

# Metal poisoning and chelation therapy

## Metal zehirlenmeleri ve şelasyon tedavisi

Pınar Buluz<sup>1\*</sup>, Nuri Başpınar<sup>1</sup>

### ABSTRACT

### Öz

Despite more than half a century of clinical experience, chelation for toxic heavy metals remains one of the most controversial and misapplied interventions in clinical toxicology. There is sufficient evidence that the proper use of specific chelates, when combined with general supportive care, reduces the morbidity and mortality associated with serious poisonings. In this review, we provide an update on available chelation agents and treatment strategies for the treatment of five heavy metal (mercury, lead, arsenic, cadmium, copper) intoxications.

Key Words: Chelation, metal poisoning, mercury, lead, cadmium, arsenic, copper

Yarım yüzyıldan fazla süren klinik deneyime rağmen, toksik ağır metallerle yönelik şelasyon, klinik toksikolojide en tartışmalı ve yanlış uygulanan müdahalelerden biridir. Spesifik şelatların doğru kullanımının genel destekleyici bakımla birleştirildiğinde ciddi zehirlenmelerle ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt vardır. Bu derlemede, beş ağır metal (civa, kurşun, arsenik, kadmiyum, bakır) intoksikasyonunun tedavisi için mevcut şelasyon ajanları ve tedavi stratejileri hakkında bir güncelleme sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Şelasyon, metal zehirlenmesi, civa, kurşun, kadmiyum, arsenik, bakır

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Gönderilme Tarihi: 22/06/2024

Kabul Tarihi: 07/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

\*Sorumlu Yazar

Pınar BULUZ

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

ORCID ID: 0009-0007-9110-4428

E-mail: pinarbuluz42@gmail.com

Cite this article: Buluz P, Başpınar N. Metal poisoning and chelation therapy. Ağrı Med J. 2024; 2(3): 126-131.

## 1. Giriş

Metaller vücutta biriktiğinde serbest radikaller üreterek ve antioksidan seviyelerini azaltarak oksidatif stresi indükler, proteinlerin, DNA'nın yapısını değiştirir ve işlevlerini bozar (1). Biyolojik sistemlerde metal iyonları biyolojik makromoleküllerle (örneğin hemoglobin, klorofil ve enzimlerde) birlikte bulunur (2). Civa, kurşun, kadmiyum, arsenik, demir, bakır gibi metaller vücutta birikerek çeşitli hastalıklara yol açarlar (3). İnsan vücudu metal fazlalığını gidermek için fizyolojik bir mekanizmaya sahip değildir. Bu yüzden vücudun farklı bölgelerinde biriken metaller, büyük ölçüde şelatlama ajanları kullanılarak vücut dışına atılır. Şelatlama ajanlarının kullanımı 1941'de metal iyonlarına maruz kalmayı hafifletmek üzere kurşun zehirlenmesi için sitrat kullanımıyla başlamıştır (4). Her metal için özel bir şelasyon ajanı gereklidir. Şelat oluşturucu maddeler toksik metal iyonlarına bağlanarak suda veya yağda çözünen bir kompleks oluştururlar ve bunların vücuttan ve hücre içi veya hücre dışı boşluklardan kolayca uzaklaştırılmasını sağlarlar (1). Ağır metal zehirlenmeleri madencilik, endüstri, tarım ve kanalizasyon atıkları nedeniyle yaygın bir sağlık sorunudur. Civa, kurşun, arsenik, kadmiyum, bakır gibi metallerin toksikasyonu, bunları vücuttan uzaklaştırmak için kullanılan şelatların avantajları ve dezavantajlarını ele alarak bu konuya dikkat çekmek yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

## 2. Metal zehirlenmeleri ve şelasyon tedavisi

### 2.1. Civa (Hg) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Yer kabuğunda doğal olarak oluşan Hg, çeşitli kimyasal ve fiziksel formlarda bulunur. Temel (metalik) formu oda sıcaklığında sıvı iken, standart sıcaklık (0°C) ve basınçta (1 atm) kolayca buharlaşarak Hg buharları oluşturur. Yapılan çalışmalar, elementer Hg'nin çocuklarda potansiyel bir toksikoz kaynağı olduğu kanıtlanmıştır (5). İnsanlar ve hayvanlar çevresel olarak elementer civa buharı (Hg), inorganik civa [Hg (I)], civa [Hg (II)] ve organik Hg bileşikleri dahil olmak üzere çok sayıda kimyasal Hg formuna maruz kalırlar. Hg ve Hg iyonları toksikolojik etkilerini GSH (Glutatyon), metalotiyonein (MT) ve albümin gibi çeşitli moleküller üzerindeki sülfidril gruplarıyla moleküler etkileşimler yoluyla verirler (6).

