

ALÜMİNYUM TOKSİSİTESİNİN KALİTE KONTROL AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF ALUMINIUM TOXICITY THE POINT OF VIEW OF QUALITY CONTROL

Dr. Erten Onur

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı- ANKARA

ÖZET

Bu derlemede alüminyum toksisitesinin insan sağlığı ile ilişkisi kalite kontrol açısından değerlendirilmiştir. Alüminyumun insan organizmasında başlıca giriş yolları verilmiş, bu giriş yollarından en önemlisi olan diyaliz ve parenteral solüsyonlarında kullanılan sular, hammaddeler ve konsantre diyaliz solüsyonları için alüminyum sınırları ve sularındaki kontaminantları uzaklaştırmak için uygulanan işlemler belirtilmiştir. Hiperfosfatemi ve mide ülseri tedavisinde kullanılan alüminyum jelleri ve antiasitlerin absorpsiyonu ve absorpsiyonu etkileyen bazı faktörler ile ilgili araştırmalar verilmiştir. Bu araştırmalarda diyalizde olan hastaların alüminyum içeren oral bileşiklerindeki durumlarında daha fazla alüminyum birikimine bağlı serum ve kemik alüminyum düzeyleri ve sonuçları belirtilerek bu elementin toksisitesinin insan sağlığı ile ilişkisi vurgulanmıştır.

Makalenin sonunda öneriler verilmiş ve yukarıda belirtilen solüsyonların ve bu solüsyonlarda kullanılan suların alüminyum içeriğine ilişkin yasal düzenlemelerin eksiklikleri belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aluminium toksisitesi, toksik limitler, diyaliz solüsyonları.

GİRİŞ

Alüminyum elementinin çevrede yaygın bulunması ve günümüzde endüstriyel gelişmeler nedeni ile insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanmaktadır. 1972 yılına kadar bu elementin zararlı olmadığı düşünülmektedir. Bu tarihte devamlı hemodiyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda diyaliz ensefalopati sendromu (DES) ve diyaliz dementia adı verilen bir beyin hastalığı görülmesiyle (1), alüminyumun insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili araştırmalar başlamıştır. Bu araştırmaların sonunda devamlı diyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda, bazı ciddi rahatsızlıklara neden olduğu saptanmıştır (1-14). Bunlar; diyaliz demansı (diyaliz dementia) (15), DES (1-5) ve Alzheimer hastalığı (6-8), kemik yumuşaması (diyaliz osteomalizisi) (3-5, 9-12), ve dinamik kemik hastalığıdır.

SUMMARY

In this review, the relation of aluminium toxicity with human health is evaluated from the point of view of quality control. The main sources for aluminium entering the human body are cited and the aluminium limits for the water used in dialysis and parenteral solutions, raw materials and concentrated dialysis solutions and processes used for elimination the contaminants in water are given. The research on the absorption of aluminium gels and antacids used orally for phosphate binding and peptic ulcer and the factors affecting absorption are reviewed. In these studies, the relation of the toxicity of this element with human health is emphasized. The serum and bone aluminium limits and results of the dialysis patients taking also oral preparations containing aluminium are given.

At the end of the article proposals are given and the lack of regulations covering aluminium content of parenteral solutions mentioned above and water used to prepare these solutions are shown.

Key Words: Aluminium toxicity, toxicity limits. Dialysis Solutions.

Total parenteral beslenme veya yoğun intravenöz tedavisinde olan hastaların çoğunda da belirtilen kemik hastalıkları rapor edilmiştir (8-14,16,17).

Alüminyum kalsiyum metabolizmasını etkilediği, özellikle kalsiyumun renal itrafini arttırdığı, kemik rezorpsiyonunun artması ile, kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği, dolaşıma geçen kalsiyumun ise, paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (13,14). Alüminyumun kemiklerde birikmesi ile kemik dokusunu meydana getiren hücrelerin faaliyeti engellenerek kemik teşekkülünün hızının azaldığı ve kemikleşmenin bozulduğu, sonuçta kemikte lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Alüminyumun kemikleşmeye engel olduğu ilk defa 1973 yılında rapor edilmiştir. Kronik hemodiyaliz hastasında görülen mikrositik hipokromik anemiden de bu element sorumlu tutulmuştur

(4,8,14,18). Alüminyumun hemoglobin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, paratiroid karsinoması ilk defa 1982'de rapor edilmiştir (19). Daha sonra bu konuda İngiliz ve Japon Literatüründe birkaç çalışma görülmüştür.

