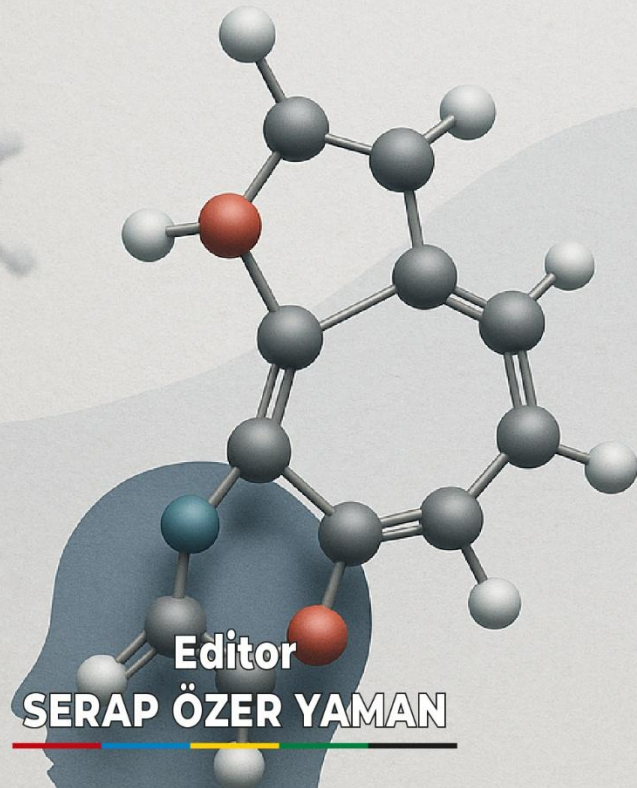
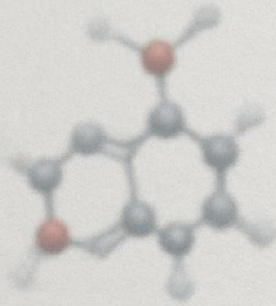


ŞELATLAR



Editor
SERAP ÖZER YAMAN



BİDGE Yayınları

ŞELATLAR

Editör: SERAP ÖZER YAMAN

ISBN: 978-625-372-827-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 09.10.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

ŞELAT YAPAN LİGANTLAR.....	4
PINAR BULUZ	4
NURİ BAŞPINAR	4
PINAR COŞKUN	4
YAYGIN ŞELATLAMA AJANLARI.....	14
PINAR BULUZ	14
NURİ BAŞPINAR	14
PINAR COŞKUN	14
ŞELASYON AJANLARI İLE KOMBİNASYON TEDAVİSİ	29
PINAR BULUZ	29
NURİ BAŞPINAR	29
PINAR COŞKUN	29

ŞELAT YAPAN LİGANTLAR

PINAR BULUZ¹
NURİ BAŞPINAR²
PINAR COŞKUN³

Giriş

Kordinasyon bileşikleri, merkezi bir metal iyonunun ametallik atomlarla veya ligant adı verilen atom gruplarıyla çevrelendiği ve merkezi iyonla kimyasal bağlarla bağlandığı kimyasal yapılara sahip bir madde sınıfıdır. Biyokimyada bir ligant, alıcı bir protein molekülüne geri dönüşümsüz olarak bağlanan herhangi bir molekül veya atom olarak tanımlanır, aksi halde reseptör olarak bilinir (Éva ve ark., 2016:104). Ligant, yalnız elektron çiftleri taşıyan bir ya da daha fazla verici iyon/molekül içerir. Her metalin bir ligantla farklı bir reaktivitesi vardır, bu nedenle her metal için özel bir ligant

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0009-0007-9110-4428

² Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0000-0002-5481-1111

³ Prof. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği
Temel Bilimler Veterinerlik Biyokimyası
Orcid:0000-0002-6991-3727

gereklidir. Şelat yapan ligantlar metallerle birleşerek onları vücuttan uzaklaştırır (Jarup,2003:167).

Şelat:

İki veya çok dişli bir ligant, tek bir metal iyonunu bağlamak için iki veya daha fazla verici atom kullandığında şelat adını alır. Şelat kompleksleri adı verilen bu tür kompleksler, tek dişli ligantlar içeren benzer komplekslerden daha karardır. Şelat, yengeçlerin yiyeceklerini yakalama şekline atıfta bulunan, “yengeç” pençeleri anlamına gelen Yunanca “Chelos” kelimesinden gelmektedir (Éva ve ark., 2016:104). Şelat etkisi arttıkça, metal liganda daha kuvvetli tutunur ve kompleksin kararlılığı artar. Elektron alan metalin, elektron veren ligantla arasındaki elektron çiftinin oluşturduğu bağ koordine kovalent bağ olup, polar kovalent özellik gösterir. Buradan da anlaşıacağı gibi kompleks oluşum reaksiyonları bir Lewis asit-baz reaksiyonudur (Pirinççi, 2008:3). Şelatlar, suda az çözünürken düşük polariteli organik çözücülerde iyi çözünür olan metal katyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturur. Şelat oluşturan bileşiklerin bu özelliği, onları sıvı ve süperkritik akışkan ekstraksiyonu için uygun hale getirir. Şelat oluşturan ekstraktantlar çoğunlukla düşük toksisiteye sahiptir, bu da onları güvenli bir şekilde çalışmaya uygun kılar. Ayrıca, bazı karışımlarında, metallerin dağılım oranlarının tek dişli analoglara kıyasla kat kat arttığı bir kooperatif etki vardır (Yudaev ve Chistyakov 2022:60).

Bir ligantın metal ile şelat oluşturabilmesi için, ilk olarak -SH, -SS, -NH₂, =NH, -OH gibi uygun işlevsel gruplara sahip olması ve daha sonra bu işlevsel gruplardaki N, O, S ve P gibi atomlarla metal arasında kapalı bir hetero-halka oluşturması gerekir (Özbolat ve Tuli, 2017:320, Flora ve Pachauri, 2010:2745).

Çeşitli organik moleküller, hem vücutta başlangıçta mevcut olanlar (endojen ligantlar) hem de vücuda dışarıdan girenler (ekzojen ligantlar) biyoligant olarak işlev görebilir: Endojen

ligantların çoğu birbirleriyle etkileşime girerek çok karmaşık yapılara sahip makromoleküller (biyopolimerler) oluştururlar. Bununla birlikte, canlı sistemlerin en karakteristik özelliklerinden biri, makromoleküllerle, yani biyopolimerlerle koordinasyon bağlarının oluşmasıdır. Vücutta üç en önemli biyopolimer türü vardır: polisakkaritler, proteinler ve nükleik asitler. En önemli nükleotit adenozin trifosforik asittir (ATP). Koordinasyon kimyası prensipleri açısından ATP, metal iyonlarıyla koordine olan birçok farklı donör atom içerdiğinden aktif bir liganttır (Kostova, 2023:56).

