

KÖPEKLERDE ALÜMİNYUM TOKSİKASYONUNUN ALZHEIMER HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Nural PASTACI^{1*}, Nurten BAHTİYAR¹, Serdar KARALÜK¹, Remzi GÖNÜL²,
Mehmet Erman OR², Şefik DURSUN¹, Ümit Bora BARUTÇU¹

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencileri

²İ.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Avcılar-İstanbul

Özet

Alzheimer hastalığı, ileri yaşlarda görülen nörolojik bozukluklar sonucunda ortaya çıkan bir demans tipidir. Bu hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin etkisinin yanında alüminyum toksikasyonunun da etkisinin olabileceği belirtilmiştir. İnsanlarla birlikte yaşayan köpeklerde de hazır gıdaların kullanımıyla birlikte değişen oranlarda alüminyum alma olasılığı bulunmaktadır. Bunun sonucunda köpeklerde de alüminyum toksikasyonu ile Alzheimer hastalığının oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum Toksikasyonu, Alzheimer, Köpek.

Abstract

Alzheimer's disease is a dementia type which occurs as a result of neurologic disorders seen in declining years. It has been indicated that aluminium toxicity also could be effective in this disease's occurrence as well as genetic factors' effect could. There is possibility to take aluminium at varying rates with using ready-made meals also on dogs which live together with people. In conclusion, we have been thinking Alzheimer's disease could occur with aluminium toxicity also on dogs.

Key Words: Aluminium Toxicity, Alzheimer, Dog.

* E-posta: nuralpastaci@hotmail.com

1.Giriş ve Amaç

Nüfusun yaşlı kesiminin hızla arttığı gelişmiş ülkelerin tümünde demans tiplerinde bir artış gözlenmektedir. 1995 yılında 33.5 milyon olan 65 yaş ve üzeri nüfusun 2010 da 39,4 milyona, 2030 da ise 69 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu artış sonucunda yaşa bağlı hastalıklarda sanal bir epidemi oluşturacaktır. Bu hastalıklar arasında en korkulanlardan bazıları da hatırlayabilme, anılar oluşturabilme, ailemiz ve dostlarımızla birlikte iletişim kurabilme ve hatta kendi kimliğimizin özünü sürdürebilme becerimizi oluşturan yaşamın en temel deneyimlerinin yitirildiği progresif demansiyel bozukluklardır (2,6,13). En sık rastlanan demansiyel bozukluklardan biri de Alzheimer hastalığıdır (2,6,11,13). Alzheimer hastalığı beynin nöropatolojik incelemesi ile ilk olarak 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (6).

Alzheimer Hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve kişinin ApoEs4 aleline sahip olmasıdır. Hastalığın diğer olası risk faktörleri ise; kadın cinsiyet, düşük eğitim seviyesi ve fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, Down Sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travması, Miyokard infarktüsü öyküsü, aterosklerotik karotid hastalığı, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, insüline bağımlı diyabet hastalığıdır. İleri anne yaşı, alkol kullanımı ve depresyon öyküsünün de Alzheimer hastalığı risk faktörleri arasında olduğu belirtilse de, bunların Alzheimer hastalığı ile ilişkileri tartışmalıdır (2,6,13).

Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinde yüksek düzeyde alüminyum bulunmuştur. Kesin olarak ispatlanmamış olsa da Alzheimer hastalığına sebep olan faktörler arasında alüminyum fazlalığının da yer aldığı tespit edilmiştir (1,5,6,11,18).

İnsanlarda ilerleyen yaşlarda görülen demans tiplerinden biri olan ve insanlarla birlikte yaşayan köpeklerde de görülebilen Alzheimer hastalığını, alüminyum toksikasyonu ile ilişkilendirmek amacındayız.

2.Genel Bilgi

Alzheimer hastalığı %50'den daha yüksek bir oranla en sık görülen demans tipidir. İlk olarak 1906 yılında Alman hekim Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (6,13). Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar. Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar. Yaşam süresinin artması ile orantılı olarak Alzheimer olan hasta sayısında da artış beklenmektedir. Alzheimer hastalığı etkili bir şekilde tedavi edilemediği takdirde gelecekte en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturacaktır (2,6,13,15).

