

AZI KARAR ÇOĞU ZARAR



VÜCUDUMUZDAKİ METALLER

Metaller, özellikle içme sularında bulunan miktarlarıyla sık sık gündeme geliyorlar. Bunların pek çoğu vücudumuza olan zararlı etkileriyle biliniyorlar. Özellikle talyum, kurşun, selenyum, arsenik gibi metaller, akıllarda "zehir" kavramını oluşturan metallere. Ancak, zararlarının yanında, metaller yaşamın temel işleyişi için önemliler. Hep sakınmamız gerektiğini düşündüğümüz bu metaller, aslında vücudumuz için gerekli ve zaman zaman "kurtarıcımız". Hatta, bazı mikroorganizmalar için "yaşam" kaynağı. Bilimadamları, yaşayan organizmalarda metallerin "iki yüzlü" tabiatlarını inceliyorlar...

Aldığımız herhangi bir gıda ürününün ambalajına baktığımızda, "besin öğeleri" kısmında, içinde bulunan besinlerin listesini görürüz. Sıklıkla sodyum, demir, kalsiyum gibi metaller de bu listede yerlerini alır. Yani, metaller (en azından bir kısmı) sağlıklı beslenmek için gerekli.

Vücudumuz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi bazı metallere daha çok, bazılarınıysa çok az miktarlarda gereksinim duyar. İçlerinde metal olmayanlarla birlikte, vücudumuz için gerekli olan bu elementlere mineral denir. Bu minerallerin bir kısmı, normal şartların devamlılığı için vücudumuzdaki tüm hücrelerde bulunuyor. Bunlara makro mineraller deniyor. Makro minerallerin, vücuttaki (ani) dengesizliği ölümcül rahatsızlıklara neden olabiliyor. Ancak, bu dengesizlik çoğunlukla tüketilen gıdalardan kaynaklanmıyor. Gıda tüketimindeki dengesizlik, daha çok kronik rahatsızlıklara yol açıyor. Örneğin, aşırı sodyum alımı, yüksek tansiyona neden olabiliyor.



Vücudumuzda daha az miktarlarda gereksinim duyduğumuz öteki minerallerse, mikro mineraller. Mikro mineraller, eğer organik kaynaklardan geliyorsa sağlıklı olabiliyor; çünkü organik kaynaklardan gelen mineraller genellikle işlenmiş olarak bize ulaşıyorlar. Örneğin bitkiler, topraktan mineralleri alır, sindirir, iyonik hale getirirler. Böylece, insanlarca hazmedilmesi daha kolay olur ve birikmeden kaynaklanan zehirlenme tehlikesi de ortadan kalkar. Ancak, ağır metaller gibi inorganik kaynaklar-

dan gelen mineraller vücutta kullanılmıyor; çünkü bunlar, dokularda birikme eğiliminde oluyolar.

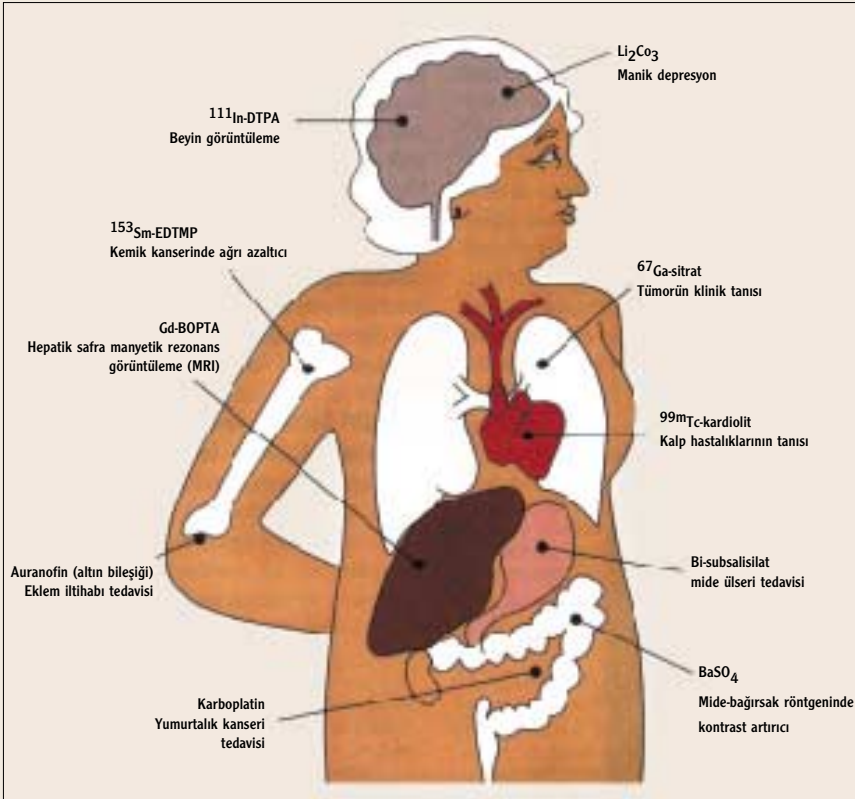
Metallerin vücudumuzdaki eksikliği kalp hastalığı, şeker hastalığı ve sara gibi çeşitli kronik hastalıklara neden oluyor. Fazla miktarda alındığında, yine bu bize sağlık sorunu olarak geri dönebiliyor. Yani, bu minerallerin pek çoğu sağlıklı bir beden için "olmazsa olmaz" sanılsa da, fazlası "göz çıkarıyor".

