

Bölüm 27

AĞIR METAL ETKİLENMELERİNDE ŞELASYON TEDAVİSİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat BÜYYÜKŞEKERCİ¹

GİRİŞ

Metaller vücuttaki birçok yapısal ve fonksiyonel bileşenin ayrılmaz bir parçasıdır ve metallerin fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki kritik rolü her zaman araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Ağır metaller, yoğunluğu 5 g / cm³'ten fazla olan inorganik elementlerdir. Yaygın ağır metallerin örnekleri krom (Cr), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), cıva (Hg), bakır (Cu) ve çinko (Zn) 'dur. Arsenik (As) fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki benzerlikler nedeniyle de bu gruba dâhil edilmiştir. Daha az yaygın olan ağır metaller arasında demir (Fe), kobalt (Co) ve manganez (Mn) bulunur. Ağır metaller, toksisitelerine göre esansiyel ve esansiyel olmayan ağır metal olmak üzere iki gruba ayrılır. Esansiyel ağır metaller düşük konsantrasyonda (Zn, Cu, Fe ve Co) zararsız veya nispeten daha az zararsızdır. Esansiyel olmayan metaller düşük konsantrasyonda bile (Cd, Hg, As ve Cr gibi) yüksek derecede toksiktir. Esansiyel ağır metaller çeşitli biyolojik süreçlerde kofaktörlerdir. Örneğin, Cu, Zn, Fe ve Co oksijen kullanımında, hücre büyümesi, sayısız enzimatik reaksiyon, biyomoleküler sentez ve vücudun bağışıklığında hayati rol oynar Demir, hemoglobin, miyogloblin, sitokromlar (a, b, c), katalaz, akonitaz, süksinat dehidrojenaz, aldehit oksidaz, peroksidazlar, triptofan 2,3-dioksijenaz ve daha birçok enzimde bulunur. Bakır, tirozinaz, süperoksit dismutaz, sitokrom c oksidaz, seruloplazmin ve dopamin- γ -hidaksilaz için gereklidir ⁽¹⁾. Çinko, protein katlanması, konformasyonel ve konfigürasyon değişiklikleri ve aktivitesinin yanı sıra DNA sentezi, erkek fertilitesi ve büyüme hormonu için gereklidir ⁽²⁾. Kobalt, B12 vitamini sentezi için gereklidir.

Suda ve toprakta, elektronik atık, fosil yakıt yakma, belediye atıklarının bertarafı, madencilik ve ergitme, gübre, böcek ilacı kullanımı ve kanalizasyon nedeniyle ağır metal kirlenmesi son yıllarda hızla artmıştır. Ağır metaller biyolojik olarak parçalanamayan kirleticilerdir ve hatta düşük konsantrasyonlarda esansiyel olmayan ağır metaller (As, Hg, Pb ve Cd) canlı organizmalar için öldürücü olabilir. Zn, Cu ve Fe gibi esansiyel metaller de, eşik seviyelerinin üzerindeki seviyelerde

sahiptir. Metal maruziyetinin her geçen gün arttığı dünyamızda, şelasyon tedavisi metal depolama bozuklukları ile mücadelede önemli bir araç olmasına rağmen, geniş kapsamlı klinik çalışmaların eksikliği hala klinik terapötik faydaları hakkında tartışmalar sunmaktadır. Bununla birlikte, tüm dezavantajları göz önünde bulundurarak, sadece kadmiyum toksisitesi gibi cevaplanmamış zehirlenmeleri çözmek için değil, aynı zamanda diğer metal bozukluklarında tam klinik iyileşme sağlamak için daha spesifik ve gelişmiş şelasyon moleküllerine duyulan ihtiyacı anlamak önemlidir. Ayrıca, daha iyi terapötik sonuçlar sağlayabilecek daha yeni terapötik stratejiler araştırılmalıdır. Birden fazla şelatlayıcı ajan ile kombinasyon tedavisi uygulamak ve / veya antioksidanlar veya nutrasötikler reçete etmek, şelasyon tedavisinin önemli önerileri olarak daha ciddi olarak düşünülebilir.

