

KRONİK METAL ZEHİRLENMESİNDE KALSİYUM DİSODYUM ETİLENDİAMİN TETRAASETAT TEDAVİSİNİN KURŞUN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

EFFECT OF CALCIUM DISODIUM ETHYLENEDIAMINE TETRAACETATE CHELATION
THERAPY ON CHRONIC LEAD INTOXICATION

Tülin SÖYLEMEZOĞLU¹, Zeliha KAYAALTI¹, Hınc YILMAZ², Miyase ODABAŞI¹

¹Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Ankara, TURKEY

¹Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Ankara, TURKEY

²Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ankara, TURKEY

¹Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Ankara, TURKEY

ÖZET

Bu çalışmada, zehirlenme belirtisi gösteren 56 metalürji işçisine ait veriler değerlendirilmiştir. Kan kurşun düzeyleri 40 µg/dL'den yukarı olan 51 hastaya kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat (CaNa₂EDTA) ile şelasyon tedavisi uygulanmıştır. Metal düzeyleri Atomik absorpsiyon spektroskopisi, idrar delta-aminolevulinik asit düzeyleri ise spektroskopik yöntemle belirlenmiştir. Hastaların ortalama kan kurşun düzeyleri 57.52±15.43 µg/dL, idrar kurşun düzeyleri 61.87±41.41 µg/dL ve idrar delta-aminolevulinik asit düzeyleri 17.18±15.91 mg/L olarak belirlenmiştir. Kan kurşun düzeyi 40 µg/dL den yukarı olan hastalara dört gün boyunca 10 mg/kg/günde intravenöz CaNa₂EDTA ile şelasyon tedavisi uygulanmıştır. İlk tedavi kesildikten 3 gün sonra kan kurşun, idrar kurşun ve idrar delta-aminolevulinik asit düzeyleri tekrar ölçülmüş ve sırasıyla 43.76±1.74 µg/dL, 59.53±39.22 µg/dL ve 15.64±16.81 mg/L bulunmuştur. Bu sonuçlara göre kişilerin ilk yatış ve tedavi sonrası kan kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). Kan kurşun düzeyleri dikkate alınarak şelasyon tedavisine devam edildi. Uygulanan her şelasyon tedavisi sonrası elde edilen veriler arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur, başlangıç kan kurşun düzeyleri yakın olduğu halde farklı sayıda şelasyon kürü gereken işçilerin bulunması maruziyet durumunda genetik farklılığın da araştırılması gereken bir faktör olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bir iş yerinde bu kadar büyük sayıda kronik zehirlenmenin

ortaya çıkması, ülkemizde iş yerlerinde maruziyetten korunma için ilgililerin ve çalışanların bilinçlendirilmesi gereksinimini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Kan kurşun düzeyi, İdrar kurşun düzeyi, Mesleki maruziyet, Şelasyon tedavisi, Kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat

ABSTRACT

In this study, the data belonging to 56 metallurgy workers, showing poisoning symptoms have been evaluated. On 51 patients, blood lead concentrations were more than 40 µg/dL, have been treated with chelation therapy using calcium disodium ethylenediamine tetraacetate. Metal levels have been detected by Atomic Absorption Spectroscopy and urine delta-aminolevulinic acid levels have been studied with spectroscopic methods. Average blood lead levels of the patients were 57.52±15.43 µg/dL, average urine lead levels were 61.87 ± 41.41 µg/dL and urine delta-aminolevulinic acid levels were 17.18±15.91 mg/L. During four days, daily 10 mg/kg intravenous CaNa₂EDTA chelation therapy was given to the patients having more than 40 µg/dL blood lead concentrations. Three days after giving up the first therapy, blood lead, urine lead and urine delta-aminolevulinic acid levels were measured and found their values as 43.76±10.74 µg/dL, 59.53±39.22 µg/dL and 15.64±16.81 mg/L, respectively. According to these results, blood lead levels of the patients between first admission to hospital and after therapy were statistically significant (p<0.001). It was continued to the chelation therapy by taking into consideration the blood lead levels. Differences between the obtained data after applied each chelation therapy have been found statistically significant. The data belonging to workers, blood lead levels are above the limits, and after being administered CaNa₂EDTA chelation therapy have been evaluated. Consequently, although initial blood lead levels were close to each other, it is showed that it should be investigated genetics differences as a factor in the state of exposure due to the fact workers requiring different chelation cures. Moreover, the fact that there are coming into existence great number of chronic poisoning in a workplace shows the importance of raising awareness for authorities and workers about protecting from exposure in the workplaces of our country.