Hg zehirlenmesinin en önemli bulaşma yollarından biri gıdalardır. Derin dip balıkları ve diş amalgamı, metil Hg maruziyetinin kaynaklarıdır. Balık tüketimi yüksek olan kişilerde metil Hg maruziyeti riski artar. Fetüste KBB (Kan Beyin Bariyeri) yetişkinlere göre daha geçirgendir ve bu nedenle anne kanında dolaşan metil-Hg fetüsün beynine girebilir. Bu nedenle hamileler, kirli suların alınması bu tür balıkları tüketmekten kaçınılmalıdır (7). Hg toksisitesi; baş ağrısı, hipertansiyon, titreme, uykusuzluk, sinir yanıtında değişiklik, bozulmuş bilişsel işlev, kas atrofisi ve zayıflığı, kalp ve böbrek işlevlerinde bozulmaya neden olur (8). Kronik inorganik Hg maruziyeti, nörotoksitesite, nefrotoksitesite ve gastrointestinal toksitesiteyle ilişkili sistemik birikime yol açar. Sinsi başlangıcı, hemen göze çarpmayan belirtileri ve çoklu organ tutulumu olsa bile geleneksel muayenelerdeki algılama eksikliği nedeniyle tanı gözden kaçırılabilir veya gecikebilir (9).

Dimerkaprol (BAL) ve D-penisilamin (DPA), inorganik ve elementer Hg zehirlenmesine karşı kullanılan şelasyon ajanlarıdır. Önerilen tedavi, yüksek düzeyde semptomatik hastalar için 5 mg/kg doz intramüsküler (i.m.) BAL ve asemptomatik hastalar için veya düşük düzeyde maruziyet durumunda oral yoldan 250 mg/kg DPA içerir (3).

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA, süksimer) ve Dimerkaptopropansülfat (DMPS) gibi şelatlayıcı ajanlar, böbrek yoluyla Hg'yi verimli bir şekilde uzaklaştırır. Bu ilaçlar ağızdan alınabilir ve BAL'dan nispeten daha az yan etkiye sahiptir. Ek olarak, DMSA, beyin bölgesinde dahil olmak üzere metil Hg'yi

uzaklaştırılmasında daha başarılıdır. DMPS, beyindeki metil Hg seviyelerini istenen seviyeye düşüremese de böbrekten verimli bir şekilde uzaklaştırır (7,8).

### 2.2. Kurşun (Pb) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Otomotiv ve pil üretimi gibi endüstriler nedeniyle Pb'ye ve bileşiklerine maruz kalınmaktadır. Pb sinir sistemi, kalp, böbrekler ve mide-bağırsak sistemi için tehlikelidir. Çocukların beyin gelişimini bozarak bilişsel bozukluklara neden olur. Kan beyin bariyerinin gastrointestinal sistemdeki yüksek absorpsiyonu ve geçirgenliği nedeniyle, çocuklar düşük seviyelerde bile Pb maruziyetine duyarlıdır. Pb, eksitotoksitesiteye yol açan kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ilişkili aktiviteyi değiştirerek nörotransmisyonu etkiler (10, 11). Ayrıca glial hücre (astrozit ve oligodendrosit) aktivitesini etkileyerek miyelin kılıfın hasarına neden olur (12). Pb toksisitesinin belirtileri; baş ağrısı, anemi, abdominal sorunlar ve şiddetli durumlarda, konvülsiyonlar, koma ve ölümdür (8, 13).

Pb şelasyonu için DMSA (Süksimer), BAL ve kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat (CaNa<sub>2</sub>EDTA) kullanılır. CaNa<sub>2</sub>EDTA sadece hücre dışı Pb'yi uzaklaştırır ve etkinliği BAL ile kullanıldığında artar. CaNa<sub>2</sub>EDTA ve DMSA ile tedavi, sıçan modelinde monoterapi kazanımlarından daha iyi biyokimyasal ve klinik sonuç göstermiştir. Bir atiolşelatör ile α-lipoik asit kombinasyonu ile tedavi, sıçanda oksidatif stresi ve beyin Pb konsantrasyonunu azaltır (8, 12, 13).

DMSA ağızdan uygulanarak Pb zehirlenmesinin tedavisinde Etilediamintetraasetat (EDTA)'dan daha iyi şelasyon tedavisi etkinliği sağlar. Pb zehirlenmesi semptomlarını etkili bir şekilde hafifletir ve kandaki Pb seviyelerini EDTA'dan daha iyi azaltır (14).

### 2.3. Kadmiyum (Cd) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Cd, Çinko (Zn) ile benzer kimyasal davranışları olan, periyodik tabloda Hg ve Zn arasında yer alan doğal olarak bulunan bir metaldir. Genellikle iki değerlikli bir katyon olarak bulunur ve diğer elementlerle bileşik oluşturur. Cd, yer kabuğunda milyonda 0.1 parça olarak bulunur. Genellikle Pb ve Zn kaynaklarında karışık olarak bulunur. Bu nedenle Pb ve Zn elde edilirken yan ürün olarak çıkar (15).

Ticari olarak Cd, televizyon ekranlarında, lazerlerde, piller, boya pigmentleri, kozmetikler ve galvanizli çelik, nükleer fisyonunda bir bariyer olarak ve 1960'lardan önce Pb su borularında Zn'li kaynak mühürleri ile kullanılmıştır. İnsanların Cd'ye maruz kalma esas olarak soluma veya sindirim yoluyla gerçekleşir. Parçacık boyutu küçüldükçe solunumla alınan Cd'nin emilimi %10'dan %50'ye sindirim yoluyla alınan Cd'nin emilimi ise % 5'den % 10'a kadar çıkar. Deri yoluyla emilim ihmal edilebilir. Demir (Fe), kalsiyum (Ca) ya da Zn eksikliği olan insanlarda Cd'nin bağırsak emilimi daha fazladır. Kan ve böbrek Cd seviyeleri sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksektir. Endüstriyel maruziyet nedeniyle soluma, mesleki ortamlarda önemli olabilir. Örneğin kaynak ya da lehimleme çeşitli kimyasal pnömonilere neden olabilir (16). Cd maruziyeti kontamine olmuş yiyecek (örneğin, kabuklular, sakatatlar, yapraklı sebzeler, Japonya ve Çin'in belirli bölgelerinden gelen pirinç) ya da su (eski Zn/Cd mühürlü su boruları ya da endüstriyel kirlilik) ile de oluşur ve uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilir (17).