Tıpta Metaller

Çoğu metal iyonu yalnızca vücudumuz için gerekli besinlerin değil, aynı zamanda tıbbi tedavilerin

de önemli bir parçası. Üstelik bu metaller, yalnızca çinko, bakır ve manganez gibi beklendik metaller değil. Liste oldukça uzun ve şaşırtıcı. "Zehirli" damgasını yiyen selenyum ve molibden gibi metaller de listede yerini almış. Liste, arsenik, nikel, silikon ve vanadyum diye sürüyor. Bunlar, tıbbi tedavilerde kullanılan "önemli" elementler olmaya aday metaller. Örneğin, bir zamanlar bir numaralı zehirli element olarak tespit edilen selenyum, şimdi çoğu multivitamin formüllerinde kullanılıyor. Selenyumun, insanlarda selenoprotein ve selenoenzimlerde önemli biyokimyasal görevleri olduğu biliniyor. Benzer şekilde, platin de kanser tedavilerinde kritik bir öneme sahip. Tümüyle inorganik bir bileşik olan 'cis-platin'in devreye girmesiyle, 25 yılda genç erkeklerde testis kanseri yüzünden ölüm oranı %100'den %10'a düşmüş.

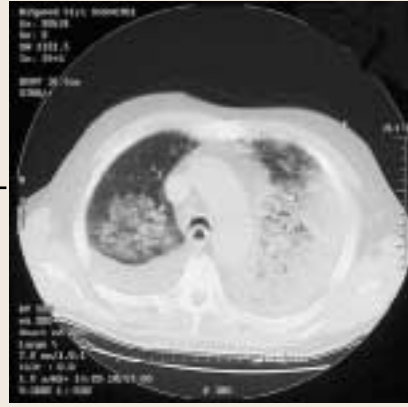
Metallerin vücudumuza olan bu iki "zıt" etkisinden dolayı, metal bazlı ilaçlar ve tanı yöntemlerindeki kullanımları oldukça tartışmalı. Ancak, doğru miktarlar ayarlanabildiğinde bunların kullanımı, tıpta ve ilaç tedavilerinde oldukça önemli bir yere sahip. Metaller, insan sağlığına hem yararlı hem de zararlı olabiliyorlar. Yarar ve zarar arasında duran tek çizgiyse, kullanılan miktar. İşveçli hekim Paracelsus'un 16. yy'da belirttiği gibi: "Tüm maddeler zehirdir. Doğru miktar, zehir ve ilacı birbirinden ayırır."



Metal iyonları, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde oldukça önemli bir yere sahip. Gadolinyum, indiyum, teknesyum gibi elementler tıbbi görüntüleme; samaryum ve altın, kemik kanserinde ve eklem iltihabında ağrı azaltıcı; bizmut, ülser tedavisinde; lityum manik depresyonda sakinleştirici olarak kullanılıyor. Galyum, tümörün klinik tedavilerinde ve platin de, kanser tedavisinde kullanılıyor.