Key words: Blood lead concentration, Urine lead concentration, Occupational exposure, Chelation therapy, Calcium disodium ethylenediamine tetraacetate

GİRİŞ

Kurşun bilinen en eski ve en önemli çevresel toksik metallere birisidir. Günümüzde kurşun maruziyet kaynakları azaltılmış olmakla birlikte, yetişkinlerde karşılaşılan zehirlenme olayları genellikle kronik mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Kurşunun major absorpsiyon yolları gastrointestinal kanal ve solunum sistemidir. Gastrointestinal kanaldan absorpsiyon yaşla değişir, erişkinlerde ağızdan alınan kurşunun %10'u absorbe olurken, çocuklarda bu oran %40'dır. Diğer taraftan kalsiyumla kurşun aynı taşınma mekanizmaları için

yarıştıklarından, diyetteki kalsiyum içeriğinin azlığı kurşun absorpsiyonunu artırır, demir noksanlığı da aynı etkiyi yapar. İnhalasyonla alınan kurşun partiküllerinin ise %90'ı absorbe olur (1).

Diyet ve çevresel maruziyetle günlük kurşun alımı 0.2 mg düzeyindedir ve bu düzey 0.6 mg'a çıktığında pozitif kurşun dengesi ortaya çıkar. Kandaki kurşunun çoğu eritrositlere bağlı olduğundan idrar kurşun konsantrasyonu plazmadaki düzeyi yansıtır. Kurşunun kandaki yarı ömrü 1-2 aydır, aşırı maruziyetten 6 ay sonra denge sabitlenir. Günlük kurşun alımı ile atılımı eşit olduğundan, kurşunun yumuşak dokulardaki düzeyi de sabittir, ancak kemikteki düzeyi, atılım kapasitesi kısıtlı olduğundan alınma miktarındaki artışa bağlı olarak artar, kemikte kurşunun yarılanma ömrü 20-30 yıldır. Kurşun zehirlenmesi gastrointestinal, nöromusküler, hematolojik, renal ve santral sinir sistemine ait belirtilerle ortaya çıkar. Ancak bilinen bir kurşun maruziyeti olmadıkça bu belirtiler bazı hastalıklarla karıştırılabilir. Bu nedenle tanı için kan kurşun ve idrar δ -ALA düzeyleri önemli göstergelerdir. Porfirin biyosentezinde ara ürün olan δ -ALA'nın idrardaki düzeyi, kurşun maruziyetinde yükselir (2). Sigara kullanımı da kan kurşun düzeylerini etkileyen faktörlerden birisidir, bir sigarada yaklaşık 3-12 mikrogram kurşun bulunur, sigara kullanan bir kişi sigaradaki kurşunun %2'sini inhale eder, bu nedenle sigara kullananlarda çevresel veya mesleki maruziyete eklenen kurşun yükü bulunacaktır. Kurşun aerosol şeklinde inhale edilir, solunum yolunda birikmesi parça büyüklüğüne bağlıdır, $>5 \mu\text{m}$ 'den büyük parçalar üst solunum yollarında birikir ve silier hareketlerle temizlenir. Akciğerin alveolar kısmında biriken kurşun ise absorbe olur, absorpsiyon hızı kurşun bileşiğinin çözünürlüğüne bağlıdır (3). Akciğerlerden radyoaktif işaretli kurşunla yapılan çalışmalar, kurşun absorpsiyonunun 24 saat içinde tamamlandığını göstermiştir (4). Bu bilgi kurşunla çalışan işçilerin akciğerlerinin içerdiği düşük orandaki kurşun miktarını açıklamaktadır (5). Diğer taraftan çözünürlüğü az olan kurşun bileşikleriyle çalışan işçilerin akciğerlerinde yüksek miktarda kurşun belirlenmiştir (6).

