

AntiAging için Ağır Metal Detoksifikasyonu ve Şelasyon Tedavisi

Heavy Metal Detoxification and Chelation Therapy for AntiAging

Dr. Arzu SAYIN ŞAKUL^a

^aRefik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, Ulusal Zehir Merkezi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Arzu SAYIN ŞAKUL
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı,
Ulusal Zehir Merkezi, ANKARA
a.arzusayin@gmail.com

ÖZET İnsanlar yaşamları boyunca çok sayıda kimyasal toksik maddeye maruz kalmaktadır. Bu maddeler insan organizmasında immün sistem, endokrin sistem hasarları veya irreversibl hücre hasarı sonucu gelişen hastalıklara (kanser vb.) neden olmaktadır. Sağlıklı bir vücuttaki metabolik olaylardan açığa çıkan artık ürünler, böbrekler, bağırsaklar, deri ve solunum yolu ile temizlenir. Ancak endüstrinin giderek gelişmesi ve sanayi kuruluşlarının yaygınlaşmasıyla birlikte, kullanımı artan pestisitler, elektromanyetik kirlenme, yanlış beslenmeden kaynaklanan asit birikimi, ağır metaller, yasal ve yasal olmayan ilaçların kimyasal kalıntıları ve gıda katkı maddeleri gibi toksik maddeler bu arınmayı zorlaştırmaktadır. Yine hava kirliliği, çevre kirliliği nedeniyle içme sularında ve atmosferde kurşun, civa, arsenik gibi ağır metallerle beraber 700'e yakın toksik madde ve 10 bine yakın solvent, emülsifer ve gıda katkı maddelerinin artıklarının bulunması, zaman içinde hücrelerde irreversibl hasara ve hastalıklara neden olmaktadır. Yaşlanma, genetik çeşitlilik nedeniyle kişilerarası farklılıklar gösterir. Kronolojik, biyolojik ve psikolojik olmak üzere üç tip yaşlanma tanımlanmıştır. Biyolojik yaşlanma, olgunlaşmadan ölüme kadarki süreyi ifade eder ve azalmış homeostasis ile artmış hassasiyet anlamına gelir. Çeşitli organlarda farklı derecelerde kendini gösterse de yaşlanma, organizmanın bütününe ilgilendirir. Tıbbın birçok bilimdalı, yaşlanma ve yaşlanmanın yavaşlatılmasıyla ilgilenmekte ve bu alanda pek çok teori geliştirmektedir. Değişik mekanizmalarla oluşan yaşlanma sürecinin önlenmesi mümkün olmasa da geciktirilmesi ve 'Kaliteli Yaşlanma' kavramının sağlanması mümkündür. Bunun öncelikli koşulu, hücre ve organlarda meydana gelebilecek hasarların önlenmesidir. Bu da gençlik dönemlerinden itibaren uygun sağlık tutumları geliştirerek veya bazı alternatif tedavi yöntemleri uygulanarak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, oksidatif stres, şelasyon tedavisi

ABSTRACT Human being were exposed to many kinds of chemical toxic substances during their entire life. These substances results in immune and endocrine system disorders or diseases resulting from irreversible cell destruction such as cancer, in the human organism. Remnants of the metabolism of a healthy individual, are cleaned out by kidneys, bowels, skin and respiratory system. On the other hand, increased disposal of pesticides as the industry getting advanced and industrial corporations getting widespread, electromagnetic contamination, acid accumulation as an outcome of improper nutrition, heavy metals, chemical residues of legal or illegal drugs and nutrient additives make this purification to get difficult. Besides air pollution, and as a consequence of air pollution, accumulation of heavy metals as lead, mercury, arsenic with up to 700 toxic molecules and nearly 10000 solvents, emulsifiers and reidiues of the food additives in atmosphere and drinking water ends in irreversible cell destruction as time passes by and following diseases. Aging, differs in individuals depending on genetic factors. Three types of aging are defined as chronological, biological and psychological aging. Biological aging, expresses the time passing between maturation to death, and means decreased homeostasis and increased sensitivity. Although it affects the organs differently, the aging is related with the whole organism. Many branches and subsections of medicine are interested in aging and slowing down of aging, and many theories are developed. Although it is impossible to prevent aging consisting different mechanisms, it is possible to provide concept of 'quality aging'. The primary requirement of this concept is to avoid damage to the cells and organs. This could be obtained by developing appropriate health attitudes from younger years or applying some alternative treatment procedures.

Key Words: Aging; oxidative stres; chelation therapy

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S236-S244

AGING (YAŞLANMA)

Biyolojik Yaşlanma (Senescense), olgunlaşmadan ölüme kadar olan süreyi ifade eder ve azalmış homeostazis ve artmış hassasiyet anlamına gelir. Yaşlanma mekanizmalarını açıklamak üzere pek çok teori geliştirilmiştir.¹⁻³

a) Dış Etkenler (Stokastik):

1. Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri
2. Ölümcül Hata (Error-Catastrophe) Teorisi
3. Proteinlerin Değişikliğe uğraması Teorisi
4. Serbest radikal (Oksidatif Stres)/Mitokondriyal DNA

b) İç Etkenler (Gelişimsel-Kalıtıl):

1. Uzun yaşam (Longevity) genleri
2. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları
3. Nöroendokrin Teori
4. İmmunolojik Teori
5. Hücrel Yaşlılık (Senescence) Teorisi
6. Hücre Ölümü Teorisi

DIŞ ETKENLER (STOCHASTİK):

Rastlantısal olarak canlı moleküllerde oluşan hataların toplamının yaşlılığın gelişimine neden olduğunu savunur. Oluşan bu hataların yarattığı hasarlar sonucu birikim oluşur ve fizyolojik aktivite azalır.

Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri

İyonize radyasyon verilen bir rodent popülasyonunda, yaşlanma olmadan glomeruloskleroz ve artmış kanser gelişimine bağlı olarak yaşam süresinde kısalma gelişmiştir. Diğer bir deyişle bir dış etken, organ seviyesinde farklılaşma yaratarak yaşam süresini etkilemiştir.

DNA tamiri teorisinde ise; değişik türlerden elde edilen hücre kültürlerinde UV ile yaratılan DNA hasarının tamir edilebilirliğinin doğrudan ortalama yaşam süresi ile ilişkisi bulunmuştur ve yaşla DNA tamir yeteneğinin değişmediği sonucuna varılmıştır. Ancak, ortalama tamir yeteneği ve tamir hızından çok "site-specific tamir" gibi DNA'nın özel bölgelerinin tamir yeteneğinde gelişen azalmanın daha önemli gibi olduğu düşünülmektedir.

ÖLÜMCÜL HATA (ERROR-KATASTROPHE) TEORİSİ

DNA veya diğer ara moleküllerin üretiminde yer alan protein sentezinde hata gelişimini esas alır. Hatalı molekül sentezi normal protein üretimi esnasında da olur

ve temizlenir. Değişikliğe uğramış proteinler yaşlanan hücrelerde gelişmez. Hatalı ya da değişikliğe uğramış bu proteinler yaşlı hücrelerde azalmış klirens bağli olarak birikir ve organizmanın ölümüne neden olur. Yaşlanma ile ilgili sayısız değişikliğe uğramış protein bildirilmemesine rağmen yaşlılığa özgün bir protein bildirilmemiştir.

PROTEİNLERİN DEĞİŞİKLİĞE UĞRAMASI

Proteinlerde meydana gelen değişiklikler yapısal değişikliklerin yanında fonksiyonel değişiklikler şeklinde de olabilir. Bu değişiklikler özellikle protein yapısındaki enzimlerde gerçekleşir. Bu enzimlerin spesifik fonksiyonları azalırken, ısıya cevapları da değişir. Diğer taraftan yapısal proteinlerde de bazı değişiklikler olur ve karbon içerikleri artar. Bu değişikliklerin mekanizmaları:

- Doğrudan oksidasyon
- Metal-katalizörlü oksidasyon
- Lipid oksidasyonu
- Glikolizasyon

Özellikle enzimatik olmayan yoldan gelişen karbonhidrat-proteinlerin amino grupları ile etkileşimi ile oluşan "İleri Şekerlenme Ürünleri" (Advanced Glycosylation end-products, AGE) ve amyloid birikimi bunlardan en iyi bilinenleridir. Kollajen, elastin ve kristalin gibi hücre dışı matrix proteinlerinde meydana gelen değişiklikler ile kovalent çapraz bağlar, gen ekspresyonunun bozulmasına yol açar. Özellikle katarakt ve damar duvar sertleşmesinde bu mekanizmanın önemli rol oynadığı bilinmektedir. "Protein Carboxyl Methyltransferase (PCMT)" ise, spontan olarak gelişen atipik proteinlerin tamirinde rol oynayan en önemli enzimdir. Bu proteinin 290°C'de üretiminin arttırılmasıyla hücre kültürlerinin ömrü önemli ölçüde uzatılmıştır. Yaşlanmayla bu enzimin hem fonksiyonlarında hem de ısıya duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır.

Serbest Radikal (Oksidatif Stres)/Mitokondriyal DNA

Bu teoride aslında hem dış etkenler hem de gelişimsel ve kalıtsal özellikler geçerlidir. Aerobik metabolizma sonucunda superoksid radikaller (O₂⁻) gelişir. Bu radikaller superoksid dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksid (H₂O₂) ve oksijene dönüştürülür. Bu moleküller, daha reaktif olan hidroksil radikallere (OH[•]) dönüşebilir ve serbest radikaller doku hasarı etkisini daha da arttırır. Reaktif oksijen radikalleri gen ekspresyonunun düzenlenmesinde, hücre çoğalmasında ve apoptotik hücre ölümünde de rol alırlar.^{4,5}

Serbest oksijen radikallerine ait metabolizma mitokondriyal olarak yürütülür. Yaşla birlikte çizgili kas, kalp kası, diyafram ve beyinde de mitokondriyal DNA'da progresif serbest oksijen radikali hasarı (mitokondriyal stres teorisi) gelişir. Bu tip mitokondriyal solunum hasarları sadece normal dokularda değil Parkinson, Alzheimer, Huntington Chorea ve diğer yaşla artan hareket bozukluklarında da artmaktadır.⁶

B) İÇ ETKENLER (GELİŞİMSEL-KALITSAL)

1. Uzun Yaşam (Longevity) Genleri

Bu teoriye göre organizmada meydana gelen hasarlar birikime neden olmaktadır. Oluşan bu hasara karşı genetik kontrol mekanizmaları ile yanıt oluşturulmazsa yaşlılık gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada genetik kontrolü oluşturan genlere "Longevity Genleri" ya da "Uzun Yaşam Genleri" denilmektedir. Bu teoride hasar yaratabilecek oluşumlardan en önemlisi metabolik olaylardır.¹

2. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları

Bu sendromların en çok incelenenleri Werner Sendromu, Down Sendromu ve Hutchinson-Gilford Sendromu'dur. Bu hastalıklar özellikle yaşlanmanın bütün fenotipik özelliklerini kısa sürede gösterirler.

3. Nöroendokrin Teori

Bu teoride yaşlanmanın sadece nöronal ve nöronlarla ilgili hormonal mekanizmalarda fonksiyonel azalmaya bağlı olarak geliştiği savunulur. Bu teorinin en önemli dayanağı hipotalamo-hipofizer aksın, büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olmasıdır. Özellikle kadınlarda üretkenlik sona erince bu aksın fonksiyonlarında da hızlı bir azalma olur.

