

Alüminyum Toksisitesi ve Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

Aluminum Toxicity and its Role in Neurodegenerative Diseases: Review

Hande SİPAHİ,^a
Şaziye Sezin PALABIYIK,^b
Serkan BALCI,^c
Gönül ŞAHİN^d

^aToksikoloji AD,
Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

^bToksikoloji AD,
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Erzurum

^cNöroloji Kliniği,
Birecik Devlet Hastanesi,
Şanlıurfa

^dToksikoloji AD,
Doğu Akdeniz Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
KKTC

Geliş Tarihi/Received: 12.06.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:

Hande SİPAHİ
Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
handesipahi@hotmail.com

ÖZET Günlük yaşamımızda çok yaygın kullanılan alüminyum (Al), oksijen ve silikondan sonra yeryüzünde en fazla bulunan üçüncü elementtir. Endüstride paketlenme, inşaat, elektrik aletleri ve içecek kutuları gibi birçok farklı ürünün yapımında kullanılan Al bileşikler gıda katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. Türkiye’de de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından “Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği” ekinde gıda katkı maddesi olarak kullanımına izin verilen miktarlar belirtilmiştir. Al gıdalara özellikle ilave edildiği durumlar dışında, kontaminasyon olarak da bulunmaktadır. Ayrıca gıdaların paketlenmesinde Al folyo kullanılması, gıdaların yüksek ısıda Al folyoda pişirilmesi de gıdaların Al içeriğini arttırmaktadır. Ancak gıda zincirindeki Al miktarı, antiasitler ve analjezikler gibi ilaçlarda kullanılan miktarıyla kıyaslandığında oldukça azdır. Al toksisitesi çoğunlukla kronik renal hasarı olan hastalarda veya iş yerinde Al’a maruz kalanlarda görülmektedir. Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi ana hedef organlardır. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, spinal muskuler atrofi gibi dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve henüz kesin bir çözüm bulunamayan nörodejeneratif hastalıklarda beyin nöronlarının oksidatif strese oldukça duyarlı olduğu ve bunun Al toksisitesiyle ilişkilenebileceği düşünülmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar Al’un nörotoksik olduğunu, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığını ve beyinde pek çok önemli enzimi inhibe ettiğini göstermiştir. Demansın belirgin olarak gözlenmediği diyaliz hastalarında da kan Al konsantrasyonları oldukça yüksek bulunmuştur. Ayrıca Al başta olmak üzere bazı toksik metaller düzeylerinde otistik çocuklarda sağlıklı çocuklara göre artış gözlenmiştir. Bu derlemenin amacı, yaygın kullanım alanına sahip Al’un nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif hastalıklar; nörotoksikite sendromları; alüminyum bileşikler

ABSTRACT Aluminum (Al), widely used in daily life, is the third most abundant element in the earth’s crust after oxygen and silicon. Al compounds which have many uses in industry in many different products such as packing, construction, electrical applications, and beverage cans are also used as food additive. Also in Turkey, Ministry of Food, Agriculture and Livestock indicated the amounts permitted to be used as food additives in the annex “Turkish Food Codex Regulation on Food Additives”. Except intentionally addition to foods, Al is also available as a contaminant. In addition, using Al foil for packaging of foods and cooking food in Al foil at high temperature increase its Al content. However, the amount of Al in the food chain is quite low compared to the amount used in drugs such as antacids and analgesic. Al toxicity is mostly seen in patients with chronic renal injury or the people exposed in the workplace to Al. Lung, bone and central nervous system are the main target organs. In neurodegenerative diseases such as Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, Huntington’s disease, amyotrophic lateral sclerosis, muscle spinal atrophy, affecting millions of people in the worldwide and for these diseases is not yet a definitive solution. As well known, neurons in the brain are highly sensitive to oxidative stress induced by Al toxicity. Studies conducted in experimental animals showed that Al is neurotoxic, increases the permeability of the blood-brain barrier and inhibits many important enzymes in brain. Al concentrations were also quite high in blood in dialysis patients with dementia. Otherwise, increased levels of some toxic metals especially Al was detected in urine samples of children with autism compared to healthy children. The aim of this review was to evaluate role of widely used Al in neurodegenerative diseases.

Key Words: Neurodegenerative diseases; neurotoxicity syndromes; aluminum compounds

doi: 10.5336/neuro.2014-41039

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Neur 2015;10(1):6-14

A lüminyum (Al), oksijen ve silikondan sonra yeryüzünde en fazla bulunan üçüncü elementtir. Atom numarası 13 olan Al ilk olarak 1827 yılında tanımlanmıştır. Yüksek reaktivitesinden dolayı doğada serbest halde bulunmaz. Al içeren bileşikler üç değerlikli (Al⁺³) durumunda olduğundan, sitrat ve fosfat gibi oksijen veren ligandlara kuvvetli bağlanırlar.^{1,2}

Al özellikle alaşım formunda birçok kullanım alanına sahiptir; paketlenme, inşaat, taşımacılık, elektrik aletleri ve içecek kutularında kullanılmaktadır. Al bileşikleri gıda katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır. İnsanların Al'a maruziyeti daha çok gıdalar ile, ikinci olarak da içme sularıyla olmaktadır. Ancak gıda zincirindeki Al miktarı, antiasitler ve analjezikler gibi ilaçlarda kullanılan miktarıyla kıyaslandığında oldukça azdır.² Antiasit olarak kullanılan başlıca Al bileşikleri; Al aminoasetat, Al fosfat, Al hidroksiklorür, Al hidroksit, Al sodyum silikat ve kaolindir.* Topikal uygulanan kozmetikler, antiperspiranlar, deri, saç ve hijyen ürünleri de Al'un önemli kaynaklarıdır.³ Mesleki maruziyet ise madencilik ve kaynak sırasında olmaktadır.²

