince anlaşılmiş değildir. Bunun nedeni emilimi doğrudan ölçebilecek bir radyoizotopun bulunmayışı ve bilinen radyoizotopların yarılanma süresinin 7 dk'dan daha az olması veya yarılanma süresinin çok uzun olması olarak bildirilmiştir [7].

Sindirim sisteminde de alüminyumun emilimini sınırlayan doğal bir bariyerler bulunmaktadır. Birey fazla miktarda alüminyum alsa bile bu bariyer nedeniyle az bir kısmı emilebilmektedir [1].

Alüminyumun mide ve on iki parmak bağırsağının ilk bölümünden kolayca absorbe edildiği bildirilmiştir [4]. Alüminyumun intestinal emilimi pasif ve aktif yollarla olmaktadır. Aktif emilimde kalsiyumunda rolü bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kalsiyum kanal blokeri olan verapamil uygulandığında on iki parmak bağırsağında emilen alüminyum konsantrasyonun azaldığı saptanmıştır [8]. Alüminyumun emilimi

pH 'nın daha düşük olmasından dolayı distale göre proksimal duodenumda daha fazladır [1, 3, 4]. Yeni doğanlar da bağırsakların geçirgenliği yetişkinlere oranla daha fazla olduğu için yeni doğanlarda emilim daha fazla olmakta ve bu nedenle de alüminyumun toksikasyonuna daha duyarlı oldukları bildirilmiştir [9]. Alüminyum, hücre içine girdikten sonra olarak esas olarak hücre çekirdeğine bağlanmakta olduğu bildirilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada da alüminyumun lizozomlar da yerleştiği diğer hücre kısımların da ise bulunmadığı bildirilmektedir [2].

İnsan ve hayvanlarda alüminyum emilimini etkileyen faktörler arasında paratiroid hormonu, dihidroksivitamin D3, çinko eksiklikleri, gıdasal faktörler (sitrat ve inorganik anyonlar) yer aldığı bildirilmektedir [3, 9].

Mayor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada paratiroid hormon uygulamasının ratlarda alüminyum alımını artırdığı bildirilmiştir [10]. Ancak, yapılan ayrı bir çalışmada paratiroid bezi alınmış olan normal veya üremik hayvanlarda alüminyum emiliminin değişmediği de bildirilmektedir [11]. Alüminyum emiliminde etkili olan diğer bir faktör vitamin D olup Adler ve Berlyne 'nin yaptığı bir çalışmada normal ratlara oranla vitamin D eksikliği olan ratlarda alüminyum emiliminin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir [12].

Organik asit olan sitrat ve askorbik asit alüminyumun emilimini artırmaktadır. Ratlarla yapılan deneylerde sitratın kalsiyumla şelat oluşturup goblet hücrelerindeki tight junctionları açmaları yoluyla emilimi artırdığı bildirilmiştir [13].

Sitrat bağırsaklarda alüminyumun çözünürlüğünü artırmak yoluyla ve alüminyum ile şelat oluşturup mukozal hücre içine taşıyarak alüminyumun emilimini artırmaktadır [3]. Ayrıca, sitrikasit alüminyumun yanında kalsiyum, çinko ve kurşunun da emilimini artırdığı bildirilmektedir [14, 15, 16].

Yapılan çalışmalarda günlük olarak sonda ile alüminyumsitrat uygulanan ratlarda Alüminyumun 'un kemik, kan ve kemik konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır [2, 3].

Alüminyumun sindirim sisteminden emiliminde inorganik anyonlarda etkili olup yapılan çalışmalarda ağızdan yüksek dozda alınan alüminyumun insanda, laboratuvar

hayvanlarında ve çiftlik hayvanlarında fosforun emilimini engellediği bildirilmiştir [3, 17].

Alüminyumun emilimi yukarıda anlatılanlara ilave olarak sindirim sisteminde diğer bileşiklerle kompleks oluşturduğu zaman arttığı da bildirilmiştir [2].

Aşırı miktarda alınan alüminyum insan ve çiftlik hayvanlarında florid emilimini azalttığı ve dolayısıyla bileşiminde yüksek miktarda fosfor veya florid bulunan gıdalar alındığında alüminyumun emilimi azalacağı saptanmıştır [3]. Alüminyum bağırsaktan emildikten sonra dolaşımında transferine, albümine ve düşük moleküler ağırlıklı olan bileşiklere bağlanmaktadır [3, 6]. Alüminyum iyonları kalsiyum, magnezyum, demir, silikon, fosfor, bakır ve çinko gibi elementler ile antagonisttir [18]. Dolayısıyla bu elementler albümin ve transferrine bağlanmak için alüminyum ile yarışmaktadırlar [3].

Alüminyum genel olarak idrar ve sindirim sistemi salgıları veya muköz membranlar aracılığı olmak üzere iki yolla dışarı atılmakla beraber esas olarak üriner sistem tarafından atılmaktadır [2,18]. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlara uygulanan IV $AlCl_3$ %60 oranında idrarla ve % 40 oranında da fecesle atıldığını bildirilmiştir [19].

Alüminyum, biriktiği organ ve dokularda diğer minerallerle etkileşim yaparak hücre büyüme ve bölünmesini engellemektedir. Alüminyum toksikasyonun da hücre içerisindeki anti-oksidan aktivite gösteren bileşiklerin inhibe olması sebebiyle serbest, radikal ve reaktif oksijen türleri oluşumuna da neden olarak membran akışkanlığının azalmasına dolayısıyla hücrel membran ve yapıların özelliklerin değişimine neden olmaktadır [2, 3, 4]. İlave olarak hücrenin yaşaması için oldukça önemli olan ATP:ADP dönüşümünü azalttığı da ileri sürülmektedir [18]. Ayrıca oksijen alımını hızlandırma, ATP ile kompleksler oluşturarak ATP' yi substrat olarak kullanan birçok enzimin aktivite göstermesini engelleme, Alkalin fosfataz, Asetilkolin esteraz gibi birçok enzimi inhibe etmekte, asetilkolin hidrolizini artırmakta, genç kemik hücrelerinin mitokondrilerinde depolanarak kemikte fosfataz enzim aktivitesini durdurmakta ve nükleik asit ve fosforile proteinler gibi fosfat grupları ile etkileşime girerek belirgin derecede DNA ve RNA sentezini azaltarak embriyonik hücre proliferasyonu ve protein sentezini inhibe etmektedir [1, 2, 4, 18]. Büyük miktarlarda ağız yoluyla alüminyumun

alınması insanlarda, laboratuvar hayvanlarında ve çiftlik hayvanlarında fosforun emilimini engellemekte olduğu ve dokularda da fosforilasyon mekanizmasının bozulduğu bildirilmektedir [17]. İlave olarak alüminyumun kronik toksikasyonunda mineral madde dengesinde bozulmaya neden olmakta ve organizmada alüminyum iyonları demir ve magnezyum iyonları ile yer değiştirmektedir. Ayrıca ferritine Fe bağlanmasını azaltıp, hem sentezini de bozmaktadır [18].