Absorpsiyondan sonra, Cd vücutta taşınır, genellikle protein benzeri metalotiyonein (MT) içeren bir sülfidril grubuna bağlanır. Çoğunlukla karaciğere, böbreklere, çok azı ise tüm vücuda dağılır ve yarılanma ömrü ortalama yirmi beş yıldır (18). Birikim uzun yıllar sürdüğünden, kan, saç ve idrar Cd seviyeleri, diğer ağır metallerde olduğu gibi, vücut birikimi için yetersiz verilerdir ve çoğunlukla maruziyetin son aşamasını yansıtır (8).

Cd, taşıyıcılarda demirle rekabet eder, hücrel demir havuzunu azaltarak hem sentezini bozar ve proteinlere bağlanarak

fiziksel ve ruhsal bozukluklara yol açar (19). Cd toksisitesinin klinik belirtileri, izlediği yola, miktara ve maruz kalma oranına bağlıdır. İnsanda toksik etkinin baş organı, tübüler hücrelerin apoptozunu indükleyebilen taşıma proteinleri ve mitokondride Cd ile indüklenen oksidatif hasardan kaynaklanan protein, aminoasit, glikoz, bikarbonat ve fosfat yeniden emiliminde (Fanconi sendromu) klinik olarak gözlemlenebilir kusurlarla, Cd birikiminin ana hedefi olan proksimal tübülün S1 segmentinin bulunduğu böbrektir (20).

Cd'nin kemik üzerindeki toksik etkisinin, böbrek etkilerine ikincil olarak D vitamininin bozulmuş aktivasyonu yoluyla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Ca'nın bağırsak emilimindeki doğrudan Cd bozukluğu ve kollajen metabolizmasındaki düzensizlikle birleşen bu etki, osteomalazi ve osteoporozu neden olur (16).

Cd oksidatif stresi doğrudan indükler, lipid peroksidasyonunu artırır ve sülfhidril gruplarına bağlanmasından dolayı glutatyonu tüketir. Cd'ye maruz kalma, kardiyovasküler hastalık riskinin artırır. Literatür biraz çelişkilidir fakat çoğu Cd'nin vasküler endotelyumdaki gen transkripsiyonunda görünen direkt toksik etkiyle, hipertansiyon ve diyabet indükleyici rolünü destekler. Cd ani kardiyak ölüm, periferik arter hastalığı, artmış vasküler intima-media kalınlığı ve miyokard enfarktüsü ile de ilişkilidir. Abdominal aort anevrizması sigaraya bağlı bir hastalıktır. Sigaradan solunan Cd, aortta birikebilir ve düz kas hücresi metabolizması üzerindeki olumsuz etkiler yoluyla aortun zayıflamasını kolaylaştırabilir. Cd, karaciğere, böbreklere ve kemiğe zarar vermesinin yanı sıra Fe metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte hemoliz, Fe eksikliği ve yetersiz eritropoietin (EPO) üretimi (böbrek anemisi) yoluyla anemiye neden olur. Hematopoezis (kan yapımı), eritropoietin üretiminin baskılanması sonucunda olumsuz etkilenir. İtai-itai hastalığı, Japonya'nın Toyama ili sakinlerinin Cd toksisitesine uzun süre maruz kalmasından kaynaklanan bir durumdur. Bu hastalığın karakteristik klinik özellikleri arasında renal tübüler fonksiyon bozukluğu, osteomalazi ve anemi yer alır (21-25).

Metaloöstrojenler östrojen reseptörlerine bağlanan ve bunları aktive eden inorganik metal iyonlarıdır. Endometriozisin yanı sıra meme ve endometrium kanserleri gibi östrojene bağımlı hastalıkların etiolojisinde rol oynarlar. Cd en çok çalışılan metaloöstrojenlerden biridir. Cd'nin rahim içinde östrojenin etkilerini taklit ettiği rapor edilmiştir ve son epidemiyolojik bulgular, Cd'ye maruz kalma sonrasında hormona bağımlı kanser riskinin arttığını göstermektedir (26).

Sıçanlarda Cd maruziyetinden kaynaklanan erkek kısırlığı, kan testis bariyerinde hasara neden olur, germ hücre yapışmasını azaltır, bu da germ hücre kaybına, düşük sperm sayısına, düşük veya kısırlığa yol açar. Rat çalışmaları Cd'nin erkeklerde salgı ve testesteron sentezini baskıladığını ve kavernoza vazokonstriksiyona neden olduğunu, ek olarak dişilerde fetüs ve korpus luteum tahribi yapan prostaglandin F2 alfa üretimini artırdığını ileri sürer. Bunlar stereogenesisin hız sınırlama adımından sorumlu olan Steroijenik Akut Düzenleyici protein (StAR)'in baskılanması yoluyla olur (27).