İndiyum, In-DTPA olarak; teknesyum, ^{99m}Tc -kordiolit olarak ve galyum da ^{67}Ga -sitrat olarak tek foton yayımlı bilgisayarlı tomografide (SPECT) kullanılıyor. Yandaki görüntü, iki taraflı akciğer birleşmesini ve akciğer zarından kanın başka dokulara akışını gösteriyor.



Günümüzde, metal iyonlarının uygun alım miktarını ana hatlarıyla belirten çizelgeler, normal ve sağlıklı insanlara göre hazırlanmış. Ancak, bunlar belki de halkın büyük bir kısmı için uygun değil. Örneğin, önemli minerallerin aşırı eksiklikleri, koroner kalp hastalığı, şeker hastalığı, böbrek hastalığı (nefropati) ve sara gibi çeşitli kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunuyor. Tersine, genetik bozukluk, hastalık durumu, çevre kirliliği gibi nedenlere bağlı olarak fazla metal iyonu yüklemesi de ciddi rahatsızlıkları önünü açabiliyor.

Yalnızca doğru miktar değil, aynı zamanda doğru metal-ligant bileşimi de önemli. Ligant, bir metal iyonuna ya da bir makromoleküle bağlanan bir atom ya da moleküle deniyor. Özellikle, almaç (reseptör) proteinlere bağlanan haberci moleküller ve enzimlere bağlanan düzenleyici moleküller için kullanılıyor. Metal içerikli bileşiklerde ligant, genellikle metal iyonuna bağlanan ve onun fiziksel, kimyasal özelliklerini düzenleyen bir organik bileşik oluyor. İnorganik ilaç tasarımının önemli bir özelliği, kullanılan ligantın organizma için gerekli metal alımını, yani organizma tarafından işe yarar şekilde kullanılan miktarı nasıl etkilediği.

Gerek genetik bozukluk gerekse ileri yara olsun, metal iyonu fazlası ve metal iyonu eksikliğinin tedavileri

benzer stratejilere dayanıyor. Örneğin, Wilson hastalığında, tüm vücut dokularında zehirli miktarda bakır birikmesi olur. Tedavi, biriken bakırın vücuttan uzaklaştırılması için metal iyonlarının çelasyonunu, yani organik iyonlarla metal iyonların yapısal birliğini içerir. Bunun içinse, çelat maddesi (agent) olarak penicillamine ya da trientin kullanılıyor.

Demir eksikliği hastalığı (anemi) yarım milyardan fazla insanı etkileyen yaygın bir hastalık. Bu hastalığın tedavisi de, çelat olarak demir eklemeyi gerektiriyor (örneğin, ferrochel). Çelasyon, doku alımı ve dağılımını kolaylaştırıyor ve kemik iliğinde kan sentezi yapılan bölgeye iletimi sağlıyor. Tersine, demir yüklemesi de oldukça yaygın ve ölümcül olabilen bir hastalık. Yani, hemoglobin üretmek için demire duyulan gereksinimin yanı sıra, aşırı demir yüklemesi de oldukça zehirli olabiliyor. Bu durumda da, yine tedavide çelasyon yöntemi kullanılıyor. Hemokromatosisde (demir yüklemesinden kaynaklı metabolik bozukluk), Desferal (demir iyonlarını kendi molekül yapısına katabilme özelliği gösteren, çözünürlüğü yüksek organik bir madde), demirin biriktiği organlardan uzaklaştırılmasını kolaylaştırıyor. Demir eksikliği ve aşırı demir yüklemesi "paranın iki yüzü" gibi. Önemli olan, miktar, kullanılabilirliği (bioavailability) ve doku alımının doğru ayarlanması ve dengelerin sağlanabilmesi. Her ne kadar henüz gerekli oranlar için yeterli hassaslıkta ölçümler elde edilemese de, yeni gelişmeler her geçen gün hız kazanıyor. Örneğin çinko, bundan 50 yıl öncesine göre milyar kat daha duyarlı ölçülebiliyor.