ELEMENTİNİN ORGANİZMAYA BAŞLICA GİRİŞ YOLLARI

Yukarıda belirtilen tüm bu hastalıkları meydana getiren alüminyum elementinin ortadan kaldırılabilmesi için, önce bu elementin organizmaya başlıca hangi kaynaklardan alındığının bilinmesinde yarar vardır. Bu kaynaklar şunlardır:

I- Parantral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su ve hammaddeler,

II- Diyaliz ve parantral solüsyonlar için ambalaj materyalleri,

III- Hiperfosfatemi ve peptik ülser tedavisinde kullanılan oral alüminyum içeren antiasitler ve diğer hastalıklarda uygulanan alüminyum içerikli farmasötik dozaj şekilleridir.

I- Parantral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su ve hammaddeler

Alüminyumun organizmaya giriş yollarından en önemlisi sudur. Alüminyum sulara kaya yataklarından sızar. Düşük pH'larda çözüldüğü için özellikle asitli sulara bulunur. Sulara bu elemente ilaveten ve bu element gibi kaynağa, mevsime ve işlem farklılığına bağlı olarak değişen miktarlarda çözülmüş organik ve inorganik maddeler, partiküller, mikroorganizmalar ve pirojen maddeler bulunur. Bu maddeleri elimine etmek için, sulara birtakım maddeler ilave edilir ve çeşitli işlemler uygulanır. İlave edilen maddelerden biri de flokülant olarak kullanılan alüminyum sülfattır. Bu uygulamalara rağmen sulara yönetmelikler dışında, şehirleşme ve endüstrileşmenin büyük katkıda bulunduğu birçok kontaminantlar da bulunabilir. İçme suları insan sağlığı açısından emniyetli olabilir, fakat bir haftada yaklaşık 400 litre suya maruz kalan hemodiyaliz hastaları ile, 70-100 litre suya maruz kalan hemofiltrasyon hastaları için ciddi sonuçlar doğurabilir. Çünkü bu hastaların böbrek fonksiyonlarının azalması nedeni ile, toksik maddelerin atılımı azalmaktadır. Bu nedenlerle konsantre hemodiyaliz, hemofiltrasyon solüsyonlarında ve bunların dilüe solüsyonlarında kullanılan suların içme suyundan daha fazla işlem görmesi gerekir.

Bu işlemler şunlardır:

- 1- Sediment filtrasyonu
- 2- Suyun yumuşatılması
- 3- Aktive edilmiş karbon filtrasyonu
- 4- Deiyonizasyon
- 5- Ters osmoz
- 6- Ultrafiltrasyon
- 7- Distilasyon

Bunlardan aktive edilmiş karbon filtrasyonunun, deiyonize ve ters osmoz için ön işlem olarak kullanılması ve karbon filtreleri, deiyonize reçineleri ve sediment filtre kombinasyonunun uygulanmasının yararlı olacağı rapor edilmiştir (20). Bundan başka bir kaynağa göre (14) diyaliz solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan sudan alüminyumun en iyi su yumuşatıcıları, ters osmoz ve deiyonizasyon yöntemlerinin birlikte kullanılmaları ile elimine edildiği saptanmıştır.

Sediment filtreleri, su yumuşatıcıları, karbon filtreleri ve deiyonizerler mikroorganizmaların büyüme için uygun ortamdırlar. Bakteri ve endotoksinler diyaliz membranında mikroskobik kusurlar arasında diyaliz hastasının kanma girebilir, hatta kusursuz membranlardan bazı bakteriyolojik ürünler (peptidoglikanlar ve enzimler gibi) geçebilir. Bakterilerin bazı suşları distile suda bile büyüyebilir.

Bu nedenlerle diyalizat dağıtım sistemlerine sağlanan suda mikrobiyal büyüme sık sık izlenmelidir.

Diyaliz solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan suda, maksimum total canlı sayısı olarak 200 cfu/ml, (colony forming unit/ml) diyaliz solüsyonlarında ise, maksimum 2000 cfu/ml önerilmiştir (Hemodialyzers systems, ANSI/AAMIRD 5-1992).