Cd maruziyeti, insülin direncinin gelişmesi için bilinen bir risk faktörüdür. Kan Cd ve metabolik sendrom gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Mekanizmaları henüz açıklığa kavuşturulmamış, ancak insülin reseptörünün mekanik distorsiyonunu içerir. İnsülin direnci üzerine Cd etkisi Fe, Ca, Mg ve Zn'nin eklenmesiyle en aza indirilebilir, bu da kanser, kırık, damar hastalıkları ve toplam ölüme ilgili Cd ile ilişkili riskleri azaltır (28,29).

Cd, oksidatif stres belirteçlerini artırarak, glutatyon, süperoksit dismutaz 2, katalaz, glutatyon -S transferaz, asetilkolinesteraz aktivitelerini azaltarak oksidatif strese yol açar ve merkezi sinir sisteminde belirgin zar bozukluklarına neden olur. Bu sonuçlar

Ca/kalmodüline bağımlı proteinkinaz II' nin fosforilasyonuna bağlı olarak merkezi sinir sisteminde kortikal hücrelerin apoptozisine yol açar. Yüksek kan veya idrar Cd'si olan insanlarda dikkat dağınıklığı, hafıza zayıflığı, düşük frekanslı işitmede önemli ölçüde azalma görülür. Benzer olarak idrar Cd'si yüksek olan sıçanlarda öğrenme yeteneği düşer. Burun içine kadmiyum klorür damlatılarak Cd'ye maruz kalan farelerde, koku alma sinir fonksiyonu bozulur (30-32).

EDTA, DMPS ve DMSA idrarla Cd atılımını artırır. Ancak DMSA'nın Cd'nin genel vücut yükü üzerinde çok az etkisi vardır. İn-vitro ve in-vivo çalışmalar, EDTA'nın hücre içi Cd'yi mobilize eden DMSA'dan üstün olduğunu göstermektedir. Klinikte EDTA, romatoid artrit hafifletmesi, oksidatif stresi ve genel metal toksisitesini azaltması ile tanınır. EDTA'nın etkinliği, aynı zamanda nefrotoksiteye karşı da koruyan glutatyon ile kullanımı belirgin şekilde artmıştır; etkinlik, aynı zamanda, tiamin, Zn, mannitol ve antioksidanların birlikte kullanımıyla da geliştirilebilir. Cd, sauna sırasında terde de önemli ölçüde bulunur. Her ne kadar EDTA ile intravenöz şelasyondan daha yavaş olsa da bu, tübüler hasar riski olmaksızın Cd'nin vücut yükünü azaltmak için orta derecede başarılı bir yöntem gibi görünmektedir (33-36).

Cd kaynaklı karaciğer hasarı, antioksidan enzimlerin inaktivasyonu, glutatyon konsantrasyonunun azalması ve mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış yoluyla oksidatif stresle çok yakından ilişkilidir. Cd kaynaklı hepatotoksiteyi iyileştirmede EDTA, DMSA VE DMPS kullanılır (37).

#### 2.4. Arsenik (As) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Arsenik, atom numarası 33 olan ve kimyasal sembolü As olan kimyasal bir elementtir. Saf element kristali veya metaller ve kükürt ile kombinasyon halinde oluşur. Yutulan arseniğin yaklaşık %90'ı gastrointestinal sistem tarafından emilir. İnsanların bu ağır metale maruz kalması ağız yoluyla, solumayla ve deri temasıyla gerçekleşebilir. As, öncelikle hücrelerin sülfidril grubunu etkileyerek hücre enzimlerinin bütünlüğünü bozar ve hücre selülünü tehlikeye atar (38).

Kanda emilen As'nin %95 ila 99'u hemoglobin globinine bağlanır ve daha sonra akciğerler, karaciğer, böbrek ve deri dahil olmak üzere çeşitli organlara dağılır. As'nin yaklaşık %70'i idrarla atılır (39).

As maruziyetinin ana kaynakları yiyecek ve içme suyudur. Kronik maruziyet, hiperkeratoz ve pigmentasyon değişiklikleri gibi dermal lezyonların yanı sıra cilt ve diğer kanser risklerinin artmasına, nöropati, periferik vasküler hastalığına neden olur (8).

DMSA, DMPS ve penisillamin gibi şelatlama ajanları, kronik As toksisitesinde yaygın olarak kullanılır. DMSA'nın monosikloheksil ve monoizoamil DMSA gibi uzun karbon zincirli analogu ile birlikte kullanımı, tek başına DMSA ile karşılaştırıldığında As yükünü azaltmada daha etkilidir (9, 12).

Tiyol içeren antioksidan ilaç N-Asetilsistein (NAC), As saldırısına (arsenikozis) maruz kalan insan vücudundaki tiyol içeren proteinler/biyomoleküllerdeki As toksisitesini azaltma yeteneğine sahiptir. Çünkü arseniğe karşı güçlü bir afiniteye sahiptir ve stabil bir suda çözünür NAC+As kompleksi oluşturur (40).

#### 2.5. Bakır (Cu) zehirlenmesi ve şelasyon tedavisi

Cu, katalitik ve yapısal bir kofaktör olarak hareket eder ve sonuç olarak çeşitli biyolojik yollarla bu yola müdahale eder. Normal metabolizmada yer alan bu enzimlerin aktivitesi için Cu gerekli olduğundan ve herhangi bir biyokimyasal işlemle sentezlenmediğinden, diyet bileşeni olarak dahil edilmesi esastır. Bu nedenlerle, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım mekanizmalarının araştırılmasına çok dikkat edilmiştir.