Tıpta metal iyonu kullanımındaki gelişmeler aslında oldukça hızlı. Hücre bölünmesini baskılayan cisplatin, 1960'larda Barnett Rosenberg ve ekibince rastlantı sonucu bulunmuştu. Şimdiye yaygın olarak tümör tedavisinde kullanılıyor. Bizmut bileşikleri yüzyıllardır ülser tedavisinde kullanılıyor. Manik depresyonun ilaç tedavisinde kullanılan lityum karbonatın bulunuşu da oldukça maceralı. 10 yıl önce bile, ilaç kimyasında metallerle ilgili gelişmeler bilimadamlarını hayrete düşürüyordu. Bugünse, "en" zehirli metaller, yaygın olarak pek çok hastalığın tanı yönteminde kullanılıyor. Örneğin, Baryum, mide-bağırsak röntgeninde kontrast artırıcı olarak; gadolinyum bileşikleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kontrast maddesi olarak kullanılıyor. İndiyum, teknesyum ve galyum bileşikleriyse, tek foton yayımlı bilgisayarlı tomografi (SPECT)'de kullanılıyor.

Tedavi amaçlı kullanılacak olan metallere karar verilirken dikkat edilen tek nokta, hangisinden ne kadar kullanılması gerektiği değil. Metallerin oksitlenme durumları da, bu kararda oldukça etkili. Bu, özellikle kemoterapi uygulamalarında kritik bir öneme sahip. Bir bileşikdeki metalin oksitlenme durumu, bu metalin en uygun miktarının ve doku tarafından kullanılabilirliğinin göstergesi. Örneğin, Cr(VI) bileşikleriyse oldukça zehirli olmasına karşın, Cr(III) bileşiklerinin zehir etkisi çok daha düşük oluyor.

Oksitlenme, hücresel metabolizmanın kaçınılmaz bir yan etkisi. Bunda en büyük etkense hücresel metabolizma sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species - ROS). Manganez süper oksit dismutaz (MnSOD) ve katalaz enzimleri, hücre

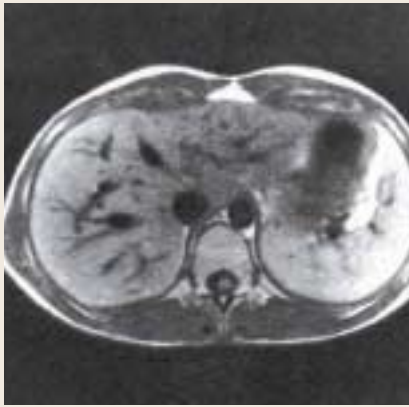
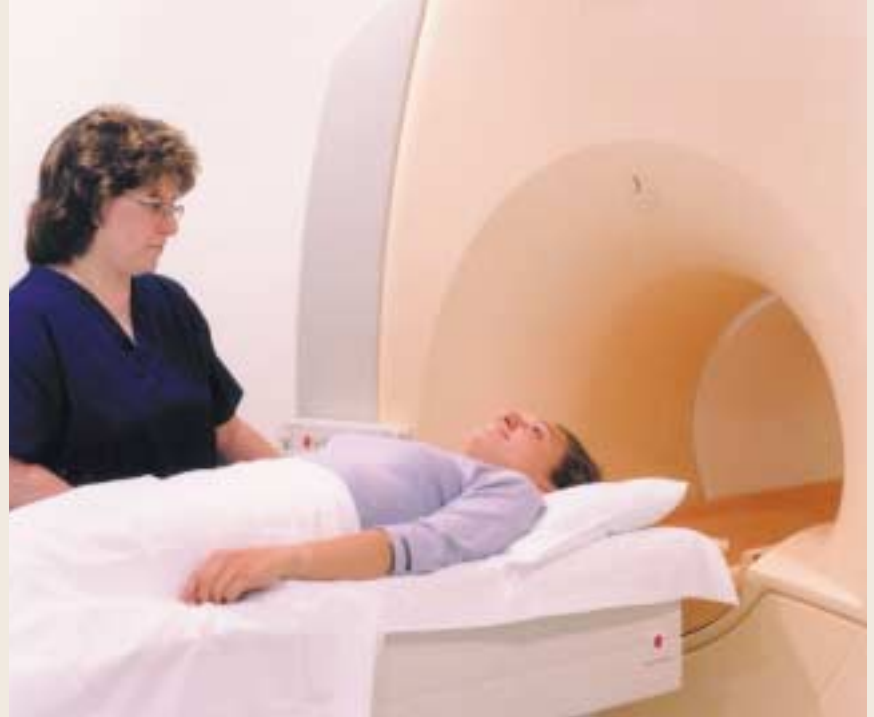
içinde oksitlenmeyi engellemede görevli enzimler; yani antioksidant savunma sisteminin parçaları. Bunlar, hücredeki ROS'ları parçalayarak kullanılabilir hale getiriyorlar. Bu enzimlerin eksikliği, hücrelerde oksitlenmeye ve bu da genlerde bozulmalara yol açmanın yanı sıra sistemde yaşlanmaya neden olabiliyor. Metal bazlı ilaç kimyasında kökten bir yenilenmeye yol açacak olan yeni bir çalışma da, bu enzimlerin taklitlerinin yapılmasını amaçlıyor. Görünen o ki, çalışmalar meyvelerini vermeye başlamış bile.

