

## **Arsenik Maruziyetinde Risk Değerlendirmesi**

### ***Risk Assessment in Arsenic Exposure***

**Semra ŞARDAŞ**

*Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fak, Toksikoloji Anabilim Dalı  
e-mail: semrasardas@gmail.com*

**ÖZ:** Dünyanın pek çok bölgesinde yeraltı sularının yüksek konsantrasyonda arsenik ile kontaminasyonu çevre ve halk sağlığı açısından toksisite riski oluşturmaktadır. Uluslararası kanser araştırma ajansı (IARC) arseniği kanser oluşturma özelliği ispatlanmış kimyasallar sınıfında (Grup 1) göstermektedir ve arsenik maruziyetinin böbrek, mesane, karaciğer ve akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rolü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, raporlanan epidemiyolojik genotoksisite araştırmaları ile maruz kalan toplumlarda (mikronükleus, comet tekniği, kardeş kromatid değişimi gibi DNA hasarını tesbit eden teknikler) arseniğin genotoksik potansiyeli gösterilmiştir.

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde de yeraltı sularında arsenik mevcuttur. Çalışmamızda bu bölgelerden biri olan Kütahya ili Emet ilçesi İğde Köyü seçilmiştir. Uzun süredir kuyu suyunu içme suyu olarak tükettiği bilinen otuz bireyin ve bu bireylere yaş ve sosyoekonomik durumu eşdeğer olan ve arsenik maruziyeti olmayan 20 kontrolün kan ve saç örnekleri alınarak genotoksik hasarının biyogöstergesi olan comet assay ve kardeş kromatid değişimi ile incelenmiştir. Comet skorları kontrol grubuna (26.60±9.50) göre arseniğe maruz kalan kişilerde (43.60±19.30) anlamlı derecede yüksek (p<0.001) bulunmuştur. DNA hasar oranı özellikle sigara içen maruz bireylerde (57.06±14.07) daha da artış göstermiştir. Ancak maruz kalan bireylerin kardeş kromatid değişimi(SCE) sonuçları ile kontrol grubu kıyaslandığında bir anlamlılık gösterilememiştir. Dünya sağlık örgütü tarafından belirlenen maksimum Arsenik değeri içme suyunda 0.01 mg/l, saçta 0.01–1 mg/kg ve kanda 2–23µg/l iken; alınan örneklerden saptanan değerler sırasıyla 1.70mg/l, 89 (39–169)mg/kg, 115 (114–264)ug/l şeklindedir.

Sonuç olarak arsenik maruziyetinin ciddi DNA hasarına sebep olduğu ve mutajenik etkinin kansere zemin hazırladığı göz önüne alındığında halk ve çevre sağlığının korunması amacıyla bilimsel çevreler ile bölgesel otoritelerin işbirliği gerekmektedir.

**ABSTRACT:** *Underground water in many regions of the world is contaminated with high concentrations of arsenic and the resulting toxicity creates a major environmental and public health problem. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified arsenic within the chemicals listed as an established cause of cancer (Group I) with the risk of kidney, liver, urinary bladder and lung cancer development. Epidemiological studies demonstrated the potential DNA damaging effect of arsenic by using genotoxicity tests (such as micronuclei, sister chromatid exchanges (SCEs) and comet assay) in exposed populations.*

*Arsenic exists in underground water of certain regions of Turkey. In our study; the habitants of Igde village in the Emet district of Kutahya, which is one of these regions has been chosen. Blood and hair samples were obtained from 30 village inhabitant who were exposed to arsenic by drinking the well water for a long time and 20 subjects residing in unaffected area of Turkey with similar socio-economic and smoking status as age matched controls and analyzed by comet assay and SCE which are used as the biomarker of genotoxic damage.*

*Elevated comet scores in exposed group ( $43.60 \pm 19.30$ ) were observed compared with controls ( $26.60 \pm 9.50$ ) with significant  $p$  value ( $p < 0.001$ ). DNA damaging values in exposed smoker individuals ( $57.06 \pm 14.07$ ) were highly elevated in comparison to controls. Whereas insignificant mean SCE values were observed between exposed and controls Although, the recommended the levels of arsenic by the World Health Organization is 0.01 mg/l in drinking water, 0.01-1 mg/kg in hair and 2-23  $\mu\text{g}/\text{lt}$  in blood the assessed values in this study were 1.70 mg/l in the drinking well water,  $89.01 \pm 0.64 \text{mg}/\text{kg}$  in hair and  $155.42 \pm 3.59 \text{ug}/\text{l}$  in blood.*