Biyolojik olarak metal şelasyon tedavisi genellikle metal toksisitesini tedavi etmek için kullanılır. Metal toksisitesi esansiyel metallerin aşırı yüklenmesi veya çeşitli kaynaklardan ağır metallerle maruz kalma nedeniyle ortaya çıkar ve organ sistemlerinin işlevlerini bozar. Metaller uygun şelatlayıcı maddelerle şelatlandıktan sonra metabolizmadaki hasarları önlenabilir ve etkin bir şekilde vücuttan uzaklaştırılabilir (Flora ve Pachauri, 2010:2745). Ağır metaller, yoğunluğu 3 g/mL'nin üzerinde yoğunluğa sahip zararlı biyolojik etkilere neden olan eser elementlerdir. Öte yandan hücrelerde az miktarda bulunan mineraller, normal biyolojik işlev için önemlidir. Mineraller, organizmalarda homeostatik bir rol oynar; sinir fonksiyonunu, kas kasılmasını ve metabolizmayı kontrol eder, elektrolit ve hormon üretimini düzenler. Ağır metaller arasında eser miktarda kobalt, bakır, demir, manganez, molibden, vanadyum, stronsiyum, selenyum ve çinko hücreler için gereklidir (Bánfalvi, 2011:3). Metabolizmada metaller biriktiğinde kolaylıkla toksik hale gelebilir ve biyomoleküllere karşı zararlı etkiler yaratabilir. Bu durumda, ROS ve nitrojen türlerinin oluşumunu indükleyerek plazma zarındaki lipidler gibi biyolojik moleküllerin peroksidasyonuna neden olur (Gulcin ve Alwasel 2022:132).

Ca^{2+} , Mg^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} ve Cd^{2+} gibi metal katyonları ve Mn, Cu, Fe ve Co gibi geçiş metalleri, ekzojen ve endojen şelatlayıcı

maddelerle şelatlanabilir (Flora ve Pachauri, 2010:2745). Pozitif yüklü metal iyonları, DNA'daki baz eşleşmesinin temeli olan normal hidrojen bağı etkileşimlerini etkileyebilir. Bu, kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesi için kullanılabilir (Éva ve ark., 2016:104).

Şelatın su ve lipidlerdeki çözünürlüğü de önemlidir. Suda çözünürlüğü kan içinde taşınmayı ve böbrekler yoluyla atılımı kolaylaştırır. Öte yandan bir lipofilik şelatör, hücre içi elementleri şelatlamak için hücre zarlarını daha kolay geçebilir ve genellikle safra yoluyla daha yüksek bir atılıma sahiptir (Sears, 2013:13).

Tedavide Şelatlar

Biyolojik sistemlerde metal iyonlarının özelliklerini değiştirmek ve kontrol etmek için bir dizi şelatlayıcı ligant ajandan yararlanılır.

Şelatlar, diğer uygulamaların yanı sıra:

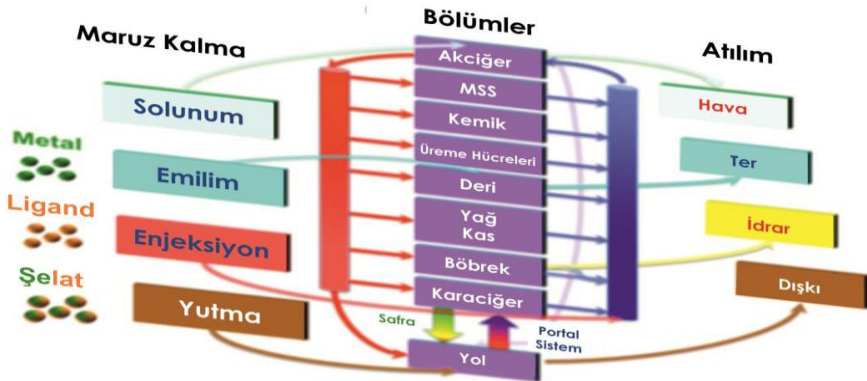
- a) Toksik metallerle kompleks oluşturmada,
- b) Esansiyel metallerin izlerini serbest bırakmak veya bunların hücresel bileşenlerini yoksun bırakmada,
- c) Hücresel makromoleküllerle terapötik etkileşimler üretmek için tıpta da kullanılmaktadır (Carver 2019:575).

Ağır metal zehirlenmesini tedavi etmenin en yaygın yöntemi, metal iyonunu uzaklaştırmak için bir şelatlama maddesi uygulamaktır. As, Hg, Pb, Au gibi metal iyonları, enzimlerin ve proteinlerin tiyol grupları ile fonksiyonlarını bloke ederek şelatlar oluştururlar. Şelatlama ajanının uygulandığı kütlelerin etkisi, enzimi metal iyonundan serbest bırakarak normal çalışmasına izin verir. İdrarla atılım için böbrekteki metal şelatı konsantre eder. Unithiol veya penisillamin tipindeki çözüldürücü şelatlayıcı maddeler en etkili olanlardır (Aaseth, Skaug ve Cao, 2015:260).

Genel şelasyon Hususları

Şelasyon tedavisi oldukça karmaşıktır. İlgili metal için şelasyonun uygun olup olmadığı belirlenmelidir. Bir metal "teknik olarak" şelasyon yeteneğine sahip olabilir, fakat bu yeterli değildir. Toksin teknik olarak "diyaliz edilebilir" olabilir, ancak dağılım hacmi veya diğer faktörler, bu ölçümün tek başına genel hemodiyaliz etkinliği için yeterli bir ölçüm olmasını engelleyebilir, bunu yapmanın mekanizmasını veya etkilerini dikkate almadan her ne pahasına olursa olsun "metali atmak" düşüncesi doğru değildir. Şelasyonda biyokimyasal ve biyofiziksel hususlar önemlidir. Metal; inorganik, elemental veya organik formda mıdır? Çeşitli şelatörlerin bu farklı formlara bağlanma kapasiteleri nelerdir? Biyolojik sistemlerde hangi endojen şelatörler (ligantlar) bulunur? Fizyolojik ortamdaki (örneğin plazma veya safra) ligant etkileri nelerdir? Bu sorulara verilen cevaplar farklılık gösterebilir. Ek farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler, metalin toksisitesini (devam eden emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) etkiler; bunlar hem ligantın hem de şelatın (ligant-metal kompleksi) maruziyetlerine, bölge etkilerine, eliminasyonuna ve toksisitelerine karşı dengelenmelidir (Şekil 1) (Silas, 2013:355-369).