KAYNAKÇA:

1. Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;54:226-231. doi:10.1016/j.jtemb.2019.05.003
2. Foresta C, Garolla A, Cosci I, et al. Role of zinc trafficking in male fertility: from germ to sperm. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1134-1145. doi:10.1093/humrep/deu075
3. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(2):60-72. doi:10.2478/intox-2014-0009
4. Franz KJ. Clawing back: broadening the notion of metal chelators in medicine. *Curr Opin Chem Biol.* 2013;17(2):143-149. doi:10.1016/j.cbpa.2012.12.021
5. Andersen O. Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chem Rev.* 1999;99(9):2683-2710. doi:10.1021/cr980453a
6. Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication--Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:260-266. doi:10.1016/j.jtemb.2014.10.001
7. Miller KL, Liebowitz RS, Newby LK. Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: a review of biologically based approaches. *Am Heart J.* 2004;147(3):401-411. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.021
8. Aaseth, Jan; Crisponi, Guido; Anderson, Ole. Chelation therapy in the treatment of metal intoxication. Academic Press, 2016.
9. Flora SJ, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. Combined therapeutic potential of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate on the mobilization and distribution of lead in experimental lead intoxication in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;25(2):233-240. doi:10.1006/faat.1995.1059
10. 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. doi:10.2174/092.986.705774462987
11. Knudtson ML, Wyse DG, Galbraith PD, et al. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(4):481-486. doi:10.1001/jama.287.4.481
12. Flora SJ, Tandon SK. Beneficial effects of zinc supplementation during chelation treatment of lead intoxication in rats. *Toxicology.* 1990;64(2):129-139. doi:10.1016/0300-483x(90)90130-9
13. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS. ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. *J Clin Pathol.* 2000;53(11):807-812. doi:10.1136/jcp.53.11.807
14. 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. doi:10.2174/092.986.705774462987

15. Dawn L, Whited L. Dimercaprol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
16. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *J Med Toxicol*. 2013;9(4):347-354. doi:10.1007/s13181.013.0344-5
17. Aposhian HV. DMSA and DMPS--water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1983;23:193-215. doi:10.1146/annurev.pa.23.040.183.001205
18. Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev*. 1998;3(3):199-207.
19. Ewan KB, Pamphlett R. Increased inorganic mercury in spinal motor neurons following chelating agents. *Neurotoxicology*. 1996;17(2):343-349.
20. Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health*. 2005;47(1):1-21. doi:10.1539/joh.47.1
21. Björklund G, Crisponi G, Nurchi VM, Cappai R, Buha Djordjevic A, Aaseth J. A Review on Coordination Properties of Thiol-Containing Chelating Agents Towards Mercury, Cadmium, and Lead. *Molecules*. 2019;24(18):3247. Published 2019 Sep 6. doi:10.3390/molecules24183247
22. Walker EM Jr, Stone A, Milligan LB, et al. Mobilization of lead in mice by administration of monoalkyl esters of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid. *Toxicology*. 1992;76(1):79-87. doi:10.1016/0300-483x(92)90020-f
23. Jones MM, Singh PK, Gale GR, Smith AB, Atkins LM. Cadmium mobilization in vivo by intraperitoneal or oral administration of monoalkyl esters of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the mouse. *Pharmacol Toxicol*. 1992;70(5 Pt 1):336-343. doi:10.1111/j.1600-0773.1992.tb00483.x
24. Velasquez J, Wray AA. Deferoxamine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
25. Kontoghiorghes GJ, Kleanthous M, Kontoghiorghes CN. The History of Deferiprone (L1) and the Paradigm of the Complete Treatment of Iron Overload in Thalassaemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020011. Published 2020 Jan 1. doi:10.4084/MJHID.2020.011
26. Cappellini MD, Pattoneri P. Oral iron chelators. *Annu Rev Med*. 2009;60:25-38. doi:10.1146/annurev.med.60.041.807.123243
27. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A; EuroWilson Consortium. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1061-1068. doi:10.1007/s00431.008.0886-8
28. Bahnmann R, Leibold E, Kittel B, Mellert W, Jäckh R. Different patterns of kidney toxicity after subacute administration of Na-nitritoltriacetic acid and Fe-nitritoltriacetic acid to Wistar rats. *Toxicol Sci*. 1998;46(1):166-175. doi:10.1006/toxs.1998.2507
29. Cao Y, Skaug MA, Andersen O, Aaseth J. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:188-192. doi:10.1016/j.jtemb.2014.04.010
30. Björklund G, Mutter J, Aaseth J. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):3787-3797. doi:10.1007/s00204.017.2100-0
31. Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health*. 2005;47(1):1-21. doi:10.1539/joh.47.1
32. Flora SJ, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745-2788. doi:10.3390/ijerph7072745
33. Aaseth, Jan, et al. Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisoning. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018, 358: 1-12.
34. Björklund G, Crisponi G, Nurchi VM, Cappai R, Buha Djordjevic A, Aaseth J. A Review on Coordination Properties of Thiol-Containing Chelating Agents Towards Mercury, Cadmium, and Lead. *Molecules*. 2019;24(18):3247. Published 2019 Sep 6. doi:10.3390/molecules24183247
35. Flora SJ, Pande M, Mehta A. Beneficial effect of combined administration of some naturally occurring antioxidants (vitamins) and thiol chelators in the treatment of chronic lead intoxication. *Chem Biol Interact*. 2003;145(3):267-280. doi:10.1016/s0009-2797(03)00025-5