*In conclusion, exposure to arsenic in drinking water causes serious DNA damage and since the mutagenic activity leads to carcinogenesis it is needed that the scientists and local authorities should work together to protect the public and environmental health.*

## **Giriş**

Dünyanın pek çok bölgesinde yeraltı sularının yüksek konsantrasyonda arsenik ile kontaminasyonu çevre ve halk sağlığı açısından toksisite riski oluşturmaktadır. Arsenik, toprakta suda ve yiyeceklerde çok çeşitli kimyasal formlarda yaygın bulunan bir

metaloiddir. Toprakta ve taşlarda 245 mineralin formunda bulunan arsenik; başlıca bakır, kurşun, gümüş ve altın arsenitleri ve sülfid şeklindedir. Bileşikleri genellikle beyaz veya renksiz, toz halindedir ve kendilerine özgü koku ya da tadı yoktur. Arsenik; arsenat (AsV), arsenit (As III), Arsenik (0) ve arsin (-III) olarak 4 oksidasyon halinde bulunur. Hem inorganik hem organik formları suda tespit edilmiştir. Genel olarak inorganik formları organik formlarına göre daha toksiktir.

Arsenik yüzyıllardan beri tıp, elektronik tarım ve metalurji gibi alanlarda çok çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Örneğin; kozmetiklerin bileşiminde ve geniş ölçüde tarımda pestisit olarak, bakır asetonarsenit formunda “Paris yeşili” olarak bilinen boyanın içinde boya maddesi olarak kullanılmıştır. Hipokrat ve Gallen gibi Yunan hekimler tarafından arsenik bileşikleri; solüsyon tablet ve enjeksiyon formlarına getirilerek, tedavi amaçlı kullanılmıştır. 19.yy’da, arsenik trioksit preparatı olan Fowler’s solüsyonu lösemi, psöriyazis ve dermatit gibi deri hastalıklarında, çocuklarda gingivitis gibi hastalıklarda geniş ölçüde kullanılmış; uzun süre kullanımı sonucu; kronik arsenik zehirlenmesi ile karaciğerde anjiyosarkom ve nazofarenks karsinomu tespit edilmiştir. Organik As bileşikleri (difenilklor arsin: Clark I; difenilsiyani arsin: Clark II; betaklorvinilklor arsin: Lewisit) I. Dünya Savaşında savaş gazları olarak kullanılmışlardır. II. Dünya savaşına kadar arsenik frenginin primer tedavisinde kullanılmıştır. Bu örneklerin dışında arsenik daha birçok kullanım alanı bulmuştur.

Arseniğe maruziyet; inhalasyon yoluyla (havadaki arseniğin, taşların veya yanmış arsenikli odunların solunması), deriden absorpsiyonla ve primer olarak kontamine içme sularından ve yiyeceklerden oral yolla olmaktadır.

Arsenik maruziyetini ve miktarını göstermek için saç, kan ve idrar numuneleri kullanılır. Saç ve tırnak vücudun diğer dokularıyla kıyaslandığında arsenik konsantrasyonunun en yüksek olduğu bölgelerdir. Bunun nedeni bu bölgelerin trivalan arsenikle kolayca bağlanabilen sülfidril (SH) grupları içeren keratince zengin olmasıdır. Saç numunesinde 0.1-0.5 mg/kg seviyeleri arası kronik zehirlenmenin göstergesi, 1.0-3.0 mg/kg arası ise akut zehirlenmenin göstergesidir.

Arsenik ile akut zehirlenme çoğu vakada genellikle kaza ile veya pestisit ve insektistlerle intihar denemeleri sonucu görülmektedir. Akut zehirlenmede arseniğin letal dozu 100-300mg aralığındadır. Başlangıçta bulantı, kusma, sancılı karın ağrısı ve yoğun sulu diyare gibi gastrointestinal sisteme ilişkin klinik bulgular ortaya çıkar. Diğer klinik

bulgular psikoz, toksik kardiyomiyopati, yaygın deri döküntüsü ve kasılma nöbetleridir. Ölüm nedeni gastrointestinal yoldan aşırı sıvı kaybı, dolaşımdaki kan hacminin düşmesi ve takiben kollaps oluşumudur. Postmortem incelemeler sonucu özofajit, gastrit ve hepatik steatoz bildirilmiştir.