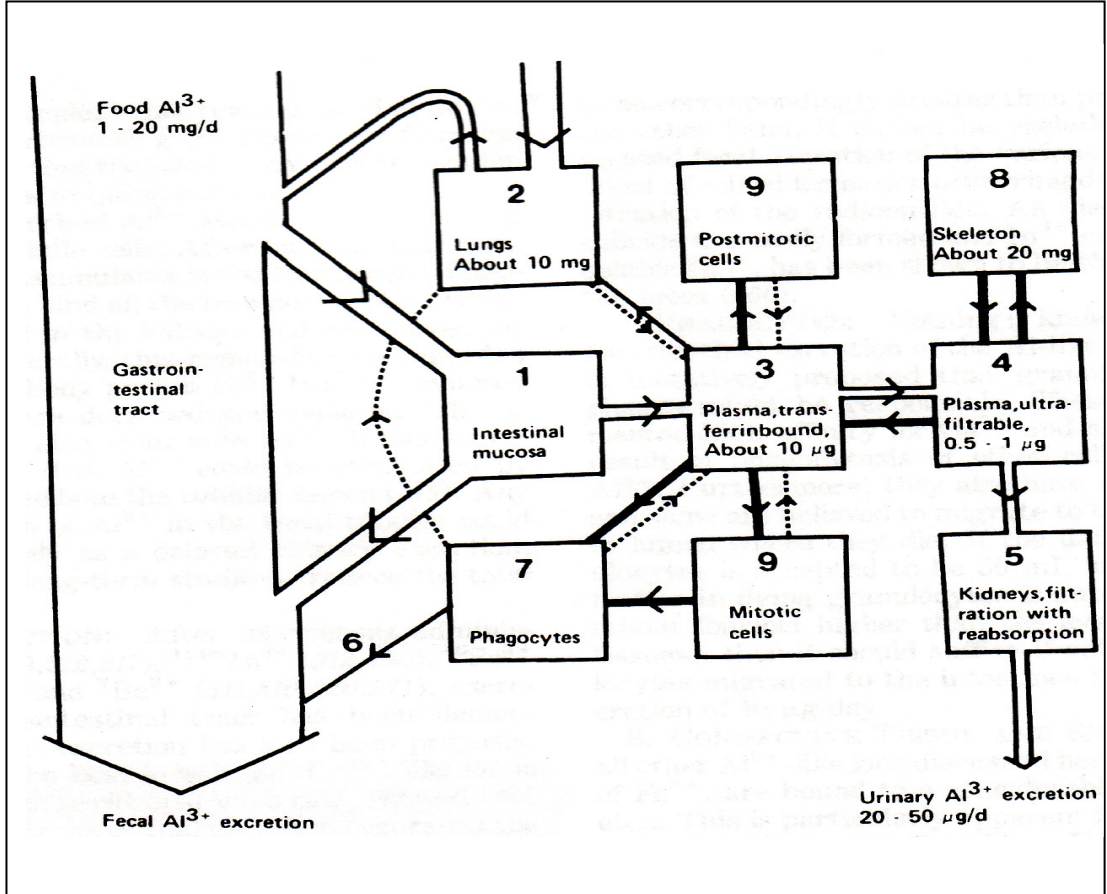
Alüminyum organizmada karaciğer, dalak, kemik, akciğer, kalp ve sinir sistemi olmak üzere birçok organ ve dokuda biriktiği bildirilmiştir [3].

Karaciğer, dalak ve kemiklerde alüminyum yoğunluğu 300–400 mg/kg yoğunluğa kadar yükselebilmektedir.

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 [18].

Alüminyum toksikasyonunda en önemli oluşan belirti anemidir. Hücrelerin içinde oluşan serbest radikaller ve ATP:ADP dönüşümünün yetersizliği gibi etmenlere bağlı olarak hücrelerin şekillerinin değişmekte olduğu ve bikonkav olan biçimleri kaybolmaktadır. Buna bağlı olarak ya hücreler Retikulo-endotelial sistem tarafından tutularak dolaşımdan kaldırılmakta ya da dolaşımdayken alüminyumun hemolitik aktivitesine bağlı olarak hemoliz oldukları bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada uzun süreli alüminyum verilen ratlarda eritrosit sayısında, hemoglobin ve hematokrik konsantrasyonun da düşüş ile retikulosit sayısında istatistiksel olarak önemli bir yükseliş ve artmalar olduğu saptanmıştır [18]. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada alüminyum toksikasyonunun deney hayvanlarında antijen spesifik immun cevabı (T ve B hücre fonksiyonunu) baskıladığı ve hayvanların gelişmesini önlediği saptanmıştır [20].

Emildikten sonra transferrin ve albümine bağı 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 (5 mg/kg vücut ağırlığı/1–14 gün IV) ratlarda serum safra tuzlarının arttığı ve dolayısıyla safra akışının yavaşladığı tespit edilmiştir [5]. Sitokrom P450 enzim sisteminde de azalmalar bildirilmektedir [21]. İlave olarak kronik alüminyum toksikasyonu kolestazisi uyarmakta ve kanalikular ekskresyon ve sinuzoidal kavramanın her ikisiyle azalma ile organik anyonların hepatik transportunu bozduğu bildirilmektedir [5].



ŞEKİL 2.1: Alüminyum metabolizması [2].

2.3. Karaciğer

Karaciğer; koyu kırmızı- kahverengi görünümünde karın boşluğunun sağ tarafında diyaframın altında abdominal boşluğa yerleşen bir organdır [22, 23, 24]. Üst yüz diyaframla komşu iken alt yüz ise organlarla komşudur. Karaciğer hücreleri hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyon sahip hücrelerdir. Bu hücrelerin gerçekleştirmiş olduğu en önemli fonksiyonlar venöz kanla gelen besinleri işlemek, yeni maddeler sentezlemek, depo etmek ve gerektiğinde kana vermek, safra sentezlemek ve salgılanmasını sağlamak, protein sentezlemek olarak sıralanmaktadır [22, 23, 25].