Kurşun vücuttan idrar ve feçesle atılır, düşük düzeyde maruziyette feçesle atılımı idrarla olanın yarısı kadardır. İdrar kurşun düzeyi kurşunun biyoizlenimi için kullanılabilir, özellikle şelasyon ajanları uygulandığında veri olarak değerlendirilir. İdrar kurşun düzeyinin, bir ölçüde kan kurşun düzeyini yansıttığı belirtilmektedir (7, 8).

Metaller, O-, S- ve N- taşıyan bileşiklerle OH, COOH, SH, NH₂, NH ve N varlığında kompleks yapacak şekilde birleşirler, bu bileşikler şelasyon ajanı olarak tanımlanır. İlaç olarak kullanılacak ideal şelasyon ajanının suda çözünmesi, biyotransformasyona uğramaması, organizmada metal depolarına ulaşabilmesi, metallerle toksik olmayan kompleksler yaparak organizmadan kolaylıkla atılabilmesi ve esansiyel elementlere özellikle kalsiyum ve çinkoya

affinitesinin düşük olması beklenir. Kronik kurşun maruziyeti olan bireylerde en fazla kullanılan şelasyon ajanı kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat (CaNa_2EDTA) ve d-penisillamindir, bu bileşikler ekstraselüler sıvıdaki kurşunla atılabilen kompleksler oluşturarak kurşunun kan ve yumuşak dokulardan uzaklaşmasını sağlarlar. CaNa_2EDTA , d-penisillaminden daha fazla potent olmakla birlikte, birincisi parenteral uygulanırken diğeri oral yoldan da verilebilmektedir (2). CaNa_2EDTA 'nın şelasyon ajanı olarak kullanılmasındaki sorunlardan birisi ise vücut depolarındaki kurşunun mobilize olmasına neden olarak beyinde kurşun düzeyini ve gastrointestinal kanaldan kurşun absorpsiyonunu artırmasıdır (9).

Yapılan çalışmanın amacı, metalürji tesisinde çalışan ve toplu olarak kurşundan zehirlenme belirtisi gösteren 56 hastaya uygulanan şelasyon tedavisinin etkinliğini belirleyerek, bu uygulamayı benzer olaylarda uygulanan tedavi protokolleriyle karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine metal zehirlenmesi kuşkusıyla sevk edilmiş, yaşları 21-60 arasında değişen, yaş ortalamaları 36.80 ± 9.70 olan 56 erkek hastanın kan ve idrar metal düzeyleri ile idrar delta-aminolevulinik asit düzeyleri belirlenerek şelasyon tedavi protokolu uygulandı. Şelasyon tedavisi amacıyla kan kurşun düzeyleri $40 \mu\text{g/dL}$ üstünde olan hastalara dört gün boyunca, intravenöz infüzyon yoluyla kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat (CaNa_2EDTA) 10 mg/kg günlük dozda uygulandı. Daha sonra tedavi kesilerek, 3 gün sonunda kan kurşun düzeyleri tekrar ölçüldü, bu tedavi protokolü hastaların kan kurşun düzeyleri eşik değerlerin altına düşüncüye kadar 2 hafta daha sürdürüldü, kan kurşun değerleri limit üzerinde bulunanların 2 haftalık aradan sonra aynı şekilde tedavisine devam edildi. Kan ve idrarda metal ölçümleri için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 25.05.2009 tarih ve 152-4826 sayı ile izin alındı, tedavi protokolu ise Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesinin kural ve olanaklarına uygun şekilde yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalara uygulanacak analizlerle ilgili prosedür hakkında bilgilendirme yapılarak, hasta onayları alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonu hükümlerine uygun olarak yapıldı.

