Ağır Metal Toksikasyonu ve Şelasyon Tedavisi

Uzm.Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ
ANKARA ÇEVRESEL VE MESLEKİ HASTALIKLAR HASTANESİ

GİRİŞ

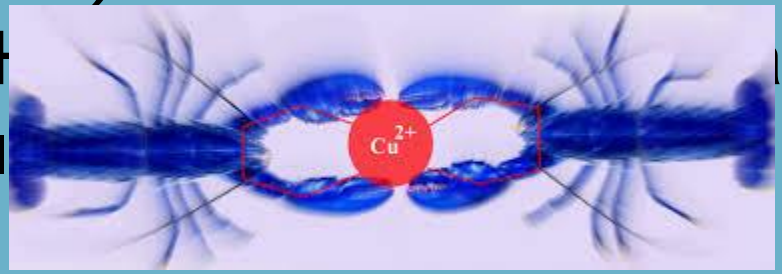
- Metaller vücuttaki pek çok yapısal ve işlevsel bileşenlerin ayrılmaz bir parçasıdır, fizyolojik ve patolojik süreçlerde metallerin kritik rolü her zaman ilgi konusu olmuştur.
- Spesifik vücut organlarında ve / veya tüm vücutta metal konsantrasyonlarının değişmesine dayanan yeni terapötik stratejilere gereksinim **metalotoksikoloji ve metalofarmakoloji** gibi bilim dallarının gelişiminde önemli rol oynamıştır.

Metalo-farmakolojinin uygulama alanları;

- Esansiyel metallerin doğrudan kullanımı,
- Toksik metallerin atılımının sağlanması
- İlaçların hedeflenen bölgelere taşınması için metallerin taşıyıcı olarak kullanılması
- Teşhis için biyomoleküllerin etiketlenmesinde metallerin kullanılması

GİRİŞ

- Bugünkü sunumda konumuzu vücuttaki metal konsantrasyonlarını değiştiren önemli bir kavram ve araç olan **şelasyon terapisi** ile sınırlayacağız.
- Şelasyon, bir ıstakozun pençesi anlamına gelen Yunanca kelepçe (*chele)* kökenli olup, bu şekilde **tutunma veya tutma** kavramını güçlü bir kavrama ile tasvir eder.
- Şelat (*chelate)* terimi ilk kez Sir Gilbert T. Morgan ve H[illegible]n 1920'de kullanılmıştı[illegible]