Karaciğer; lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister, lobus quadratus ve lobus caudatus olmak üzere dört lobdan oluşmaktadır [23]. Dördüncü haftadan itibaren gelişmeye başlar ve pre-enteron 'un kaudal parçasından öne doğru çıkıntı olarak belirir. Karaciğer tomurcuğu septum transversuma kadar uzanmaktadır [26, 27]. Septum transversum kalp taslağı ile mesenteron arasında uzanan splanik mezodermal bir kitledir ve diyaframın centrum tendinoumu ile bu bölgedeki mesenterium ventralaeiyi oluşturur. On ikinci haftadan itibaren, karaciğer hücreleri safra yapımına başlamaktadır [26, 28]. On üçüncü haftadan sonra ,ductus choledochus'dan geçerek duodenuma giren safra, mekonyuma koyu yeşil rengini vermeye başlar [26, 27].

Vena umblicalisten karaciğere akan oksijenli kanın miktarı karaciğer gelişimi için önemli olup altıncı haftada başlayan hemopoiesis karaciğere parlak kırmızı bir renk vermektedir [26, 28]. Hemapoiyetik aktivite gebeliğin son iki ayında yavaş yavaş azalır ve doğumda az sayıda hemapoiyetik hücre adası kalır [27].

Gebeliğin ilerlemesi ve karaciğerin fötustaki büyümesine bağlı olarak karaciğer ve ön bağırsak ve karaciğer ile karın ön duvarı arasındaki septum mezodermi gerilerek membranöz bir yapı olarak sırası ile küçük omentum ve falsiform ligament haline gelmektedir. Ayrıca karaciğer yüzeyindeki mezodermde farklılaşarak peritonu oluşturmaktadır [29].

Karaciğerin en küçük yapısal birimi lobüllerdir [30]. Lobül 0.7x 2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir. Bazı bölgelerde lobüller safra kanalları, lenf kanalları, sinirler ve kan damarlarını içeren bağ dokuyla sınırlanmıştır [22, 31]. Bu bölgelere

portal alan adı verilmekte olup bu bölgeler portal triadları içermektedir. Her bir portal triadda bir venül, bir arteriyol, bir kanal (safra kanalının bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunmaktadır.

Karaciğerin temel yapı taşı polihedral yapıda 20–30 µm çapında karaciğer hücresi veya hepatositlerdir. Her bir karaciğer hücresinin yüzeyi diğer hepatositlerin yüzeyi ve disse aralığı boyunca sinuzoidlerin duvarı ile temas halindedir. İki hepatositin bitişik olduğu her yerde hücrelerin arasında tübüler bir aralık bulunur ve bu aralık safra kanalikülü olarak isimlendirilir [22, 31]. Safra kanal sisteminin ilk kısımları olan kanaliküller 1-2 µm çapında tubuler boşluklardır. Bu kanaliküllerin çevresindeki hücre membranları sıkı bağlantılarla sıkıca birleşmişlerdir. Hepatositler arasında hücrelerin fizyolojik aktivitelerinin koordinasyonunda önemli görevlere sahip gap junctionlar bulunmaktadır [22].

Hepatositin disse aralığına bakan yüzeyinde bu aralığa doğru uzanan çok sayıda mikrovillus bulunmakla beraber bu hücreler ile sinuzoid duvarının hücreleri arasında her zaman bir boşluk vardır. Hepatositler bir ya da iki yuvarlak nükleusa sahip olup nükleusların bazıları poliploidtir.

Hepatositler bol miktarda endoplazmik retikuluma sahiptirler ve bu endoplazmik retikulumlar detoksifikasyon, oksidasyon ve konjugasyondan sorumludurlar.

Ayrıca karaciğer hücresinde bol miktarda mitokondri ve lizozomda bulunmaktadır. Mitokondri hücre için gerekli olan enerji sentezi için gerekli iken lizozom hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümü ve endositozda görevlidir. Karaciğer hücresi peroksizom ve golgi kompleksi bakımındanda zengindir. Her bir golgi kompleksi yassılaştırmış sistemler küçük veziküller ve safra yakınında yer alan daha büyük vakuollerden oluşmuştur. Golginin en önemli fonksiyonu lizozomların oluşturulması ve plazma proteinlerinin, glikoproteinlerin ve lipoproteinlerin salgılanmasıdır [22].

Karaciğer histolojisinde yer alan önemli diğer bir yapıda sinuzoidler olup karaciğer hücre kordonlarının aralarını dolduran içerisi arteriyovenöz kan içeren özelleşmiş kapillerlerdir ve lobülün ortasındaki vena centralise akarlar [22,31]. Sinüzoidler lobülüs içerisindeki kan dolaşım ağını oluşturan yapılardır. Sinuzoidlerde iki tip hücre

bulunmaktadır. Bunlar endotel ve kuppfer hücreleridir [23, 24, 31]. Endotel hücrelerini çok ince retiküler liflerden oluşan bir bazal membran çevrelemektedir [32]. Endotel hücreleri pinositoz vezikülleri bakımından zengindirler.

Sinuzoidleri döşeyen endotel hücrelerinin arasında ya da lümene bakan yüzüne tutunmuş olarak bulunan Kuppfer hücreleri organizmada yaygın dağılım gösteren mononükleer fagositik sistemin üyesidirler [31]. Kuppfer hücreleri hücreler endotel hücrelerine oranla daha büyüktürler ve sinuzoidal aralığa kadar uzanabilen çıkıntıları ile daha geniş bir sitoplâzmaya sahiptirler [31, 33]. Sitoplâzmasında fagositoz vakuolleri, kalıntı cisimcikleri ve lizozomları bulunmaktadır. Kuppfer hücrelerinin yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak gibi fonksiyonları bulunmaktadır.

Sindirim sisteminden emilen besin maddeleri öncelikli olarak karaciğerden geçmektedir. Burada besin maddeleri ya kana verilir ya da depolanmak üzere karaciğerde alıkonulmaktadır. Karaciğer ayrıca emilen zehirli maddeleri detoksifiye etmek suretiyle zararsız hale getirerek safra ile dışarı salgılanmasını da sağlamaktadır [24].

Karaciğer kanı büyük bir kısmı portal venden ve kalan kısım ise hepatik arterden almaktadır [22, 31]. portal ven birçok defa dallanarak portal triadlara portal venüller ya da interlobuler dallar denen küçük venüller göndermektedir. Bu damarlar lobulun periferini dolaşarak dağıtıcı venleri oluşturur ve bu dağıtıcı venlerden çıkan küçük giriş venülleri sinüzoidlere açılır [22].