Kan ve İdrarda Kurşun analizi: Hastalardan heparinize tüplere alınan 1 ml tam kan örneği ile 1 ml idrar örneği üzerine 9'ar ml %65 'lik HNO_3 eklendi. Kan örnekleri, yüksek ısıya dayanıklı mikrodalga teflon tüplerine konularak, mikrodalga fırında 800 W 'lık %100 güç ve $200 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta 15 dakika yakıldı. İdrar örneklerinde bu aşama yapılmadan kan örnekleriyle birlikte Grafit Fırın Tekniği ile Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı ile

kurşun düzeyleri ölçüldü ve ortam gazı olarak Argon kullanıldı. Kurşun oyuk katot lambası kullanıldı ve dalga boyu 283.3 nm olarak seçildi. Elektrotermal atomizasyon üzerindeki matriks etkisini azaltmak/kaldırmak amacıyla ortofosforik asit ve amonyum dihidrojen fosfat düzenleyici olarak kullanılarak standartlarla çizilen kalibrasyon eğrilerine göre kantitatif tayin yapıldı.

İdrar delta-aminolevulinik asit düzeylerinin belirlenmesi: Hastalardan 24 saatlik idrar numunesi toplanarak, pH'ı 6'ya ayarlandı. Numuneler, iyon değiştirme reçineleri içeren iki kolondan ardarda geçirildi. Birinci kolonda porfobilinojen (PBG) tutulurken ikinci kolonda aminolevulinik asit (δ -ALA) tutuldu. Yıkama yapılarak kirlilik verici maddeler ortamdan uzaklaştırıldı. Kolonlardaki δ -ALA ve PBG elue edildi ve elde edilen eluentin Ehrlich reaktifi ile verdiği ürün spektrofotometrik olarak 555 nm'de absorbans değeri ölçülerek konsantrasyonu hesaplandı (10).

Tüm istatistiksel hesaplamalar, SPSS V16 programında gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenlerde ortalama±standart sapma verildi. Aynı kişiye ait ölçümle elde edilen değişkenlerde farklılığı belirleyebilmek için "Paired Sample T" testi, ölçümle elde edilen değişkenler bakımından bağımsız grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Zehirlenme belirtisi ile hastaneye sevk edilen 56 hastanın ortalama kan kurşun düzeyleri 57.52 ± 15.43 $\mu\text{g/dL}$, ortalama idrar kurşun düzeyleri 61.87 ± 41.41 $\mu\text{g/dL}$ ve ortalama idrar δ -ALA düzeyleri 17.18 ± 15.91 mg/L olarak ölçüldü. İlk şelasyon tedavisine başlanmasının ardından, hastaların kan kurşun, idrar kurşun ve idrar δ -ALA düzeylerinde belirgin azalmalar belirlendi. Her tedavinin ardından yapılan kan kurşun düzeyleri ölçümü ile bir önceki ölçüm arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Şelasyon tedavisine başlanan 51 hastanın ilk kan kurşun ortalamaları 59.85 ± 13.86 $\mu\text{g/dL}$ iken 1. tedavi sonrası bu değer %26.9 azalarak ortalama 43.76 ± 10.74 $\mu\text{g/dL}$ olarak belirlenmiş ve 6. tedavi sonrasında ise ortalama 34.75 ± 5.22 $\mu\text{g/dL}$ 'ye kadar düşürülebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Şelasyon tedavi aşamaları ve hastaların kan kurşun düzeyi değişimi arasındaki ilişki

TEDAVİLER	n	Ortalama Kan Pb Düzeyi±SS (µg/dL)	p
İlk yatış	56	57.52±15.43	
İlk yatış 1. tedavi	51	59.85±13.86 43.76±10.74	p<0.001
1. tedavi 2. tedavi	45	46.20±8.75 42.14±9.51	p<0.001
2. tedavi 3. tedavi	40	42.85±8.66 37.39±9.82	p<0.001
3. tedavi 4. tedavi	28	39.52±9.38 35.12±8.89	p<0.05
4. tedavi 5. tedavi	17	40.16±7.08 30.92±7.53	p<0.001
5. tedavi 6. tedavi	11	40.32±6.77 34.75±5.22	p<0.05