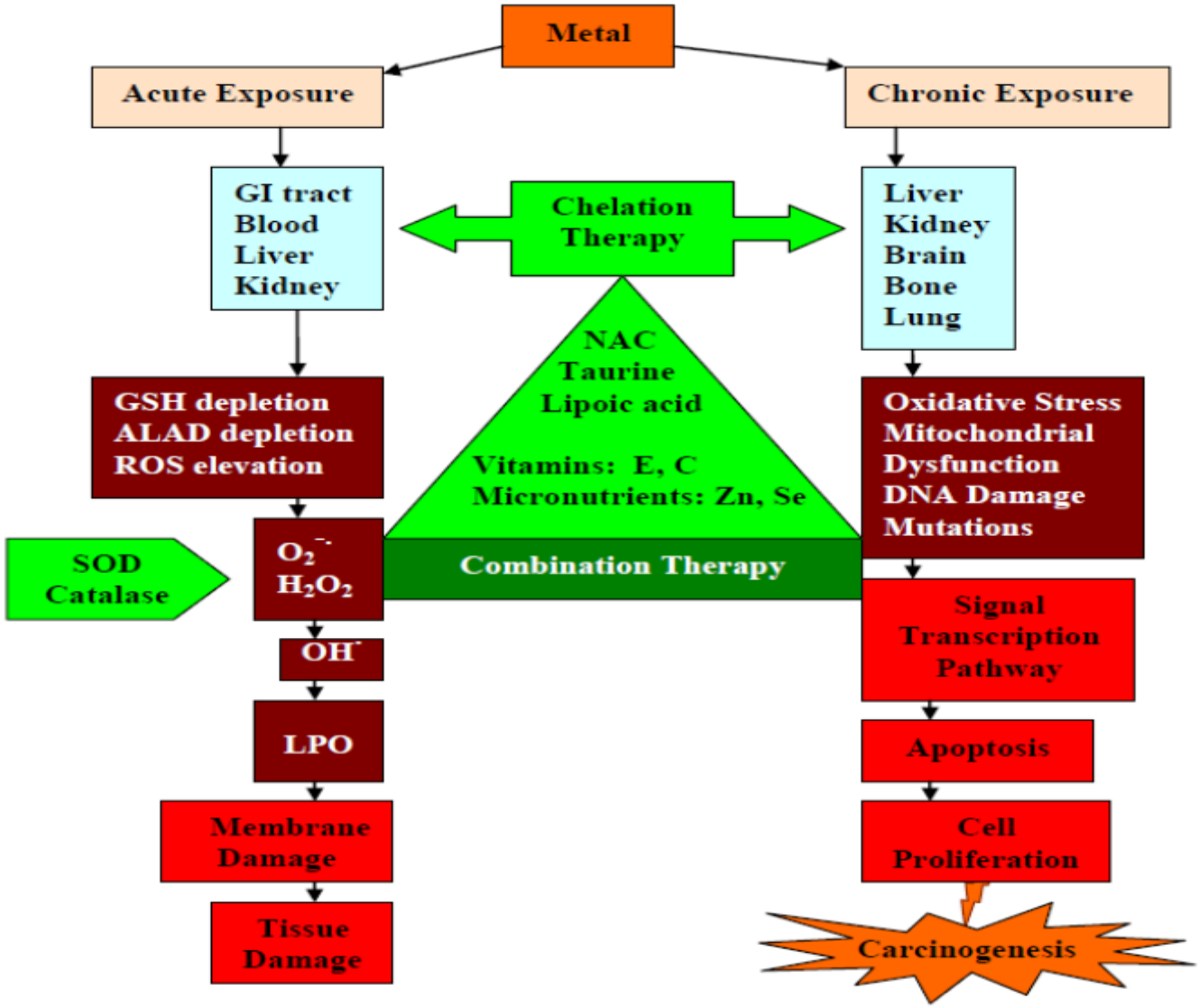
GİRİŞ

- **Metal toksisitesi;**

  - aşırı esansiyel metal yüklenmesine veya

  - çeşitli kaynaklardan gelen ağır metallere maruz kalma

- Metaller ve metal bileşikleri, merkezi sinir sistemi (CNS), hematopoietik sistem, karaciğer, böbrekler gibi çeşitli organ sistemlerinin işlevlerine müdahale eder.
- Ağır metallerin varlığının teşhisi ve daha sonra vücudun bu maddelerin yükünün azaltılması, metal zehirlenmesi belirtileri olan veya bu maddelere maruz kalma riski bulunan kişiler için genel tedavi rejiminin ayrılmaz bir parçası olması gerekir.


Metal
Acute Exposure
Chronic Exposure
GI tract
Blood
Liver
Kidney
Chelation Therapy
Liver
Kidney
Brain
Bone
Lung
NAC
Taurine
Lipoic acid
Vitamins: E, C
Micronutrients: Zn, Se
Combination Therapy
GSH depletion
ALAD depletion
ROS elevation
Oxidative Stress
Mitochondrial Dysfunction
DNA Damage
Mutations
SOD
Catalase
$O_2^{-\cdot}$
H_2O_2
$OH^{\cdot}$
LPO
Membrane Damage
Tissue Damage
Signal Transcription Pathway
Apoptosis
Cell Proliferation
Carcinogenesis

Ağır Metal Zehirlenmesinde Tedavi Prensipleri

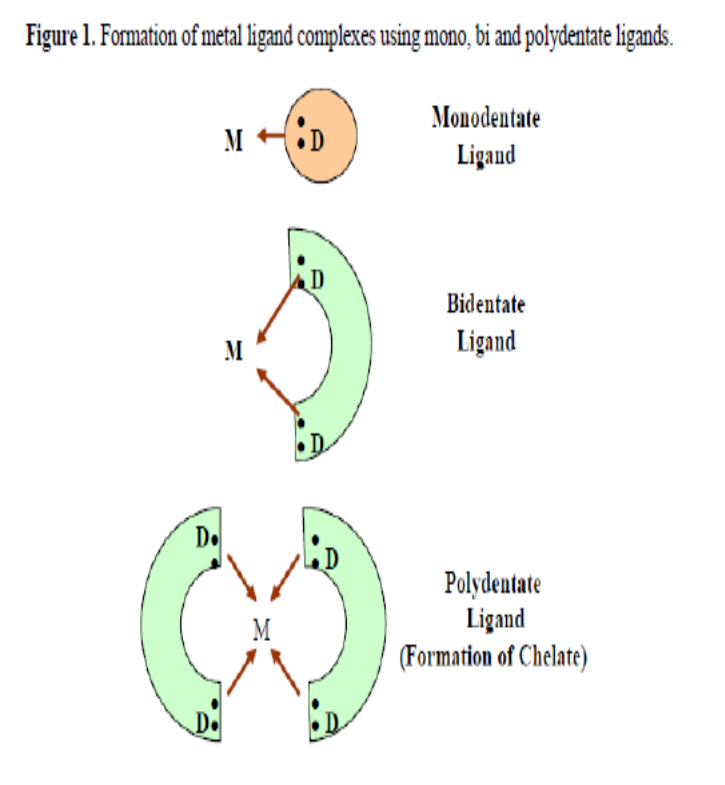
(1) Vücuda daha fazla metal emiliminin (maruziyetin) önlenmesi

(2) Metalin dolaşımdan uzaklaştırılması

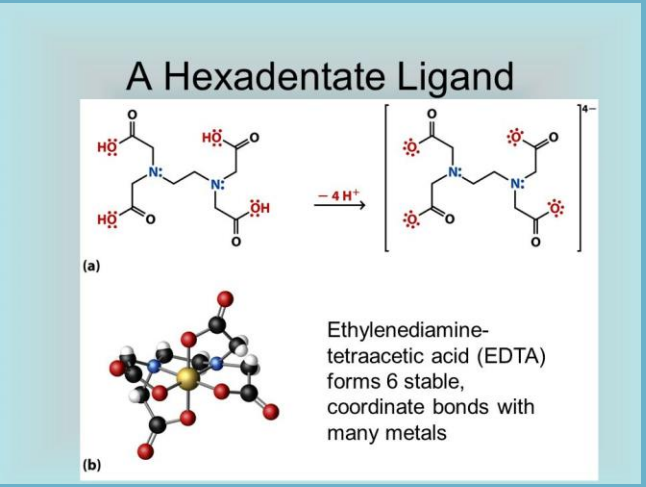
(3) Dokularda biyolojik olarak mevcut olan metalin inaktivasyonu

1 ve 2, adım akut,3. adım subkronik veya kronik metal zehirlenmesi vakalarında daha uygundur

- Şelasyon kavramı basit koordinasyon kimyasına dayansa da, vücutta hedeflenen bölgeden spesifik toksik metali tamamen ortadan kaldıran şelasyon tedavisi, entegre bir ilaç tasarımı yaklaşımını gerektirir.
- Şelasyon ajanları, metal iyonlarını **‘şelat‘ o**larak adlandırılan kompleks halka benzeri yapı oluşturmak üzere bağlayabilen organik veya inorganik bileşiklerdir.
- İki konumlu (bidentate) veya çok konumlu (multidentate) ligand metal iyonu ve metale bağlı iki ligand atomunu içeren halka yapıları oluşturur.