Sinüzoidlerde bulunan kan; karaciğer lobülünün ortasında yerleşen vena sentralise akmaktadır. Sentral venler birleşerek vena sublobularisleri onlarda vena hepatikayı oluşturmaktadır. V. hepatika karaciğeri terk edip vena cava inferior aracılığıyla sağ atriuma dökülmektedir [31, 33].

Portal sistem pankreas ve dalaktan gelen kan ve barsaklardan emilen besinleri içeren kanı taşır. Besinler karaciğerde biriktirilip dönüştürülmekte ve zehirli maddeler detoksifiye edilmektedir. Hepatik arteriyel sistem karaciğere temiz kan getiren bir sistem olup temel fonksiyonu karaciğer hücrelerine yeterli oksijeni sağlamaktır [22].

Portal alandaki interlobuler kanalların birleşmesiyle oluşan ana interlobuler kanallar karaciğer hilusunda lobar safra kanalına açılır. Sağ ve sol lobar safra kanalları hilusta birleşerek ortak safra kanalını oluşturur. Karaciğerden çıkan ductus hepaticus communis safra kesesinden gelen sistik kanalla birleşir ductus coledocus adıyla duodenuma boşalır [22, 31].

Sindirimde yardımcı bir organel olarak görev yapan safra kesesi karaciğerin altında ve karaciğere bağlı bir organdır. Başlıca fonksiyonları safra depolamak suyun emilimi ile safrayı yoğunlaştırmak ve gerekli olduğunda sindirim kanalı içerisine akıtmaktır. Bağırsaklarda yağın bulunması durumunda bağırsaklardan kolesistokinin adlı hormon salgılanır (epitel de bulunan enteroendokrin hücreler I hücreleri) bu hormon safra kesesinin kontraksiyonuna neden olarak safra salınımına yol açmaktadır [22].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmada toplam 21 fare kullanıldı. Hayvanlar alışma suresince oda ısısında (20–22 °C), 12 saat/12 saat karanlık-ışık periyodunda tutuldu ve standart fare yemi ile *ad libitium* olarak beslendi.

3.2. Çalışma gruplarının oluşturulması

Her grupta 7 fare bulunan 1 kontrol ve 2 deneysel grup oluşturuldu. Kontrol grubundaki hayvanlara intraperitoneal yolla serum fizyolojik uygulandı. Deney gruplarına ise sırasıyla 2'şer gun arayla 3 mg/kg ve 6 mg/kg 5 doz AlCl₃ enjekte edildi. Çalışma suresi sonunda hayvanlardan eter anestezisi altında karaciğer örnekleri alınarak %10'luk formaldehit solüsyonuna alındı.

3.3. Alüminyum klorür toksikasyon oluşturulması

Alüminyumun toksikasyonunu oluşturmak için alüminyum klorür (MERCK) kullanıldı. 1g AlCl₃ alınarak 100 ml distile suda çözüldü.

3.4. Histolojik alışmalar

%10'luk Formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edilen doku örnekleri daha rutin histolojik tekniklerle parafin bloklar elde edildi. Daha sonra bütün bloklar 3–5 mikron kalınlığında kesilerek (Leica SM2000R) hematoksilin-eozin ve giemsa boylarıyla boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX51) incelendi.

4. BULGULAR

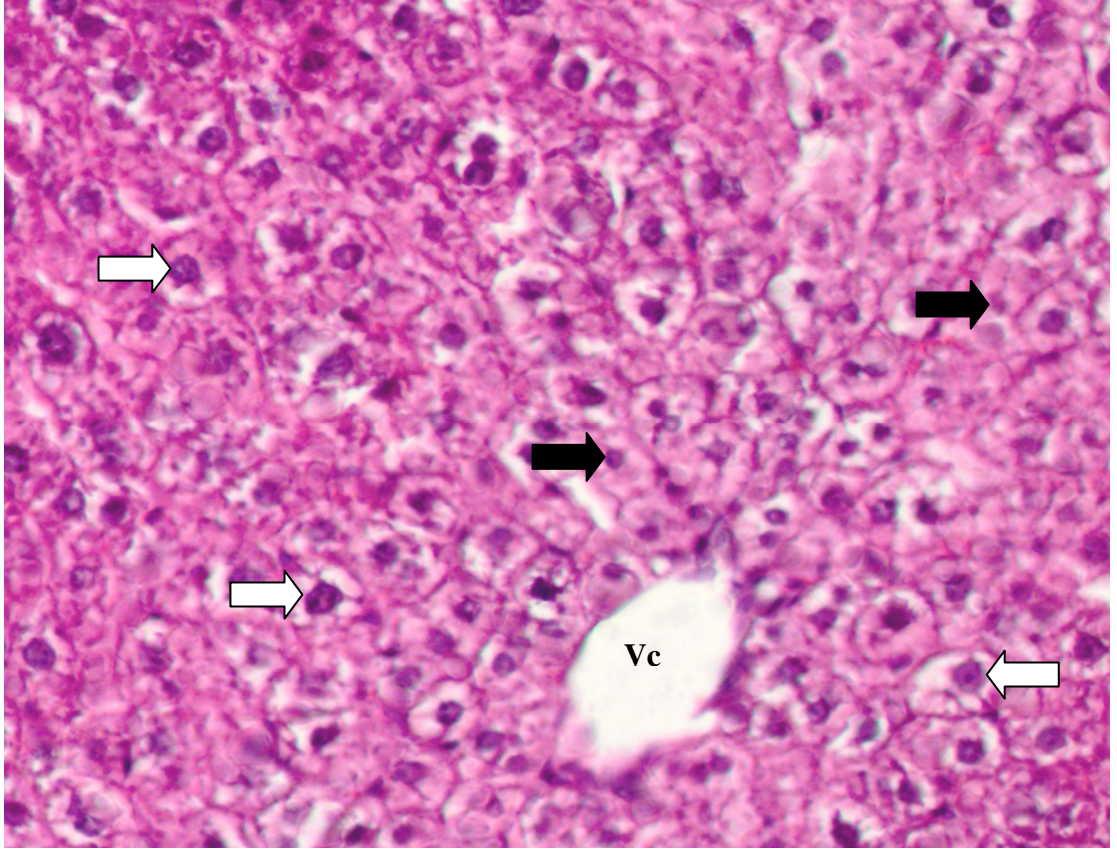
4.1. Makroskopik Bulgular

Yapılan deneylerde farelerin enjeksiyonu müddetince bazı fonksiyon bozuklukları, kendi hallerinde büzüşerek bir kenarda sindikleri, kendi aralarında oldukça huzursuz davranışlar sergiledikleri gözlemlendi. Eter anestezi sonrasında açılan hayvanlarda genelinin böbrekleri normalden daha küçülmüş gibi izlenirken, özellikle 2. Grubu oluşturan farelerde bu özellik daha dikkat çekmekteydi. Ayrıca karın boşluğundaki organların duruşunda da anomaliler görüldü. Ayrıca karaciğer, barsaklar ve diğer organlarda birbirine yapışmış gibi bir durum gösterdi.