Şelatın emilimi, metabolizması ve atılımı



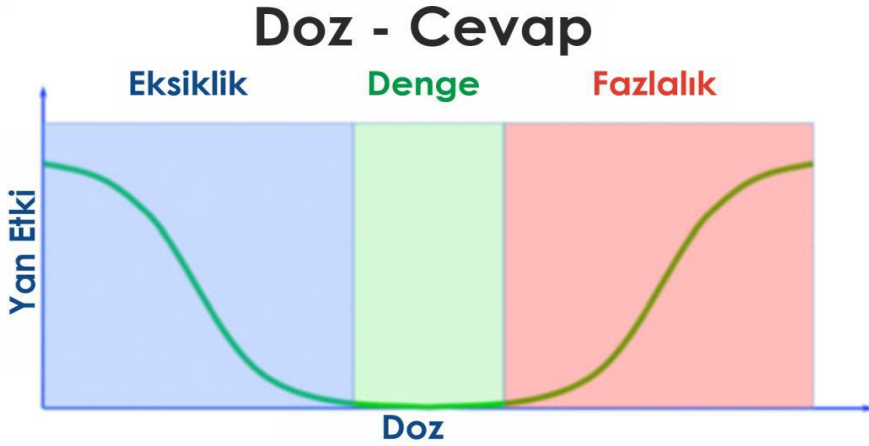
Silas, 2013:355

Şelatın su ve lipidlerdeki çözünürlüğü de önemlidir. Hidrofilik (suda çözünen) şelatlar, kan içinde taşınmayı ve böbrekler yoluyla atılımı kolaylaştırır. Öte yandan bir lipofilik (yağda çözünen) şelatör, hücre içi elementleri şelatlamak için hücre zarlarını daha kolay geçebilir ve genellikle safra yoluyla daha yüksek bir atılıma sahiptir (Sears, 2013:13).

Hidrofilik şelatlayıcılar, salgılanmayı arttırırken, esas olarak hücre dışı lokalizasyonları, hücre dışı metal havuzlarına olan aktiviteyi sınırlar. Lipofilik şelatörler, hücre içi depolara erişebilir ve bunları azaltabilir, ancak toksik metalleri hassas bölgelere yeniden dağıtabilir. Bu, temel bir etkinlik-güvenlik paradoksu yaratabilir: Lipofilik şelatör ne kadar fazla olursa, “temizleme etkinliği” o kadar iyi olur; bununla birlikte, şelatör ne kadar lipofilik olursa, toksisitesi o kadar büyük olur. Böylece, atılımı gerçekleştirmek için bir metali bir hedef bölmeden "harekete geçirmeye" yönelik agresif bir girişim, şelasyon metalin diğer organlara taşınmasını kolaylaştırabilir. Örneğin, arsenik veya civa zehirlenmesi için uygulanan İngiliz anti-Lewisite (BAL) deneysel modellerde beyin konsantrasyonlarını kötüleştirmiştir. Ayrıca, böbreklerin filtrelenebilir ancak geri emilebilir olan ametal veya hidrofilik şelata sürekli maruz kalması, üriner atılımın ölçülebilmesine rağmen nefrotoksisiteye neden olabilir. Benzer şekilde, fekal eliminasyonun amaçlandığı durumlarda, enterohepatik sirkülasyon, bir metal, ligant veya şelatlarla devam eden gastrointestinal maruziyete neden olabilir. Ayrıca, şelasyon “yan yakalama” ya neden olabilir. Bir şelasyon yöntemi mükemmel seçici değilse, yan yakalama meydana gelir. Bir şelasyon yöntemi eğer şelasyonla ilgili diğer morbidite veya mortalite olmaksızın, yalnızca istenen metalin şelasyonu ve atılımı ile sonuçlanırsa tamamen seçicidir. Çok az şelasyon yöntemi bu kriteri karşılamaktadır. Toksikologlar sıklıkla, daha fazla konsantrasyonların daha fazla toksisite ve daha düşük konsantrasyonların daha az toksisite verdiği, monotonik

(hormetik, “U-şekilli”) doz tepki eğrisinin sağ (toksisite) tarafıyla ilgilenir (Şekil 2). Bununla birlikte, şelasyon için hedeflenen esansiyel bir metal veya herhangi bir metal veya diğer gerekli besin “yan yakalamaya” tabiyse ve belirli bir eşik konsantrasyonunun altına getirilirse, bir eksiklik durumuna girmekten (eğrinin sol tarafı) zarar gelebilir (Silas, 2013:355-369).

Monotonik olmayan bir doz-yanıt eğrisi



Silas, 2013:355-369

İyi Bir Şelatlama Ajanının Özellikleri

İyi şelatlama ajanları;

Metal atomları/iyonları ile kimyasal olarak pasif ve toksik olmayan kompleksler oluşturmalı,

Hayati organlarla çok fazla etkileşime girmeden vücuttan kolayca atılmalı,

Hücre içi toksik metalleri uzaklaştırmak için hücre zarına girebilmeli,

Oral yoldan uygulanabilmeli,

Ligantın toksik metal iyonuna affinitesi, metalin biyolojik moleküllere olan afinitesinden daha yüksek olmalı,

Vücut sıvılarının pH' ında şelatlama özelliklerini korumalı ve vücuttaki dağılımları toksik metallerinkiyle aynı olmalı, Sudaki çözünürlüğü yüksek olmalı, metabolizması düşük olmalıdır (Flora ve Pachauri, 2010:2745, 15).

KAYNAKÇA

1-Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, (2015). Chelation in metal intoxication. Principles and paradigms. J Trace Elem Med Biol;31: 260–266.

2-Bánfalvi, G. (2011). Cellular effects of heavy metals (pp. 3-28). New York: Springer.

3-Carver PL. (2019). Essential Metals in Medicine, Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic. Berlin: Walter de Gruyter, GmbH; 575 p.

4-Éva B. ve ark., (2016). Bioinorganic Chemistry for Medical Students. Ed: László V, Ferenc E and Pál G.; 104.

5-Flora S.J. ve Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. Int J Environ Res Public Health. 7(7), 2745–2788.

6-Flora SJS, Pande M, Mehta A. (2003). Beneficial effect of combined administration of some naturally occurring antioxidants (vitamins) and thiol chelators in the treatment of chronic lead intoxication, Chem. Biol. Interact.145 (3): 267–280.

7-Gulcin İ. ve Alwasel S. H. (2022). Metal ions, metal chelators and metal chelating assay as antioxidant method. Processes, 10(1), 132.

8-Jarup L. (2003) Hazards of heavy metal contamination. Br. Med. Bull. 68: 167–182.

9-Kostova I. (2023). The Role of Complexes of Biogenic Metals in Living Organisms. Inorganics, 11, 56.

10-Özbolat G. Ve Tuli A. (2017). Klinik Olarak Faydalı Demir Bağlayıcı Ligandların Tasarım Özellikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi; 26:320-9.

11-Pirinççi, E. (2008). Yeni bazı Schiff bazları kullanılarak spektrofotometrik yöntemle biyolojik örneklerde Ni (II), Cu (II) tayini (Doctoral dissertation, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Elâzığ).

12-Sears, M. E. (2013). Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification—a review. Scientific World Journal, 219840.

13-Silas W. Smith. The Role of Chelation in the Treatment of Other Metal Poisonings. J. Med. Toxicol. 2013; 9:355– 369.

14-Yudaev, P. ve Chistyakov, E. (2022). Metaller için şelat oluşturan ekstraktanlar. Metaller, 12 (8), 1275.