Alzheimer hastalığında beyindeki klasik gros nöroanatomik gözlemlerle düzleşmiş kortikal sulkuslar eşliğinde diffüz atrofi ve genişlemiş serebral ventriküller görülür. Klasik ve patognomonik mikroskobik bulguları: senil plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron kaybı (özellikle korteks ve hipokampusta), sinaptik kayıp (korteksin %50 kadarı) ve nöronların granülovasküler dejenerasyonudur. Ayrıca kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte amyloid prekürsör molekülünün mutasyonunun Alzheimer hastalığına neden olabileceği söylenmektedir (2,3,6,9,12,13,16,19).

Alzheimer hastalarında nükleus bazalisindeki kolinerjik nöronlarda özel dejenerasyonlar saptanmıştır. Hastalığının patofizyolojisinde en etkili olan nörotransmitterler asetilkolin ve norepinefrindir. Alzheimer hastalığında bu iki nörotransmitterin etkisinin azaldığı varsayılır (6,9). Ayrıca hastalığın, patofizyolojisi ile ilişkili farklı iki nörotransmitter, nöroaktif peptitlerden somatostatin ve kortikotropinin azlığında da görüldüğü saptanmıştır.(6)

Hastaların %40'ndan fazlasının Alzheimer tipi aile öyküsüne sahip olduğu gösterilmiş ve genetik faktörlerin Alzheimer hastalığına neden olabileceği belirtilmiştir (2,6,13). Alzheimer hastalığının etiolojisi araştırılırken Apo Es4 geni ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Apo Es4 geni olanların olmayanlara göre 3 kat daha fazla Alzheimer hastası olduğu tespit edilmiştir. İki adet Es4 geni bulunanlar ise bulunmayanlar göre 8 kat daha fazla sıklıkla Alzheimer hastası olduğu belirlenmiştir (2,6,10,13).

Alzheimer hastalığında hücre membranının fosfolipid metabolizmasının anormalliği sonucunda membran normalden

daha az akışkan olduğu saptanmıştır (6). Bu durum moleküler rezonans spektroskopik görüntüleme (MRS) ile değerlendirilebilmektedir (6,12).

Kesin olmamakla birlikte Alzheimer hastalığının nedenleri arasında alüminyum toksikasyonu da yer aldığı düşünülmektedir (1,5,6,11,18,19)

Alüminyum yer kabuğunda en fazla bulunan 3. elementtir. Doğada her yerde bol miktarda bulunur ve yer kabuğunun %8'ini oluşturmaktadır (5,12,18,19). Doğada kararlı kombinasyonlarda diğer materyallerle birlikte bulunur. Hava kirliliği sonucunda oluşan asit neminin toprağa ya da göl yataklarına inmiş alüminyum gibi zehirli maddelerle tepkimeye girmesi ile normal koşullar altında çözünmez sayılan bu maddeler, asidik nemle tepkimeye girerek besin zinciri ya da içme suyu yoluyla bitki, hayvan ve insana ulaşır toksik etkiler yaratmaktadır (5,8,19). Alüminyumunun kimyasal formlarında toksikokinetik ve toksikodinamik etkileri büyüktür. Birçok metal gibi alüminyumun da çözünabilir formu hedef organlarda daha iyi emilmekte ve daha iyi dağılmaktadır (5,12).

Alüminyum gastrointestinal sistemden ve akciğerlerden absorbe edilir. Atılımı ise böbrekler üzerinden Alüminyum Sitrat şeklindedir (12,18). Alüminyum, sinir sistemi ve diğer doku hücrelerinin içinde bir takım süreçlere engel olabilen nörotoksik bir ajandır (5,18,19). Alüminyumun fazlalığı bazı enzimlerin aktivitesini engelleyebilir, zihinsel gelişimi ve kemik mineralleştirilmesini olumsuz yönde etkileyebilir (8,12,19,21).