1981 yılında alüminyumun diyaliz çözeltilisinde ortalama 14 mg/l olduğu zaman diyaliz cihazının membranından kana geçtiği gösterilmiştir (21). Diyaliz solüsyonu hazırlamak için, kullanılan sulardaki alüminyum konsantrasyonu önce 30 mg/l, daha sonra Avrupa Ekonomik Topluluğu (EEC) tarafından 10 ş.gl-1 olarak önerilmiştir.

Amerikada Tıbbi Alet Geliştirme Cemiyeti (AAMI) tarafından hemodiyaliz çözeltileri için su kalite standardı hazırlanmış ve Amerikan Standartlar Enstitüsü tarafından benimsenmiştir (Hemodialyzers systems, ANSI/AAMI RD 5-1982). Bu standart, 1992 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve alüminyumun konsantrasyonunun daha önceki standartta olduğu gibi en fazla 10 ş.gl -1 olarak kalması uygun görülmüştür (Hemodialyzers systems, ANSI/AAMI RD 5-1992).

Diyaliz solüsyonlarında kullanılacak suların işle-

minde en sağlıklı su sisteminin kurulması için, üretici ve diyaliz merkezleri ve şehir sularını sağlayan su otoriteleri arasında sıkı bir diyalog olması gerektiği önerilmiştir. Su otoritelerinden muntazam olarak alınacak şehir sularının sertifikalı kalite kontrol raporlarının sistemde veya işlemde bir değişiklik yapıp yapılmayacağına karar vermede kolaylık getireceği belirtilmiştir.

İngiliz Farmakopesinde (B.P 1993), konsantre hemodiyaliz solüsyonlarını dilüe etmek için kullanılan suyun özellikleri belirtilmiştir.

Alüminyumun organizmaya bulaşma kaynaklarından bir diğeri de daha önce belirtildiği gibi, diyaliz solüsyonlarında kullanılan hammaddelerdir. İngiliz (1993), Amerikan farmakopesi (USP 1995), Avrupa farmakope forum'da (1987) ve Avrupa farmakopesinde (Euph.Ph.1990, 1993) bu hammaddeler ve konsantre diyaliz solüsyonları için alüminyum sınırları önerilmiştir (**Tablo.1**).

Her ne kadar **Tablo 1** de görüldüğü gibi, Farmakopelerde konsantre hemodiyaliz solüsyonları için alüminyum sınırı 0,100 mg/l olarak önerilmekte ise de, bazı kaynaklarda çok daha düşük sınırlarda olması gerektiği rapor edilmiştir. Alüminyum konsantrasyonunun 5 ş,gl/1, hatta 2 ş,gl/1 olması durumunda alüminyumun yavaş, birikimi ile sonuçlanabileceği ve özellikle serum alüminyum düzeyi 20 ş,gl/1 den fazla olan hastalarda pozitif alüminyum denge yaratabileceği ileri sürülmüştür (22,23). Başka bir kaynaktan da diyalizat alüminyum düzeyleri 9 ş,gl/1 olduğu zaman serum alüminyum düzeyinin önemli olarak artmasına yol açabileceği ve bu nedenle diyaliz solüsyonlarında alüminyum konsantrasyonunun 3 ş,gl/1, hatta 2 ş,gl/1 olması gerektiği rapor edilmiştir (24).

İntravenöz tedavide kullanılan solüsyonların ve özellikle total parenteral beslenme (TPN) solüsyonlarının bileşenlerinden kalsiyum, ilave maddeler olarak kullanılan fosfat tuzları ve heparin, insan albümini yüksek konsantrasyonda alüminyum içerir (14,16,25). Çünkü alüminyum elementinin bu bileşiklere affinitesi fazladır. Alüminyum içeriği 1250 ppb olan sulu albumin solüsyonlarından alüminyumu uzaklaştırmak için kuvvetli anyon değiştirici (QAE-Toyopearl) ve kuvvetli katyon değiştirici (sp-Toyopearl) kolonlar kullanılmıştır (26). Alüminyum konsantrasyonları genelde kullanılan I.V solüsyonlarında da ölçülmüştür. Alüminyum düzeyleri sodyum klorür solüsyonunda 6 4 ş,gl-1, potasyum fosfat solüsyonunda 16.598

18.01 ş,gl-1 olduğu saptanmıştır (27). İngiltere'de pediatrik olarak kullanılan I.V solüsyonlarında alüminyum konsantrasyonu 1-3430 ş,gl-1 olarak bulunmuştur (27).