### **Arsenik Maruziyetinin Yaratabileceği Sağlık Riski**

**Dermatolojik semptomlar:** Kronik arsenik maruziyeti deride melanoz, keratoz, Bowen's hastalığı ve kanser gibi çeşitli etkilere yol açmaktadır. Çevre etkisi ile oluşan Arsenik kontaminasyonu genellikle cilt lezyonlarına sebep olur. Cilt lezyonlarının olduğu endemik bölgelerdeki içme sularında çok yüksek dozda arsenik bulunduğu saptanmıştır. Çok uzun süre yüksek dozda arseniğe maruz kalan kişilerde epidermal keratinosit farklılaşması ve proliferasyonu gözlenmiştir. Arseniğin uzun dönem toksisitesi (arsenikozis) kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları, solunum hastalıkları, endokrin ve hematolojik sistem hastalıkları, deride hiperpigmentasyon ve keratoz gibi çok sayıda hastalığa yol açmakta ve en ağır olarak malignite ile sonuçlanmaktadır.

**Solunum sistemi rahatsızlığı:** İnorganik arseniğin uzun dönem maruziyeti öksürük, göğüste hırıltı, bronşit ve nefes darlığı gibi solunum yolu problemlerine yol açmaktadır.

**Kardiyovasküler sistem sorunları:** Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar arseniğin oral maruziyeti ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin ve periferik damar hastalık prevalansının arttığını göstermiştir. **Hematolojik sistem bozuklukları:** Kronik arsenik maruziyeti anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematotoksik etkilere yol açmaktadır. **Renal sistem hasarları:** Böbrekler arsenik sekresyonun major yollarıdır ve arsenik hasarının hedef bölgeleri kapillerler, tübüller ve glomerulustur. Yayınlanmış çalışmalar arsenik maruziyetinin böbrek disfonksiyonuna yola açtığını bildirmiştir. Yüksek konantrasyonlarda arsenik maruziyeti diabetes mellitus riskini arttırmakta ve endokrin sistem hasarlarına yol açmaktadır.

Sonuç olarak uzun süre arsenikçe zengin suları tüketen topluluklarda arsenik toksikasyonu gözlenmiştir. Arseniğin neden olduğu dermatolojik hastalıklar pek çok kanser türlerine neden olur. Cilt, akciğer kanseri, mesane kanseri, yemek borusu kanseri, tiroid kanseri gibi hastalıklar ve arsenik arasında pek çok araştırmacı tarafından ilişki kurulmuştur

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) kimyasalları karsinojenik potansiyellerine göre sınıflandırmıştır. İnsanda karsinojenik etkiye sahip 108 adet kimyasal tespit edilmiş olup, bunlar Grup 1 olarak nitelendirilmekte, 66 adet insanda karsinojenik etki olasılığı bulunanlar (grup 2A), 248 adet insanda muhtemelen karsinojenik etkili olanlar (grup 2B) ve 515 adet insanda karsinojenik etkileri yönünden sınıflandırılabilir nitelikte olmayanlar (grup 3) şeklinde IARC monografında yer verilmiştir. Arsenik, insanda karsinojenik etkili kimyasallar (GRUP I) sınıfında bulunan ağır metallere biridir. İnorganik arsenik potent bir insan karsinojenidir; Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı arseniği kanser oluşturma özelliği ispatlanmış kimyasallar sınıfında (Grup 1) göstermektedir ve arsenik maruziyetinin böbrek, mesane, karaciğer ve akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rolü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, raporlanan epidemiyolojik genotoksikite araştırmaları ile maruz kalan toplumlarda (mikronükleus, comet tekniği, kardeş kromatid değişimi gibi DNA hasarını tespit eden teknikler) arseniğin genotoksik potansiyeli gösterilmiştir.