YAYGIN ŞELATLAMA AJANLARI

PINAR BULUZ¹
NURİ BAŞPINAR²
PINAR COŞKUN³

Giriş

Dierkaprol, Dimercaptosuccinic acid, Dimercapto-Propanesulphonate, Sodium-Calcium EDTA, Deferasiroks, Deferipron ve D-Penicillamine tedavide yaygın olarak kullanılan şelatlardır.

Dimerkaprol (BAL):

İngiliz anti-Lewisite (BAL) olarak da bilinen bu bileşik, iki –SH (sülfhidril) ve bir –OH (hidroksil) grubu içerir ve genellikle arsenik, civa, kurşun için kullanılır. Bu bileşiğin kullanıldığı şelatlama, bir tiyol grubu ile metal iyonunun bağlanması yoluyla meydana gelir. Daha sonra böbrek yoluyla atılan stabil bir metal-

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0009-0007-9110-4428

² Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0000-0002-5481-1111

³ Prof. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği
Temel Bilimler Veterinerlik Biyokimyası
Orcid:0000-0002-6991-3727

ligant kompleksi oluşturur (Flora ve Pachauri, 2010:2745). Merkaptanlara özgü keskin nahoş bir kokuya sahip yağlı berrak renksiz bir sıvıdır ve yarı ömrü kısıdır. Lipofilik yapısı nedeniyle hem hücre dışı hem de hücre dışı bölgelere ulaşabilir. Yağlı yapısı nedeniyle uygulanması son derece ağrılı ve alerjik olan derin intramüsküler enjeksiyonla yapılmalıdır (Flora, Mittal ve Mehta, 2008: 501).

BAL'ın düşük güvenlik maręı, arsenik ve diğer ağır metalleri beyne yeniden dağıtma eğilimi ve ağrılı i.m. enjeksiyonları, analogları DMSA (Dimercaptosuccinic acid) ve DMPS (Dimercapto-Propanesulphonat) oğu zehirlenme vakalarının tedavisinde BAL'ın yerini almıştır (Flora ve Pachauri, 2010:2745, Aaseth, Skaug ve Cao, 2015:260).

Dimercaptosuccinic acid (DMSA):

Sksimer olarak da bilinen bu bileşik BAL'ın bir analogudur. DMSA, metal-ligant reaksiyonuna katılan ditiol grupları ile iki karboksilik grup içerir. DMSA' nın metal şelatlama özelliği, aynı zamanda bir oksijen radikali ile bağlanarak lipid peroksidasyonunu inhibe edebilen ditiol gruplarının varlığından kaynaklanmaktadır, bu da ağır metal kaynaklı oksidatif stresle mücadelede ek bir avantaj sağlar. Ancak hidrofilik özellikleri hücre zarından geçmesine izin vermez. Bu bileşik kurşun, organik cıva ve arsenik toksisitesini tedavi etmek için kullanılır (Flora ve Pachauri, 2010:2745, Aaseth, Crisponi ve Andersen, 2016:374, Miller, 1998:199).

Bu dimerkaprol analog, şelatörlerin en az toksik olanları arasındadır. Parenteral veya oral olarak 5-7 gün boyunca günde 30 mg/kg dozlarda ve ardından 1-3 hafta boyunca günde 20 mg/kg olarak verilebilir. DMSA, plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır. Sülfhidril (-SH) gruplarından biri albümin üzerinde bir sistein kalıntısına dönüşür, diğer -SH' yi metalleri şelatlamak için kullanır. DMSA hızla idrarla atılır. Oral olarak uygulanan bir dozun

yaklaşık %10-25' i idrarla, büyük kısmı 24 saat içinde ve çoğu (>%90) DMSA-sistein disülfid konjugatları olarak atılır (Miller, 1998:199).

Dimercapto-Propanesulphonate (DMPS):

Bu bileşik, genellikle BAL' ın suda çözünür bir analogudur. Arsenik ve inorganik cıva toksisitesinin tedavisinde kullanılır. DMPS, bir sülfonik grup ve iki tiyol grubu içerir. Suda çözünürlük doğası gereği, Kan-Beyin Bariyerini geçmekte güçlük çeker, bu nedenle farelerin beyin dokusundan cıva ve kurşunu yeniden dağıtamaz. Bununla birlikte, DMPS bileşiği biriken civayı böbreklerden uzaklaştırır (Cao ve ark., 2015:188).

Sodium-Calcium EDTA (CaNa2-EDTA):

Çok önemli şelatlama ajanlarından biri Etilendiamintetraasetattır (EDTA4-). Altı donör grubu/atomu ve oktahedral geometri ile bir kompleks oluşturur. EDTA, istenmeyen metal iyonlarını organizmalardan ayırmak için kullanılır. Tıpta ayırıcı ajanlar, biyolojik olarak önemli metalleri bırakırken toksik metal iyonlarını (örneğin Hg^{2+} ve Pb^{2+}) seçici olarak uzaklaştırmak için kullanılır. CaNa2-EDTA ile uzun süreli tedavi, magnezyum ve eser metal tükenmesine yol açar, en belirgin olanı çinko atılımıdır. EDTA' nın, metaller için bağl bağlanma afinitelerinin hiyerarşisi şu şekildedir:

$Cr^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+} > Pb^{2+} > Zn^{2+} > Cd^{2+} > Co^{2+} > Fe^{2+} > Mn^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+}$.

Bu, şelasyon sırasında çinko, bakır ve demir gibi temel metalleri eksiklik riskine sokar (Silas, 2013:355-369).

Bu bileşik esas olarak kurşun zehirlenmesini tedavi etmek için kullanılır. Bileşiğin kalsiyum atomu, böbrek yoluyla elimine edilen suda çözünür bir kompleks oluşturmak için metal iyonları ile değiştirilebilir (Flora ve Pachauri, 2010:2745).

CaNa₂-EDTA gastrointestinal sistemden zayıf bir şekilde emilir (<%5) ve bu yüzden intravenöz olarak verilmelidir. Esas olarak hücre dışı sıvıda dağılır ve glomerüler filtrasyon yoluyla hızla atılır, yaklaşık %50' si 1 saat içinde idrarda görülür. İlacın eliminasyon yarı ömrü yetişkinlerde 1,4-3 saattir ve 24 saat içinde tamamen vücuttan atılır. CaNa₂-EDTA'nın toksik etkilerinden dolayı ajanın uygulanması dikkatle izlenmelidir (Andersen, 2004:11).

Deferoxamine B (DFO):

DFO, orijinal olarak toprak bakterisi *Streptomyces pilosus*'ta keşfedilen, ancak aynı zamanda hem karasal hem de deniz aktinomisetlerinin çeşitli türleri tarafından sıklıkla diğer sideroforlarla birlikte üretilen doğal bir siderofordur. Genel olarak, bir sideroforun biyolojik işlevi, aerobik koşullar altında ve nötr pH'da yalnızca çok düşük bir konsantrasyonda sulu çözeltide bulunan Fe (III)'ü çevreden veya konakçıdan ayırmaktır (Bellotti ve Remelli, 2021: 3255). Ağızdan uygulanan DFO zayıf bir şekilde emildiği için etkili olabilmesi için deri altına, kas içine veya intravenöz enjeksiyon yoluyla her gün 9-12 saat uygulanmalıdır. İntravenöz olarak kana verildiğinde yarılanma ömrü 5-10 dakikadır (De Domenico, Ward ve Kaplan 2009:4546, Faa ve Crisponi, 1999:291).