Başka bir araştırmada 23 bebekten otopsi örnekleri alınmıştır (2). Bu bebeklerin altısı en az 3 hafta I.V tedavi görmüştür. I.V tedavi gören prematüre bebeklerin plazma, idrar ve kemiklerinde normal konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında yüksek konsantrasyonda alüminyum saptanmıştır (**Tablo.2**). Bebeklere verilen paranteral solüsyonlarının çoğunun kalsiyum ve ilave edilen maddeler olarak kullanılan fosfat tuzları ve insan albümini içerdiği belirtilmiştir.

Alüminyum ile kontamine olan paranteral solüsyonların uzun süre kullanımı ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bile alüminyumun birikimi gösterilmiştir (16).

1986 yılında FDA'nın Endokrin ve Metabolik Ürünler Danışma Paneli (Endocrine and Metabolic Products Advisory Panel of the FDA) tarafından TPN Solüsyonlarının bileşenlerinden alüminyumun elimine edilmesi önerilmiştir. Aynı yılda benzer öneriler diğer Amerikan kuruluşları tarafından yapılmıştır (16).

1990 yılında ise FDA tarafından büyük hacim parenteral ilaç ürünleri için, günlük paranteral olarak alınacak total alüminyum miktarının 100 ş,g'dan daha az olmasını sağlamak amacı ile maksimum 25 ş,gl-1 alüminyum sınırı teklif edilmiştir (28).

FDA, küçük hacim paranteral solüsyonlarının total alüminyum içeriğinin tam olarak etiketleri üzerine yazılmasını sağlık otoritelerinin zorunlu kılmaları ile, bu elementin en iyi şekilde kontrol edilebileceğini ve bu uygulamanın TPN solüsyonlarında kullanılacak solüsyonlar ve vitaminler, mineraller ve eser elementler gibi genelde alüminyum kaynağı olan ilave maddeleri için de geçerli olması gerektiğini, üreticilerin ürünlerinin ruhsat aşamasında alüminyum içeriğini tayin etmek için valide edilmiş analiz yöntemlerini sağlamalarını, hata ve karışıklığa neden olmamak için alüminyum içeriği için kullanılan ölçü ünitesinin standardize edilmesi gerektiğini önermiştir (16,28).

Daha sonra diğer Amerikan Tıp Kuruluşları tarafından, FDA'nın önerilerini destekleyen hatta, büyük hacimli paranteral solüsyonlarının alüminyum içeriğinin de ambalajları üzerine yazılmasını ve TPN hastaları için spesifik hususları içeren görüşler belirtilmiştir (16, 28).

II. Diyaliz ve paranteral solüsyonları için kullanılan ambalaj materyalleri

Alüminyum toksisitesi bakımından ambalaj materyalleri üzerinde yapılan çalışmalar çok fazla değildir. Bu çalışmaların birinde, diyaliz solüsyonu stoklamak için, farklı yapıda plastik ambalaj materyallerinde alüminyum içerikleri saptanmış ve farklı plastik bidonlar ile bidonlarda bulunan solüsyonlar arasında alüminyum transfer çalışmaları yapılmıştır (29). Yüksek dansiteli polietilen (Y D.P E), alçak dansiteli polietilen (A.D.P E.) bidonlarda hemodiyaliz solüsyonları, A.D.P E. bidonlarda hemofiltrasyon solüsyonları 6-8 ay bekletildikten sonra analiz edilmiştir. Alevli ve grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile yapılan tayinlerde alüminyum miktarının kullanılan plastiklerin yapısına, ortamın asitliğine ve temas süresine bağlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Özellikle Y D.P E. ve polipropilen (P P) yapıda ambalaj materyallerinden diyaliz solüsyonlarına alüminyumun hafif bir transferi görülmüştür. Y D.P E. ve P P de alüminyum miktarının yüksek bulunması, bu polimerlerin polimerizasyon aşamasında alüminyum katalizörünün kullanılmasına bağlanmıştır.

Cam kaplardan da bir miktar alüminyum sızıntı olasılığının olduğu, fakat bu miktarın ne kadar olduğu belirtilmemiştir (16).