4. İmmunolojik Teori

İmmunolojik teori iki temele dayanır:

a) Bağışıklık sisteminin fonksiyonel kapasitesi yaşla azalır. T hücrelerinde mitojenlere cevap ve enfeksiyöz hastalıklara direnç azalır.

b) Otoimmün hastalıklar ve otoimmün fenomen yaşla artar.

5. Hücrel Yaşlılık (Senescence) Teorisi

Yaşlanma sadece hücrel değil aynı zamanda organizmik bir mekanizmadır. Diğer bir deyişle olayı tek bir hücre bazında değil ama fonksiyonlarda ortalama bir azalma olarak değerlendirmek gerekir. Yaşla birlikte ge-

lişen telomer kısalma fenomeni, hücrelerin büyüme potansiyelleri (senescence) için kurulu bir saat gibidir. Telomerler kromozomların sonunda degradasyon ya da diğer kromozomlarla füzyonunu engelleyen yapılardır. Yaşla birlikte telomerlerin boyu özellikle lenfositlerde kısalırken, kök hücrelerde bir değişiklik olmamaktadır. p53 geni de hücre yaşam siklusunu, apoptozu, DNA tamerini ve transkripsiyonunu kontrol ederek hücrel yaşlanmanın devamında yer alır. Telomerez aktivitesi olmayan farelerde p53 gen ekspresyonu aşırı şekilde artmaktadır. Aksine p53 delesyonunda ise, başlangıçta telomerez aktivitesi azalmakta daha sonra büyük bir malign transformasyon oluşmaktadır.

6. Hücre Ölümü Teorisi

Bilinen iki temel hücre ölümü vardır: Nekrozis ve Apoptozis. Nekroz rastlantısal bir son olmasına karşın apoptoz genetik kontrollü bir sonudur. Apoptoz homeostazın devamı açısından gereklidir. Engellendiğinde, malign transformasyon artarken kontrolsüz olarak arttığında total fonksiyon kaybı gelişmektedir. Programlanmış hücre ölümü ile apoptoz birbirinin yerine kullanılmasına rağmen aynı şeyi ifade etmemektedir. Programlanmış hücre ölümü gelişimsel bir olayken apoptoz hücre ölüm modellerinden biridir. Apoptozda inflamatuvar olay önemli bir yer tutarken programlanmış hücre ölümünde buna gerek yoktur.

Yapılan pek çok bilimsel çalışmada, yaşlanmaya neden olan en belirgin faktörlerden birinin kronik inflamasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Kronik inflamasyonun, kalp, beyin, arter duvarı ve diğer doku yapılarına verdiği hasar; yaşlanmayla birlikte, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, romatoid artrit, psöriazis, proktatit, depresyon, ağrı,diyabet, obezite, menapoz ve demans gibi kronik inflamasyona dayandırılan hastalıkların artış nedenini açıklamaktadır.³

SERBEST RADİKALLER (ROS)

Serbest radikaller, oldukça unstabl kimyasal yapılardır ve vital hücre yapılarına infiltre olarak stabl yapıların elektronlarını paylaşarak hasar verirler. Hücre metabolizmasının yan ürünü olan reaktif oksijen türleri, potansiyel olarak tehlikeli ürünlerdir. Bu ürünler hücre büyümesi, büyüme, yaşam, yaşlanma ve kanser gelişmesi üzerine direkt etkilidirler. Bir grup serbest radikal olan ROS, bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektronlar içerirler. Elektron alıcıları, primer olarak moleküler oksijen, serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girerler ve sonuçta oksijen serbest radikalleri oluşur. Bunlara ROS adı verilir. Aerobik yaşamda, her yerde bulunan

moleküler oksijenden dolayı, mitokondrilerdeki aerobik metabolizma sonucundaki ATP enerjisi elde edilmesi sırasında ROS, hücre serbest radikal reaksiyonların primer mediatörleri olmaya başlar. Elektron transport basamakları sırasındaki ATP elde edilmesi sırasında mitokondrilerden sızan elektronlar ROS'ü meydana getirirler. Bunun en tipik örneği süperoksit anyon radikalleridir. Süperoksit radikalleri SOD tarafından hidrojen peroksite dönüştürülür. Daha ileride ise Fe⁺² veya Cu⁺² iyonlarının katalizlemesi veya bağlanması ile hidroksil radikalleri (OH) oluşturulur. Doğal olarak oluşan bu tehlikeli ve oldukça yüksek reaktif ürünleri kontrol altında tutmak için, hücreler bir seri antioksidatif koruma sistemleri geliştirirler. Bunlar arasında intrasellüler süperoksit dismutazlar (SOD), katalazlar ve H₂O₂'yi inaktive eden glutatyon peroksidler sayılabilir.^{4,5,7}

ROS, aşırı reaktivitesinden dolayı proteinleri ve DNA'yı reaktive edip onlara zarar verdiği için, potansiyel olarak zararlıdır. Fizyolojik koşullar altında, ROS ile meydana getirilen oksidasyon sonucunda oluşacak zararlı etkiler, hücre serbest radikal defans (SOD, katalazlar, HO-1, glutatyon peroksidaz) ve tamir mekanizmaları ile azaltılırlar. Bununla birlikte, akut ve kronik enflamasyon gibi patolojik koşullar altında iken, ROS'un aşırı yüklemesi ve antioksidan defansın veya tamir sistemlerinin bozulması ile oksidasyon ve hücre serbest radikal bütünlüğün hasarı ile sonuçlanacak olan öldürücü zincir reaksiyonları başlayacaktır. Böylece reversible veya irreversible doku hasarı gelişecek, bunun sonucunda da kanser gibi farklı hastalıklar oluşabilecektir.²