- Birçok şelatör ajan iki konumlu (bidentate) ligand görevi görürken beş üyeli şelat halkaları özellikle kararlıdır.
- Bir altı konumlu (hekzadentat) ligand olan EDTA4-, gibi diğer kenetleme ligandları türleri de mümkündür.



- Metal-şelatör kompleksinin **kararlılık sabiti** (k), şelatlanmış metallerin atomik yapısına bağlı denge denklemi değerlerinde nicel olarak ifade edilebilir.
- Örneğin, EDTA'lı farklı metaller için kararlılık sabitleri, aşağıda gösterilen ölçektedir; daha yüksek k sabitine sahip bir metal, daha düşük bir kararlılık değerine sahip bir metal ile şelasyon maddesi için yarışır ve nihai olarak sonraki metali bağlanma verinden koyar.

Table 1. EDTA-metal complex stability constants.

Metal	Na	Li	Ba	Sr	Mg	Ca	Mn	Fe	Co	Zn	Cd	Pb	Ni
K (log)	1.7	2.8	7.8	8.6	8.7	10.6	13.4	14.4	16.1	16.1	16.4	18.3	18.4

- Bununla birlikte, oluşan **heterosiklik halkaların sayısı** ve **nispi konsantrasyon** gibi diğer değişkenler de rol oynamaktadır,
- **Örneğin;** vücut sıvıları içerisinde kolaylıkla bulunan Ca +2 , daha yüksek kararlılık sabitine sahip Pb varlığında bile Na2EDTA ile bağ oluşturur.

İdeal Bir Şelatör ,

- ✓ yüksek çözünürlük,
- ✓ biyotransformasyona karşı direnç,
- ✓ depolama alanlarına ulaşma yeteneği,
- ✓ vücut sıvılarının pH'ında şelasyon kabiliyeti ,
- ✓ ve serbest metal iyonundan daha az toksik olan metal kompleksleri oluşturma ,

özelliklerine sahip olmalıdır.

Şelatör Ajanların Tarihsel Gelişimi

- İkinci Dünya Savaşı sırasında, bir organik ditiyol bileşeni olan dimerkaprol (İngiliz Anti-Lewisite veya BAL olarak da adlandırılır), arsenik esaslı zehirli gaz Lewisite'ye karşı geliştirilmiştir.
- II. Dünya Savaşı'ndan sonra, deniz kuvvetli personelinde toplu kurşun zehirlenmesi görülmüş ve bu maruziyetin gemilerin gövdesinin yeniden boyaması işlemi sırasında gerçekleştiği tespit edilmiştir.
- Bu olay tıbbi EDTA'yı kurşun şelasyon maddesi olarak tanıtmıştır

- BAL, insan arsenik ve cıva zehirlenmesine karşı yüksek etkinliğinden dolayı genel metal zehirlenmesi için en çok reçete edilen şelatör olmuştur.
- 1960'lı yıllarda, BAL çok daha az yan etkiye sahip bir ditiyol olan meso 2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) haline dönüştürüldü.
- Bir başka ditiyol, sodyum 2,3-dimerkaptopropan-1-sülfonat (DMPS), eski Sovyetler Birliği'ndeki araştırmacılar tarafından bir cıva şelasyon maddesi olarak piyasaya sürülmüştür.

Şelatör Ajanlar

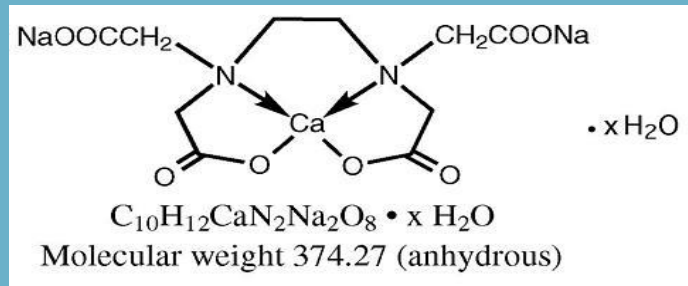
I. Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit (CaNa2EDTA)
II. D-Penisilamin
III. British Anti Lewisite (BAL)
IV. Meso-2,3-Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA)
V. Sodyum 2,3 Dimerkaptopropan-l-Sülfonate (DMPS)
VI. Yeni DMSA Analogları

Monoizoamil DMSA (MiADMSA) ,
Monometil DMSA (MmDMSA),
Monosikloheksil DMSA (MchDMSA

VII. Deferoksamin (DFO)
VIII. Deferipron (L1)

Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit (CaNa2EDTA)

- CaNa2EDTA en sık kullanılan şelasyon maddesidir.
- Bu, etilendiamin tetraasetik asitin (EDTA) bir türevidir; ve 1950'lerden beri çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biridir.
- İlacın 1955'ten beri vasküler hastalıkta faydalı olduğu iddia edilmiştir..
- Şelasyon tedavisinin plak morfolojisini ve hacmini değiştirebileceğine veya endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine inanılmaktadır.