Al'un gıda katkı maddesi olarak ilavesi "The Joint Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation Expert Committee on Food Additives (JECFA)" tarafından onaylanmış ve 2006 yılında tolere edilebilir haftalık Al alımı 1 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir. Bu değer 2011 yılında 2 mg/kg olarak değiştirilmiştir. Kanada, Avrupa, Norveç ve İngiltere gibi birçok ülkede gıda katkı maddesi olarak kabul edilen Al, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından da onaylanmıştır.¹ Türkiye'de de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından "Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği" ekinde Al'un gıda katkı maddesi olarak kullanımına izin verilen miktarlar belirtilmiştir.⁴ Örneğin; gıda katkı maddesi olarak onaylanan Al potasyum sülfat, Al sodyum sülfat ve Al amonyum sülfat tampon ve nötralize edici ajan olarak kullanılırken, Al kalsiyum sitrat topaklaşmayı önleyici ajan olarak kullanılmaktadır.¹

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

Al gıdalara özellikle ilave edildiği durumlar dışında, kontaminasyon olarak da bulunmaktadır. Çay gibi bitkilerin yapraklarında birikmesi, kontamine bitkilerle hazırlanan içeceklerde Al düzeylerinin fazla bulunmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla, gıdaların Al ile kontaminasyonunda Al maruziyetinin daha da artacağı unutulmamalıdır. Örneğin; soya bazlı bebek mamalarında anne sütüne göre çok daha yüksek miktarda Al tespit edilmiş ve bu durum soya fasulyesinde Al akümü-lasyonunun yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹ Ayrıca gıdaların paketlenmesi sırasında Al folyo kullanılması, Al folyo ile saklanma süresi, patates, domates gibi gıdaların yüksek ısıda Al folyoda pişirilmesi de gıdaların Al içeriğini arttırmaktadır. Piyasada Al teneke kutularda muhafaza edilen yiyecekler ve elma, portakal suyu gibi içeceklerde de Al konsantrasyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹ Türkiye'de satılan bebek mamalarında yapılan bir çalışmada, Al düzeylerinin 1,2-10,9 ng/g arasında olduğu ve Al-karton kutuda muhafaza edilen bebek mamasının en yüksek Al içeriğine sahip olduğu saptanmıştır.⁵

Kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde kullanılan ve Al içeren kaplarda saklanan eritropoetin formülasyonlarında raf ömrü boyunca çözeltiyeye Al geçişi değerlendirildiğinde, temas süresi arttıkça formülasyona geçen Al düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Al toksisitesine karşı eritropoetin formülasyonlarının Al kontaminasyon riski araştırıldığında, sıvı formülasyonlarda Al düzeylerinin liyofilize tozlara oranla daha yüksek olduğu dolayısıyla liyofilize eritropoetin kronik böbrek hastalığı olan olgular için en uygun formülasyon olduğu bildirilmiştir.⁶ Enteral beslenme formülleri ve parenteral çözeltilerde yapılan benzer bir çalışmada, Al düzeylerinin 58,4-961,2 ng/mL arasında değiştiği saptanmıştır. Bu ürünleri özellikle de Al intoksikasyonu açısından risk taşıyan böbrek fonksiyon bozukluğu olan, bebek hastaların kullandığı göz önüne alınarak Al kontaminasyonu açısından rutin kontrolünün önemi vurgulanmıştır.⁷

TOKSİKOKİNETİK

İnsanlar Al'a en yaygın olarak gastrointestinal yol ile maruz kalırlar. Diyetteki Al'un %1'inden az bir

kısmı absorbe olur. Barsaklardan emilim daha çok pH'ye ve özellikle karboksilik asit gibi kompleks yapacağı ligandlara bağlıdır. Örneğin sitrat varlığında barsaktan emilim artar. Al tuzları vasküler sisteme geçip kana karıştığında %80-90'ı demir-transport proteini olan transferrine bağlanır.^{2,8} Transferrin yolağı Al'un kan-beyin bariyerinden geçişinde de rol oynar. Al⁺³ sinir sistemine transferrinin reseptör aracılıklı endositozunu kullanarak kan beyin bariyerini geçer.^{8,9} Bu da Al zehirlenmelerinde bireysel duyarlılıktaki farklılığı açıklayabilir.⁹ Vücutta oluşan Al-transferrin kompleksinin yaklaşık %0,005'i beyine geçer.⁸

Al bileşikleri gastrointestinal sistemde diğer elementlerin de absorpsiyonunu değiştirebilir. Örneğin; florür absorpsiyonunu inhibe edebilir ve kalsiyum (Ca), demir (Fe) bileşikleri ve salisilik asit absorpsiyonunu azaltabilir.² Antiasit olarak kullanılan Al bileşikleri, adsorban özellikleri nedeniyle oral yoldan kullanılan ilaçlarla etkileşerek onların absorpsiyonlarını bozabilirler. Uzun süreli kullanıldıklarında besinlerdeki fosfatları bağlayarak hipofosfatemiye neden olabilirler.* Barsaklarda fosfatlar ile çözünmeyen kompleksler oluşturan Al tuzları 1980'li yıllarda böbrek hastalarında hiperfosfateminin tedavisinde kullanılmış ancak osteomalazi, mikrositer anemi ve demans gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmesinin ardından kullanımı azalmıştır.¹⁰ Yapılan çalışmalar yüksek dozda oral Al maruziyetinin insanlarda ve hayvanlarda fosfor absorpsiyonunu deprese ettiğini göstermiştir.¹¹