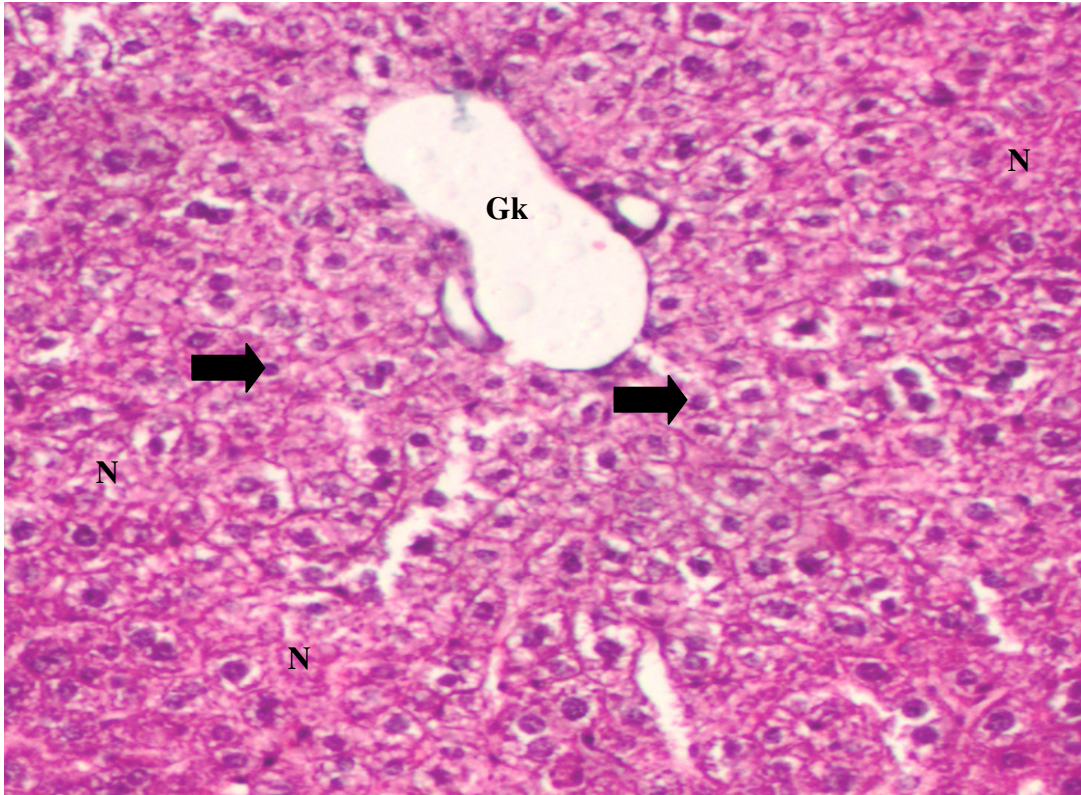
4.2. Mikroskopik Bulgular

Birinci gruptaki farelerin karaciğerlerinde normale nazaran hücre düzenleri bozulmuş, hücrelerin sitoplâzmasında yer yer boşluklar gözlenmekle birlikte bazı hücrelerin çekirdeklerinde piknotik görünüm saptandı. Yine hücrelerin şekillerin de bozukluklar da görüldü. Remark kordonlarının şekli kaybolmuş, ışınsal yapı da bozulmuş, ayrıca V. Centralislerin görünüşleri normaldi. İlâveten V. Centralislere yakın hücrelerin sitoplâzmasının içerisinde boşalmış ve vakuoler görünüm almıştır [Resim 1]. Glisson kapsülünden geçen kesit düzleminde, A. Hepatika, V. Porta ve safra kanallıklarının oluşturduğu yapılar ayrıntılı bir şekilde görülmektedir. Yine yer yer nekrozlarla birlikte bazı hücrelerin sitoplâzmasının bozulduğu bazı çekirdeklerin ise normalden daha küçük olduğu dikkat çekmekteydi [Resim 2].

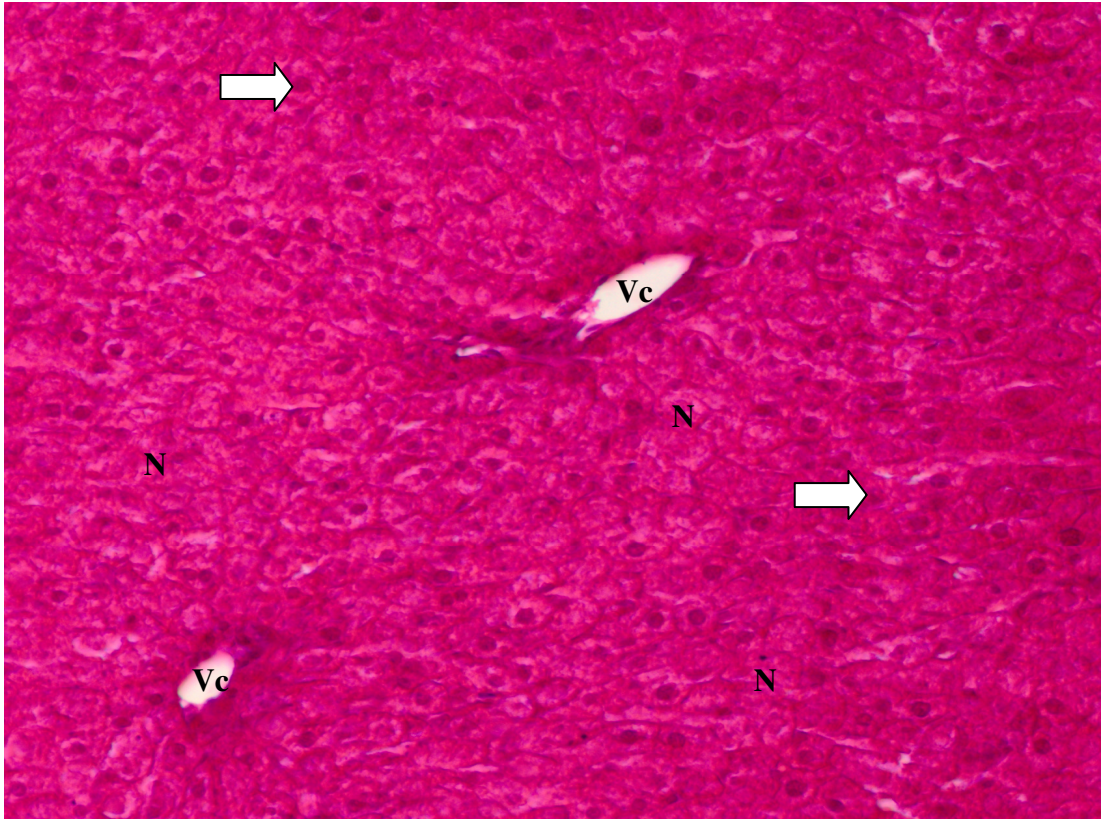
İkinci gruptaki hayvanların karaciğer dokularında ise Vc etrafında hafif infiltrasyon, yaygın nekroz alanları (N) ve hidropik dejenerasyon [Resim 3], Vc'de yoğun hiperemi, hidropik dejenerasyon ve hücrelerin sitoplazmalarında bozulmalar gözlemlendi [Resim 4]. Ayrıca karaciğer lobülleri arasında büyükçe bir safra kanalı dikkat çekici bir görünümde izlenmekteydi [Resim 5,6].