Kanser ve diğer hastalıkların gelişimindeki işlevinin açıklığa kavuşturulmasına da dikkat edilmiştir. Cu'nun biyoyararlanımı temel olarak değişen faktörlere bağlıdır:

- Gastrointestinal sistemde Cu emilimi.
- Cu'nun kan dolaşımına taşınması.
- Hepatositler tarafından kan dolaşımından ekstraksiyonu.
- Cu'nun periferik dokular ve merkezi sinir sistemi tarafından alınması.

Cu kimyası ve biyokimyasının temel yönleri, Cu'nun tıptaki rolü, Menken ve Wilson hastalıklarının patolojisi, tedavisi ve bunların birikimini içeren nörodejeneratif bozukluklarda şelasyon tedavisi, son incelemelerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır (41).

Sırasıyla Cu'nun aşırı yüklenmesi, eksikliği ve yanlış dağılımı ile karakterize edilen Wilson, Menkes ve Alzheimer hastalığında (AH) Cu metabolizması bozulur. Wilson ve Menkes hastalığı sırasıyla Cu şelatörleri ve takviyeleri ile tedavi edilebilir; ancak AH' de Cu metabolizmasının düzeltilmesi için etkili moleküler araçlara yönelik bir araştırma devam etmektedir. Doğal bir Cu bağlayıcı ligand olan  $\alpha$ -lipoik asit, AH'nin hücrel ve meyve sineği modellerinde pozitif sonuçlar göstermiştir.  $\alpha$ -lipoik asit, AH durumunda Cu metabolizmasının düzenlenmesi için umut verici bir aday olarak hizmet etmektedir (42).

Cu toksisitesinde hayvanlarda depresyon, anoreksi, sarılık, hemoglobüri, nefes almada hızlanma, sarılık, akciğer ödemi, sarı ila turuncu renkli karaciğer ve metal böbrek görülür. Histopatolojik lezyonlar arasında akciğer ödemi, sentrilobüler hepatik nekroz, safra stazi, renal tübüler nekroz ve tübüler döküntü oluşumu yer alır. DPA ile tedavi olumlu sonuçlar verir (43).

Serbest Cu iyonları, potansiyel olarak zararlı olduğundan, insan vücudundaki Cu konsantrasyonu hücreler, organlar ve vücut düzeyinde düzenlenir. Cu, mide ve ince bağırsakta emildiğinde, kan dolaşımındaki dağılımı seruloplazmin ve albümin tarafından karaciğerde düzenlenir. Karmaşık kontrol mekanizmaları, Cu'yu daha sonra hücre zarlarından, temel olarak alım sırasında Cu taşıyıcı protein (CTR1) ve atılım sırasında Cu ATP7A/B yoluyla taşır. Tüm bu proteinlerin Cu'nun koordine edildiği birçok kalıntısı (esas olarak metionin, histidin ve sistein) vardır.

Özellikle Cu kompleksleri, dikkat çekici aktif farmakolojik ajanlardır. Enfeksiyonlar, artrit, epilepsi ve kanser gibi hastalık durumlarına genel fizyolojik tepkinin bir parçası olarak kan plazmasında, amino asitlerde ve albümin ve seruloplazmin komplekslerinde Cu içeren bileşiklerde bir artış gözlenir. Cu, meme kanserli hastaların serumunda 1,67 mg/L'lik bir konsantrasyona ulaşabilir, bu konsantrasyon normal referans olan 0,98 mg/L'den fazladır. Hastalık yenildiğinde Cu seviyeleri normale döner. Wilson hastalığı, yani hepatolitik dejenerasyon, farklı organlarda Cu birikmesi, karaciğer sirozu, nörolojik bozukluklar ve Cu'nun organizmada taşınması ve dağılımının uyumsuzluğuna bağlı karmaşık semptomlarla karakterize metabolik bir bozukluktur. Tedavide klinik uygulamada farklı şelatlayıcı ajanlar kullanılmıştır. Cu kompleksi oluşturma, tümör reversiyonu için kullanılabilir bir stratejidir; tümör hücreleri, bir antitümör ilacı için uygun, seçici bir hedef oluşturur. Bugün anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastaz kontrolü, fazla Cu'nun şelatlanmasıyla sağlanabilir (44).

Cubağlamayeteneginesahip Trientin, DPA ve tetratiyomolibdat (TM) gibi şelatörler küçük moleküller olarak sentezlenmiş ve yapısal olarak manipüle edilmiştir. Cu şelatörlerinden bazı kanser türleri için potansiyel terapötik ajanlar olarak yararlanılmış olsa da klinik onayları genellikle ağır metal zehirlenmesi olan veya ciddi metal birikimi olan hastalıkları (Wilson hastalığı) olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Son zamanlarda, ditiyokarbamatlar (DTC) veya klionik (CQ) ile Cu tuzlarının karışımlarının, bir

proteozom inhibitörü ve bir apoptoz indükleyicisi oluşturan hücre tümörü bakırına kendiliğinden bağlandığı gösterilmiştir. Cu (II) ile penisilamin kompleksleri (benzilpenisilin, fenoksümetilen-penisilin, ampisilin, amoksisilin ve karbanisilin), 1:1, 1:2 ve 1:3 tip stokiometri gösterir. Bileşiklerin yapısı, karboksil grupları aracılığıyla Cu (II) iyonu tarafından koordine edilen iki dışı ligandlar gibi davranır (45,46).