Al kemik ve böbrekte Ca ile bağlanarak Al osteodistrofisine yol açabilir. Al içeren antiasitlerin sıklıkla konstipasyona yol açması, Al'un asetilkolinin indüklediği kontraksiyonu inhibe ederek gastrointestinal organ motilitesini değiştirmesine bağlı olabilir.²

Al; akciğer, karaciğer ve kemik dokularında da yüksek konsantrasyonda bulunur. Kandan böbrekler aracılığıyla uzaklaşır ve idrarla itrah edilir. Renal fonksiyon bozukluğu olan bireylerde doku Al konsantrasyonu artabilir ve ensefalopati ve osteomalazi görülebilir.²

Al terleme yoluyla da itrah edilir. Yirmi sağlıklı gönüllüde hafif egzersiz sonrası ter Al miktarı ölçüldüğünde, Al konsantrasyonunun 329-5329 µg/L arasında değiştiği ve terlemenin insanlarda sistemik Al itrahının en önemli yollarından biri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, terleme yoluyla vücuttan Al itrahının erkeklerde kadınlara göre daha etkili olduğu ve düzenli egzersizin vücuttan Al atılımını artırmak için önemli olduğu vurgulanmıştır.¹²

ALÜMİNYUM TOKSİSİTESİNDE HEDEF ORGANLAR

Akut Al toksisitesi çok nadirdir. Al toksisitesi çoğunlukla kronik renal hasarı olan hastalarda veya iş yerinde Al'a maruz kalanlarda görülmektedir. Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi ana hedef organlardır. Al tozlarına mesleki maruziyet muhtemelen Al tozlarının aşırı birikimine bağlı akciğerde fibrozise neden olabilir.² Osteomalazi Al içeren antiasitlerin aşırı tüketimi ile Al'un fosfat absorpsiyonunu engellemesine bağlı oluşmaktadır. Osteomalazi diyaliz sıvısında Al maruz kalan üremik hastalarda da görülebilir.²

Al'un kronik maruziyeti sonucu sıçan beyininde bütün bölgelere yayıldığı, ancak en fazla hafıza ve öğrenme bölgelerinin etkilendiği hipokampusta biriktiği gözlenmiştir. İntraperitoneal uygulamada dağılımın oral uygulamaya göre daha yüksek olması, dağılımın uygulama yoluna bağlı olduğunu akla getirmiştir. Diğer organlar ile karşılaştırıldığında Al'un beyine geçişi daha yavaştır ancak beyine geçtiğinde beyinde bütün bölgelere dağılmaktadır.¹³

Günlük yaşamımızda sürekli maruz kaldığımız Al'un immün sistem üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genel görüş immün fonksiyonu etkilediği yönündedir.¹⁴ Yapılan çalışmalar, Al'un genel olarak çinko (Zn) düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir. Fe ve bakır (Cu) düzeylerine etkisi ise tartışmalıdır. Ayrıca *in vitro* çalışmalarda, Al maruziyetinin interlökin (IL)-2 ve tümör nekroz faktör (TNF)-α oluşumunu azalttığı ve immün fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir.¹⁵

*Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, 2014.

ALÜMİNYUM NÖROTOKSİSİTESİ

Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, spinal musküler atrofi gibi dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve henüz kesin bir çözüm bulunamayan nörodejeneratif hastalıklarda nöronların oksidatif strese oldukça duyarlı olduğu ve bunun metal toksisitesiyle indüklenebileceği düşünülmektedir.¹⁶ Kronik yüksek doz Al ile indüklenen nörodejenerasyon modelinde, metal iyonları ve oksidatif stresin nörodejeneratif mekanizmaya etkisi araştırıldığında, hipokampuste süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi azalırken, malondialdehit (MDA) düzeylerinin arttığı ve Al, Fe, mangan (Mn), Cu ve Zn metal içeriğinin arttığı; metal iyon dengesizliğinin hipokampal hasarı anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür.¹⁶

1988 yılında Camelford, İngiltere’de kalabalık bir nüfus 20 ton Al sülfatın kaza sonucu su kaynaklarına karışması ile Al’a maruz kalmıştır. Bu durumun nörolojik sonuçları ve maruz kalan popülasyonun bir kısmında sinir sistemi üzerinde önemli bir zararlı etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır.¹⁷ Bu kazada Al sülfata maruz kalan ve tanımlanamayan nörolojik bir durum nedeniyle ölen bir kişide yapılan histopatolojik incelemede leptomeningeal ve serebral kortikal kan damarlarında erken başlangıçlı amiloid anjiyopati saptanmış ve frontal kortekste yüksek oranda Al biriktiği gözlenmiştir.¹⁸