36. Tandon SK, Singh S, Jain VK. Efficacy of combined chelation in lead intoxication. *Chem Res Toxicol.* 1994;7(5):585-589. doi:10.1021/tx00041a001
37. Flora SJ, Kannan GM, Pant BP, Jaiswal DK. Combined administration of oxalic acid, succimer and its analogue for the reversal of gallium arsenide-induced oxidative stress in rats. *Arch Toxicol.* 2002;76(5-6):269-276. doi:10.1007/s00204.002.0347-5
38. Rosenblat M, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Anti-oxidant and anti-atherogenic properties of liposomal glutathione: studies in vitro, and in the atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;195(2):e61-e68. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.012
39. Yadav A, Flora SJ. Nano drug delivery systems: a new paradigm for treating metal toxicity. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(6):831-841. doi:10.1517/17425.247.2016.1160890
40. Andersen O, Aaseth J. A review of pitfalls and progress in chelation treatment of metal poisonings. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:74-80. doi:10.1016/j.jtemb.2016.03.013
41. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev.* 2001;53(2):283-318.
42. Calvo P, Gouritin B, Brigger I, et al. PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as vector for drug delivery in prion diseases. *J Neurosci Methods.* 2001;111(2):151-155. doi:10.1016/s0165-0270(01)00450-2
43. Agarwal R, Goel SK, Behari JR. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *J Appl Toxicol.* 2010;30(5):457-468. doi:10.1002/jat.1517
44. Sankar P, Gopal Telang A, Kalaivanan R, Karunakaran V, Manikam K, Sarkar SN. Effects of nanoparticle-encapsulated curcumin on arsenic-induced liver toxicity in rats. *Environ Toxicol.* 2015;30(6):628-637. doi:10.1002/tox.21940
45. Sankar P, Telang AG, Ramya K, Vijayakaran K, Kesavan M, Sarkar SN. Protective action of curcumin and nano-curcumin against arsenic-induced genotoxicity in rats in vivo. *Mol Biol Rep.* 2014;41(11):7413-7422. doi:10.1007/s11033.014.3629-0
46. Sankar P, Telang AG, Suresh S, et al. Immunomodulatory effects of nanocurcumin in arsenic-exposed rats. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(1):65-70. doi:10.1016/j.intimp.2013.05.019
47. Yadav A, Mathur R, Samim M, et al. Nanoencapsulation of DMSA monoester for better therapeutic efficacy of the chelating agent against arsenic toxicity. *Nanomedicine (Lond).* 2014;9(4):465-481. doi:10.2217/NNM.13.17