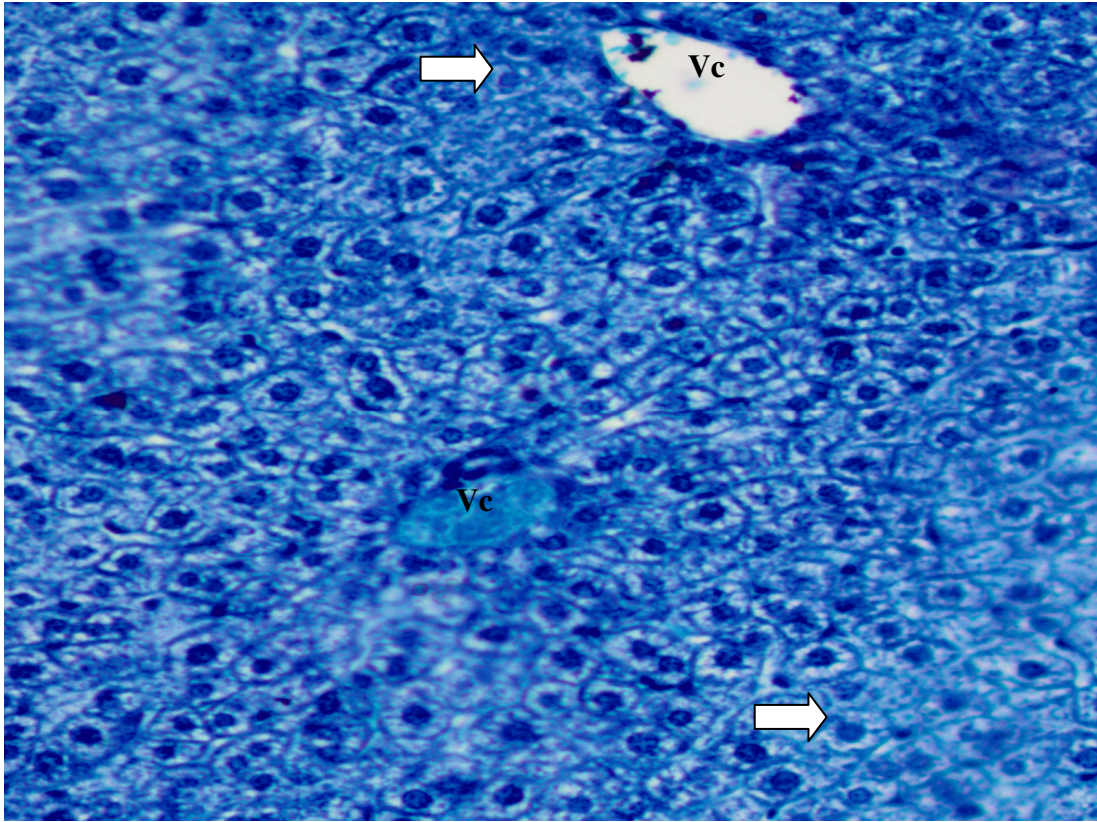
RESİM 1.3 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. V.Centralis'den (Vc) geçen kesit düzleminde genelde hücrelerin çekirdeklerinin normale yakın halde (beyaz oklar) gözleendiği, bazı hepatik hücre çekirdeklerinin piknotik bir görünüm aldığı (siyah oklar) sitoplâzmalarında yer yer boşluklar olduğu gözlenmektedir. 40x H-E