### 3. Şelasyon tedavilerinin yan etkileri

#### 3.1. BAL' in yan etkileri

BAL, uzun zamandır Pb veya As zehirlenmelerinde şelasyon tedavisinin başlıca maddesi olmuştur. Ancak toksinlerin vücuttan tam olarak atılamayarak beyinde birikmesi ve kas içi (i.m.) uygulamanın ağrılı olması gibi yan etkileri; daha az yan etkili analoglarının geliştirilmesine ve onun yerini almasına yol açmıştır (47).

BAL'ın Fe ve Se ile toksik bir şelat oluşturduğu bu nedenle Fe ve Se takviyesi BAL tedavisi sırasında uygulanmamalıdır. Metilciva zehirlenmesinde BAL tedavisi nörolojik semptomları şiddetlendirir. Hayvanlarda BAL, böbrekler tarafından Cd'nin emilimini kolaylaştırır ve bu da ölümcül böbrek hasarına yol açar (3). Ağır metal zehirlenmesinin tedavisinde dimerkaprol kullanımı, kullanılan doza ve dozlar arasındaki zamana bağlı olarak çok sayıda yan etkiyle ilişkilendirilebilir. En yaygın yan etkiler mide bulantısı ve kusma, hipertansiyon ve taşikardidir. Bunların yanı sıra enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, halsizlik, yaygın miyalji, göz yaşarması, tükürük salgısı, gözlerde, ağızda, burunda, bazen ekstremitelerde yanma hissi, burun iltihabı, ateş, terleme veya huzursuzluk görülebilir. Semptomlar enjeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle iki saat içinde çözülür. Genellikle, enjeksiyon bölgesinde hematomlar ve apseler veya alerjik reaksiyon da meydana gelebilir (48,49). BAL'dan kaynaklanan olumsuz etkiler idrar pH'ına da bağlıdır. Asidik idrar, BAL-metal şelatinin ayrışmasına yol açar ve bu nedenle hipertonic  $\text{NaHCO}_3$  ile pH'ı 7,5-8,0'a alkalize edilmelidir. BAL'ın istem dışı intravenöz infüzyonu; yağ embolisi, lipoid pnömoni ve kilotoraksa da neden olabilir (49).

#### 3.2. DMSA ve DMPS' nin yan etkileri

BAL, düşük terapötik indeksi, ağır metallerin beyne veya testislere yeniden dağılıma eğilimi, ağrılı enjeksiyon uygulaması ve hoş olmayan koku gibi dezavantajları nedeniyle artık yerini DMPS ve DMSA almıştır. Bunlar oral yoldan uygulanabilen suda çözünen ilaçlardır, bu nedenle hastaya iğne batırmaya gerek yoktur ve daha az yan etkiye sahiptirler. Ancak, daha yavaş etki ederler ve ağır metalleri vücuttan uzaklaştırmada BAL'dan daha az etkilidirler, bu da dimerkaprolün akut ağır metal zehirlenmesinin tedavisinde hala kullanılabilceğini gösterir (48).

BAL lipofilik olduğundan, beyindeki organik ve inorganik civa ve arseniğin birikimini ve kurşunun toksisitesini artırır. DMSA ve DMPS, hidrofiliktir ve toksik metalleri beyne yeniden dağıtmazlar. DMPS genellikle iyi tolere edilen bir şelatlayıcı ilaçtır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamaları yapılmalıdır ve DMPS' ye alerji durumunda kontrendikedir. En sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk, mide bulantısı, tat bozukluğu, hafif nöropeni, yükselmiş karaciğer enzimleri, kaşıntı ve döküntü bulunur (3,8).

DMSA, genellikle iyi tolere edilir ve herhangi bir ciddi yan etkiye sahip görünmemektedir. Yaygın sorunlar mide bulantısı, kusma, gaz, ishal ve metalik tat gibi gastrointestinal niteliktedir. Nadiren titreme, ateş, ürtiker, döküntü, geri dönüşümlü nöropeni ve eozinofili görülebilir (49).

#### 3.3. CaNa2EDTA'nın yan etkileri

CaNa2EDTA tedavisinin kontrendikasyonları anüri veya aktif



böbrek hastalığı, hepatit ve edetat ürünlerine karşı aşırı duyarlılıktır. Başlıca toksik yan etki, genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olan nefrotoksitesidir. Ancak böbrek tübüler hasarı dozla ilişkilidir ve önerilen maksimum günlük doz (75 mg/kg) aşılsa ölümcül olabilir. Baş ağrısı, yorgunluk, ateş, miyalji, idrar sıklığında artış, hepatotoksitesite, elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ve gastrointestinal semptomlar gibi diğer yan etkiler de tanımlanmaktadır. Daha önce kurşuna maruz kalmış sıçanlarda CaNa2EDTA tedavisinin kemik ve böbrekteki kurşunu harekete geçirdiği ve beyin ve karaciğerdeki kurşunu artırdığı gözlemlenmiştir (3). Diğer, daha az yaygın yan etkiler arasında halsizlik, iştahsızlık, titreme, ateş, miyalji, dermatit, baş ağrısı, idrar sıklığında artış, burun akıntısı, gözyaşı, glikozüri ve anemi bulunur. Ekstravazasyon, enjeksiyon bölgesinde ağırlı kalsinozis gelişimine neden olabilir. Kronik tedaviden, özellikle Zn, Fe ve manganez olmak üzere endojen metallerin tükenmesi meydana gelebilir (49).