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar Al’un nörotoksik olduğunu, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığını ve beyinde pek çok önemli enzimi inhibe ettiğini göstermiştir. Al’a maruz bırakılan sıçan ve hamster beyinlerine benzer olarak Al ensefalopatisinden ölen insanların beyinlerinde de dihidropteridin redüktaz (DHPR) enzim aktivitesinin yaklaşık %40 azaldığı bulunmuştur. DHPR; tirozin, dopa, noradrenalin ve 5-hidroksitriptofanın beyindeki sentezinde hidroksilasyon reaksiyonlarında kofaktör olan tetrahidrobiyopterin rejenerasyonunda önemli bir enzimdir. Üremik hastalarda da nörotransmitter metabolizmasında bozukluklar tanımlanmıştır.¹⁹ Klinik olarak tanı almamış 38 hemodiyaliz hastasında serum Al dü-

zeylerinin sağlıklı kontrole göre oldukça yüksek olduğu ve serum Al düzeylerinin DHPR aktivitesi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰ Al maruziyeti olan işçilerde serum ve idrar Al düzeyleri belirlenerek pteridin yolağı ile ilişkili neopterin, biyopterin düzeyleri ve DHPR enzim aktivitesinde Al maruziyetinin etkisi değerlendirilmiştir. İşçilerde serum Al düzeylerindeki artışa paralel olarak neopterin ve biyopterin düzeylerinin de kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiği gözlenmiştir. DHPR aktivitesinde ise Al maruziyetine bağlı olarak bir değişim bildirilmemiştir. Bunun yanında serum Al konsantrasyonu ile DHPR aktivitesi arasında bir korelasyon da bulunamamıştır.²¹ Al, kadmiyum (Cd), civa (Hg), kurşun (Pb), magnezyum (Mg) metallerinin DHPR aktivitesi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada ise DHPR aktivitesinin Al konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.²²

Al toksisitesi sonucu tavşan ve kedi gibi duyarlı hayvanlarda ise status epileptikus ile ilişkilendirilen ve ölümle sonuçlanan ilerleyen nörolojik hasar görülmektedir.² Al’un sıçan beyinlerinde ve insan eritrositlerinde kolin transportunu inhibe ettiği, sıçan sinapslarında kolin, glutamat, norepinefrin ve serotoninin geri alınımını inhibe ettiği ve yine tavşan beyinde nöral kolin asetiltransferaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.²³ Al’un, reseptör fonksiyonunu etkileyen nöron membranlarının akışkanlığını etkileyebileceği öne sürülmektedir. Al aynı zamanda kalmodiline bağlandığı ve Ca kalmodulin bağımlı fosfodiesteraz aktivitesini engelleyerek konfigürasyon değişikliklerini indüklediği düşünülmektedir. Pek çok çalışma Al’un birçok bileşiğe karşı kan beyin bariyeri geçirgenliğini artırarak nörotoksinlerin santral sinir sistemine geçmesine izin verdiğini göstermiştir.²³ Al nörotoksitesi amiloid beta proteinlerin birikmesi ve oluşumunu ve hiperfosforillenmiş tau proteinlerin agregasyonu arttırması gibi pek çok mekanizma ile indüklenebilir.⁹

DİYALİZ ENSEFALOPATİSİ/DEMANSI

Al intoksikasyonu ile gelişen diyaliz ensefalopatisi Al kontamine diyaliz sıvıları ve sıklıkla serum fosfor düzeylerinin kontrolü için kullanılan Al hid-

roksi jellerinin kullanımının daha yaygın olduğu yıllarda tanımlanmıştır.²⁴ Diyaliz ensefalopatisi ilk olarak 1972 yılında Alfrey ve ark.nın yetişkinlerde tanımladığı ve uzun süreli hemodiyaliz oluşturduğu subakut, ilerleyici ve ölümcül bir komplikasyondur.^{2,11,23,25} Böbrekler vücuda alınan Al itrahında en önemli organlardır ve absorbe edilen Al böbreklerden hızla elimine edilir. Böbrek hastalarında Al idrarla atılamaz ve beyin dâhil birçok dokuda birikir.²⁶ Absorbsiyonun artması ve eliminasyonun azalmasına bağlı olarak diyaliz olmayan üremik hastalarda doku Al düzeylerinde yaklaşık %85 oranında artış görülmüştür.²⁵ Uzun dönem fosfat bağlayıcı Al hidroksi jel ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastasının ölümünden dokuz ay önce Al ile indüklenen ensefolapati geliştirdiği ve postmortem nöropatolojik incelemede, beynin bazı bölgelerinde mikroglia ve astrositlerde proliferasyonların arttığı rapor edilmiştir.²⁶ Peritoneal diyalizden çok hemodiyaliz hastalarında gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda diyaliz demansı olan hemodiyaliz hastalarında beyin Al konsantrasyonunun sağlıklı insana göre 11 kat ve demans gözlenmeyen hemodiyaliz hastalarına göre üç-dört kat arttığını gösterilmiştir.²⁴

Demansın belirgin olarak gözlenmediği diyaliz hastalarında kan Al konsantrasyonları 7 µM kadar yüksek bulunmuştur.²⁰ Al'un indüklediği ensefalopati %1'lik Al sülfat ile tedavi edilen böbrek yetmezliği hastasında bir vaka raporu ile bildirilmiştir.²⁷ Daha önce Al endüstrisinde çalışan emekli işçilerde kognitif bulgular, ekstrapramidal bulgular ve spinoserebellar dejenerasyon ile karakterize bir ensefalopati tipi rapor edilmiştir. Maruziyetin üstünden 10 yıl geçtikten sonra bile Al konsantrasyonlarının bu bireylerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁹

En sık gözlenen klinik bulgular konuşma bozuklukları (%90), hareket bozukluğu (%75-93), bilişsel bozukluklar (%66) ve kişilik değişiklikleridir.²⁵ Klinik olarak ilk belirti olan tutukluk ve kekemelik olarak gözlenen konuşma bozukluğunu, miyoklonus ve demansa ilerleyen nöropsikiyatrik semptomlar takip eder.^{2,11,23} Konuşma bozukluğu diyaliz sonrası daha çok yoğunlaşır. Hastalık ilerledikçe semptomlar daha belirgin hale gelir.²⁵ Diyaliz te-

davisinin devam etmesi durumunda ilk semptomların gözlenmesini takiben yedi-dokuz ay sonra hastada myoklonus, nöropati ve letarji gelişir. Diyaliz tedavisinin başlangıcından üç-yedi yıl sonra ortaya çıkan bu bulguların Al toksisitesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.^{11,23} Beyin, kas ve kemik dokuda Al düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir.² Ortaya çıkan ensefalopatilerin genellikle 200 µg/L üzerinde olan yüksek Al konsantrasyonlarındaki diyaliz sıvılarının kullanılması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. İngiltere'de diyaliz merkezlerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, Al konsantrasyonu 50 µg/L'den az olan suyun diyaliz sıvısı hazırlanmasında kullanıldığında diyaliz ensefalopatisinin neredeyse hiç görülmediği gösterilmiştir.¹¹

Altmış dört diyaliz hastası ile yapılan bir çalışmada, fizyolojik testler ve klinik gözlemler ile altı hastada demans olduğu gözlenmiştir. Bu altı hastanın ortalama Al konsantrasyonu 409 µg/L iken, demans gözlenmeyen diğer 58 hastanın 189 µg/L olduğu ve bu hastaların diyaliz sürelerinin her iki grupta da benzer olduğu belirtilmiştir. Demans gözlenen hastalardaki gibi EEG bulgularının (bilateral senkronizasyon, fokal yavaş dalgalar, epileptik potansiyel) da anormal olduğu gözlenmiştir. Çalışmada serum Al düzeyleri ile EEG bulguları arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur.²⁸ Aynı yıllarda yapılan benzer bir çalışmada diyaliz demansı gözlenen hastalarda serum Al düzeylerinin, demans gözlenmeyen kronik hemodiyaliz hastalarına göre yaklaşık üç kat sağlıklı kontrole göre ise 10 kat arttığı gözlenmiştir.²⁹

Diyaliz ensefalopatisi ile Alzheimer hastalığı arasında benzerlikler tanımlanmıştır. Bu benzerlik klinikte "demans" kaynaklı olsa da diyaliz ensefalopatisi Alzheimer'dan çok farklıdır. Alzheimer hastalığında unutkanlık, konuşma bozukluğu, yön bulma güçlüğü, yargılama ve problem çözme güçlükleri gözlenir. Alzheimer'da özellikle kortikal gri cevherde olmak üzere atrofi ve ventriküler genişleme izlenir. 10-12 nm çapındaki eşleşmiş helikal yapıdaki nörofilamentlerden oluşan nörofibriller yumakların varlığı Alzheimer'ın ayırt edici özelliğidir. Diyaliz ensefalopatisinde ise 10 nm boyutundaki eşleşmemiş nörofilamentlerden oluşan

nörofibriller yumaklar mevcuttur. Alzheimer'dan farklı olarak diyaliz ensefalopatisine osteomalazi ve mikrositer anemi eşlik eder. Alzheimer hastalığında demans geri dönüşlü değilken, diyaliz ensefalopatisinde demans şelasyon tedavisi ile birlikte düzelme gösterir.¹¹

ALZHEİMER HASTALIĞI

Al özellikle Fe bağımlı hücrelerde toksik düzeyde birikme eğilimi gösterdiği için, Fe homeostazının dolayısıyla nöronal iletinin bozularak Alzheimer hastalığını tetiklediği düşünülmektedir. Al maruziyetinin Alzheimer hastalığına etkisi için yapılan nedensellik değerlendirmesinde, kronik Al maruziyetinin Alzheimer'a neden olduğu ileri sürülmüştür.³⁰ Ancak Alzheimer hastalığında kan-beyin bariyerinin etkinliğinin azalması da Al'un beyine geçişini arttırabilir. Dolayısıyla Alzheimer hastalarının beyinde Al düzeylerinin yüksek olması, hastalığın sebebi değil bir sonucu da olabilir.² Mesleki Al maruziyetinin Alzheimer hastalığına etkisinin değerlendirildiği bir vaka çalışmasında, 66 yaşındaki hastanın postmortem doku incelemesinde beyin Al düzeyleri oldukça yüksek bulunmuş, bu durumun Alzheimer hastalığının başlangıcı ve ilerlemesinde muhtemel etkisine dikkat çekilmiştir.³¹

Alzheimer hastalarında hipokampusu besleyen aort ve serebral arterler dâhil sekiz arterde Al düzeyleri analiz edildiğinde, aorttan posterior serebral artere doğru Al konsantrasyonunda artış olduğu saptanmıştır. İnsan beyin endotel hücresi primer kültürünün Al'a oldukça yüksek afinite gösterdiği bulunmuş ve Al'un beyin farklı anatomik bölgelerine seçici bağlanma özelliği göstererek farklı etkiler oluşturabileceği ileri sürülmüştür.³²