Şelasyon tedavisine alınan hastaların (n=50) ortalama idrar kurşun düzeyleri hastaneye ilk geldiklerinde 66.96±41.45 µg/dL olarak ölçüldü. İlk tedavi ve sonrasında, hastaların idrar kurşun düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak 6. tedavi sonrasında ortalama 31.64±11.18 µg/dL olarak belirlendi (p<0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Şelasyon tedavi aşamaları ve hastaların idrar kurşun düzeyi değişimi arasındaki ilişki

TEDAVİLER	n	Ortalama İdrar Pb Düzeyi±SS (µg/dL)	p
İlk Yatış	55	61.87±41.41	
İlk yatış 1. tedavi	50	66.96±41.45 59.53±39.22	p>0.05
1. tedavi 2. tedavi	44	62.74±40.52 43.53±26.45	p<0.001
2. tedavi 3. tedavi	40	46.27±26.75 36.27±20.52	p<0.001
3. tedavi 4. tedavi	28	35.41±18.79 34.45±14.22	p>0.05
4. tedavi 5. tedavi	18	40.66±11.89 31.46±13.57	p<0.05
5. tedavi 6. tedavi	11	33.78±14.06 31.64±11.18	p>0.05

Yine aynı şekilde hastaların idrar δ -ALA düzeyleri de, tedavi sonrasında kan kurşun ve idrar kurşun düzeylerinde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma gösterdi ($p<0.05$). Hastaların δ -ALA düzeyi 1. tedavi sonrasında ortalama 17.52 ± 17.34 mg/L iken, 2. tedavi sonrasında %80.1 gibi büyük bir düşüşle 3.48 ± 1.39 mg/L ve 6. tedavi sonrasında bu değer 2.60 ± 0.73 mg/L olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Şelasyon tedavi aşamaları ve hastaların ortalama δ -ALA düzeyi değişimi arasındaki ilişki

TEDAVİLER	n	Ortalama δ -ALA Düzeyi \pm SS (mg/L)	p
İlk Yatış	56	17.18 \pm 15.91	
İlk yatış	52	18.09 \pm 16.15	p>0.05
1. tedavi		15.64 \pm 16.81	
1. tedavi	45	17.52 \pm 17.34	p<0.001
2. tedavi		3.48 \pm 1.39	
2. tedavi	40	3.49 \pm 1.34	p>0.05
3. tedavi		3.27 \pm 1.06	
3. tedavi	28	3.38 \pm 1.21	p>0.05
4. tedavi		3.25 \pm 1.28	
4. tedavi	18	3.53 \pm 1.01	p<0.05
5. tedavi		2.75 \pm 1.17	
5. tedavi	11	2.77 \pm 1.14	p>0.05
6. tedavi		2.60 \pm 0.73	

Çalışma sonucumuza göre, hastaların sigara kullanma durumları ile kan kurşun düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Sigara içenlerde ($n=43$) ortalama kan kurşun düzeyi 60.14 ± 15.49 μ g/dL iken, sigara içmeyenlerde ($n=13$) bu değer 48.83 ± 12.01 μ g/dL olarak belirlendi. Sigara içmeyenlerde idrar kurşun ve idrar δ -ALA düzeyleri, sigara içenlere göre düşük olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sigara kullanımı ile Kan ve İdrar Kurşun ile δ -ALA düzeyleri arasındaki ilişki