Geçtiğimiz son 10 yılda, ROS'un hakikaten bir endojen sınıfı karsinojen olduğu konusunda ikna edici çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca ROS, kanserin başlaması, promosyonu (teşvik edilmesi) ve ilerlemesi gibi kanser gelişimi safhalarına katılmaktadır. ROS'un fazlaca üretilmesi DNA hasarının artmasını uyarmakta, bu da daha ileride DNA modifikasyonu ve DNA sarmal değişiklikleri yoluyla mutajenezisi tetiklemektedir. Tüm bunlara ilave olarak, Epidermal growth faktör (EGF), tiroksin fosforilasyonu ve proteinkinazC (PKC) gibi redoks-responsiv sinyallerinin tetiklenmesi ve proliferasyonuna bağlı olarak oluşan değiştirici genler nedeniyle, oksidatif stres mutasyona uğramış hücre klonlarının artmasını stimüle edebilmektedir.^{4,7}

ANTIAGING VE DETOKSİFİKASYON

Kronolojik yaşam sürecinin doğal parçası olan yaşlanma sürecini geciktirmek, yavaşlatmak ve bazen de tersine çevirmek 'antiaging' tıbbıdır ve çeşitli organlardaki hü-

re fonksiyonuna zarar veren etmenlere karşı alınan önlemlerin tümünü ifade etmektedir.⁵ Antiaging bir yaşam biçimidir ve yaşlanmanın getireceği olumsuz yükleri, hastalıkları hafifletmek için alınacak tedbirler ile oranlıdır. Antiaging tedavi biçimleri, yaş ve stresle ilişkili bedensel yüklerin azaltılması ile düzeltilmesine yönelik uygulamaları kapsamaktadır ve bu amaçla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 1):⁶

- Dengeli beslenme ve özel diyetler
- Oksidatif Yöntemler
- Şelasyon tedavisi
- Detoksifikasyon kürleri
- Vitamin/ Mineral/ Antioksidan destekler
- Bitkisel destekler (Fitoterapi)
- Endokrin düzenlemeler ve destekler

Detoksifikasyon (Arınma), organizmanın kendisine zararlı toksik maddelerden kurtulması olayıdır. Detoksifikasyon, modern tıpta kullanılmayan bir terimdir ancak tamamlayıcı tıp alanında oldukça önemli bir yeri vardır. Tamamlayıcı tıpta arınma denildiği zaman metabolik değişimler sonucu ortaya çıkan artık maddelerden arınma anlaşılır. Kişiye özel olarak planlanmalı ve kişinin hangi tür detoks programına ihtiyaç duyulduğu çok iyi belirlenmelidir.⁸

TOKSİK OLAN AĞIR METALLER^{8,9}

1-KURŞUN

Trafik kirliliği, petrol, sigara, kalemler, saç boyaları, akü imalatıyla vücuda geçmekte ve sinir sistemine, kognitif fonksiyonlara ve kemik yapısına toksik etki yapmakta-

TABLO 1: Detoksifikasyon amacıyla uygulanan yöntemler

Özel diyetler
Hekim kontrolünde belli sürelerde su kullanımı (Hidroterapi)
Nöralterapi
Manyetik alan tedavisi
Ortomoleküler tıp
Sebze ve meyve suyu rejimleri
Toksinlerden arınmada etkili bazı vitamin ve minerallerin kullanımı
Biofoton tedavisi
Bitki çayları ve bitki rejimleri (Fitoterapi)
Homeopatik rejimler
Sauna/ Hamam/ Kaplıca veya Hipertermik seanslar (Terleme)
Kolon Hidroterapi
Ozon uygulamaları
Şelasyon Tedavisi

dır. Ca, Zn, alginik asit, B1, B6 ve C vitaminleri bu toksik etkileri azaltabilir.⁹

2-KADMIYUM

Konserveler, sigara dumanı, deterjanlar, yeni üretilmiş halılar ve tarımsal gübrelerde bulunmaktadır. Böbrek, sinir sistemi, kemikler ve solunum sistemine toksik etkilidir ve hipertansiyona neden olur. Toksik etkilerini azaltmak için A, C ve E vitaminleri, Ca, selenyum, alginik asidin yanı sıra bazı bitkiler de kullanılabilir.¹⁰

3-ALÜMİNYUM

Bazı diş macunları, yemek saklama kapları, antiasidler, sigara filtreleri, bazı tuzlar ve peynirler, deodorantlar ve çocukluk çağı aşılarının büyük bir kısmı koruyucu olarak alüminyum içermektedir. Maruziyet durumunda hafıza bozuklukları ve Alzheimer hastalığı bulgularında artma olur. Özellikle aşı kaynaklı alüminyumun çocuklarda otizme neden olduğunu işaret eden çalışmalar mevcuttur. Ca, Zn, Mg ve B6 vitamini bu zararları azaltabilir.¹¹

4-CİVA

Bazı boyalar, ton balığı konservesi ve diş dolgularında bulunan amalgamde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Böbrek, karaciğer ve özellikle SSS fonksiyonlarını bozan cıvanın toksik etkilerinden korunmak için C vitamini, Se, Ca, Zn etkili olmaktadır.¹¹

5-BAKIR

Bakır su borularından vücuda giren bu metal, demir ve çinko gibi vücuda yararlı elementlerin miktarını azaltır.