### 3.4. DPA'nın yan etkileri

DPA'nın toksisitesi nispeten düşüktür. Ancak trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar ve nadiren aplastik anemi, lenfositopeni, agranülositoz ve lökopeni gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Diğer yan etkiler arasında gastrointestinal bozukluklar, hepatotoksitesite, nefropati, optik nörit ve nöbetler gibi nörolojik bozukluklar ve bronkospazm, pemfigus, döküntü, polimiyozit, miyastenia gravis ve lupus benzeri sendrom gibi aşırı duyarlılık ve otoimmün bozukluklar yer alır. DPA, penisilin alerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan yatan hastalarda DPA kullanımından kaçınılması önerilir (3).

### 3.5. Trientin' in yan etkileri

Trientin tedavisinin kontrendikasyonu bu ilaca karşı aşırı duyarlılıktır. İlaç düşük bir toksisiteye sahiptir. Ancak primer biliyer sirozlu hastalarda, trientin tedavisi rabdomiyoliz (iskelet kaslarının tahribatı) ve epigastrik ağrı, dispepsi, gastrit ve melena gibi gastrointestinal yan etkiler gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda trientin kullanımı önerilmemektedir (3). Wilson hastalığı hastalarında trientinin uzun süreli kullanımıyla ilgili deneyime dayanarak, bu şelatörün DPA ile karşılaştırıldığında yan etkileri nispeten azdır. Trientin, Wilson hastalığında genellikle ikinci basamak tedavi olarak sınıflandırılır, ancak penisilamin gibi, vakaların yaklaşık %25'inde başlangıçta nörolojik kötüleşmeye neden olabilir (8).

## 4. Sonuçlar

Metaller bir yandan hücrenin temel bileşenleri olarak görev yaparken diğer yandan ciddi toksik belirtilere neden olabilmektedir. Ayrıca bu metallere uzun süre maruz kalmak apoptoz yoluyla hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Ağır metaller ayrıca sinyal yollarını etkileyerek DNA, lipidler, proteinler, enzimler ile Ca ve sodyum iyonları homeostazisinde değişikliklere neden olmaktadır. İlerleyen yaşlarda metal birikimi arttığından nörodejeneratif hastalıklarda artış gözlenmektedir. Şelasyon tedavisi metal toksisitesine karşı temel tedavi yöntemidir. Şelasyon tedavisi metali kompleksleştirir ve fazla veya toksik metalin sistemden uzaklaştırılmasına olanak tanır ve onu hemen toksik olmayan hale getirir ve geç etkileri azaltır. Toksik metal şelasyonu için artık çeşitli metal şelatörleri mevcut olmasına rağmen, ideal bir şelatör hala geliştirilememiştir. Şelatörlerin çoğu, çok sayıda yan etki, spesifik olmayan bağlanma ve uygulama zorluğu gibi dezavantajlara sahiptir. Artan metal maruziyeti dünyasında şelasyon tedavisi, metal depolama bozukluklarıyla mücadelede önemli bir araç olmaya devam edecektir.