SİGARA KULLANIMI	n	İlk Yatış Kan Kurşun Düzeyi (μ g/dL)	İlk Yatış İdrar Kurşun Düzeyi (μ g/dL)	İlk Yatış δ -ALA Düzeyi (mg/L)
		Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS
Sigara içenler	43	60.14 \pm 15.49	69.97 \pm 44.63	17.95 \pm 16.23
Sigara içmeyenler	13	48.83 \pm 12.01	52.62 \pm 25.68	14.64 \pm 15.11
p		0.019*	0.189	0.515

* $p<0.05$

Yapılan çalışmada ayrıca, hastaların yaş ortalamaları ve çalışma yılları ile kan kurşun, idrar kurşun ve ALA düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Kurşun zehirlenmeleri ve tedavisi ile ilgili çalışmalar araştırıldığında, birçok olgu sunumu ve derleme olmasına karşın mesleki maruziyet sonucu toplu zehirlenme olayına çok daha az sayıdaki bireyde rastlandığı görülmektedir. Yapılan bu çalışmada, toplu olarak zehirlenme belirtisi gösteren 56 metalürji işçisinden kan kurşun düzeyleri 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'den yukarı olan 51 hastaya CaNa_2EDTA ile şelasyon tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrasında hastaların kan kurşun, idrar kurşun ve idrar ALA düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir.

Kurşun zehirlenmesinde etkinliğini araştırmak amacıyla CaNa_2EDTA ile yapılan hipotetik bir çalışmada 20 mg/kg 'lık uygulamadan 24 saat sonra vücuttaki kurşunun %14 oranında 40 mg/kg 'lık uygulama ile ise %19 oranında atıldığı bildirilmiştir (11).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmaların karşılaştırıldığı bir derlemede; parenteral CaNa_2EDTA ve oral dimerkaptosüksinik asit (DMSA) tedavisinin kurşun zehirlenmesi için aynı derecede etkin olduğu ancak ensefalopatinin geliştiği durumlarda CaNa_2EDTA 'nın yeğlenmesinin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Aynı derlemede CaNa_2EDTA metabolize olmazken, DMSA'nın metabolize olduğu, her iki antidotun da kan beyin bariyerini büyük oranda geçemediği, CaNa_2EDTA kemikteki kurşuna da etkili olurken DMSA'nın yumuşak dokuda özellikle böbrekte etkili olduğu ileri sürülmektedir (12). Kurşun maruziyeti olan 34 işçi ile yapılan başka bir çalışmada ise, işçiler iki gruba bölünerek CaNa_2EDTA ile DMSA etkinliği karşılaştırılmış, iki şelasyon ajanının ardarda verilmesinin daha etkin olabileceği ileri sürülmüştür (13).

Deneysel çalışmalarda ise, kronik kurşun maruziyeti sonunda CaNa_2EDTA tedavisi uygulanan deney hayvanlarında kemiklerdeki kurşun düzeyinin düşmemesine karşın beyin ve böbrek gibi kritik organlarda kurşun düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (14,15, 16).

CaNa_2EDTA şelasyon tedavisinin etkilerinin kurşun maruziyeti olan çocuklarda incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (17, 18). Bir çalışmada kan kurşun düzeyi 25-55 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olan çocukların şelasyon tedavisi sonunda demir düzeylerinde düşme olabileceği ileri sürülmüş (19), bir başka çalışmada çocuklarda kan kurşun düzeylerini düşürmek amacıyla CaNa_2EDTA ile DMSA veya dimerkaprol (BAL) kombinasyonundan olumlu sonuç alındığı tespit edilmiştir (20).

Diğer taraftan, tekrarlanan şelasyon tedavilerinin, esansiyel iz element düzeylerinde kayba yol açacağı göz önüne alınarak, tedavi sonrasında hastaların bu yönden desteklenmesinin gerekliliği unutulmamalıdır (21, 22). Çocuklarda yapılan tedavilerde ise CaNa_2EDTA yerine

Na₂EDTA verilmesi sonucu kalsiyum eksikliği ile görülen ölümler nedeniyle dikkatli olunması önerilmektedir (23).