- CaNa2EDTA, Ca 2 + dan için daha yüksek afiniteye sahip olan metallerin zehirlenmesi tedavisinde etkilidir.
- Başlangıçta sodyum tuzu (NaEDTA) olarak sunuldu; bu, in vivo uygulandığında kalsiyum kompleksinin oluşması nedeniyle kalsiyumun üriner atılımıyla sonuçlanarak tetani riski ile hipokalsemiye yol açtı.
- Bu tehlikenin üstesinden gelmek için kurşun zehirlenmesinin tedavisi için CaNa2EDTA tanıtıldı.
- Pb-EDTA kompleksi yüksek stabilite sabitine sahiptir, bu nedenle CaNa2EDTA'nın vücut sıvılarından kurşun şelate ettiği ve arkasında Ca bırakarak PbNa2EDTA'nın atıldığı bulunmuştur.

- CaNa2EDTA gastrointestinal sistemde az emilir (<% 5), bu nedenle sadece parenteral yolla uygulanabilir, ancak enjeksiyon bölgesinde **çok ağrılıdır.**
- CaNa2EDTA esasen **hücre dışı sıvılarda** bulunur, bu da hücre içerisindeki metalleri şelatlama kapasitesini sınırlar.
- Bu durum, kurşunun diğer dokulardan beyne yeniden dağıtılması(**redistrubisyon)** yönündeki en büyük dezavantajlarından birine de katkıda bulunur.

- CaNa2EDTA’nın Pb’ a kronik olarak maruz bırakılan hayvanlarda , sert dokuda (kemik gibi) biriken metali şelasyon için harekete geçirdiği öngörülmüştür.
- Daha sonra denge sağlamak için mobilize olmuş dolaşımdaki Pb, beyin ve karaciğer gibi yumuşak dokulara yeniden dağılır.
- CaNa2EDTA önemli ölçüde metabolize edilmez ve % 50'si **ilk bir saat içinde**, idrarda tamamen değişmeden glomerüler filtrasyonla atılır.
- İlaç yetişkinlerde 1.4 ila 3 saat eliminasyon yarılanma ömrü gösterir ve 24 saat içinde tamamen atılır.

CaNa2EDTA tedavisi ile ilişkili riskler,

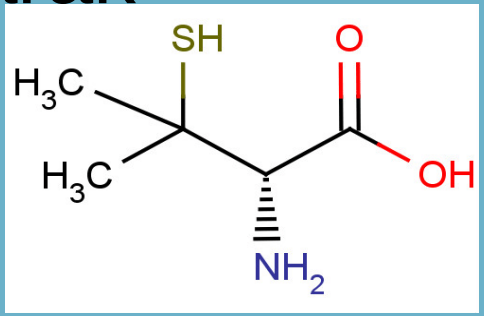
- böbrek yetmezliği,
- aritmiler,
- tetani,
- hipokalsemi,
- hipotansiyon,
- kemik iliği depresyonu,
- uzamış kanama zamanı
- konvülsiyonlar,
- solunum durması vb. dahil olmak üzere önemli düzeydedir.

- CaNa2EDTA ile uzun süre tedavi, esansiyel metallerin , özellikle **Zn, Cu ve Mn‘ın, tükenmesine** yol açabilir.
- Şelasyon sırasında ve sonrasında çinko desteğinin yararlı olduğu bildirilmiştir .

- gebelikte,
- aktif böbrek hastalıklarında veya anuride,
- hepatitte ve
- –edta ürünlerine aşırı duyarlılıkta **kontrendikedir**.

D-Penisilamin

- D-Penisilamin (DPA; β-β-dimetil sistein veya 3-merkapto-D-valin), sülfhidril içeren bir amino asit ve bir penisilin bozunma ürünüdür.
- Sadece D-izomeri kullanılır, çünkü L-izomeri optik nevrite neden olur.
- DPA ağırlıklı olarak **kurşun,cıva ve bakır** zehirlenmesi (Wilson hastalığı) gibi ağır metal toksisitesinde bir şelatör olarak



- DPA gastrointestinal sistem yoluyla iyi absorbe edilir ve **ağızdan veya iv yolla** uygulanabilir.
- Oral olarak alındığında yaklaşık % 50’ si absorbe olur ve ağırlıklı olarak hücre dışı dağılımı izler.
- İlacın çoğu idrarda değişmeden atılır.
- Advers reaksiyonlar olduça az görülmesine rağmen trombositopeni ve lökositopeni (insidans% 5-15) dahil olmak üzere ciddi etkiler ve nadiren de aplastik anemi ortaya çıkabilir.
- Uzun süreli DPA tedavisi anoreksiya, mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir.