6-FLUORİD

Diş macunları, ağız gargaraları, teflon tavalar ve fluor miktarı yüksek sular, florid kaynağıdır. Dişlerde lekelene ve kemik zayıflığında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Flordan uzak durmak ve Ca replasmanı sağlamak gerekmektedir.³

7-ARSENİK

Bazı şarap ve biralarda, içme sularında, tuzlarda ve boyalarda bulunmaktadır. Karaciğer, böbrek ve solunum sisteminde olumsuz etkileri gösteren arsenik için antioksidan bazı vitaminler (A-C-E) selenyum ve alginik asit kullanılabilir.⁸

ŞELASYON TEDAVİSİ VE KULLANIM ALANLARI

'Şelasyon' kelimesi, Yunancadan köken alan ve 'kısa kaç anlamına gelen 'Chele' kelimesinden türemiştir. Şelasyon tedavisi, vücutta biriken toksik mineral ve metallerin atılması amacıyla yapılmaktadır ve EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid) adı verilen sentetik a.a kompleksinin, kurşun, demir, bakır, kalsiyum, magnezyum, çinko, plutonyum ve manganez gibi(+) yüklü metalleri ve diğer maddeleri kuvvetle bağlayıp stabl forma getirerek sistemden uzaklaştırması esasına dayanır.⁹

Şelatör maddeler genellikle, akut cıva intoksikasyonları ve demir (en sık talasemi vakalarındaki transfüzyon sırasında gelişen), arsenik, kurşun, kadmiyum, uranyum, plutonyum gibi diğer ağır metal intoksikasyonlarında tedavi amacıyla kullanılır. Farklı metaller için farklı affiniteye sahip şelatör maddeler vardır ve en yaygın olarak kullanılanları şunlardır:⁷

■ Alpha lipoic acid (ALA)
 ■ Aminophenoxyethane-tetraacetic acid (BAPTA)
 ■ Deferoxamine (Desferal)®
 ■ Diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA)
 ■ Dimercaprol (BAL)
 ■ Dimercapto-propane sulfonate (DMPS)
 ■ 2,3 Dimercaptosuccinic acid (DMSA) (Succimer)®
 ■ Ethylenediamine tetraacetic acid (calcium disodium versante) (CaNa₂-EDTA)
 ■ Ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA)
 ■ D-penicillamine
 ■ Dicobalt EDTA (Dikobalt Edetat) (Kelocyanor)®
 ■ Hepatoprotektanlar (Silibinin)
 ■ Narkotik antagonistler

EDTA, ilk kez 1930'larda Almanya'da sentezlenmiş, suda eriyen ve sadece suda eriyebilen di ve trivalan metalik iyonları kuvvetle bağlayıp vücuttan böbrekler yoluyla atılmalarına neden olan bir ajandır. Normal kan pH' ı olan 7.4' de giderek azalan bağlanma gücü sırasıyla Fe⁺³ (ferrik), Hg⁺², Cu⁺², Al⁺³, Ni⁺², Pb⁺², Co⁺², Zn⁺², Fe⁺² (ferrous), Cadmium⁺², Ma⁺², Mg⁺² ve Ca⁺²'yi kuvvetle bağlar. Diğer elementler vücudun normal metabolik aktiviteleri için eser miktarda gerekli olmalarına rağmen Al, Hg, Pb ve Cadmium vücut tarafından metabolize edilemez ve akümüle olduklarında fizyolojik fonksiyonlarda toksik etkilere neden olurlar.^{7,11,12}

EDTA ilk kez 1940'larda ağır metal intoksikasyonlarında kullanılmıştır. Bu endikasyonun yanı sıra, hiperkalseminin acil tedavisi ve özellikle digital intoksikasyon tedavisi, vücutta biriken toksik mineral ve metallerin atılması amacıyla yapılmaktadır ve EDTA (ethylene-diamine-tetra-acetic acid) adı verilen sentetik a.a kompleksinin, kurşun, demir, bakır, kalsiyum, magnezyum, çinko, plutonyum ve manganez gibi(+) yüklü metalleri ve diğer maddeleri kuvvetle bağlayıp stabl forma getirerek sistemden uzaklaştırması esasına dayanır.⁹

EDTA ilk kez 1940'larda ağır metal intoksikasyonlarında kullanılmıştır. Bu endikasyonun yanı sıra, hiperkalseminin acil tedavisi ve özellikle digital intoksikasyon

yonları ile beraberlik gösteren ventriküler aritmi tedavisinde de tanımlanmıştır. 1960'ların sonlarında National Academy of Sciences/National Research Council tarafından yapılan çalışmalar sonucunda EDTA'nın Okluziv Vasküler Hastalıklar, Arteriosclerosis ve dolaşım sisteminin diğer kronik dejeneratif hastalıklarının tedavisinde de etkili olduğu savunulmuştur. 1956'da Clark & Mosher tarafından yapılan araştırmalar ile damar sertliği ve atherosklerozlu hastalarda şelasyon tedavisinin uygulanması ile fayda sağlandığı kanıtlanmıştır. Yine 1960'da Meltzer ve ark., Kitchell ve ark. tarafından angina pectorisli hastalarda yapılan çalışmalarda şelasyon tedavisi uygulanmasını takiben semptomların azaldığı izlenmiştir. 1973'den itibaren EDTA şelasyon tedavisi, American College for Advancement in Medicine (ACAM) tarafından desteklenmekte ve birçok endikasyonda uygulanması önerilmektedir. 1989'da ACAM tarafından 'EDTA Şelasyon tedavisinin etkili ve güvenli uygulama protokolü yayınlanmış ve 1997'de kontrendikasyonların eklenmesiyle protokol revize edilmiştir.^{7,10,11}

ŞELASYON TEDAVİSİNİN KULLANIM ALANLARI

KALP HASTALIKLARI

Alternatif tıp, şelasyon tedavisini damar sertliğinin tedavisinde kullanmaktadır.