Dünyada mesleki maruziyet sonucu kurşundan toplu zehirlenme olayına az sayıdaki bireyde rastlandığı görülmektedir. Örneğin Almanya'da yapılan bir araştırmada zehirlenme kuşkusu ile başvuran 17 işçiden 12 sinde kan kurşun düzeyi 40 µg/dL üstünde bulunarak DMSA ile şelasyon tedavisine başlanmıştır (24). İsveç'te yapılan bir araştırmada ise 13 kurşun işçisinden sadece bir tanesinde kan kurşun düzeyi limit üzerinde çıkmış ve işçilerin sadece biyolojik olarak izlenmesinin gerektiği sonucuna varmışlardır (25).

Yapılan bu çalışmanın verileri, işçi sağlığına önem verilmesi ve işçilerin toksik bileşiklere maruziyetten korunmaları için ülkemizde daha fazla önlem alınmasının gerekliliğini göstermenin yanında, aynı koşullarda çalışan işçilerin farklı boyutta etkilenmiş olmaları ve tedaviye de farklı yanıt vermeleri, bireysel niteliklerin, özellikle genetik farklılığın da üzerinde durulması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu amaçla çalışmanın bir sonraki aşamasında, metal maruziyeti olan bireylerin daha önceki çalışmalarla toplumumuzdaki dağılımlarını belirlediğimiz metalloproteinin (26) ve DMT1 (27) gibi metal bağlayan-taşıyan proteinlerdeki polimorfizmlerin tedavi sonucuna etki edip etmediği araştırılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Goyer, R.A., Clarkson. T.W.** Toxic effects of metals. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 6th ed. Klaassen, C.D. (Ed.) McGraw-Hill, New York, (2001).
2. **Klaassen, C.D.** Heavy metals and heavy metal antagonists. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. McGraw -Hill Professional, New York, p.1851-1876. (2001).
3. **Skerfving. S., Bergdahl, I.A.** Lead. *Handbook on the toxicology of metals*, 3rd ed., Nordberg, G. F. Fowler, B. A. Nordberg, M. and Friberg, L. T. (Eds.) p.599–643. Elsevier: Amsterdam. (2007).
4. **Chamberlain, A.C.** Prediction of response of blood lead to airborne and dietary lead from volunteer experiments with lead isotopes. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **224(1235)**,149-82 (1985)
5. **Barry, P.S.** A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br. J. Ind. Med.* **32(2)**,119-39. (1975)

6. **Gerhardsson, L., Brune, D., Nordberg, G.F., Wester, P.O.** Multielemental assay of tissues of deceased smelter workers and controls . *Sci. Total Environ.* **74**, 97-110 (1988)
7. **Bergdahl, I.A., Schütz, A., Gerhardsson, L., Jensen, A., Skerfving, S.** Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood. *Scand. J. Work Environ. Health.* **23(5)**, 359-63 (1997)
8. **Gulson, B.L., Cameron, M.A., Smith, A.J., Mizon, K.J., Korsch. M.J., Vimpani. G., McMichael, A.J., Pisaniello, D., Jameson, C.W., Mahaffey, K.R.** Blood lead-urine lead relationships in adults and children. *Environ. Res.* **78(2)**, 152-60. (1998)
9. **Chisolm, J.J. Jr.** Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low to moderate lead exposures. *Environ. Health Perspect.* **89**, 67-74 (1990)
10. **Davis, J.R., Andelman, S.L.** Urinary delta-aminolevulinic acid (ALA) levels in lead poisoning. I. A modified method for the rapid determination of urinary delta-aminolevulinic acid using disposable ion-exchange chromatography columns. *Arch. Environ. Health.* **15(1)**, 53-9 (1967)
11. **Araki, S., Ushio, K.** Assessment of the body burden of chelatable lead: a model and its application to lead workers. *Br. J. Ind. Med.* **39(2)**, 157-60 (1982)
12. **Bradberry, S., Vale, A.** A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila).* **47(9)**, 841-58. (2009)
13. **Lee, B.K., Schwartz. B.S., Stewart, W., Ahn, K.D.** Provocative chelation with DMSA and EDTA: evidence for differential access to lead storage sites. *Occup. Environ. Med.* **52(1)**, 13-9 (1995)
14. **Sánchez-Fructuoso, A.I., Cano, M., Arroyo, M., Fernández, C., Prats, D., Barrientos, A.** Lead Mobilization During Calcium Disodium Ethylenediaminetetraacetate Chelation Therapy in Treatment of Chronic Lead Poisoning. *Am. J. Kidney. Dis.* **40(1)**, 51-8 (2002)
15. **Seaton, C.L., Lasman, J., Smith, D.R.** The effects of CaNa(2)EDTA on brain lead mobilization in rodents determined using a stable lead isotope tracer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **159(3)**, 153-60. (1999)
16. **Jones, M.M., Basinger, M.A., Gale, G.R., Atkins, L.M., Smith, A.B., Stone, A.** Effect of chelate treatments on kidney, bone and brain lead levels of lead-intoxicated mice. *Toxicology.* **89(2)**, 91-100 (1994)