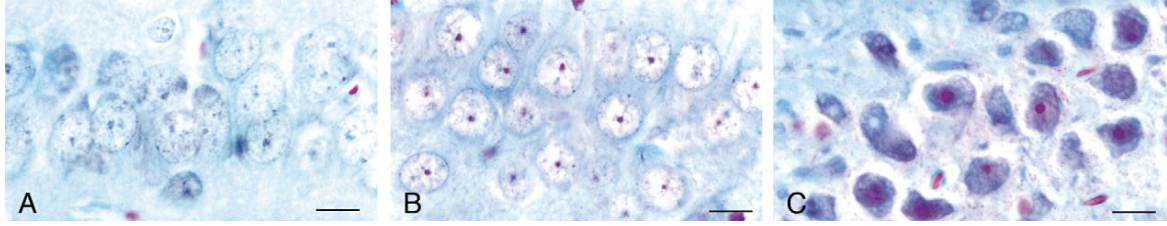
Alüminyumun vücuda girişi oral, parantral, solunum ve deri yoluyla olmaktadır. İçme suları, bazı hazır yiyecek ve içecekler, inhalasyon, kozmetik malzemelerle vücuda girişi mümkündür (5,8,12,17-19). Ayrıca parantral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su ve hammaddeler, diyaliz ve parantral solüsyonlan için ambalaj materyalleri, hiperfosfatemi ve peptik ülser tedavisinde kullanılan alüminyum içeren oral antiasitler ve diğer hastalıklarda uygulanan alüminyum içerikli farmasötik dozaj şekilleri de vücutta alüminyum birikimini nedenlerindedir (5,8,12,14,17-19). Bu birikim sıklıkla ölümcül olan diyaliz ensefatopatilerine sebep olmaktadır. Alüminyum tozlarına maruziyet pulmoner fibrozle sonuçlanmaktadır (12,18). Astım, kanser, koroner kalp hastalığı alüminyum ile üretim yapan işçiler arasında izlenen hastalıklardır. Ancak alüminyumun bu hastalıklara tek başına sebep olduğu söylenemez (12,14).

Alüminyumun vücuda asıl alınma yolu gıdalardır. Gıdaların bulunduğu kaplar, konserve kutuları ve alüminyum folyo kullanımı ile maruziyet söz konusudur. Ticari olarak üretilmiş yiyecekler ve meşrubatlarda alüminyum tuzları kullanılmaktadır (12,16,19). Alüminyum ve diğer pek çok metaller temas ettiği besine geçebilir. Bu özellik besinin nötr, alkali veya asit oluşu ile artar ya da azalır. Genellikle asitli besinlerle temasta bu geçişin daha fazla olduğu bilinmektedir (1,5,14). Cam kaplardan da bir miktar alüminyum sızıntı olasılığının olduğu, fakat bu miktarın ne kadar olduğu belirtilmemiştir. Cam kaplar ve kil ile doldurulmuş kauçuk tıpların alüminyum kontaminasyon kaynağı olabileceği gösterilmiştir (8).

Total vücut alüminyum düzeyi 30-40 mg kadardır. Genelde şehirde yaşayan ve ortalama 70kg ağırlığında olan kişilerde yiyeceklerle birlikte vücuda giren günlük alüminyum miktarı kg başına 0.01-1.4 mg'dır (14,16). Alüminyum böbrek yoluyla yaklaşık olarak günde 10-40 mikrogram kadar atılmaktadır. Alman miktar arttığında böbrek atılım miktarı günde 200-500 mikrograma kadar çıkabilmektedir. Böbrekler alüminyum atarken total vücut Alüminyumunu muhafaza etmeye çalışırlar. Ayrıca safra yoluyla da alüminyum atılabilmektedir (14).

Yapılan deneysel çalışmalarda, hayvanların aldıkları alüminyum miktarı sürekli alüminyuma maruz kalan insanlardan çok daha fazla olduğu görülmüştür. Alınan toksik metaller yaş, sağlık, doz miktarı, yöntemi ve diğer şartlara bağlı olarak çeşitli klinik vakalar oluşturmaktadır (16).