Alzheimer, Lewy cisimcikli demans hastalarında ve kontrol grubundan alınan post-mortem hipokampus ve amigdala dokularında Fe, Zn, Cu, Mn, Al, krom ve Cd düzeyleri ölçüldüğünde, Alzheimer hastalarında hipokampus ve amigdalada sadece Cu düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.³³

PARKİNSON HASTALIĞI

Al'un özellikle de Al içeren antiasitlerin idiyopatik Parkinson hastalığında etkisi olabileceği düşünül-

mektedir.³⁴ Serum metallomik analizinde Parkinson hastalığı tanısındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, 42 sağlıklı kontrol ve Parkinson tedavisi gören 45 hastanın serumlarında 31 element analiz edilmiştir. Sonuçlar Parkinson hastalarında serum Al düzeyinin anlamlı arttığını ve serum elementleri homeostazının bozulduğunu göstermiştir.³⁵ Yirmi bir parkinsonizm ve 25 artrit hastası olmak üzere toplam 299 kişiyle yapılan bir başka çalışmada ise, saçta Al düzeylerinin Parkinson ve artrit hastalarında da sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve bu düzeylerin oksidatif stres parametresi idrar 8-OHdG ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.³⁶

Metal ve pestisit maruziyetinin Parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklarda görülen alfa-sinüklein agregasyonuna etkisi araştırıldığında, Al dâhil bazı metallerin in vitro alfa-sinüklein fibrilasyonunu indüklediği saptanmıştır.³⁷

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronlarda dejenerasyon ile karakterize progresif ve fatal bir hastalıktır. Dejenerasyonun sebebi bilinmemekle birlikte genetik, viral, travmatik ve çevresel mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.³⁸ Metal toksisitesinin ALS ve diğer nörodegeneratif hastalıklarda risk faktörü olduğu düşünülse de 321 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, idrar Al düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir.³⁹ ALS tanısı olan beş hastanın ventral servikal spinal kord örnekleri alınarak Al, Ca ve Fe düzeyleri ölçüldüğünde, Al düzeylerinin kontrole göre fark göstermediği, sadece Fe düzeylerin yüksek olduğu saptanmıştır.⁴⁰ Benzer şekilde 100 ALS ve 100 sağlıklı kontrolde yapılan saç analizlerinde, vanadyum, Al, Mg ve Mn düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.⁴¹ Serebrospinal sıvıda metal düzeylerinin incelendiği bir çalışmada ise, ALS hastalarında Mn, Al, Pb, vanadyum ve uranyum düzeylerinin kontrole göre anlamlı yüksek olduğu ve ALS hastalarında bu metallerin serebrospinal sıvıda birikme eğilimi gösterdiği ve plazmadan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçlar ALS patogenezinde nörotoksik metallerin etkisini güçlendirmiştir.³⁸ Diğer taraftan ALS tanısı olan beş hasta-

nın ventral servikal spinal kord örnekleri alınarak Al, Ca ve Fe düzeyleri ölçüldüğünde, Al düzeylerinin kontrole göre fark göstermediği ve bu bulguların Al'un ALS'de risk faktörü olduğu hipotezini desteklemediği de saptanmıştır.⁴⁰

OTİZM

Otizm, sosyal ve iletişim becerilerinin oluşmasını etkileyen, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize ciddi bir gelişimsel bozukluktur. Genetik ve çevresel faktörler üzerinde durulsa da, otizmin patofizyolojisinin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Otizmde, Hg ve Pb gibi nörotoksinlerin de etkisi olabileceği ileri sürülmüş ve metaller üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Üç ile dokuz yaşları arasındaki 25 otistik çocukta Al dâhil toksik metal maruziyetinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunması, maternal sigara alışkanlığı veya deniz ürünleri tüketimi gibi risk faktörlerini düşündürmüştür.⁴² Sıfır ila 15 yaşları arasında 1553 erkek ve 414 kız toplam 1967 otistik çocukta yapılan kapsamlı çalışmada, çocukların saçlarında 26 eser element konsantrasyonu incelenmiş ve %29,7'unda Zn, %17,6'sında Mg ve %5,8'inde Ca eksikliği görülürken, %17,2'sinde Al, %8,5'inde Cd ve %4,8'inde Pb düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.⁴³ Yapılan bu çalışmalar toksik metallerin hastalığın patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir.

Yaşları üç-dokuz arasında değişen 44 otistik çocuk hastanın saç örneklerinde toksik metaller ve eser element düzeyleri belirlenmiş ve otizmin şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Al başta olmak üzere diğer toksik metallerin (arsenik, Cd, Hg, antimon, nikel, Pb ve vanadyum) otistik çocuklarda otistik olmayan çocuklara göre artış gösterdiği gözlenmiştir. Al'un otizm semptomları ile ilişkisi ise bulunamamıştır.⁴⁴ Yine benzer şekilde yapılan retrospektif bir çalışmada 58 otistik çocuğun saç örneklerinde ağır metal ve esansiyel elementler değerlendirilmiştir. Çocukların 14 (%24,1)'ünde Al düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.⁴⁵