DFO'nun Fe (III) ve diğer birçok metal katyonunu bağlama yeteneği, biyolojik aktivitesine ilişkin geniş veri varlığı, toksisitesi, insan vücudu üzerindeki uzun vadeli etkileri, suda kabul edilebilir çözünürlüğü, aşırı olmayan moleküler ağırlığı ve göreceli olarak düşük maliyetli olması, çeşitli alanlarda kullanımının önünü açmıştır. İnsan vücudunda fazla demiri ortadan kaldıracak bir mekanizma yoktur ve metal, organlarda, özellikle de kalp ve karaciğerde gerçekten yıkıcı toksik etkilerle birikmektedir. DFO' nun Fe (III) ve genel olarak sert metal iyonları için çok yüksek

afinitesi, doğrusal yapısının, nötr ve çok kararlı bir oktahedral kompleks oluşturmak üzere ferrik iyonun etrafını saran 6 dişli hidroksamik fonksiyonel grup içermesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. DFO, demiri hemoglobin ve transferrinden değil, yalnızca depo proteinlerinden (ferritin ve hemosiderin) uzaklaştırabilir, dolayısıyla istenmeyen klinik ilerlemeleri önler (Bellotti ve Remelli, 2021: 3255).

DFO lizozomlarda biriken demiri 2 şekilde atar: Birincisi, DFO'nun lizozomlarda biriken demire, özellikle de hemosiderin birikintilerine erişimi vardır. Yüksek demir aviditesiyle birlikte lizozomlardaki DFO, hemosiderin demir birikintilerini harekete geçirir. İkincisi DFO, ferritinin lizozomal katabolizmasını indükleyerek geçirgen demir şelatörleri tarafından demir tüketimini artırır (De Domenico, Ward ve Kaplan 2009:4546). DFO' nun zayıf lipofilitesi, oral olarak uygulanan dozun yalnızca %15' inin emilmesine ve insanlarda parenteral uygulamayı takiben demirin dokulardan verimsiz mobilizasyonuna neden olur. Bu nedenle demirin dolaşımdaki transferrin ve doku depolarından harekete geçirilmesi için yüksek doz infüzyonlara ihtiyaç vardır. Sistemik demiri harekete geçirmenin yanı sıra, DFO' nun orta derecede antimalaryal aktiviteye sahip olduğu ve bunların vücutta bağımsız oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Ihnat, Vennerstrom ve Robinson, 2000:1525).

DFO, serbest demirin kullanımını önleyerek hidroksil radikallerinin üretimini azaltmakta ve glutatyon tükenmesi sonucu oluşan hücre ölümünü önlemektedir. Buna ek olarak; sıtma, romatoid artrit, alzheimer, talasemi, demir zehirlenmesi, tümör, böbrek yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılır (Özbolat ve Tuli 2019:66).

25 karbon atomu ve üç hidroksamik asit grubu içeren organik bir bileşik olan DFO, üç değerlikli iyonlarla güçlü bir bağ oluşturur

ve diğ er metallere daha az afinite gösterir. DFO' nun bu özelliği onu demir ve alüminyum için daha spesifik şelatlama ilacı yapar. Demir ve alüminyum iyonlarına bağlanarak böbrekler yoluyla atılan stabil kompleksler olan sırasıyla ferrioksamın ve al minoksamın bileşiğini oluşturur. Çoklu kan nakli ve talasemi gibi genetik hastalıklar aşırı demir yüklenmesine neden olabilir ve ilaç olarak DFO kullanılır (Aaseth, Crisponi ve Andersen, 2016:374).

Uzun süreli DFO tedavisinin en sık görülen komplikasyonu, talasemi majör hastalarında tanımlanan büyüme geriliğidir. Ayrıca kemik değişiklikleri, gece körlüğü, retina anomolileri ve yüksek frekanslarda sensorinoral işitme kaybına neden olabilmektedir (Faa ve Crisponi, 1999:291, Davies ve ark 1983:181, Gabutti ve Piga 1996:26).

Deferasiroks (DFX):

 nsan, demiri aldıktan sonra vücuttan aktif olarak atamaz. Tekrarlayan transfüzyonlar ( rneğin  -talasemi maj rde) veya anemi ve kalıtsal hemokromatozis gibi durumlarda aşırı besin demiri alımı sonucu toksik ve nihayetinde ölümcül seviyelerde demir birikir. Aşırı demir, hemosiderinler (ferritinin     nmeyen "demir çekirdekleri") şeklinde, esas olarak karaciğerde, dalakta, birçok endokrin organda ve miyokardda birikir. Bu dokulardaki demir hasarının kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, organ yetmezliğinin bu dokulardaki demir yüküyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Demir şelatörleri, muhtemelen "transit havuzda" bulunan ve     nmeyen hemosiderinlerle dengede olan     n r demir miktarını sürekli olarak bağlayarak dolaylı bir süreçle bu demir birikintilerini yavaşça harekete geçirir.     nm ş, şelatlanmış demir idrar ve/veya dışkıyla atılır (Nick ve ark., 2002:185).

DFX, kronik aşırı demir yükünün tedavisi için geliştirilmiş oral olarak kullanılan demir şelatörüdür. Plazma yarı ömrü (11-19 saat), günde bir kez oral doz için uygundur (Hershko 2005: S2). Molekül ağırlığı 373.36'tır. Oldukça lipofiliktir ve %99 proteine (albumin) bağlanır. Hızla emilir, demiri, hepatositler ve kardiyomiyositler gibi çeşitli dokulardan etkili ve seçici bir şekilde harekete geçirirerek atılımını teşvik eder. DFX'in indüklediği demir atılımının ana yolu safradır ve dışkı yoluyla gerçekleşir. DFX'in bağladığı demirin çok az bir kısmı idrarla atılır (Nick ve ark., 2002:185).

DFX 'in DFO'ye kıyasla lipofilik olması ve nispeten daha küçük moleküler ağırlığı olması, hücreye nüfuz etmesi ve demir mobilizasyonunu daha da kolaylaştırır. Ağızdan alınan DFX'in biyoyararlanımı %70'e yakındır (Choudhry ve Naithani 2007:759).

DFX'in geri dönüştürülebilir en yaygın yan etkileri; serum kreatin, ALT ve AST düzeylerinde artış, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, sırt ağrısı ve deri döküntüsüdür (Vichinsky ve ark., 2017:1).