17. **Glotzer, D.E., Freedberg, K.A., Bauchner, H.** Management of childhood lead poisoning: clinical impact and cost-effectiveness. *Med. Decis. Making.* **15(1)**,13-24 (1995)
18. **Markowitz, M.E., Bijur, P.E., Ruff, H., Rosen, J.F.** Effects of calcium disodium versenate (CaNa₂EDTA) chelation in moderate childhood lead poisoning. *Pediatrics.* **92(2)**, 265-71 (1993)
19. **Markowitz, M.E., Bijur, P.E., Ruff, H., Balbi, K., Rosen, J.F.** Moderate lead poisoning: trends in blood lead levels in unchelated children. *Environ. Health. Perspect.* **104(9)**, 968-72 (1996)
20. **Besunder, J.B., Super, D.M., Anderson, R.L.** Comparison of dimercaptosuccinic acid and calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid versus dimercaptopropanol and ethylenediaminetetraacetic acid in children with lead poisoning. *J. Pediatr.* **130(6)**, 966-71 (1997)
21. **Waters, R.S., Bryden, N.A., Patterson, K.Y., Veillon, C., Anderson, R.A.** EDTA chelation effects on urinary losses of cadmium, calcium, chromium, cobalt, copper, lead, magnesium, and zinc. *Biol Trace Elem Res.* **83(3)**, 207-21 (2001)
22. **Powell, J.J., Burden, T.J., Greenfield, S.M., Taylor, P.D., Thompson, R.P.** Urinary excretion of essential metals following intravenous calcium disodium edetate: an estimate of free zinc and zinc status in man. *J. Inorg. Biochem.* **75(3)**, 159-65 (1999)
23. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Deaths associated with hypocalcemia from chelation therapy--Texas, Pennsylvania, and Oregon, 2003-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **55(8)**, 204-7 (2006)
24. **Willi, R.F., Felgenhauer, N., Eyer, F., Buters, J.T., Zilker, T.** Lead intoxication in a group of workers in Germany. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **134(50)**, 2556-60. (2009)
25. **Bergdahl, I.A., Gerhardsson, L., Liljelind, I.E., Nilsson, L., Skerfving, S.** Plasma-Lead Concentration: Investigations into its Usefulness for Biological Monitoring of Occupational Lead Exposure. *Am. J. Ind. Med.* **49(2)**, 93-101 (2006)
26. **Kayaalti, Z., Söylemezoğlu, T.** The polymorphism of core promoter region on metallothionein 2A-metal binding protein in Turkish population. *Mol Biol Rep.* **37(1)**,185-90. (2010)
27. **Kayaalti, Z., Tekin, Z., Mergen, G., Odabaşı, M., Kurtay, G., Söylemezoğlu, T.** Effect of DMT1 gene polymorphism on placental metal levels *Toxicol Lett.* **196(S 1)**, S160-S161(2010)

Received: 03.09.2010

Accepted: 11.10.2010