MnSOD enzimlerinin taklitleri, bilgisayar destekli modelleme yardımıyla laboratuvar sentezleri için tasarlanmaya başlamış. Yapılan çalışmalar, bir tepkimenin hızlandırılması sırasında hücre içi elektron transferinin, aktif bölgede (bir protein molekülünde liganın bağlandığı yer) Mn(II)'ye gereksinim duyduğunu gösteriyor. Bunun üzerine, bir dizi aktif Mn(II) bileşikleri hazırlanmış. Şu anda iki tanesinin klinik deneylerde kullanımına başlanmış bile. Tersine, katalaz enziminin taklitleri ise, aktif bölgede Mn(III) gerektiriyor. Her iki enzimin de taklitleri olan bir dizi salenmanganez kompleksinin, sıçan modelinde ROS'un yapay katalitik yiyicileri olarak aktif oldukları ispatlanmış.

İnsanlar İçin "Zehir", Bakteriler İçin "Yaşam"

Her ne kadar metallerin vücuttaki yararlarından söz edilse de, bazılarının yararlılığı konusunda elbette kuşku sürüyor. Özellikle de, arsenik gibi akıllara ilk olarak "zehir" kelimesini getiren metaller. Bu nedenle, bazı organizmaların yaşamlarını sürdürmek için arseniğe bağımlı olduklarını düşünmek inanılmaz geliyor. Ancak, insanlar için arsenik ne kadar "zehir"se, bazı bakteriler için de o kadar "yaşam" demek. Gerçekten de, yaşamlarını arseniğe borçlu olan bir grup bakteri, besinlerini parçalamak ve enerji sağlamak için oksijen yerine arsenik soluyor.

Arsenik soluyan ilk mikroplar Massachusetts suyatağının kirli bataklığında bulunmuştu. Diğerleri ise, soda gölü ya da kaplıcalarda bulundu. Zaten, arsenik soluyan bakterileri bulmak



Gadolinium, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) maddesine katılıyor. Gadolinium metal iyonunun özelliği, MRI görüntüsünün daha net olmasını sağlıyor. Bunun yanında, manganez ve demir de MRI kontrast artırıcı olarak kullanılıyor. Yandaki görüntü karaciğer MR görüntüsü.

için bakılan ilk yer, bu "olağandışı" yaşam alanları olmuştu. Fakat, bu bakterilerin yalnızca "olağandışı" bölgelerde yaşayabileceği düşüncesinin yanığı olduğu ortaya çıktı. Arsenik soluyan bakterilere, nehirler ve yer altı suları da dahil olmak üzere harita üzerinde gösterilen hemen hemen her alanda rastlamak mümkün. Peki bu, nehirlerde ya da öteki sulakalanlarda bolca arsenik bulunduğu anlamına mı geliyor?

Arsenik, bol miktarda bulunan bir element değil, yerkabuğunun yalnızca onbinde birlik (0,0001) bir kısmını kapsıyor. Ancak oldukça yaygın bir element. Bazı metal özelliklerine sahip olan bu gümüş-beyaz element, çok ender olarak saf halde bulunuyor. Zehirlilik özelliği çok eski çağlardan beri bilinen arsenik, genellikle daha büyük bir molekülün parçası, örneğin, "insan öldürücü" olarak bilinen arsenik trioksit (As₂O₃) formunda bulunuyor. Bilinen özelliklerine karşın, arseniğin tıp ve zehirbilim alanlarında kullanımına başlandı. Şu anda, arsenik trioksit, lösemi hastalığının bazı türlerinin tedavisinde kullanılıyor.