Deferipron (DFP):

DFP, talasemi ve diğer rahatsızlıkları olan hastalarda aşırı demir yükünün tedavisi için kullanılan; demire 3:1 oranında bağlanan, iki dişli, oral olarak aktif bir demir şelatörüdür. Ayrıca alüminyum, galyum, bakır ve çinko gibi diğer metalleri de bağlar, ancak kalsiyum veya magnezyumu bağlamaz (Barman ve Foster 1999:553). DFP, kan-beyin bariyerini geçebilir, beyindeki demir düzeylerini, lipit peroksidasyonunu/oksidatif stresi azaltır, nörotrofinlerin ekspresyonunu değiştirir ve ayrıca hemen hemen tüm ana organlara yayılabilir, hücre içi organellerden fazla demiri şelatlayabilir ve transferrin gibi biyolojik reseptörlere aktarabilir (Daglas ve ark., 2023:214, Sadeghian ve ark.,2024:77). Demiri; ferritin, hemosiderin ve diferrik transferrin ve laktoferrinden

uzaklaştırır. Siklooksijenaz, lipoksijenaz, ribonükleotid redüktaz ve bunların enzimatik yollarını inhibe ederek serbest radikal oluşumunu engeller. İskemi sonrası kalp hasarını önler. Kırmızı hücre ve lenfositler gibi hücrelerin demir alımını engeller. Demiri hepatositlerden ve makrofajlardan uzaklaştırır (Kontoghiorghes,1990:339).

Beyin demir birikimi, travmatik beyin hasarının (TBH) yanı sıra nörodejeneratif hastalıkların da bir özelliğidir. Demir şelatörü DFP, intraserebral kanama ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere nörolojik durumlarda sonuçları iyileştirmiştir. DFP, davranışsal eksiklikleri, beyin demirini ve lezyon hacmini azaltarak TBH'de uzun süreli nöroproteksiyon sağlamıştır (Daglas ve ark., 2023:214).

DFP, gastrointestinal sistemin üst kısmından hızla emilir. Çoğunlukla glukuronid halinde veya değişmemiş olarak, idrarla atılır. Deferipron hızla atılır ve demir aşırı yüklenmesi olan hastalarda ortalama yarı ömrü 1-2,5 saattir. Hipertransfüze edilmiş sıçanlarda radyo-işaretle demirin kullanıldığı çalışmalar, DFP'nin demiri hem retiküloendotelyal hem de hepatoselüler havuzlardan harekete geçirdiğini göstermiştir. Retiküloendotelyal havuzdan gelen demir idrar ve safrayla atılırken, hepatik havuzdan gelen demirin tamamı safrayla atılır (Barman ve Foster 1999:553).

DFP, miyositlerin de aralarında bulunduğu aşırı demir yüklü doku hücrelerine girebilmektedir. Hücreler arası demiri harekete geçirdikten sonra bunun hücre dışı apotransferrine taşınmasını kolaylaştırır. DFP' nin yan etkileri nispeten yaygındır ve hastaların %5-10' unda tedavinin kesilmesine neden olur. En sık görülen yan etkiler; gastrointestinal bozukluklar, artralji ve nötropenidir. Agranülositoz, pediatrik hastaların (daha sıklıkla kadın hastalar) %0,7' sinde ve tedavinin ilk aylarında ortaya çıkan ve DFP' nin kesilmesinden sonra düzelen, nadir görülen ciddi bir yan etkidir (Özbolat ve Tuli 2019:66). Diğer olumsuz etkiler arasında ALT

yükselmesi, antinökleer antikorların gelişimi ve çinko eksikliği yer alır. Deferipron ile olumsuz etkiler çoğunlukla ağır demir yüklü kişilerde ortaya çıkar (Barman ve Foster 1999:553).

D-Penicillamine (DPA):

DPA, penisilinin aminoasit ve bozunma ürününü içeren bir sülfhidridir. L-izomeri optiknörite neden olduğundan yalnızca D-izomeri kullanılır. DPA esas olarak kurşun, civa ve bakır zehirlenmesi gibi ağır metal toksisitesinde bir şelatlama maddesi olarak kullanılır. DPA, gastrointestinal sistem yoluyla iyi bir şekilde emilir; oral veya i.v yolla uygulanabilir (Flora ve Pachauri, 2010:2745). Doruk plazma konsantrasyonu oral alımdan 1 ila 4 saat sonra gözlenir. Dağılım hacmi hücre dışı suya yakındır ve sistemik doz, serum albümini ile karışık disülfidler oluşturur. Metabolizma önemsizdir ve dozun büyük bir kısmı hızlı bir şekilde serbest DPA veya oksitlenmiş dimer olarak idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 3 ila 5 saat arasındadır (Netter ve ark., 1987:317).

DPA, bakırı karaciğer ve diğer depo odaklarından mobilize ederek idrarla atılımını sağlar. Olağan dozu günlük 1-1,5 gramdır. Hasta uyum sağlayabildiği sürece etkili bir ajandır. En iyi bilinen ilaç olmakla birlikte, ciddi toksisite ile tedavi sırasında erken nörolojik kötüleşme potansiyeli taşır. Nörolojik semptomluların başlangıç tedavisinde kullanılmamalıdır. Plazma serbest bakır tayini, izlemde idrar bakırından daha iyidir. 25 µg/dL'nin altındaki değerler kabul edilebilir değerlerdir (Yılmaz, Bayan ve Dursun 2006:64).

WH, Cu metabolizmasının nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıkta Cu karaciğerde, beyinde ve diğer organların dokularında birikir. Penisillamin yaygın olarak WH'yi tedavi etmek için kullanılır; bununla birlikte, WH' lilerin %20-30 'unda kötüleşen nörolojik koşullara yol açar. Bu gibi durumlarda, trientin hidroklorür ve tetratıyomolibdat kullanılır (Kalita ve ark., 2014:126). DPA serebral vazodilatasyona neden olur

ve böylece antiinflamatuvar etki gösterir (Haciyakupoglu ve ark., 2024:1).

DPA'nın en önemli yan etkileri; ateş, deri döküntüleri, kan diskrazileri ve bazen proteinüri ile nefrotik sendrom ile kendini gösteren akut duyarlılık reaksiyonlarıdır. Penisilin ile çapraz duyarlılık vardır, bu nedenle penisilin alerjisi olan deneklere DPA verilmemelidir. DPA ile tedaviden sonra bu tür bir eksikliğin klinik etkileri olağandışı olmasına rağmen, DPA, piridoksini (B6 vitamini) antagonize eder. Günde 0,5–1,5 g, olmak üzere günde 5 g'a kadar olumsuz sağlık etkileri olmaksızın verilmiştir. İdrar protein için test edilmeli ve ancak tedavi 2-3 aydan daha uzun süre devam ederse, haftalık aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır (Munthe, Jellum ve Aaseth, 1979:6).