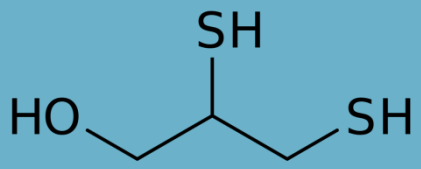
- Ciddi advers etkileri; DPA ile indüklenen pemfigus, lupus eritematozus, polimiyozit / dermatomiyozit, membranöz glomerülopati ve aşırı duyarlılık pnömonisi gibi **otoimmün olaylardır**.
- DPA, iskelet sistemi, kutanöz ve pulmoner anomalilere sebep olan iyi bilinen bir **teratojendir.**
- En önemli **kontrendike olduğu durumlar,;**

  -penisiline alerjik hastaları ve

  -böbrek yetmezliği vakalarıdır.
- Altın tedavisi, antimalaryal ya da sitotoksik ilaçlar, ile birlikte DPA uygulaması ciddi yan etki riski artabileceği için kontrendikedir

British Anti Lewisite (BAL)

- **2,3-Dimerkaprol (BAL),** II. Dünya Savaşı sırasında Oxford Üniversitesi'nde İngiliz biyokimyacılar tarafından geliştirilen geleneksel bir şelasyon aracıdır.
- BAL, iki sülfhidril (-SH) grubu ve bir hidroksil grubu olan bir 3-karbon omurgasına sahiptir.
- 1949 yılından beri klinik olarak **arsenik, kadmiyum ve cıva** zehirlenmesinde kullanılmaktadır.
- Keskin, hoş olmayan, tipik bir merkaptan kokusu ile yağlı, berrak, renksiz bir sıvıdır.



- İnsanlarda ve deneysel modellerde, BAL'ın antidotal etkinliğinin **maruziyetten hemen sonra** uygulandığında en etkili olduğu gösterilmiştir.
- Arsenik ve civanın vücuttan hızla mobilize edilmesinin yanı sıra, arsenik ve cıva bileşiklerinin beyin birikiminde belirgin bir artışa neden olur .

- Yağlı yapısı nedeniyle, ilaç oral yoldan emilmez ve BAL uygulaması aşırı derecede ağrılı ve allerjik olan **derin kas içi enjeksiyon** gerektirir.
- **Kurşunu** dokudan mobilize ettiği ve yeniden beyine taşınmasına neden olarak nörotoksik etkilerini artırdığı bilinmektedir.
- Dimercaprol ile tedavi **kadmiyum** atılımını arttırsa da, renal kadmiyum konsantrasyonunda eşlik eden bir artış olur, bu nedenle kadmiyum toksisitesi durumunda kullanımından kaçınılmalıdır.

- Kısa yarılanma ömrüne sahip olab BAL'ın en büyük dezavantajları şunlardır:

1. Düşük tedavi indeksi (küçük güvenlik marjı)
2. Arseniğin beyin ve testislere yeniden dağıtılması eğilimi
3. İntramüsküler enjeksiyon (ağrılı) gereksinimi
4. Hoş olmayan kokusu (çürük yumurta)

Yaygın advers etkiler

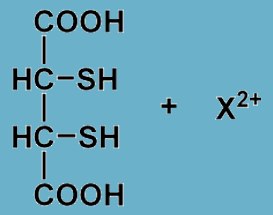
- ateş,
- konjunktivit,
- gözyaşı artışı (sulanma),
- daralma hissi (göğüs, ekstremitler, çene, karın),
- baş ağrısı
- parestezi, tremor,
- bulantı ve
- enjeksiyon yerinde ağrı.

Ciddi komplikasyonlar,

- enjeksiyon yerinde apse,
- karaciğer hasarı,
- kan basıncının ve
- kalp atım hızının yükselmesi,
- G6PD eksikliği olanlarda hemoliz .

Meso-2,3-Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA)

- Dimerkaprol'ün daha fazla ilgi gören bir kimyasal türevi (analoğu) meso-2,3-dimerkaptosüksinik asittir (DMSA).
- Bir ditiyol bileşiğidir (iki sülfhidril (-SH) grubu içerir).
- Avrupa ve Amerika'daki bilim adamlarının 1970'lerin ortalarında maddenin potansiyel yararlılığını keşfetmesinden önce Çin Halk Cumhuriyeti, Japonya ve Rusya'da yirmi yıldan fazla çalışılmıştır.



2,3-dimercapto-succinic acid (DMSA)

- DMSA'nın hidrofilik yapısı neden ile **ağızdan uygulama** yolu , BAL üzerinde belirgin bir avantaj sağlamaktadır.
- İlaç **% 95 oranında** plazma proteinlerine bağlanır, sülfhidril gruplarından birisi albumin üzerinde bir sistein kalıntısına bağlanır, diğer -SH grubu ile metalleri bağlar.
- DMSA geniş bir terapötik pencereye sahiptir ve **ditiyol bileşikleri arasında en az toksiktir .**
- **Çinko, demir, kalsiyum ve magnezyum** gibi esansiyel metal kaybı önemli oranda değildir.
- Bununla birlikte, DMSA uygulanmasından sonra **bakır** metabolizması insanlarda değişebilir .