Zehirlilik durumu, arseniğin kimya-

sal formuna bağlı. Arsenat, fosfatın analog molekülü ve enerji üretimini sağlayan oksidatif fosforilasyonu engelliyor. Arsenit ise, arseniğin daha zararlı bir formu; çünkü, sülfidril gruplarına bağlanarak pek çok proteinin işlevini yitirmesine neden oluyor. Arsenit bunun yanında, solunumu da etkiliyor.

Arsenik soluyan bakteriler elementi arsenat biçimiyle soluyup arsenit salgılıyorlar.

İşte bu işlem, arsenik soluyan bakterilerin farkedilmeleri için yeterli bir ipucu. Arseniğin bu iki formu arasındaki farklılık, arsenik soluyan bakterilerin bulunmasını sağladı.

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT)'nden araştırmacılar, uzun yıllar kimyasal fabrikaların atıklarını bıraktıkları su yataklarını incelerken, beklemedikleri gibi çok miktarda arseniğe rastlamışlar. Beklemedikleri ise, karşılaştıkları arseniğin arsenit formunda olması. Bunun üzerine, arsenat formunda olması gereken bu elementi arsenit formuna dönüştüren nedeni araştırmaya başlamışlar. Alandan topladıkları tortu örneklerini MIT'nin laboratuvarlarında, içine gerekli besinleri ve arsenat da ekleyerek incelemeye başlamışlar. Birkaç gün sonra tekrar örneğe baktıklarında ortamda arsenit miktarının hayli yükseldiğini görmüşler. *Sulfurospirillum arsenophilum* ve *Sulfurospirillum barnesii*, farkedilen ilk arsenik soluyan bakteriler.



Bangladeş'te, su kirlenmesini önlemek amacıyla 20-30 yıl önce su kuyuları açılmıştı. Ancak, sular aniden arsenikle kirlendi ve bu, 10.000'den fazla insanın hastalanmasına neden oldu. Araştırmacılar, bu olayda, arsenik soluyan bakterilere "şüpheli" gözüyle bakıyorlar. Fakat, yapılan araştırmaların bunun doğruluğunu kesinleştirmek için henüz yeterli olmadığı söyleniyor.

Başka bir araştırma da, fazlaca alkali ve tuzlu olan Mono Gölü'nden alınan selenyum soluyan bakteriler üzerinde yapılmış. Bu bakterilerin aynı zamanda arsenik de soludukları görülmüş. Şu anda bu şekilde enerji sağlayan en az 16 farklı bakterinin olduğu tespit edilmiş. Mono Gölü ve Aberjona Suyatağı gibi arsenik yüklü bölgelerde arsenik soluyan bakterileri bulmak oldukça kolay. Ancak, örneğin *S. barnesii* arsenik yerine nitrat, sülfat ya da selenyum gibi öteki molekülleri de kullanabildiği için, arsenik açısından fakir alanlarda da bulunabiliyor. Bu metallerin ortak özelliği, doğada arsenikle birbirlerini etkileyebilmeleri.

Arsenik soluyan organizmaları tanımlamak için laboratuvar çalışmaları sürüyor. Bu çalışmaların hedeflerinden biri, buldukları ortamda kolayca tanınabilmelerini sağlayan bir tahlil oluşturmak. Bunun yanında, enzimlerin arseniği kullanarak besinlerden enerji açığa çıkarma mekanizmalarını tümüyle anlamak da hedeflerden biri.

Doğada, arseniğin indirgenmesi işleminin yanında, oksitleme işlemleri de gerçekleşiyor. Bazı bakteriler de suda çözülebilen bu arseniti daha güvenli ve suda çözülemeyen bir formu olan arsenata çevirebiliyorlar. Acaba bu bakteriler, içme sularındaki arsenikten kurtulabilmek için bir çare olabilir mi?