## KAYNAKLAR

- Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;54:226-231.
- Gürtunca Ş. Metal Şelatları. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 1968;15(02):271-279.
- Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem.* 2005;12(23):2771-2794.
- Martín J, Alés M, Asuero A. An overview on ligands of therapeutically interest. *Pharm Pharmacol Int J.* 2018;6(3):198-214.
- Risher JF, Nickle RA, Amler SN. Elemental mercury poisoning in occupational and residential settings: two case studies. *Int J Hyg Environ Health.* 2003;206:371-379.
- Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology.* 2001;156(2-3):93-100.
- Kozikowska I, Binkowski LJ, Szczepanska K, et al. Mercury concentrations in human placenta, umbilical cord, cord blood and amniotic fluid and their relations with body parameters of newborns. *Environ. Pollut.* 2013;182:256-262 (Barking, Essex:1987).
- Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication—Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:260-266.
- Qin AB, Liu L, Gao BX, Su TA. Case of chronic mercury poisoning associated nephrotic syndrome, abdominal pain, and neuropsychiatric symptoms. *Ren Fail.* 2023;45(2):2261553.
- Devoto P, Flore G, Ibba, A, Fratta, W, Pani, L. Lead intoxication during intrauterine life and lactation but not during adulthood reduces nucleus accumbens dopamine release as studied by brain microdialysis. *Toxicol Lett.* 2001;121(3):199-206.
- Kalita J, Kumar V, Misra UK, Bora HK. Memory and learning dysfunction following copper toxicity: biochemical and immunohistochemical basis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):3800-3811.
- Flora SJ, Flora G, Saxena G, Mishra M. Arsenic and lead induced free radical generation and their reversibility following chelation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand).* 2007;53(1):26-47.
- Gracia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(1):45-53.
- Alfares H, Rafsanjani RA, Mansyur M. Examining the Chelating Effectiveness of Dimercaptosuccinic Acid and Ethylenediaminetetraacetic acid Calcium Disodium in Patients with Lead Poisoning: An Evidence-Based Case Report. *Occup Environ Med J Indonesia.* 2023; 1(2): 6.
- Hans Wedepohl K. The composition of the continental crust. *GCA Acta.* 1995;59(7):1217-1232.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L. Cadmium. In: Gunnar F. Nordberg, Bruce A. Fowler et al. eds. *Handbook of the Toxicology of Metals*, 3th ed. Elsevier; 2007:445-486.
- Abernethy DR, DeStefano AJ, Cecil TL, Zaidi K, Williams RL. Metal impurities in food and drugs. *Pharma Res.* 2010;27(5):750-755.
- Bernhof RA. Cadmium Toxicity and Treatment. Review Article. Los Angeles, CA 93023, USA. *Hind Publ's Corp Sci World J.* 2013; 7.
- Schauder A, Avital A, Malik Z. Regulation and gene expression of heme synthesis under heavy metal exposure—review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2010;29(2):137-158.
- Fujiwara Y, Lee JY, Tokumoto M. Cadmium renal toxicity via apoptotic pathways. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):1892-1897.
- Abu-Hayyeh S, Sian M, Jones KG, Manuel A, Powell JT. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(5):863-867.
- Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):289-293.
- Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(12):1676-1684.
- Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):198-210.
- Ferramola ML, Perez Diaz MF, Honore SM. Cadmium-induced oxidative stress and histological damage in the myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;265(3):380-389.
- Johnson MD, Kenney N, Stoica A. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med.* 2003;9(8):1081-1084.
- Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev.* 2012;64(1):16-64.
- McCarty MF. Zinc and multi-mineral supplementation should mitigate the pathogenic impact of cadmium exposure. *Med Hypotheses.* 2012;79(5):642-648.
- Satarug S, Moore MR. Emerging roles of cadmium and heme oxygenase in type-2 diabetes and cancer susceptibility. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(4):267-288.
- Shagirtha K, Muthumani M, and Prabu SM. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(9):1039-1050.
- Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E. Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(12):1183-1189.
- Czarnecki LA, Moberly AH, Turkel DJ. Functional rehabilitation of cadmium-induced neurotoxicity despite persistent peripheral pathophysiology in the olfactory system. *Toxicol Sci.* 2012;126(2):534-544.
- Vasken Aposhian H. Biological chelation: 2,3-dimercaptoprop anesulfonicacid and meso-dimercaptosuccinic acid. *Adv Enzyme Regul.* 1982;20:301-319.
- Waters RS, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, and Anderson RA. EDTA chelation effects on urinary losses of cadmium, calcium, chromium, cobalt, copper, lead, magnesium, and zinc.

- Biol Trace Elem Res. 2001;83(3):207–221.
35. Bamonti F, Fulgenzi A, Novembrino C. Metal chelation therapy in rheumatoid arthritis: a case report. Successful management of rheumatoid arthritis by metal chelation therapy. *Biometals*. 2011;24(6):1093–1098.
  36. Gil HW, Kang EJ, Lee KH, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Effect of glutathione on the cadmium chelation of EDTA in a patient with cadmium intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(1):79–83.
  37. Olaolu T, Jibulu F, Damilare R. Hepatotoxic effect of cadmium and available therapeutic options. *Thai J Pharm Sci*. 2023;46(6):631-637.
  38. Mohammed BA, Lawal B, Oshevire DB, et al. Arsenic poisoning: the risk, clinical features and treatment. *Bio J Sci Tec Res*. 2020;31(1):23884-23890.
  39. Prakash S, Verma AK. Arsenic: it's toxicity and impact on human health. *Int J Biol Inn, IJBI*. 2021;3(1):38-47.
  40. Das M, Singh KK, Khan E, et al. N-Acetylcysteine versus arsenic poisoning: A mechanistic study of complexation by molecular spectroscopy and density functional theory. *J mol liquids*. 2021; 340:117168.
  41. Hordyjewska A, Popiolek L, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014;27(4):611–621.
  42. Palumaa P. Metabolism of copper and possibilities for its regulation. *Proceedings Estonian Academy Sci*. 2023;72(4):382–392.
  43. Srinivasan P, Madheswaran R, Kumar RS, et al. Spontaneously Occurring Chronic Copper Toxicosis in Pattanam Breed of Sheep. *Ind J Animal Res*. 2024;58(2):253-258
  44. Santini C, Pellei M, Gandin V. Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chem Rev*. 2014;114(1):815–862.
  45. Brown OC, Bagaña Torres J, Holt KB. Copper complexes with dissymmetrically substituted bis(thiosemicarbazone) ligands as a basis for PET radiopharmaceuticals: control of redox potential and lipophilicity. *Dalton Trans*. 2017;46(42):14612–14630.
  46. Djoko KY, Goytia MM, Donnelly PS. Copper(II)- bis(thiosemicarbazonato) complexes as antibacterial agents: insights into their mode of action and potential as therapeutics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6444–6453.
  47. Kostova I. Toxic metals and antidotes. *J Clin Images Med Case Rep*. 2023;4(1):2240.
  48. Kobylarz D, Noga M, Frydrych A, Milan J, Morawiec A, Glaca A, Jurowski K. Antidotes in Clinical Toxicology—Critical Review. *Toxics*. 2023;11(9):723.
  49. Pillay V. Current views on antidotal therapy in managing cases of poisoning and overdose. *JAPI*. 2008;56:881-892.