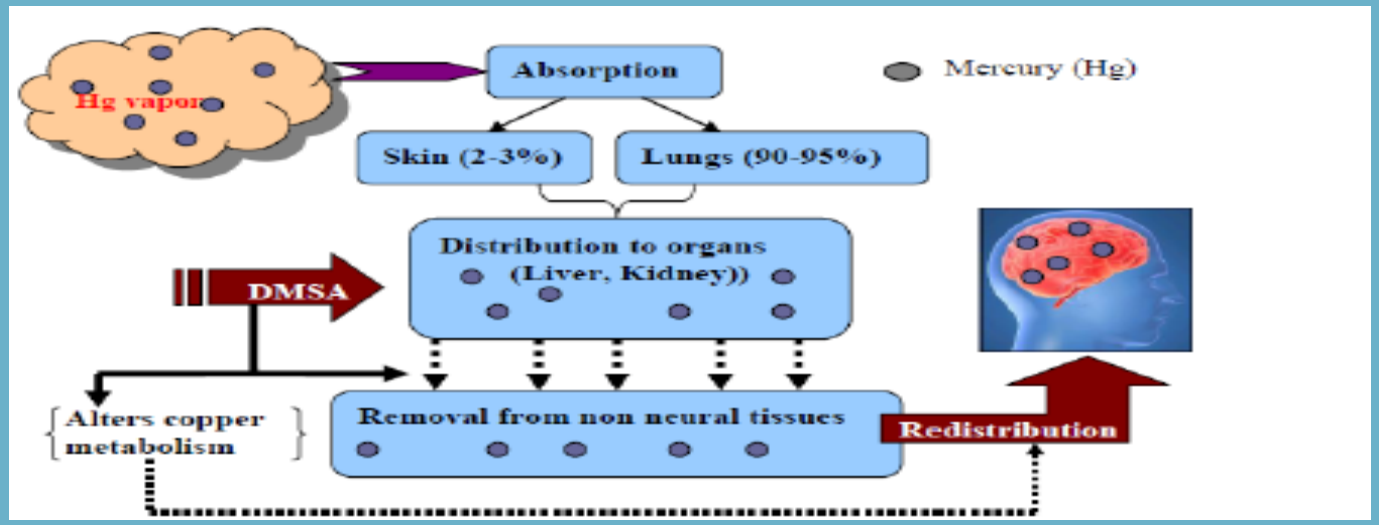
- DMSA ile ilişkili önemli bir dezavantaj hücre zarını geçemediğinden **hücre dışı dağılımıdır**.

DMSA advers reaksiyonları;

- gastrointestinal rahatsızlık,
- deri reaksiyonu,
- hafif nötropeni ve
- karaciğer enzimlerinin yükselmesidir.

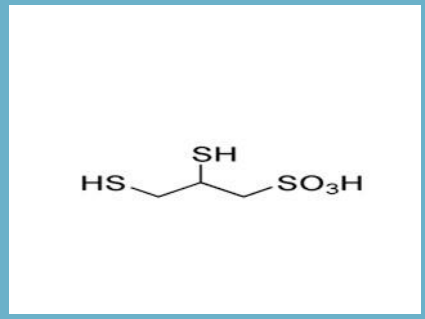
- Çok sayıdaki hayvan ve insan araştırması, DMSA uygulamasının üriner **cıva atılımını artırdığını** ve kan ve doku cıva konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir
- DMSA ile yapılan şelasyon tedavisi, birikimi önlemek ve toksisiteden kaçınmak için **maruz bırakıldıktan kısa bir süre** sonra başlatılmalıdır.
- Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ne DMSA'nın, ne de başka bir şelasyon maddesinin, **beyini cıva yükünden temizlemeyi başaramadığını** göstermiştir .

- İnorganik cıva maruziyeti sonrası DMSA ile şelasyon tedavisinin motor aksonlarda cıva yükselmesine neden olduğu gözlenmiştir.
- Bu durumun,muhtemelen, metalin yumuşak dokulardandan (böbrekler ve karaciğer) mobilizisyonuve yeniden SSS'e dağılması sonucu olduğu varsayılmıştır.



Sodyum 2,3 Dimerkaptopropan-l-Sülfonate (DMPS)

- DMPS, BAL'ın bir başka analoğudur.
- DMPS, **cıvaya karşı antidotal etkinliği** ile tanınmasına rağmen, **kurşun ve arsenik** zehirlenmesinin tedavisinde sınırlı etkinliğe sahiptir.
- DMPS **kurşun toksisitesine** karşı uygun bir ilaç olarak değerlendirilmemektedir.
- İlaç, cıva zehirlenmesinin tedavisi için Almanya'da onaylanmıştır. Ancak FDA tarafından özel izin verilmedikçe, hekimlerin ABD'de kullanması yasalara aykırıdır.
- Yine de, DMPS alternatif sağlık endüstrisi mensupları tarafından çoğunlukla dental amalgam dolgularından dolayı cıva maruziyetinde yasadışı olarak kullanmaktadır.



- Hidrofilik doğası nedeniyle DMPS, esas olarak hücre dışı boşlukta dağılır ancak **özel transport mekanizmaları ile hücrelere girebilir.**
- Dolayısıyla, DMPS hem **hücre dışı hem de kısmen hücre içi** boşluklarda dağılır.
- İlaç ve metabolitleri vücuttan böbrekler vasıtasıyla hızlıca elimine edilir.
- Bu ilacın **arsenik, kurşun veya inorganik civay**ı yeniden **beyine dağıtmadığını (redistribusyon)** belirtmek önemlidir .

- İnsanlarda veya hayvanlarda DMPS uygulamasını takiben önemli bir yan etki bildirilmemiştir, tedavi sırasında görülen advers reaksiyonlar,

  -gastrointestinal rahatsızlık,

  -cilt reaksiyonları,

  -hafif nötropeni ve

  -karaciğer enzimlerinin yükselmesidir.
- Bazı hastalar, özellikle de alerjik astım semptomları olan hastalar, DMPS'ye aşırı duyarlılığı geliştirebilir.