Ca, hasarlı damar duvarından hücre içine girer ve arter duvarında birikirse enerji üretimi, işlenmemiş matriyalin taşınması, ürün oluşturulması ve artık ürünlerin hücre dışına taşınması gibi yaşamsal olaylarda görevli enzim sistemlerini inhibe eder. Böylece enerji yoksunu olan hücre asidik hele gelir. Bu durum, prematür yaşlanma, Ca/Mg oran dengesizliği, serbest radikal aktivitesi, lokal toksisite, O₂ yetmezliği, beslenme dengesizliği gibi durumlara yol açar. Enerji yoksunluğu, hücre içine Ca çekilmesine ve bu da enerji üretiminin bloke olmasına neden olur. Bu durum, dejeneratif KVS durumların nedenidir ve arter kaslarının spazmına neden olur ki günümüzde Ca kanal blokörleri ile tedavi edilmeye çalışılmışsa da bu ilaçlar altta yatan hücre hasarını onaramamaktadır. EDTA ile extra Ca'un uzaklaştırılması, serbest radikallerin oluşumunu ve plak oluşumunu ve plakta Ca birikimini önler. Böylelikle hücre kendini tamir edebilir, hasarlı arter kasları onarılır ve hücrenin enerji üretimi artırılır.¹³

Şelasyon tedavisinin, atheroskleroz, koroner kalp hastalığı ve periferik damar hastalıklarında etkili olduğunu gösteren yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Kollateral kan akımını artırdığı, kan viskozitesini azalttığı,

hücre membranı ve hücre içi organel fonksiyonlarını iyileştirdiği, arteriyel vazospazmı ve serbest radikal oluşumu için gerekli iyonları bağladığı için serbest radikal oluşumunu azalttığı ve böylece yaşlanma sürecini inhibe ederek, atherosklerozu ve damar sertliğini iyileştirdiği belirtilmektedir. Hatta, çoğu aterosklerotik damar hastalıklarında cerrahi tedaviye alternatif ilk basamak tedavi olarak uygulanması önerilmektedir.¹⁴

EDTA ile şelasyon tedavisi, **National Center for Complementary and Alternative Medicine** tarafından koroner arter hastalığı tedavisinde çalışılmakla birlikte FDA, National Institutes of Health (NIH) ve American College of Cardiology tarafından, kanıtlanmış, kontrollü ve yayınlanmış yeterli bilimsel çalışmaların olmaması nedeniyle, halen bu endikasyonda onay almamış bir yöntemdir.

PERİFERİK OKLUZİV VASKÜLER HASTALIKLAR

EDTA'nın platelet formasyonunu azalttığı ve kanı daha akışkan hale getirdiğini destekleyen çalışmalar vardır. Böylece küçük arterlerde daralma, kan akımının yavaşlaması veya blokajı önlenmiş ve kan akımı sağlanmış olur. Kollateral kan akımını artırması da bu endikasyonda uygulanmasının bir diğer nedenidir.¹³

ANORMAL KOLESTEROL VE LİPOPROTEİN SEVİYELERİ

Pek çok bilimsel çalışma, şelasyon tedavisi ile yoğun serbest radikal proliferasyonuna neden olan metalik katalizlemenin önlenmesini desteklemektedir. Lipid, DNA, enzim sistemleri ve lipoproteinlerin oksidasyonunu azaltmakta ve Ca ve Cu anyonlarını kandan uzaklaştırarak iyileşme sürecini kötü etkileyebilecek etkilerini önlemektedir.^{1,2}

Vitamin ve mineral desteği ile yapılan EDTA infüzyonu ile HDL seviyelerinde artma ve LDL seviyelerinde azalma olduğu; yüksek HDL seviyesi mevcutsa değişiklik olmadığı ve HDL/LDL oranının düzenlendiği yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir.⁷

OTİZM

Otizm, ilk kez 1943'de Dr. Leo Kanner tarafından tanımlanmış, kompleks bir nörobiyolojik hastalıktır. Hastalığın daha hafif formu olan Asperger Sendromu da eşzamanlı olarak tanımlanıp DSM-IV'de otizm spektrum bozuklukları (ASD) başlığı altında gelişimsel bozukluklar olarak yerini almıştır. Bireyin çevresiyle sağlıklı iletişim ve ilişki kurma yeteneğini bozan, rijit rutin hareketler ve tekrarlayan obsesif davranışlarla karakterize bir hastalıktır.

Ağır metal intoksikasyonunun otizm semptomlarını başlattığı yönündeki güçlü spekülasyonlar üzerine bu endikasyonda çalışılmaya başlanan şelasyon tedavisini halen destekleyen bilimsel bir kanıt yoktur. Aşılarda bulunan, koruyucu nitelikli ve metilciva içeren thiomerosal kullanımının, normal fonksiyonların devamı için gerekli enerji üretim merkezi olan mitokondrielerde disfonksiyona neden olarak otizm semptomlarını başlattığı öne sürülmektedir. Çocukluk çağında kullanılan pek çok aşı 12.5-25 ug **thiomerosal** (%49,5 metilciva içerir) isimli bir koruyucu madde içerir. Aşılarda düzenli olarak yaptırılan bir çocuğa ilk altı ayda böylece 237.5 ug thiomerosal enjekte edilmiş olur.¹⁵

Civa intoksikasyonunun tek başına ve özellikle thiomerosal içeren aşılarda immünize edilmiş çocuklarda otizm semptomlarını başlattığı ve artırdığı öne sürülmüştür. Bu tip aşılarda immünizasyonu sağlanan otistik çocuklarda civa seviyeleri yüksek bulunmakla birlikte, civa intoksikasyonu semptomlarının otizm semptomlarına birebir benzememesi nedeniyle, yapılan çalışmalarda bu teori bilimsel kanıt bulamamıştır. Buna rağmen, otizmlilerde çocuklarda civa ve diğer ağır metallerin sistemden uzaklaştırılması için şelasyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu amaçla yaygın kullanımı olan şelatör maddeler, **EDTA** (ethylenediaminetetraacetic acid), **DMSA** (sodium 2,3 dimercaptopropane-1 sulfat), **TTFD** (thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide), ve **DMPS** (2,3 dimercaptosuccinic acid) dir. FDA, EDTA ve DMSA'yı sadece kurşun intoksikasyonunda önerirken DMPS ve TTFD onay almamıştır.^{16,17}