Uzun süreli DPA tedavisi anoreksi, bulantı ve kusmaya yol açabilir. DPA'nın sıçanlarda histaminerjik (H1 ve H2) reseptörlerin uyarılmasını içerebilen ülserojenik aktivitesi rapor edilmiştir. DPA'nın diğer toksik etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar (%10-30), tat değişiklikleri/kaybı (%5-30), saç dökülmesi (%1-2) ve kısmen proteinüri (%5-20) yer alır. Ciddi yan etkiler arasında pemfigus, DPA kaynaklı lupus eritematoz, polimiyozit/dermatomiyozit, membranöz glomerülopati ve aşırı duyarlılık pnömonisi gibi otoimmün olaylar yer alır (Flora ve Pachauri, 2010:2745).

Trientin:

Trientin, kan ve doku bakır seviyelerini düşüren ve kronik olarak verildiğinde bakır birikimini ve WH'de doku hasarını önleyen çeşitli bakır şelatör ajanlarından biridir. Trientin, poliamin benzeri bir yapıya sahiptir ve plantar halkadaki dört nitrojenle stabil bir kompleks oluşturarak bakırı şelatlar. Bakırla kompleksleşen trientin idrarla atılır (Liver Tox, 2020).

Pediyatrik WH’de; DPA, inko ve trientinin tedavi edici etkileri vardır. Fakat trientinin yan etkileri diğ er ikisinden daha azdır (Lee ve ark., 2024:261). Bakır (Cu), fare karaciğ er kanser h uc erlerinde tümör gelişiminde ve anjiyogeneze de çok önemli bir rol oynar ve Cu-şelatlayıcıları, özellikle de trientin, anjiyogenezi inhibe eder ve tümörde apoptozu artırır ve bunun sonucunda da in vivo tümör büyümesini baskılar (Yoshii ve ark., 2001:768).

Trientinin yan etkileri genellikle hafiftir ve baş ağrısı, artralji, miyalji, bulantı, anoreksi, ishal, döküntü ve böbrek fonksiyon bozukluğ unu içerebilir. Yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ciddi yan etkiler arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, lupus benzeri sendromlar ve pansitopeni yer alır (Liver Tox, 2020).

KAYNAKÇA

1-Aaseth J, Crisponi G, Andersen O, (2016). Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication, 1st ed.

2-Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, (2015). Chelation in metal intoxication. Principles and paradigms. J Trace Elem Med Biol;31: 260–266.

3-Andersen O. (2004). Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents. Mini Rev Med Chem, 4(1), 11–21.

4-Barman JA, Foster RH. (1999). Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassemia major and other transfusion-dependent disease. Drugs; 58:553-78.

5-Bellotti, D, & Remelli, M. (2021). Deferoxamine B: A natural, excellent and versatile metal chelator. Molecules, 26(11), 3255.

6-Cao Y, Skaug M.A, O. Andersen, J. Aaseth, (2015). Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper, J. Trace Elem. Med. Biol. 31) 188–192.

7-Choudhry VP, Naithani R. (2007). Current status of iron overload and chelation with deferasirox. Indian J Pediatr; 74:759-64.

8-Daglas, M., Truong, P. H., Miles, L. Q., Juan, S. M., Rao, S. S., & Adlard, P. A. (2023). Deferiprone attenuates neuropathology and improves outcome following traumatic brain injury. Br J Pharmacol, 180 (2), 214-234.

9-Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. (1983). Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. Lancet; 2:181-4.

10-De Domenico, I, Ward, D. M, & Kaplan, J. (2009). Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation. De Domenico I et al. *Blood*. 114(20), 4546-4551.

11-Faa, G. & Crisponi, G. (1999). Iron chelating agents in clinical practice. *Coordination Chemistry Reviews*, 184(1), 291-310.

12-Flora S.J. ve Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 7(7), 2745–2788.

13-Flora, S. J. S., Mittal, M., & Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 501-523.

14-Gabutti V, Piga A. (1996). Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haematol*. 95:26-36.

15-Haciyakupoglu, E., Yüvrük, E., Haciyakupoglu, S., Arsenovic, M., Akgül, E., Yilmaz, D. M., & Polat, S. (2024). Validity of D-penicillamine in experimental cerebral vasospasm therapy. *Int Neurosurgery*, 36, 101917.

16-Hershko, C. (2005). Treating iron overload: The state of the art. *Seminars in Hematology*, 42(2), S2–S4.

17-Ihnat, P. M, Vennerstrom, J. L., & Robinson, D. H. (2000). Synthesis and Solution Properties of Deferoxamine Amides. *J Pharm Sci*. 89(12), 1525–1536.

18-Kontoghiorghe, G. J. (1990). Design, Properties, and Effective Use of the Oral Chelator L1 and Other: α -Ketohydroxypyridines in the Treatment of Transfusional Iron Overload in Thalassemia a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 612(1), 339-350.

19- Lee, E. J., Woo, M. H., Moon, J. S., & Ko, J. S. (2024). Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in

pediatric Wilson disease patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19(1), 261.

20-Liver Tox: Trientine. Last Update: (2020). Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

21-Miller, A. L. (1998). Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Alternative Medicine Review*, 3(3), 199–207.

22-Munthe, E, Jellum, E, & Aaseth, J. (1979). Some aspects of the mechanism of action of penicillamine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 8(S28), 6–12.

23-Netter, P, Bannwarth, B, Péré, P, & Nicolas, A. (1987). Clinical pharmacokinetics of D-penicillamine. *Clin Pharmacokinet*, 13(5), 317–333.

24-Nick, H., Wong, A., Acklin, P., Faller, B., Jin, Y., Lattmann, R., ... Schnebli, H. P. (2002). ICL670A: Preclinical Profile. *Adv Exp Med Biol*, 185–203.

25-Özbolat, G, & Tuli, A. (2019). Demir Fazlalığı İçin Şelasyon Tedavisi ve Şelasyon Ligandları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(1), 66-81.

26-Sadeghian, S., Zare, F., Saghaie, L., & Sabet, R. (2024). Synthesis of Deferiprone as a Widely Used Iron-Chelating Drug for the Treatment of Iron-Overload Diseases. *Trends in Pharmaceutical Sciences and Technologies*, 10(1), 77-82.

27-Silas W. Smith. The Role of Chelation in the Treatment of Other Metal Poisonings. *J. Med. Toxicol.* 2013; 9:355– 369.

28-Vichinsky, E., El-Beshlawy, A., Al Zoebie, A., Kamdem, A., Koussa, S., Chotsampancharoen, T., ... Elalfy, M. (2017). Long-

term safety and efficacy of deferasirox in young pediatric patients with transfusional hemosiderosis: Results from a 5year observational study (ENTRUST). *Pediatr Blood Cancer*, 64(9), e26507.

29-Yılmaz Ş, Bayan K., Dursun M. (2006). Wilson Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* pp.64-67.

30-Yoshii, J, Yoshiji, H, Kuriyama, S, Ikenaka, Y, Noguchi, R., Okuda, H., ... & Fukui, H. (2001). The copper-chelating agent, trientine, suppresses tumor development and angiogenesis in the murine hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer*. 94(6), 768-773.