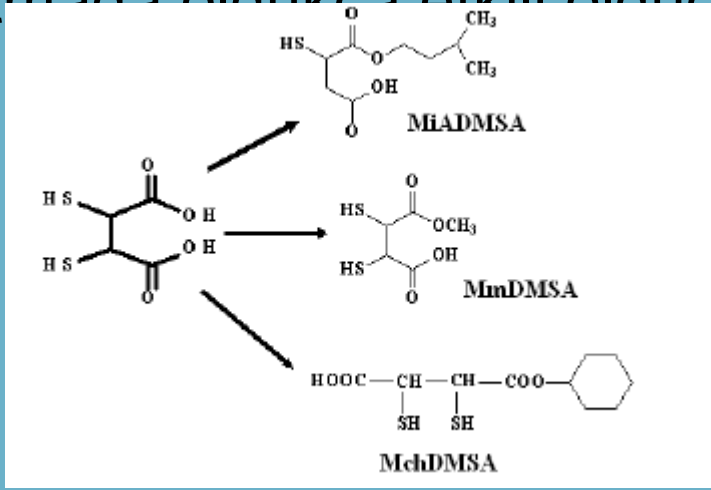
Yeni DMSA Analogları

- DMSA’nın diğer şelatörler ile kıyaslandığında **daha fazla etkinliğe** sahip **daha az yan** etkisi olduğu bulunmuştur.
- DMSA'nın ağır metal kenetleme özelliği, aynı zamanda bir **oksijen radikali temizleyici** olarak görev yapabilen ditiyol gruplarının varlığına bağlıdır.
- Dolayısıyla bu grupların varlığı lipid peroksidasyonunu engelleyerek ağır metal tarafından indüklenen **oksidatif stresle savaşmada ilave bir avantajı** sağlamaktadır.

- Bununla birlikte, DMSA’nın hidrofilik özellikleri hücre zarını geçmesine izin vermez.
- Son zamanlarda, **DMSA esterlerinin** ağır metal toksisitesi için daha etkili olabileceği gözlemlenmiştir.
- Bu esterler esasen DMSA'nın **mono ve diesterleri** olup, bunlar şelatlayıcı ajanların doku alınımını artırmak amacıyla **deneysel olarak** incelenmiştir.
- Bileşikleri **daha lipofilik** hale getirmek için, ana DMSA'nın karbon zincir uzunluğu, karşılık gelen alkolle (metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, pentil, izopentil ve heksil) **kontrollü esterifikasyon** ile arttırılmıştır.

Monoizoamil DMSA (MiADMSA)

- Monoizoamil DMSA, DMSA'nın izoamil alkol ile kontrollü esterifikasyonu ile sentezlenmiştir.
- Halen araştırma safhasında olan potansiyel bir ilaç adayıdır
- MiADMSA ile yapılan çalışmalarda, ağır metale maruz kalan hayvanlardaki çeşitli organlardan gelen ağır metal yükünü azaltmada oldukça etkili olduğu bulunmuştur.



Monometil DMSA (MmDMSA) ve Monosikloheksil DMSA (MchDMSA)

- MmDMSA, düz ve dallanmış bir zincir metil grubuna sahipken, MchDMSA, bir siklik karbon zincirine sahiptir.
- Her ikisi de daha iyi lipofilik özelliklere sahiptirler hücrelere daha kolay nüfuz edebilirler.
- Bu şelatlama ajanları **oral olarak aktif**tir. Kadmiyuma maruz bırakılan erkek albino fareleri üzerine yapılan in vivo çalışmada, MmDMSA ve MchDMSA uygulamalarının **tüm vücut kadmiyum düzeylerinde önemli azalmalar** meydana getirdiği gözlemlenmiştir.
- Ayrıca, kadmiyumun beyine yeniden dağıtılması gözlemlenmemiştir.

Deferoksamin (DFO)

- Deferoksamin, bir mantar olan Streptomyces pilosus tarafından salgılanan bir trihidroksamik asittir.
- **Trivalent demir** için kuvvetli afinitesi ve diğer esansiyel metallere olan az afinitesi nedeniyle metalasemi majör gibi demir ile ilgili hastalıkların yanı sıra kronik böbrek diyaliziyle ilişkili **alüminyum** zehirlenmesinde kullanılır.

- DFO'nun gastrointestinal sistemdeki emilimi düşüktür ve bu nedenle esas olarak **intravenöz enjeksiyon veya infüzyon** yoluyla uygulanır.
- Genellikle ekstraselüler olarak dağılır ve plazmada proteinlerine bağlanması düşüktür (<% 10).
- Demirle kompleks olur ve hızla ferrioksamin olarak, çoğunlukla **böbrek yoluyla** ve 1/3 ‘ü safra içine atılır.
- Bu ilaç, genellikle iyi tolere edilir. Az da olsa yan etkileri, opthalamik ve işitsel toksisite, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, kan histolojisinde değişiklikler, alerjik ve deri reaksiyonlarnı içerir.

Deferipron (L1)

- Deferipron (L1; CP20; 1,2-dimetil-3-hidroksipirid-4-on) bir **demir şelatlayıcıdır** ve trasfüzyonel aşırı demir yükünde deferoksaminin uygun bir alternatifi olarak kabul edilmektedir [64].
- Deferoksamine kıyasla daha ucuzdur. Klinik çalışmalar, deferoksamin ve deferipronunun haftada üç gün birlikte uygulanmasının, demir yükünü azaltmada çok etkili olduğunu göstermiştir.
- Deferipronun **kardiyak koruyucu** etkileri olduğu da kaydedilebilir.
- Bunlar, aşırı demir yüklenmesinde azalmaya atfedilebilir, ancak spesifik mekanizma açık değildir.