Aslında, bu bakterilerin arsenik üzerindeki etkileri tümüyle anlaşılmış

değil. Ancak, bilimadamları yine de bu mikropların "sülfür-seven" bakteriler oldukları için Yerkürenin iç kısmında daha bol bulunmaları gerektiğini düşünüyorlar. Hatta bununla da kalmayıp, Mars ve Europa gibi, çok farklı olmayan ve aktif volkanik hareketlere sahip olan gezegenlerde bu bakterilerin daha fazla olma ihtimallerini düşünüyorlar. Çalışmalar sürdükçe, yeni sorular ve yeni çözüm önerileri de peşi sıra ortaya çıkmayı sürdürüyor.

Okyanuslar, Metal Çölü

İnsanların, vücutlarında gereksinim duydukları metalleri karşılamak için pek çok kaynağı var. Örneğin, pek çok gıda maddesi, "normal" sağlıklı bir insanın bu gereksinimini karşılamaya yetecek miktarda metal içeriyor. Hatta, karada yaşayan hemen hemen tüm organizmalar için, bu gereksinimi karşılamak oldukça kolay. Ancak, okyanuslarda yaşayan canlılar için metal alımı epeyce farklı. Özellikle mikroorganizmaların, okyanuslarda eser miktarda bulunan metalleri elde etme ve kullanma yöntemleri araştırmacıları şaşırtıyor. Princeton Üniversitesinden Francois Morel ve McGill Üniversitesinden Neil Price'a göre okyanus yüzeyinde asılı yaşayan mikroskobik bitkiler, sudan gelen her metal zerresini iyi değerlendirmek zorundalar.

Okyanuslarda yaşayan bitkisel planktonlar, dünya üzerindeki fotosentezin yarısından sorumlular. Bu nedenle, okyanuslar atmosferdeki karbonun çekilmesinde anahtar rol oynuyorlar. Pek çok kara bitkisinin tersine, denizlerde yaşayan bitkisel planktonlar hayvansal planktonlarla başa çıkabilmek için hergün çoğalıyorlar. Bunu yapabilmek için, karbon, nitrojen, fosfor ve silikon (diatomlar için gerekli) gibi elementler yanında, manganez, demir, kobalt, nikel, bakır, çinko ve kadmiyum gibi eser miktarda bulunan önemli metallere de gereksinim duyuyorlar. Üstelik bu metallerin büyük bir kısmı, suda aktif formlarında bulunmuyorlar. Bitkisel planktonlar da, zaten okyanuslarda çok az miktarda bulunan bu metalleri kullanabilmek için, çeşitli yöntemler geliştirmişler. Bazı organizmalar, metal iyonlarına daha hızlı bağlanabilen büyük moleküller kullanıyorlar, bazıları metalleri yalnızca kendilerinin kullanabileceği çözeltilerde sıkıştırıyorlar, bazıları da bu elementleri zehirsiz formlarına dönüştürerek kullanıyorlar. Kimileri metalleri, çelat maddeleri kullanarak deniz yüzeyinden yakalıyor, kimileriye bağlı oldukları çelat maddelerinden ayırarak yakalıyorlar. Görünen o ki, deniz yüzeylerinde oldukça yoğun bir metal trafiği var.

Son yıllarda metaller, 30 yıl öncesinde hayal bile edilemeyecek kadar, gündelik yaşamımıza girmeye başladı. Araştırmalar, sözünü ettiğimiz alanlarda tüm hızıyla sürüyor. Yapılan çalışmaların henüz çok küçük bir bölümü sonuçlanmış. Ancak, şimdiye kadar elde edilen sonuçlar bilimadamlarını bir hayli heyecanlandırıyor. Elbette bunların yanında belirsizlikler ve soru işaretleri de sürüyor. Belli ki önümüzdeki 10 yıl tıbbi inorganik kimya sektörü için olduğu kadar metal ekolojisi için de oldukça heyecanlı geçecek!

Banu Binbaşaran Tüysüzöğlü

Kaynaklar

- Thompson, K., H., Orvig, C., Boon and Bane of Metal Ions in Medicine, Science, Vol 300
Oremland, R., S., Stolz, J., F., The Ecology of Arsenic, Science, Vol 300
Morel, F., M., M., Price, N., M., The Biogeochemical Cycles of Trace Metals in the Oceans, Science, Vol 300

Düzeltilme: Haziran sayındaki "Erkek Öldüren Bakteriler" yazısında "protozoa" için yanlışlıkla bakteri denilmiştir, doğrusu mikroorganizma olacaktır. Düzeltilir, özür dileriz.