IARC arseniğe insanda Karsinojenik etkili (GRUP I sınıfında bulunan) metaller arasında yer vermektedir. Kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra deri, akciğer, mesane kanserine neden olabileceğini göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, yapılan araştırmalara dayanarak, içme sularındaki arsenik miktarını 1993 yılında 50 µ/litre'den 10 µ/litre'ye indirmiş ve arsenik konsantrasyonu 10 µ/litrenin üzerinde olan suları toksik olarak belirlemiştir. Arsenik, içme sularında bilinen en toksik madde olarak bütün dünyada liste başıdır.

Bu gün için DSÖ güvenilir bir içme suyunun kabul edilen maksimum Arsenik konsantrasyonunu 0.01 mg/L olarak belirlemektedir. Pek çok ülkede içme sularında arsenik konsantrasyonu toksik düzeydedir. Yeraltı sularının arsenik ile kontaminasyonu bu gün için ABD dahil dünyanın pek çok ülkesinin önemli sorunudur ve 70 den fazla ülkede 137 milyondan fazla bireyin muhtemelen içme suyu ile kronik arsenik zehirlenmesinden etkilendiği bildirilmektedir. İçme sularında bulunan arsenik, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kanserojen madde olarak tanımlanır.

Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde de yeraltı sularında arsenik sorunu yaşanmaktadır. Çalışmamızda bu bölgelerden biri olan Kütahya ili Emet ilçesi İğde Köyü seçilmiştir. Arseniğin kaynağı bölgede büyük ölçüde jeojeniktir. Uzun süredir kuyu suyunu içme suyu olarak tükettiği bilinen

otuz bireyin ve bu bireylere yaş ve sosyoekonomik durumu eşdeğer olan ve arsenik maruziyeti olmayan 20 kontrolün kan ve saç örnekleri alınarak genotoksik hasarının biyogöstergesi olan comet assay ve kardeş kromatid değişimi ile incelenmiştir.

Comet skorları kontrol grubuna ( $26.60 \pm 9.50$ ) göre arseniğe maruz kalan kişilerde ( $43.60 \pm 19.30$ ) anlamlı derecede yüksek ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur. DNA hasar oranı özellikle sigara içen maruz bireylerde ( $57.06 \pm 14.07$ ) daha da artış göstermiştir. . Ancak maruz kalan bireylerin kardeş kromatid değişimi(SCE) sonuçları ile kontrol grubu kıyaslandığında bir anlamlılık gösterilememiştir. Dünya sağlık örgütü tarafından belirlenen maksimum Arsenik değeri içme suyunda 0.01 mg/l, saçta 0.01–1 mg/kg ve kanda 2–23µg/lt iken; alınan örneklerden saptanan değerler sırasıyla 1.70mg/l, 89 (39–169)mg/kg, 115 (114–264)ug/l şeklindedir

Sonuç olarak arsenik maruziyetinin ciddi DNA hasarına sebep olduğu ve mutajenik etkinin kansere zemin hazırladığı göz önüne alındığında halk ve çevre sağlığının korunması amacıyla bilimsel çevreler ile bölgesel otoritelerin işbirliği gerekmektedir. Ayrıca, ileri çalışmalarla, , uzun süredir arsenik içeren sulara maruz kalan bölge halkının cilt ve internal kanser vakaları açısından izlenmesi gerekmektedir.

## **YARALANILAN BELGELER**

*Brinkel J, Khan MH. , Kraemer A., 2009, International Journal of Environmental Research and Public Health, 6; 1609–1619.*

*Doğan M, Doğan AU, Çelebi C, and Barış YI, 2005, Geogenic Arsenic and the Dose response of Skin Lesions in the Emet Region of Kütahya, Turkey, Indoor and Built Environment, 14(6); 533–536.*

*Guha Mazumder D.N., 2008, Chronic arsenic toxicity & human health. The Indian Journal of Medical Research, 128; 436–447.*

*Rahman M.M, Jack C. Ng, Naidu R., 2009, Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. Environmental geochemistry and health 31;189–200.*

*Sharma VK, Sohn M., 2009, Aquatic arsenic: Toxicity, speciation, transformations, and remediation. Environment International 35; 743–759.*

1.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, 30 Ekim–1 Kasım 2009, Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Ürgüp/ NEVŞEHİR

*Vahter M., 2007, Health Effects of Early Life Exposure to Arsenic. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 102; 204–211.*

*World Health Organization., 2006, International Agency for research on cancer report of the advisory group to plan Volume 100: A Review of human carcinogens. Lyon, 6–8 September.*