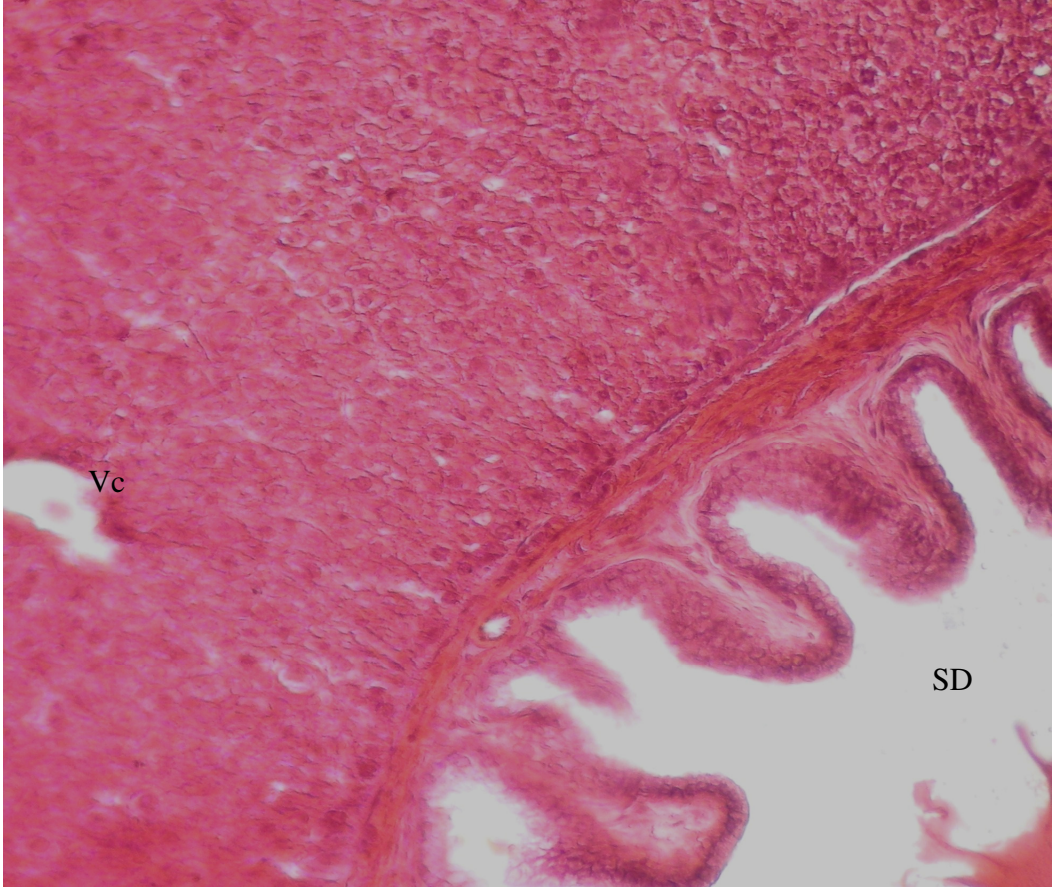
RESİM 2: 3 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. Glisson kapsülünden (Gk) geçen kesit düzleminde, A. Hepatika, V. Porta ve safra kanaliküllerinin oluşturduğu yapılar ayrıntılı bir şekilde görülmektedir. Bazı hücrelerin sitoplâzmalarının bozulduğu bazı çekirdeklerin normalden daha küçük olduğu dikkat çekiyor (oklar). Bazı alanlarda da nekroz (N) bölgeleri gözlenmektedir.20xH-E.



RESİM 3: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. Vc etrafında hafif infiltrasyon, yaygın nekroz alanları (N) ve hidropik dejenerasyon. 40x H-E.



RESİM 4: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. Vc'de yoğun hiperemi, hidropik dejenerasyon hücrelerin sitoplazmalarında bozulmalar. 40x Giemsa.



RESİM 5: 6 mg/kg alüminyum klorür uygulanan gruba ait karaciğer dokusu. Karaciğer lobülleri arasında Vena Centralis (Vc) ve büyük bir safra ductusu (S.D) görülmektedir. 20x H-E.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alüminyum organizmada karaciğer, dalak, kemik, akciğer, kalp ve sinir sistemi olmak üzere birçok organ ve dokuda biriktiği bildirilmiştir [3]. Karaciğer, dalak ve kemiklerde bulunan alüminyum yoğunluğunun 300–400 mg/kg yoğunluğa kadar yükselebilmektedir. Alüminyum biriktiği organ ve dokularda diğer minerallerle etkileşim yaparak hücre büyüme ve bölünmesini engellemekte, alüminyum toksikasyonunda hücre içerisinde anti-oksidan aktivite gösteren bileşiklerin inhibe olması sebebiyle serbest radikal ve reaktif oksijen türleri oluşumuna neden olarak membran akışkanlığının azalmasına dolayısıyla hücrel membran ve yapıların özelliklerin değişimine neden olmaktadır [2, 3]. İlave olarak hücrenin yaşaması için oldukça önemli olan ATP:ADP dönüşümünü azalttığı da ileri sürülmektedir [34]. Bizim çalışmamızda yapılan karaciğer preparasyonların da hücrel yapılarının bozulduğu, özellikle çekirdek muhtevasının değişimleri dikkat çekiciydi.

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 de saptanmıştır [34]. Mevcut araştırma da makroskopik olarak inceleme yaptığımız böbreklerdeki fonksiyonuna bağlı olarak, özellikle de 2. Gruptaki hayvanlarda sertleşmiş, büzülmüş ve küçülmüştü. Dolayısıyla literatür de bahsedilen böbrek yetersizliğini bizde makroskopik olarak söyleyebiliriz. Diğer iç organların (karaciğer, mide, barsak ve dalak gibi) görünümü de özellikle 2. Grup hayvanlarda anomaliler göstermekteydi. Bu sonuçların da 1. gruba nazaran 2. yüksek dozda uygulanan $AlCl_3$ in daha çok hasara yol açtığını ve literatür verileriyle uygunluk arz ettiğini düşünmekteyiz.

Subkronik olarak alüminyum ile toksikasyon oluşturulan (5mg/kg vücut ağırlığı/1–14 gün IV) ratlarda serum safra tuzlarının arttığı ve dolayısıyla safra akışının yavaşladığı da tespit edilmiştir [5]. Sitokrom P450 enzim sisteminde de azalma bildirilmektedir [21]. Bizim ışık mikroskopik olarak karaciğer kesitlerinde safra ile ilgili verilere bakarak safra ductuslarında anomaliler olduğunu ve hatta karaciğer içerisinde yerleşmiş bulunan safra ductusunun haddinden fazla büyüklükte karaciğer lobülleri

arasında yerleştiği izlenmekteydi. Bunun da belki de safranın akışındaki azalmayla ilgili olabileceği sonucuna varıldı. Bu durumda literatürler de kronik toksikasyona bağlı olarak safra akışının azalması ve safra tuzlarının artışı ile ilgili olabileceğini söyleyebiliriz.

İlave olarak kronik alüminyum toksikasyonu kolestazisi uyarmakta ve kanalikular ekskresyon ve sinuzoidal kavramanın her ikisiyle azalma ile organik anyonların hepatik transportunu bozduğu bildirilmektedir [5]. Bizim preparasyonlarımızda da özellikle 2. Grupta hepatositlerin arasındaki sınırların belirgin bir şekilde daraldığı, sanki iç içe geçmiş bir hücre kordonları halinde bulunduğu, hücreler arasında nekrozlar ve V. Centralislerde yoğun hiperemi gibi gözlemler hepatositler arasında transportun bozulması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Bununda literatür verileriyle uygunluk arz ettiğini söyleyebiliriz.