Çalışmalarda yaşlı ve genç sıçanların beyin hücrelerinde alüminyumun oluşturduğu etkinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı sıçanları hipokampal nöronlarında değişik miktarlarda alüminyum birikimi olduğu tespit edilmiştir (16).



Şekil: Alüminyumla boyanmış sıçan hipokampal nöron kesitleri. a) 6 aylık sıçan nöronlarının alüminyum boyanmasından sonra hücrelerin alüminyum almamalarının gösterilmesi. b) Alüminyumla boyanmış yaşlı sıçan nöronlarının çekirdeklerinde alüminyum tutulumu. c) 0-aylık sıçan nöronlarında alüminyum boyama ile bütün nükleoplazmalarının gösterimi. Scale bars = 10_μm (16)

Aminöz vakalarında akut dönemde serebrospinal sıvıdaki Alüminyum seviyesi oldukça yüksek iken maruziyetten birkaç yıl sonra Alüminyumun normal değerine düştüğü belirlenmiştir. Ancak akut maruziyetten yıllar sonra hastalarda motor bozuklukları ile birlikte bunama gelişmektedir (12).

Alüminyum tayininde Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi ve Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon spektroskopisi metodları en yaygın başvurulan tayin metodlarıdır. (6,12)

Köpeklerde de insanlardaki gibi nörodegeneratif hastalıklar görülmektedir. Alzheimer hastalığı bunlardan birisidir (3,4,20). Bu nörolojik ve nörodegeneratif değişiklikler alüminyum alımı ile ilişkilendirilebilir (7).

Alzheimer hastalığının histopatolojik bulgularından biri olan serebral amiloid anjiyopati insan beyninde olduğu gibi köpeklerde de serebral kan damarlarında amiloid birikimi ile karakterize yaşa bağlı dejeneratif bir hastalıktır(3,7,20). DNA onarımında hücre döngüsünün kontrolünde ve hücresel strese karşı cevapta fizyolojik önemi olan ubiquitine immunoreaktif granüller her yaş hayvanda tespit edilmekle beraber, yaşlı hayvanlarda belirgin artış tespit edildiği bildirilmektedir. İnsanlarda ise yaşlılığın yanında Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi patolojik durumlarda da artış gözlemlendiği kaydedilmektedir (3).

Çoğu hayvan türü ile birlikte köpeklerde de yaşlanma ile ilgili santral sinir sistemi lezyonları rastlantısal olarak saptanmaktadır. Yaşlı köpeklerde merkezi sinir sisteminde rastlanan en genel bulgulardan birisi serebral korteks nöronlarında sayısal azalma, büzüşme ve gri maddedeki aksonlarda aksonal şişkinlik buna karşın nöroglialardaki sayısal artış seklindedir (3).

Yapılan çalışmalarda yaşlı köpeklerden dokuzunda meningeal damarlar ve serebral korteksteki kapillar damar duvarlarında nöropil'deki senil plaklarda homojen kümeler halinde B amiloid antiserumu ile oldukça yoğun pozitif reaksiyon gözlenmiştir. B amiloid'in nörotoksik etkisi apoptotik mekanizmaları harekete geçirmekte bu durum da nöron kaybı ile sonuçlanmaktadır ve sonuçta Alzheimer hastalığı ortaya çıkmaktadır (3,7,9).

3.Sonuç

Sonuç olarak insanlarda olduğu gibi köpeklerde de ileri yaşlarda vücutta alüminyum konsantrasyonunun artmasıyla toksikasyon gelişebilmektedir. Özellikle evcil köpeklerde alüminyum ambalajlarda bulunan hazır gıdalarla beslenme sonucunda alüminyum toksikasyonu gelişebileceğini düşünmekteyiz.

Alüminyum kaplarda bulunan oksit tabaka zamanla zarar görebileceğinden uzun süre kullanım sonunda alüminyumun besinlere, dolayısıyla hayvan vücuduna geçişi mümkün olacaktır.