ŞELASYON AJANLARI İLE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

PINAR BULUZ¹
NURİ BAŞPINAR²
PINAR COŞKUN³

Giriş

Şelasyon tedavisi ile yardımcı antioksidan tedavisi, metal toksisitesinin tedavisi için yararlıdır. Bir antioksidan (E ve C Vitamini, tiyol grubu, çinko ve selenyum gibi) ile şelatın birlikte alınması, lipid peroksidasyonu en aza indirerek ve antioksidan aktiviteyi artırarak oksidatif stresi azaltır. Kombinasyon tedavisi, koruyucu ajanın dozunu azaltmaya yardım eder, yan etkileri en aza indirir ve daha çok iyileşme sağlar (Flora, Pande ve Mehta, 2003:267). İyi bir ligant organizmaya zarar vermeden hedef metalle birleşerek vücuttan hızlıca uzaklaşmalıdır. Ayrıca ligantın hedef

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0009-0007-9110-4428

² Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Orcid:0000-0002-5481-1111

³ Prof. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekimliği
Temel Bilimler Veterinerlik Biyokimyası
Orcid:0000-0002-6991-3727

metale affinitesi spesifik olmalı ve yan yakalama yaparak diğer metallerin azalmasına neden olmamalıdır (Silas, 2013:355).

Kombinasyon Tedavisi

Şelasyon tedavisinde yeni bir trend, yapısal olarak farklı iki şelatör kullanmaktır. Kombinasyon tedavisi kavramı, reçete edilen iki ilacın farklı etki mekanizmalarıyla etki ederek ek etki ile sonuçlanması veya bazen birbirlerinin sinerjiye yol açan etki biçimini destekleyebilmesi gerçeğine dayanmaktadır. Kombine tedavi kullanma fikri, çeşitli şelatlama ajanlarının farklı doku kompartmanlarından toksik metalleri harekete geçirmesinin muhtemel olduğu ve bu nedenle daha iyi sonuçların beklenebileceği varsayımına dayanmaktadır. Kombinasyon tedavisi, vücuttan daha iyi metal mobilizasyonu, potansiyel toksik şelatörlerin dozunun azaltılması ve kronik metal maruziyetini takiben toksik metalin bir organdan diğerine yeniden dağılımının olmamasını sağlamak için bir kullanılır (Flora, Bhattacharya ve Vijayaraghavan 1995:233).

Kronik kurşun zehirlenmesine karşı DMSA ve CaNa₂EDTA'nın birlikte uygulanmasının, kurşunun daha belirgin bir şekilde ortadan kaldırılmasına ve değiştirilmiş kurşuna duyarlı biyokimyasal değişkenlerde daha iyi geri kazanımlara yol açtığı ve ayrıca kurşunun başka herhangi bir organa yeniden dağıtılmadığı fark edilmiştir. DMSA ve MiADMSA'nın daha düşük dozda (0.15 mmol/kg) birlikte uygulanması, diğer tedavilere kıyasla yalnızca arsenik kaynaklı oksidatif stresi azaltmada değil, aynı zamanda kan ve yumuşak dokulardan arsenik tüketmede de etkilidir (Mishra, Mehta ve Flora, 2008:400). MiADMSA lipofilik olduğundan, hücre içi toksik metali şelatlayabilir ve hücre dışı olarak mevcut DMSA'ya erişilebilir hale getirebilir, bu da daha sonra metalin vücuttan hızlı atılımını kolaylaştırabilir (Bhadauria ve Flora, 2007:91). DMSA ve MiADMSA, metal şelatör görevi görmenin yanı sıra bir antioksidan olarak da işlev görebilir. Bu şelatörlerde bulunan sülfhidril grupları,

serbest oksijen radikali veya lipid hidroperoksitler ve ağır metal tarafından üretilen aldehitler gibi lipid peroksidasyonunun yan ürünleri ile etkileşir ve böylece oksidatif stresi azaltır. Son zamanlarda, tiyol şelatör (MiADMSA) ve CaNa₂EDTA'nın birlikte uygulanmasının, kronik kurşun toksisitesine karşı, nörotransmitter seviyesini, nörodavranışsal değişiklikleri ve apoptoz belirteçlerini değiştirme açısından faydalı olduğu bildirilmiştir (Flora, Saxena ve Mehta, 2007:108). Ayrıca BAL ve D-Penisilamin'in birlikte kullanılması çocuklarda kan kurşun düzeylerini belirgin bir şekilde düşürmüştür (Gupta, Kumar ve Gupta, 2024:83).

Şelasyon tedavisi ile yardımcı antioksidan tedavisi, metal toksisitesinin tedavisi için yararlıdır. DMSA'nın α -lipoik asit ile kurşun zehirlenmesinde kombine tedavisinin oksidatif hasarı iyileştirdiği bulunmuştur (Pande ve Flora 2002:187). E vitamininin DMSA veya MiADMSA ile tedavisi daha iyi sonuçlar gösterir. Antioksidan (E ve C Vitamini, tiyol grubu, çinko ve selenyum gibi) ile ortak şelatlayıcı ajanın birlikte alınması, lipid peroksidasyonu en aza indirerek ve antioksidan aktiviteyi artırarak oksidatif stresi azaltır. Bu tedavi protokolü, koruyucu ajanın dozunu azaltmaya yardımcı olur, olası yan etkileri en aza indirir ve daha iyi klinik iyileşmeler sağlar (Flora, Pande ve Mehta, 2003:267-280).

KAYNAKÇA

1-Bhadauria, S, Flora, S.J.S. (2007). Response of arsenic induced oxidative stress, DNA damage and metal imbalance to combined administration of DMSA and monoisoamyl DMSA during chronic arsenic poisoning in rats. *Cell. Biol. Toxicol.* 23, 91-104.

2-Flora S.J.S, Saxena, G, Mehta, A. (2007). Reversal of lead-induced neuronal apoptosis by chelation treatment in rats: role of ROS and intracellular Ca²⁺. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 322, 108-116.

3-Flora SJS, Pande M, Mehta A. (2003). Beneficial effect of combined administration of some naturally occurring antioxidants (vitamins) and thiol chelators in the treatment of chronic lead intoxication, *Chem. Biol. Interact.* 145 (3): 267–280.

4-Gupta, R, Kumar, P, & Gupta, S. (2024). Neurological Presentation of Lead Toxicity: A Case Report. *Neurology. Neurol AMJ.* 2024;1[1]:83-88

5-Mishra D, Mehta A, Flora S.J, (2008). Reversal of arsenic-induced hepatic apoptosis with combined administration of DMSA and its analogues in guinea pigs: role of glutathione and linked enzymes, *Chem. Res. Toxicol.* 21 (2) 400–407.

6-Pande, M., & Flora, S. J. (2002). Lead induced oxidative damage and its response to combined administration of α -lipoic acid and succimers in rats. *Toxicology*, 177(2-3), 187–196.

7-Silas W. Smith. The Role of Chelation in the Treatment of Other Metal Poisonings. *J. Med. Toxicol.* 2013; 9:355– 369.

ŞELATLAR