- Başlıca avantajları, **oral uygulama ve gastrointestinal sistem yoluyla hızlı absorpsiyon** içerir. L1 esas olarak renal yolla atılır
- Deferipron tedavisi sırasında bildirilen başlıca yan etkiler

  artropati,

  gastrointestinal semptomlar,

  baş ağrısı ve

  orta düzeyde çinko eksikliğidir.
- Bu advers reaksiyonlar genellikle dozu düşürdüğünde veya ilacı bıraktığında tersine çevrilir.
- Deferipronun uygulanmasından sonraki en ciddi, ancak nadir görülen komplikasyon **agranülositoz veya nötropeni.**

Mevcut Şelasyon Terapisinin Sınırlamaları

- Günümüzde kullanılan şelasyon maddelerinin çoğu **ciddi yan etkilere** sahiptir .
- CaNa2EDTA ve benzer şekilde geleneksel olarak kullanılan süksimer de **, hücre membranlarıdan geçemez** ve bu nedenle kullanımı, ekstrasellüler sıvıdaki metal iyonlarının şelasyonu ile sınırlıdır.
- DMSA ve DMPS daha az yan etki göstermesine rağmen,özellikle **bakır ve çinko** gibi **esansiyel metal kaybı**, dikkate değer ciddi sınırlamalardan biri olarak kabul edilebilir

- Hedef metal için **özgüllük olmaması** da ayrı bir dezavantajdır.
- D-penisilamin (DPA) penisiline alerjik hastalarda anaflaktik reaksiyona neden olma olasılığı açısından dezavantaja sahiptir
- Ayrıca DPA'nın uzun süreli kullanımı çeşitli kutanöz lezyonlar, dermatomiyozitler, kollajen üzerindeki olumsuz etkileri indükler.

Yeni Antidotların Geliştirilmesi Niçin Gereklidir?

(i) Muhtemel arsenik maruziyetine karşı koruyucu etkin ve güvenli ilaç bulunmamaktadır,

(ii) Mevcut tedavilerin yan etkileri ve kontraendikasyon gibi ciddi sınırlamaları vardır.

(iii) Mevcut tedavilerin çoğu bir sağlık personeli tarafından damardan verilir ve hiçbir koşulda mağdur kendi kendine yardıma başvuramaz,

(iv) Güvenli ve etkili bir oral tedavi mevcut değildir ve

(v) Toksik metali kan ve yumuşak dokulardan derhal kaldırabilecek hızlı etkili bir panzehir bulunmamaktadır.

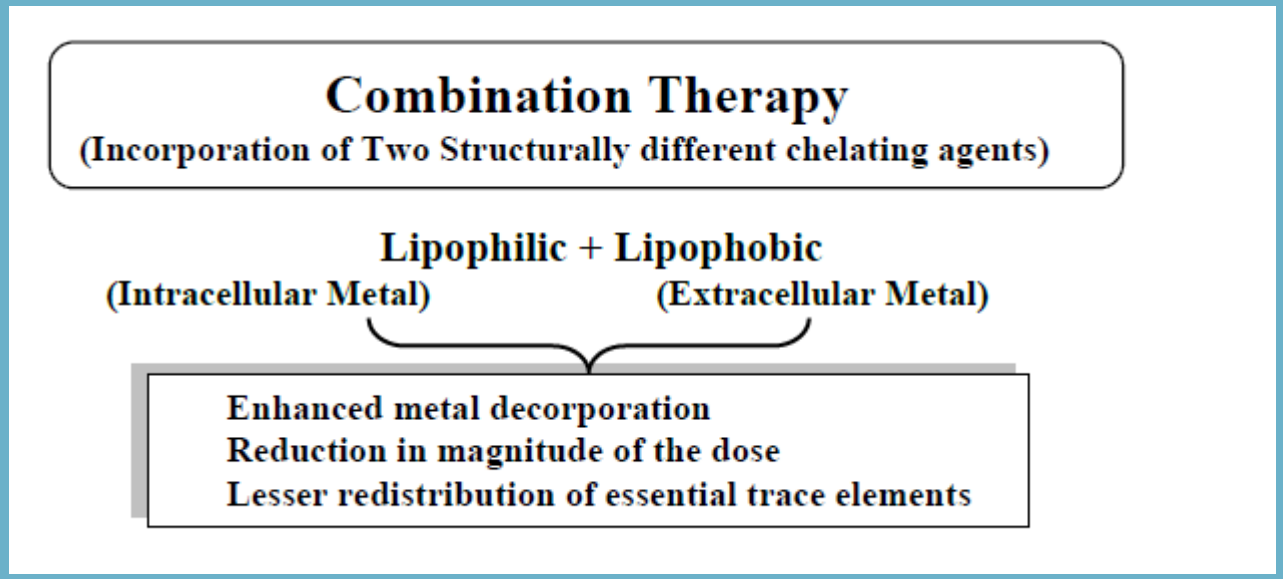
Kombinasyon Terapisi

- Kombinasyon terapisi kavramı, iki reçeteli ilacın farklı etki mekanizması vasıtasıyla harekete geçeceği, dolayısıyla ek etki yaratacağı gerçeği ile ya da bazen birbirlerinin eylem biçimini sinerjizecek şekilde destekleyebilecekleri üzerine kuruludur.

Kombinasyon tedavisi;

- vücudun gelişmiş metal mobilizasyonunu sağlamak için,
- potansiyel toksik şelatör dozunda azalma ve
- kronik metal maruziyetinden sonra toksik metalin bir organtan diğerine yeniden dağıtılmasının engellenmesi

- Örneğin; DMSA ve CaNa2EDTA, kronik kurşun zehirlenmesine karşı daha belirgin bir eliminasyona yol açar.



TEŞEKKÜRLER!