TEDAVİ

Genelde, bir şelasyon ajanı olan ve plazma proteollerinden daha yüksek bir afinite ile Al'a bağla-

nan desferoksamin (DFO) diyaliz ve üremik hastalara Al intoksikasyonunun tedavisi için kullanılır.^{2,26} DFO yan etkileri (okülotoksisite, ototoksisite, santral sinir sistemi toksisitesi, lökopeni, tromboositpeni, enfeksiyon riski, anafilaktik reaksiyonlar) nedeniyle, etkisini azaltmadan dozunun en düşük seviyede kullanılması güvenilirliğini artıracaktır.^{46,47} Diyaliz hastalarında serum düzeylerinin 60 µg/l Al kritik düzey olarak kabul edilmiştir. Hastalara Al içeren ilaçlarla tedavinin kesilmesi, içme suyu ve diyalizatta Al düzeylerinin belirlenmesi ve diyetle limon, meyve suyu gibi Al emilimini arttıran faktörlere dikkat edilmesi önerilir. Hastada Al toksisitesine ait belirtiler varsa veya toksisiteye bağlı olarak bazı organlarda fonksiyon bozukluğu varsa tedaviye hemen başlanmalıdır.⁴⁷

DFO Al'a bağlanarak idrar ile atılabilen alüminoksamın kompleksi meydana getirir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz (özellikle de yüksek akış membran ile) alüminoksamın atılmasında etkilidir. DFO dozu hastanın serum Al konsantrasyonu, klinik görünümü ve yanıtına uygun olmalıdır. Hemodiyalizden altı-sekiz saat önce bir saat boyunca uygulanan infüzyon dozu 15 mg/ kg/gün alüminoksamın atılımını en üst seviyeye çıkarır.⁴⁸ Bazı diyaliz hastalarında Al intoksikasyonuna bağlı osteomalazi, miyopati ve anemi görülebilir. Tedavi edilmediği takdirde hastalık genellikle 6-12 ay içinde ölüme neden olur.²⁴

Abdel-Hamid tarafından hamile sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Al'un böbrekte patolojik değişikliklere yol açtığı ancak E vitamini ve selenyum ile birlikte uygulandığında bu zararlı etkileri minimize ettiği görülmüştür. Al'un bu muhtemel ters etkilerini hafifletmek için, özellikle hamilelik döneminde E vitamini ve selenyum bakımından zengin gıdaların veya takviyelerin tüketilmesi önerilmiştir.⁴⁹

SONUÇ

Dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve henüz kesin bir çözüm bulunamayan nörodejeneratif hastalıklarda Al maruziyetinin etkisi tartışmalıdır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, Al'un nö-

rotoksik olduğunu, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığını ve beyinde pek çok önemli enzimi inhibe ettiğini göstermiştir.² Demansın belirgin olarak gözlenmediği diyaliz hastalarında da kan Al konsantrasyonları oldukça yüksek bulunmuştur.²⁰ Ayrıca Al başta olmak üzere bazı toksik metal düzeylerinde otistik çocuklarda sağlıklı çocuklara göre artış gözlenmiştir.⁴² Tüm bu bilgiler ışığında, hassas bireyler ve Al intoksikasyonu aç-

sından risk taşıyan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metal maruziyetin en aza indirilmesi açısından, gıdalarda ve içme sularında Al içeriğinin zaman zaman izlenmesi ve risk değerlendirilmesinin yapılması, konuya dikkat çekmek ve gündemde tutmak açısından oldukça önemlidir.^{5,7} İçme sularında özellikle de diyaliz çözeltilisinde ters ozmoz ile Al'dan arındırılmış su kullanılması riskleri minimuma indirecektir.⁵⁰

KAYNAKLAR

- Yokel RA. Aluminum. In: Caballero B, ed. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 1st ed. Waltham, MA: Academic Press; 2013. p.57-63.
- Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.931-79.
- Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ Sci Process Impacts* 2013;15(10):1807-16.
- Resmi gazete (30.06.2013, Sayı: 28693) Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği; Ek 2, Bölüm E: Gıda kategorilerinde izin verilen gıda katkı maddeleri ve kullanım koşulları; 2013.p.36-241.
- Sahin G, Aydın A, İşimer A, Ozalp I, Duru S. Aluminum content of infant formulas used in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 1995;50(1):87-96.
- Veiga M, Bohrer D, NoreMBERG S, Mattiazzi P, do Nascimento PC, de Carvalho LM. Aluminum in erythropoietin formulations: lyophilized versus liquid forms. *Ren Fail* 2013; 35(3):391-5.
- Baydar T, Aydın A, Duru S, İşimer A, Sahin G. Aluminum in enteral nutrition formulas and parenteral solutions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(3):277-81.
- Bondy SC. Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology* 2014;315:1-7.
- Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, et al. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2002; 23(6):761-74.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(5): 551-61.
- Soni MG, White SM, Flamm WG, Burdock GA. Safety evaluation of dietary aluminum. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33(1):66-79.
- Minshall C, Nadal J, Exley C. Aluminium in human sweat. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28(1):87-8.
- Kumar V, Gill KD. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review. *Neurotoxicology* 2014;41:154-66.
- Zhu YZ, Liu DW, Liu ZY, Li YF. Impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 35(1):82-7.
- Zhu Y, Li Y, Miao L, Wang Y, Liu Y, Yan X, et al. Immunotoxicity of aluminum. *Chemosphere* 2014;104:1-6.
- Yu L, Jiang R, Su Q, Yu H, Yang J. Hippocampal neuronal metal ion imbalance related oxidative stress in a rat model of chronic aluminum exposure and neuroprotection of meloxicam. *Behav Brain Funct* 2014;10:6. doi: 10.1186/1744-9081-10-6.
- Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. *BMJ* 1999; 319(7213):807-11.
- Exley C, Esiri MM. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(7):877-9.
- Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patients: no evidence for a threshold serum aluminium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(Suppl 1):25-34.
- Altmann P, Al-Salihi F, Butter K, Cutler P, Blair J, Leeming R, et al. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1987;317(2):80-4.
- Baydar T, Engin AB, Aydın A, Sahin G. Effect of aluminum exposure on pteridine metabolism. *Biol Trace Elem Res* 2005;106(2):153-64.
- Altindag ZZ, Baydar T, Engin AB, Sahin G. Effects of the metals on dihydropteridine reductase activity. *Toxicol In Vitro* 2003;17(5-6): 533-7.
- Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. In: Yasui M, Strong MJ, Ota K, Verity MA, eds. *Mineral and Metal Neurotoxicology*. 1st ed. Florida: CRC Press; 1997. p.127-36.
- Tamura MK. Neurologic aspects of kidney disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu AS, Brenner BM, eds. *Brenner and Rector's the Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.2138-55.
- Rizzo MA, Frediani F, Granata A, Ravasi B, Cusi D, Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol* 2012;25(2):170-82.
- Shirabe T, Irie K, Uchida M. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathology* 2002;22(3):206-10.
- Phelps KR, Naylor K, Brien TP, Wilbur H, Haqqie SS. Encephalopathy after bladder irrigation with alum: case report and literature review. *Am J Med Sci* 1999;318(3):181-5.
- Ladurner G, Wawschink O, Poggitsch H, Petek W, Urlesberger H, Holzer H. Neurophysiological findings and serum aluminium in dialysis encephalopathy. *Eur Neurol* 1982; 21(5):335-9.
- McKinney TD, Basinger M, Dawson E, Jones MM. Serum aluminum levels in dialysis dementia. *Nephron* 1982;32(1):53-6.
- Walton JR. Chronic aluminum intake causes Alzheimer's disease: applying Sir Austin Bradford Hill's causality criteria. *J Alzheimers Dis* 2014;40(4):765-838.
- Exley C, Vickers T. Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual occupationally exposed to aluminium: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:41. doi: 10.1186/1752-1947-8-41.

32. Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, et al. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem* 2013;126:35-7.
33. Akatsu H, Hori A, Yamamoto T, Yoshida M, Mimuro M, Hashizume Y, et al. Transition metal abnormalities in progressive dementias. *Biometals* 2012;25(2):337-50.
34. Altschuler E. Aluminum-containing antacids as a cause of idiopathic Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 1999;53(1):22-3.
35. Ahmed SS, Santosh W. Metallomic profiling and linkage map analysis of early Parkinson's disease: a new insight to aluminum marker for the possible diagnosis. *PLoS One* 2010;5(6): e11252.
36. Komatsu F, Kagawa Y, Kawabata T, Kaneko Y, Chimedregzen U, Purvee B, et al. A high accumulation of hair minerals in Mongolian people: 2(nd) report; influence of manganese, iron, lead, cadmium and aluminum to oxidative stress, Parkinsonism and arthritis. *Curr Aging Sci* 2011;4(1):42-56.
37. Uversky VN, Li J, Bower K, Fink AL. Synergistic effects of pesticides and metals on the fibrillation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002; 23(4-5):527-36.
38. Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, Flaten TP, Nordberg M. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2013;151(2):159-70.
39. Qureshi M, Brown RH Jr, Rogers JT, Cudkovic ME. Serum ferritin and metal levels as risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Open Neurol J* 2008;2:51-4.
40. Kasarskis EJ, Tandon L, Lovell MA, Ehmann WD. Aluminum, calcium, and iron in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis using laser microprobe mass spectroscopy: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1995;130(2):203-8.
41. Royce-Nagel G, Cudkovic M, Myers D, Nicholson K, Shui A, Schoenfeld D, et al. Vanadium, aluminum, magnesium and manganese are not elevated in hair samples in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(5):492-3.
42. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder. *Maedica (Buchar)* 2011;6(4): 247-57.
43. Yasuda H, Yasuda Y, Tsutsui T. Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Sci Rep* 2013;3:1199. doi: 10.1038/srep01199.
44. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic Metals and Essential Elements in Hair and Severity of Symptoms among Children with Autism. *Maedica (Buchar)* 2012;7(1):38-48.
45. Almogren A, Shakoore Z, Almomen A, Hasanato RMW. Levels of heavy metal and trace element among children with Autism spectrum disorders. *Curr Pediatr Res* 2013; 17(2):79-83.
46. Işimer A, Şahin G, Aydın A, Baydar T, Benli K. Toksisitenin Önlenmesi ve Tedavisi. Alüminyum Toksisitesi. 1. Baskı. Ankara: GATA Basımevi; 1998. p.41-3.
47. Nayır A. [Diagnosis in aluminum therapy in aluminum intoxication]. *Official Journal of the Turkish Nephrology Assosiation* 1994;3(1): 15-7.
48. Hoffman RS, Nelson L, Howland M, Lewin N, Flomenbaum N, Goldfrank L. Deferoxamine. *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*. 1st ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill; 2007. p.348-50.
49. Abdel-Hamid GA. Effect of vitamin E and selenium against aluminum-induced nephrotoxicity in pregnant rats. *Folia Histochem Cytobiol* 2013;51(4):312-9.
50. Davison AM, Walker GS, Oli H, Lewins AM. Water supply aluminium concentration, dialysis dementia, and effect of reverse-osmosis water treatment. *Lancet* 1982;2(8302):785-7.