6. KAYNAKLAR

1. Malekshah, A. K., Torabizadeh, Z., Naghshwar, F., “Developmental Toxicity of Aluminum from High Doses of AlCl₃ in Mice”, *The J. of Applied Research*. 5(4) 575–577 (2005).
2. Ganrot, P. O., “Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum”, *Environmental Health Perspectives*. 65: 363–441 (1980).
3. Greger, J. L., “Aluminum Metabolism”, *Annu. Rev. Nutr.* 13:43–63 (1993).
4. Göksoy, Ş. K., “Çiftlik Hayvanlarında Beslenme Hastalıkları”, Ankara 216-218 (2003).
5. Gonzalez, M. A., Roma, M. G., Bernal, C. A., Alvaraz, M. L., Carrillo, M. C., ”Biliary Secretory Function in Rats Chronically Intoxicated with Aluminum”, *Toxicological Sciences*. 79, 189–195 (2004).
6. 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.* 7 (5) : 552–56 (2008)
7. Jouhanneau, P., Raisbeck, G. M., Ylou, F., Lacour, B., Bamde, H., Drüeke, B., “Gastrointestinal Absorption, Tissue Retention, and Urinary Excretion of Dietary Aluminum in Rats Determined by Using”, *Clinical Chemistry*. 43:6, 1023–1028 (1997).
8. Cochran, M., Goddard, G., Ludwigson, N., ”Aluminum Absorption by Rat Duodenum: Further Evidence of Energy-Dependent Uptake”, *Toxicol. Lett.* 51:287–94(1990).
9. Beynon, H., Cassidy, M. J. D., “Gastrointestinal Absorption of Aluminum”, *Nephron*. 55: 235–236 (1990).
10. Major, G. H., Keiser, J. A., Makdoni, D., Ku, P., ”Aluminum Absorption and Distribution : Effect of Parathyroid Hormone”, *Science*. 197: 1187–89 (1977).

11. Ittel, T. H., Buddington, B., Miller, N. L., Alfrey, A. C., "Enhanced Gastrointestinal Absorption of Aluminum in Uremic Rats", *Kitney Int.* 32: 821–26 (1987).
12. Adler, A. J., Berlyne, G. M., "Duodenal Aluminum Absorption in the Rat: Effect of vitamin D", *Am. J. Physiol.* 249:G209–13 (1985).
13. 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.* 69: 165–169 (1998).
14. Grager, J. L., "Aluminum and Tin". *World Rev. Nutr. Diet.* 54:255–85 (1987).
15. Harvey, J. A., Zobitz, M. M., Pak, C. Y. C., "Dose Dependency of Calcium Absorption: A Comparison of Calcium Carbonate and Calcium Citrate", *J. Bone Miner. Res.* 3:253–58 (1988).
16. Hurley, L. S., Lönnerdal, B., "Zinc Binding in Human Milk: Citrate Versus Picolinate", *Nutr. Rev.* 40: 65–71 (1982).
17. Ondreicka, R., Ginter, E., Kortus, J., "Chronic Toxicity of Aluminium in Rats and Mice and its Effects on Phosphorus Metabolism", *Brit. J. Industr. Med.* 23,305 (1966).
18. 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.* 13 (1): 41–43 (2004).
19. Gupta, S. K., Waters, D. H., Gwilt, P., "Absorption and Disposition of Aluminum in the Rat". *J. Pharm. Sci.* 75:586–89 (1987).
20. Simonyte, S., Cherkashin, G., Sadauskiene, I., Planciuniene, R., Stapulionis, R., Ivanov, L., "Effects of Lead and Aluminum on the Specific Immune Response of Growing Mice", *Ekologija.* Nr. 2. P. 16–20 (2004).

21. Goodman. W. G., O'Connor. J., "Aluminum Alters Calcium Influx and Efflux From Bone In vitro", *Kidney International*. (39) 602–607 (1991).
22. Jungueria, C. L., Carneiro, J., Kelley, R. O., Basic Histology. Çeviri: *Aytekin Y., Solakoğlu S., Ahıskalı B., Barış Kitapevi*, 307-322 (1998).
23. Solomon, E. P., İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş. Çeviri: *Süzen L.B., İstanbul. Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret Ltd Şti*. 2.Baskı 218–222 (1999–2000).
24. Demirsoy A., "Yaşamın Temel Kuralları. *Genel Biyoloji*. 7. Baskı Ankara 91–93 (1996).
25. Ümit, M. H., Rıfki, H., Veteriner Patoloji, *Tamer Matbaacılık Yayınları*. 1. Cilt Ankara.143. 47-51(1997)
26. Moore, K.M., Persaud, T. V. N., İnsan Embriyolojisi. Çeviri Editörleri: *Yıldırım M., Okar İ., Dalcık H., İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri*. 1.Baskı. 279–280 (2002).
27. Sadler, T. W., Lagman's Medikal Embriyoloji. Çeviri; *Başaklar, A.C. Palme Yayın Dağıtım Ltd.Şti*. 7. Baskı. Ankara. 242–244 (1996).
28. Şeftalioğlu, A., *Genel ve Özel Embriyoloji* .4. Bask. Ankara.3 09–311 (2003).
29. Başaklar, C., *Medikal Emriyolojisi*.6. Basım.Ankara.230-231 (1993).
30. Hatipoğlu, M. T., *Anatomi ve Fizyoloji*. Hatipoğlu Yayınları. 7. Baskı Ankara.173–175 (1989).
31. Karagöz, E., Özel Histoloji. *Süleyman Demirel Üniversitesi*. Isparta 95–112 (2001).
32. Krasovskii, N., Vasukovch, L. Y., Chariev, O. G., "Experimental Study of Biological Effects of Lead and Aluminum Following Oral Administration", *Environmental Health Perspectives*. 30: 47–51 (1979).

33. Leason, T. S., Leason, C. R., Paparo, A. A., Text Atlas of Histology. W. B Saunders Company. First Edition. *Philadelphia-London-Toronto Montreal-Sydney-Tokyo*. 394–4001 (1998).
34. Gromyysz-Klakowska, K., Kanoniuk, D., Szubartowska., Unkiewicz-Winiarczyk A., “Influence of Drinking Water-Administered Aluminium on Morphology and Respiratory Function of Blood in Rats”, *Polish J. of Environmental Studies*. 13 (5): 515–519 (2004).

7. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Kars'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Kars'ta tamamladım. ÖSYM'nin yapmış olduğu sınavla 2001 yılında Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne yerleştirildim. 2005 yılında bu bölümden mezun oldum. 2006 yılında kısa dönem olarak askerlik hizmetimi tamamladım. 2007 yılında KAÜ Fen Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans programını kazandım. Halen aynı program ve enstitüde yüksek lisans yapmaktayım.