Albuminin alüminyum kontaminasyonunun kaynakları ile ilgili bir endüstriyel çalışmada, işlem esnasında kullanılan cam kaplar ve kil ile doldurulmuş kaçuk tıpların alüminyum kontaminasyon kaynağı olabileceği gösterilmiştir (16).

Diyaliz ve paranteral solüsyonlarında alüminyum kaynağın saptamak amacı ile yapılan çalışmalarda ambalaj materyallerinin alüminyum kontaminasyonu ile ilişkisi çok belirgin olarak gösterilememiştir (27).

M. Hiperfosfatem, peptik ülser tedavisinde ve diğer hastalıklarda kullanılan alüminyum içerikli farmasötik dozaj şekilleri Bu elementin fosfat bağlayıcı kapasiteleri nedeni ile hiperfosfatem ve peptik ülseri olan hastaların tedavisinde alüminyum hidroksit içeren antiasitler kullanılmaktadır. Alüminyumun gastrointestinal sistemden absorbe olması ile ilgili çok çeşitli bulgular vardır ve bu absorpsiyonun birçok faktör ile etkilenebileceği rapor edilmiştir (8,30). Genellikle gastrointestinal sistemden alüminyum emilimi oldukça azdır. Fakat bu hastalar uzun yıllar **devamlı** olarak yüksek dozda antiasit alacak olurlarsa **kan alüminyum** düzeylerinde artma olabilir. İleri sürülen bu **bulguların** bazıları aşağıda belirtilmiştir.

Böbrek fonksiyonları normal olan ve peptik ülseri

olan bir hastada uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı sonucu, kemiklerde alüminyumun biriktiği rapor edilmiştir (14). Alüminyum jellerinin kullanımında plazma alüminyum düzeyi 300 $\mu\text{g/l}$ 'e ulaştığında diyaliz ensefalopati sendromunun geliştiği, tedavi kesildiği zaman plazmadaki alüminyumun tedrici olarak 145 $\mu\text{g/l}$ 'e kadar düştüğü ve dokuzuncu aydan sonra klinik iyileşmenin görüldüğü rapor edilmiştir (8). Alüminyum toksisitesine neden olan plazma alüminyum düzeyinin yetişkinlerde genelde 100-150 $\mu\text{g/l}$ olduğu belirtilmekle beraber, bazı hastalarda 59 $\mu\text{g/l}$ düzeyinde de serebral bozukluklar görüldüğü belirtilmiştir. Başka bir araştırmaya göre, günde 4-12 g alüminyum hidroksit alan diyaliz tedavisinde olan hastada 53 aydan sonra ileri ensefalopati durumu görülmüş ve alüminyumun kesilmesi ile nörolojik iyileşme ve serum alüminyumun 350 $\mu\text{g/l}$ 'den 124,6 $\mu\text{g/l}$ 'e düştüğü gözlenmiştir. Hemodiyaliz bakımında olan ve alüminyum hidroksit kullanan 71 hastanın serum alüminyum düzeyi ile hemodiyaliz süresi ve alüminyum hidroksit miktarı arasında ilişki bulunmuştur (31). Başka bir çalışmada alüminyumun gastrointestinal absorpsiyonunun ihmal edilebilir olduğu ve plazma alüminyum konsantrasyonunun toksik bir düzeye ulaşmadığı belirtilmiştir (32,33).

Antiasit ve fosfat bağlayıcı jellerin dışında ilaçların birçoğu alüminyum içerir. Bunların bazıları analjezikler (tamponlanmış aspirinler), antidiyaretikler, hemoroid preparatları ve Antepsin (karfat) gibi antiülseratif ilaçlardır.

Farelerde alüminyumun gastrointestinal absorpsiyonunu sıklıkla alınan diyet bileşiklerinin artırdığı rapor edilmiştir (30). Sitrat bileşiklerinin de alüminyum absorpsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Diyaliz tedavisinde olan üremili hastalara alüminyum içeren fosfat bağlayıcı jeller yerine kullanım emniyetleri ispatlandıktan sonra, kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetatın verilmesi ile alüminyum yüklenmesi azaltılabilir. Bu iki bileşimin alüminyum içeren jellerden daha etkili fosfat bağlayıcı ajanlar olduğu gösterilmiştir. Başka bir alternatif olarak kalsiyum yüklü polimerler düşünülmüştür. Kalsiyum karbonatla, küçük miktarda alüminyum içeren bağlayıcıların beraber kullanılmasının pratik görüldüğü rapor edilmiştir (8).