Otizm tedavisinde şelatör ajanların kullanılmasının belirgin riskleri mevcuttur. DMSA'nın uzun süreli kullanımları ile KC ve böbrek hasarı, Zn eksikliği, KI depresyonu, hipokalsemi, mineral eksiklikleri ve kan basıncında düşme bildirilmiştir. Yapılan kontrollü çalışmalarda, teoriyi destekleyici deneysel kanıt eksikliği ve yan etki olasılığının fazlalığı nedeniyle şelasyon tedavisi, otizm tedavisinde önerilmemektedir.¹⁸

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı bakır metabolizmasının nadir rastlanana notozomal resessif bir hastalıdır. İlk kez 1912'de Wilson tarafından asemptomatik siroza eşlikeden santral sinir sisteminin (SSS) dejeneratif hastalığı olarak tanımlanmıştır.¹ Hall'in 1921 yılında hepatik tutulumu tanımlamasıyla hepatolitikler dejenerasyon adını almıştır.² Hastalığın karaciğer, SSS, böbrekler, kornea, iskelet sistemi ve diğer organlarda yoğun bakır birikimine bağlı olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/30 000 iken taşıyıcı sıklığı 1/90'dır.³ Wilson hastalığı bir çocukluk çağı hastalığı olmakla birlikte has-

talık bulgularının ortaya çıkışı ile tanısı ileri yaşlarda (6 ve 40 yaşlar) dek gecikebilmektedir. Hastaların %40'ı karaciğere ait bulgularla başvurur. Diğer hastalarda ilk semptomlar ya nörolojik veya psikolojik ya da her ikisi ile; dalgınlık, kasılmalar, titremeler, konuşma bozuklukları, ani kişilik değişimleri, uygunsuz davranışlar ve okul performansında bozukluklar, nöroz ve psikoz ile ortaya çıkar. Beynin her iki yarısında bakır birikimi olmasına rağmen semptomatik bulgular beynin bir yarısıyla ilgili olarak ortaya çıkabilir. Bir çok hastada Keiser-Fleicher halkası adı verilen gözün kornea tabakasında bakır birikimine bağlı bir halka gelişebilir. Bakır metabolizmasındaki bu bozukluklarda ATP7B gen mutasyonu suçlanmaktadır. Bu gen otozomal resesif olarak geçmektedir. İçme sularında 0.1 ppm den fazla bakır bulunuyorsa bu su Wilson hastalarında riskli olabilir.¹⁹

Tedavi vücuttan bakırı atan ve yeniden depolanmasını engelleyen ilaçların kullanılması ve bakır içeren besinlerin yenmemesi (diyet) ile olur. Penisilamin (PCA), ilk kez 1956'da, Walshe tarafından uygulanarak etkin bir ilk basamak tedavisi olduğu gösterilmiştir. Penisillin metaboliti olan sülfür içeren bir aminoasittir ve bakırı bağlayarak idrarla atılımını sağlamaktadır. PCA kullanımının yetersiz kaldığı veya yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda tercih edilen Trientine, Çinko asetat ve Tetrathiomolybdate da serumda bakırı bağlayarak emilimini önlemektedir.²⁰

KANSER TEDAVİSİ

Serbest radikallerin kanser gelişiminde önemli bir rolü vardır. Şelasyon tedavisi ile yoğun serbest radikal proliferasyonuna neden olan metalik katalizlemenin önlenmesi ve metal anyonlarının dolaşımdan uzaklaştırılmasıyla hücrelerin sağlıklı kalmasının ve hasarlanmış hücrelerin onarılmasının sağlanması, EDTA'yı kanser tedavisinde önerilir kılmaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalarda EDTA tedavisinden sonra mekanizması bilinmemekle birlikte kanserden ölüm insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Bazı kanser formlarında EDTA kullanımını ile, tümör hücresinin etrafındaki koruyucu tabakanın yıkıldığı ve tümörün tahrip edildiği bildirilmiştir.

MENTAL SAĞLIK

Şelasyon tedavisi alan kişilerde daha az depresif duygu durum gözleendiği, bu kişilerin daha dikkatli, uyanık ve daha iyi hafıza ve konsantrasyon yeteneğine sahip oldukları ve tüm mental fonksiyonlarında iyileşme gözleendiği bildirilmiştir. Karşıt görüştekiler tarafından plasebo etkisi olarak değerlendirilen bu durumun nedeninin, şelasyon tedavisi ile sağlanan daha iyi kan sirkü-

lasyonu sonucu gelişen tüm hücrelerin daha iyi beslenmesi olduğu savunulmaktadır. Yine toksik maddelerin dolaşımından uzaklaştırılmasıyla, beyin ve SSS' nin bu toksik etkilerden korunduğu da bir başka neden olarak öne sürülmektedir.^{20,21}

DIĞER ENDİKASYONLAR

- Gangren
- DM ve diyabetik ayak
- Troid hastalıkları
- Multiple Sclerosis
- Kas distrofileri
- Psoriasis
- Artrit
- Alzheimer Hastalığı
- Parkinson Hastalığı
- Hafıza, görme, duyma ve koku almanın geliştilmesi
- Sexüel potens