Ayrıca gıdaların alüminyum folyo ile ısıtılması ile besinlere geçiş artacağından vücutta alüminyum birikim oluşacaktır.

İnsanlarda yüksek dozda alüminyum birikimi ile oluşan Alzheimer hastalığının köpeklerde de alüminyum birikimi

ile meydana gelebileceğini düşünmekteyiz. Bu birikimi önlemek amacıyla köpek sahiplerinin köpeklerini beslerken alüminyum içeren konserve gıdaları mümkün olduğunca az kullanmalarını, alüminyum içeren mama kaplarının uzun süre kullanılmamalarını ve gıdaların ısıtılması sırasında alüminyum folyo kullanılmamalarını önermekteyiz

Kaynaklar:

- [1]Gıda Güvenliği Daire Başkanlığı Çalışanları (2006): Gıda, Su ve Beslenme Konusunda Sık Sorulan Sorular (II).
- [2]Green R.C.(2006): Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslarda Tanı ve Tedavi. AND Dan.Eğ.Yay.Org.Ltd.Şti. 2. baskı , 9,73-87
- [3]Hazıroğlu R. (2006): Köpek beyinlerinde yaşa ilişkin değişikliklerin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri.
- [4]Heath S.E., Barabas S., Craze P.G. (2007): Nutritional supplementation in cases of canine :cognitive dysfunction—A clinical trial. *Veterinary Behavioural Medicine*. 105(4); 284-296.
- [5]Hellström H.O. (2007): Bone and aluminium. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 271.
- [6]Kaplan H.I., Sadock B.J.(2004): Klinik Psikiyatri. Nobel Tıp Kitapevleri. 50-52.
- [7]Landsberg G. (2005): Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 29; 471– 479.
- [8]Onur E.(1997) : Alüminyum toksisitesinin kalite kontrol açısından değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1(2);74-79.
- [9]Pugliese M., Gangitano C., Ceccariglia S., Carrasco J.L., Del Fà A., Rodríguez M.C., Michetti F., Mascort J., Mahy N. (2007): Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: Acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. *Brain Resech*. 1139; 85-94.
- [10]Rondeau V., Iron A., Letenneur L., Commenges D., Duchêne F., Arveiler B., Dartigues J.F. (2006): Analysis of the effect of aluminum in drinking water and transferrin C2 allele on Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 13(9); 1022–1025.
- [11]Santibáñez M., Bolumar F., García A.M. (2007): Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 64; 723-732.
- [12]Sjögren B., Iregren A., Elinder C.G., Yokel R.A. (2007): Aluminum. *Handbook on the Toxicology of Metals* 3E. 17; 339-352.
- [13]Topçuoğlu E.S., Selekler K. (1998): Alzheimer hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics Geriatri*. 1(2): 63-67.
- [14]Uysal H. Ergene N. baltacı A.K. (1990): Alüminyum ve insan sağlığı. *S.Ü. Tıp fakültesi dergisi*. 6(2); 230-237.
- [15]Uzbay İ.T. (2003): Alzheimer hastalığına yönelik çalışmalarda kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Demans Dergisi*. 1; 5-14.
- [16]Walton J.R. (2007) : A longitudinal study of rats chronically exposed to aluminum at human dietary levels. *Neuroscience Letters*. 412; 29–33.
- [17]www.alzheimers.org.au/upload/US5.pdf online 12.03.2008
- [18]www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35-c2.pdf online 12.03.2008
- [19]www.bfr.bund.de/cm/230/no_risk_of_alzheimers_disease_from_aluminium_in_consumer_products.pdf online 12.03.2008
- [20]www.petcarenaturally.com/articles/alzheimers-in-dogs-and-cats.php online 12.03.2008
- [21]Zaida F., Chadrame S., Sedki A., Lekouch N., Bureau F., Arhan P., Bouglé D. (2007): Lead and aluminium levels in infants' hair, diet, and the local environment in the Moroccan city of Marrakech. *Science of the Total Environment*: 377; 152–158