TEDAVİSİ

Alüminyumun organizmada geniş hacimde yayılması ve proteinlere fazla miktarda bağlanması nedeni

ile organizmadan uzaklaştırılması zordur. Halihazırda en başarılı tedavi desferrioksamin ile (22-24). Paranteral olarak kullanılır. Uygulama metodu ve dozajı değişmektedir.

Son yıllarda alüminyumun organizmadan uzaklaştırılması için özellikle Alzheimer hastaları için çeşitli şelatlayıcı ajan önerilmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Alüminyumun organizmaya girmesine kısmen engel olmak, diyaliz ve paranteral solüsyonlarının daha sağlıklı kullanımlarını sağlamak için makaledeki araştırmaların ışığı altında şu öneriler getirilebilir.

1- Devamlı diyaliz tedavisi gören hastalarda ve alüminyum içeren bazı ilaçların alınması durumunda alüminyum birikimi düşünülerek diyaliz solüsyonları hazırlamak için kullanılan sularda en çok 5 ş.gl-1 alüminyum bulunmalı, 2- Diyaliz ve paranteral solüsyonlarının, özellikle I.V ve total paranteral beslenme solüsyonlarının üretimlerinde alüminyum kontaminasyonunu önlemek için, iyi programlanmış çok sıkı bir kalite güvenlik sistemi uygulanmalı ve iyi imalat uygulamaları (GMP) koşullarına uymalı, gerekirse ürün formülasyon ve üretim prosesleri tekrar gözden geçirilmeli,

3- Yukarıda belirtilen solüsyonlarda ve bu solüsyonlarda kullanılan hammaddelerde, alüminyum miktarı kaynaklarda önerilen miktarları geçmemeli (Tablo: D,

4- Paranteral ve diyaliz solüsyonları, özellikle asitli solüsyonlar ile, kondukları plastik bidon]or ve cam kaplar arasında alüminyum transferi izlenmeli,

5- Paranteral (total paranteral beslenme, büyük ve küçük hacim paranteral) ve diyaliz solüsyonlarının, bunlara ilaveten, genelde kullanıldıkları preparatta başlıca alüminyum kaynağı teşkil eden vitaminler, mineraller, eser miktarda elementler gibi ilave maddelerinin etiketi üzerine total alüminyum miktarın belirtilmesi otoritelerce zorunlu kılınmalı ve böylece bu ürünlerin en iyi şekilde kontrolü sağlanmalı

6- Fosfat bağlayıcı olarak kullanılan alüminyum bileşiklerinin kullanımları mümkün olduğu kadar sınırlandırılmalı ve özellikle kan-beyin engeli ve mide-bağırsak kanalı gelişmemiş üremili bebeklerde çok dikkatle kullanılmalı, gerekirse bunların yerine kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat bileşikleri gibi alternatifleri uygulanmalı,

7- Kronik diyaliz hastalarının, uzun süre I.V tedavi gören veya total paranteral beslenmede olan hastala-

rın tedavi süreci içinde kan serumlarındaki alüminyum düzeyleri devamlı izlenmeli (16),

8- Türk Standartlar Enstitüsü tarafından içme ve kullanım suları için alüminyum miktarı ile ilgili bir sınır getirilmeli,