TALASEMİ VE DEFEROXAMİNE

Deferoxamine, Orta Doğu, Güneydoğu Asya ve Akdeniz bölgelerinde, özellikle talasemi hastalarında, kan transfüzyonunu takiben oluşabilen ciddi demir aşırı yüklenmesi durumlarında şelatör ajan olarak kullanılmaktadır. 50-120 mg/kg/G dozda kullanımı ile kişide negatif demir dengesine ulaşılabilir. Glukuronid konjugatına dönüştürülüp idrarda demir atılımının artmasıyla birlikte, serum ferritin seviyesi ve kalp, karaciğer gibi dokularda birikmiş demir seviyesi de azalmaktadır.²²

Deferoxamine bağlı adverse etkiler, agranülositoz, nötropeni, kas-iskelet ve eklem ağrıları, gastrointestinal şikayetler ve Zn eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Subkutanöz olarak kullanımı, ile primer hedef organ olan kalpten demiri uzaklaştırmada ve demir yüklenmesine bağlı gelişebilecek mortaliteyi azaltmada, oral kullanıma göre daha etkilidir.^{23,24}

EDTA ŞELASYON TEDAVİSİ UYGULANIŞI⁸

EDTA (etilen diamin tetra asetik asit), IV verilir. EDTA idrar yoluyla atılan ağır metallere (demir, kurşun, civa, kadmiyum vb) ve kalsiyuma bağlanır ve atılmalarını sağlar. Çok kez vitamin B, C, magnezyum ve çinko birlikte verilir. Uygulama haftada en az 1 veya 2 defa ve her seferinde 3 saat süreyle yapılır. Şelasyon, oral veya suppozituar yoluyla da yapılabilir.^{7,12}

Çocuklarda disodium edetate, tetani ve olası fatal hipokalsemiye neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Tercih, calcium disodium EDTA olmalıdır.

Gebelik ve laktasyonda uygulanmamalıdır.

Şelasyon tedavisi sırasında veya sonrasında mutlaka B vitamin kompleksi (özellikle B6), vitamin C, magnezyum (özellikle KVS için) ve bazen de heparin takviyesi yapılmalıdır.

EDTA TEDAVİSİ YAN ETKİLERİ⁸

- Bulantı/Kusma/ Dispepsi/Diare
- Baş ağrısı/ Aşırı yorgunluk hissi
- Lokal cilt irritasyonu/ Venlerde inflamasyon
- **Vitamin B, Vitamin C, Çinko eksikliği**
- Hipotansiyon
- Hipertermi
- **Hipomagnesemi** (Kramp)
- Grip benzeri semptomlar (Eklem ağrısı/ Myalji)
- Böbrek ve KC toksisitesi
- **Hipokalsemi** (Kramp/ Konvulzyon)
- **Aşırı ve/veya hızlı insülin salınımı ve hipoglisemi**
- Konjestif Kalp Yetmezliği
- KI hasarı
- İmmün Sistem hasarı
- Kanama bozuklukları

KAYNAKLAR

1. Kyriazis M. Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology* 2003;4:75-90.
2. Calabrese V, Maines MD. Antiaging medicine: antioxidants and aging. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:362-4.
3. Aydın ZD. Toplum ve birey için sağlıklı yaşlanma: Yaşam biçiminin rolü. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg 2006;13:43-48
4. Calabrese V, Scapagnini G, Randazzo SD, Randazzo G, Catalano C, Geraci G, et al. Oxidative stress and antioxidants at skin biosurface: a novel antioxidant from lemon oil capable of inhibiting oxidative damage to the skin. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:281-7.
5. Hünkar T, Aktan F, Ceylan A, Karasu C; Antioxidants in Diabetes-Induced Complications (ADIC) Study Group. Effects of cod liver oil on tissue antioxidant pathways in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2002;20:297-302.
6. Nazlıkul H. Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon. *Barnat Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöralterapi Kongre Kitabı*. 2006. p.6-9.
7. Cranton EM, Frackelton JP. Free radical pathology in age-associated diseases: Treatment with EDTA chelation, nutrition and antioxidants. *Journal of Holistic Medicine* 1984;6:6-37.
8. Aytuğ GA. Detoksifikasyon-arınma. Nazlıkul H, editör. *Detoksifikasyon*. 1. Baskı. İstanbul: Ekil Matbaacılık; 2007. p.12-37.
9. Brodtkin E, Copes R, Mattman A, Kennedy J, Kling R, Yassi A. Lead and mercury exposures: interpretation and action. *CMAJ* 2007; 176:59-63.
10. Pallàs M, Verdaguer E, Tajes M, Gutierrez-Cuesta J, Camins A. Modulation of sirtuins: new targets for antiageing. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2008;3:61-9.
11. Krantz A, Dorevitch S. Metal exposure and common chronic diseases: a guide for the clinician. *Dis Mon* 2004;50:220-62.
12. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183-99.
13. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Interv Aging* 2007;2:645-54.
14. Bergamini E. Targets for antiageing drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:77-82.
15. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1611-7.
16. Costa LG, Aschner M, Vitalone A, Syversen T, Soldin OP. Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:87-110.
17. Sanfeliu C, Sebastià J, Ki SU. Methylmercury neurotoxicity in cultures of human neurons, astrocytes, neuroblastoma cells. *Neurotoxicology* 2001;22:317-27.
18. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001;56:462-71.
19. Özkan Başarı T. Çocuklarda Wilson Hastalığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;31:163-170.
20. Wisniewski T, Sigurdsson EM. Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's diseases. *FEBS J* 2007;274:3784-98.
21. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003;2:539-47.
22. Venti A, Giordano T, Eder P, Bush AI, Lahiri DK, Greig NH, et al. The integrated role of desferrioxamine and phenserine targeted to an iron-responsive element in the APP-mRNA 5'-untranslated region. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1035:34-48.
23. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007;47:1919-29.
24. Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf* 2003;26:553-84.