9- Sağlık otoriteleri, üreticiler, tıp cemiyetleri ve bilim adamları tarafından çok sık aralıklarla diyaliz ve paranteral solüsyonlarındaki alüminyum kontaminasyon problemi ve bu elementin eliminasyonu ile ilgili uluslararası kongreler düzenlenmeli, böylece bu solüsyonların ve bu solüsyonlarda kullanılan suların alüminyum içeriğinin çok daha düşük düzeylere getirilmesine ilişkin yasal zorlayıcı standartlar konulması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD The dialysis encephalopathy syndrome. The New Eng J Med 1976; 294 (4): 184-188.
- 2- D'Arcy P F. Aluminium toxicity and the premature infant. Pharm Int 1985; 6 :190-191.
- 3- Pierdes AM, Edwards WG, JR, Cullum U.X., et al. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. Kidney Int 1980; 18:115-124.
- 4- Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia. J Clin Pathol 1981;34:1285-1294.
- 5- Prior JC, Cameron EC, Knickerbocker WJ, et al. Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. The Am J Med 1982;72:33-42.
- 6- Domingo, Jose L. Aluminium in relation to Alzheimer's disease. Rev toxicol 1993; 10(3): 121-128.
- 7- Yokel RA. Aluminium exposure produces learning and memory deficits. A model of Alzheimer's disease. toxin-Induced Models Neurol Disord. In:Woodruff, Michael L.;Nonneman, Arthur J.Plenum. New York, 1994, pp 301-318.
- 8- Winship KA. Toxicity of aluminium: A historical review, part 2. Adverse Drug React Toxicol Rev 1993;12(3):177-211.
- 9- Parkinson IS. Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. The lancet 1979;24:406-409.
- 10- Kanis JA. Osteomalacia and chronic renal failure. J Clin Pathol. 1981;34:1295-1307.
- 11- Smith GD, Winney RJ, Me Lean A., et al. Aluminium related osteomalacia. Kidney Int 1987;32:96-101.
- 12- Ellis HA, Me Carthy JH, and Herrington J. Bone aluminium in hemodialysed patients and m rats injected with

- aluminium chloride. *J Clin Pathol* 1979;32:832-844.
- 13- Gannata JB, Junor BJR, Briggs JD, et al. Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1983;501-503.
 - 14- Şahin G and Duru S. Alüminyum toksisitesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1994; 11 (3): 23-32.
 - 15- Is aluminium a dementing ion? *Lancet* 1992;339:713-714.
 - 16- Klein GL. Aluminum in pararteral solutions revisited again. *Am J elin Nutr* 1995;61:449-56.
 - 17- Klein GL, Alfrey Ac, Shike M. Aluminum and TPN-related bone disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(2):483-4.
 - 18- Driieke TB. Adynamic bone disease, anemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant*.1993;(suppl.1):12- 16.
 - 19- Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T, et al. Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 1990;55:429-431.
 - 20- Keshaviah P, Luehmann D. The importance of water treatment in haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA-ERA* 1984;21:111-128.
 - 21- Hodge KC, Day JP, O'Hara M. et al. Critical concentrations of aluminium in water used for dialysis. *Lancet* 1981;2(8250):802-803.
 - 22- Consensus conference. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;(Suppl.1):1-4.
 - 23- De Broe ME, D'Haese PC, Couttenye MM, et al. New Insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;(suppl.1):47-50.
 - 24- D'Haese PC, Couttenye MM, De Broe ME. Diognosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 (suppl 3):74-79.
 - 25- Klein GL., Coburn JW. Total pararteral nutrition and its effects on bone metabolism. *Crit Rev Clin Lab sci* 1994;31(2):135-1-67.
 - 26- Inoe M,Tomioka S, Yabushita S, et al. Purification of aqueous albumin solutions with anion exchangers. *Jpn Kokai Tokyo Koho JP* 04,17,700 92,187,700 (e1. C07 KIS/06), 06 Jul 1992, Appl. 90/315000,19 Nov.1990-C.A.-117:198496S,1992.
 - 27- Me Elnay JC, D'Arcy PF. Aluminium content of mfusion and irrigation fluids. *Int J of Phann* 1986;33:261-263.
 - 28- Advisory Notices. WHO Drug Information 1990;4(2):70.
 - 29- Postaire E, Petiot J, Prognon P, et al. Determination de la teneur en aluminum des materiaux plastiques de conditionnement pour soluts d'epuration extrarenale. *Ann Pharm Franc* 1984;42:113-121.
 - 30- Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, et al. Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminium from drinking water and diet. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993;79(3):377-80.
 - 31- Garcia De Jalon CA, Gonzales EM, Zapatero GD, et al. Serum aluminium: Epidemiological features of its toxicity on hemodialysis patients. *Met Ions Biol Med Proc Int symp* 2nd,1992; 238-9.
 - 32- Sewing K.Tolerance of antacids. *J.Physiol Pharmacol* 1993;44 (3 suppl.1):75-7.
 - 33- Nagy E, Jobst K. The kinetics of aluminium-containing antacid absorption m man. *Eur J Clin Chem Clin Bioc-hem*1994;32(3):1 19-21.