

ARSENİK ZEHİRLENMESİ



Dr. Özgür Karcıoğlu

Giriş

Arsenik doğada trivalent veya pentavalent formlarda bulunabilmektedir. Arsenik trioksit, sodyum arsenit, ve arsenik triklorid doğada en kolaylıkla bulunabilen formlardır.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer) kriterleri açısından incelendiğinde element karsinojen olması yönünden "Grup 1" olarak sınıflanmıştır. İçme suyunda inorganik arsenik (iAs) maruziyeti ile kanser prevalansı arasında güçlü bir ilişki vardır, ayrıca kardiyovasküler hastalık, ve diyabet riskini de artırmaktadır.

Kaynakları: İnsanlar için arsenik kontaminasyon kaynakları toprak, hava, gıdalar ve içme suyunu içermektedir. İçme sularının As ile kontaminasyonu tüm dünya için önemli bir çevresel felakettir.

Gıdalar, özellikle belli bölgelerde gıda tüketiminin büyük kısmını oluşturan pirinç gibileri arsenik için en önemli kaynaklardır.

İnsanların ağır metal maruziyeti oral, solunumsal veya dermal yoldan olabilmektedir. Gıdalarda konsantrasyonu 20 ila 140 ng/kg, toprakta 1 ila 40 mg/kg ve suda 10µg/L'nin altındadır.

Arsenik zehirlenmesi suicidal veya kaza sonucu da gerçekleşebilmektedir. Bu kapsamdaki alımda sıklıkla As içeren pestisidler, insektisidler veya diğer kimyasallar söz konusudur.

Arsenik Toksisitesinde Mekanizmalar

iAs karsinogenezinin moleküler mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır, yine de genotoksisite, proliferasyon bozuklukları, oksidatif stres, epigenomik değişiklikler, sinyal transduksiyon bozuklukları, ve sitotoksik bulgular ortaya konmuştur.

Arsenik hücrelerin sulfhidril gruplarını etkileyerek enzimleri ve hücresel solunumu bozan protoplastik bir zehirdir. Kronik maruziyetinde iAs insanlarda, mantar, bakteri ve alglerde enzimatik metilasyona uğrar ve daha zararsız olan monometilarsinik asid (MMA) ve dimetilarsinik aside (DMA) çevrilir ve bu şekilde böbrekten idrar ile atılabilir.

Monometilarsinik asid (MMA III), bu dönüşüm sırasında açığa çıkan bir ara üründür. Sulfhidril gruplarına afinitesi daha yüksek olduğundan ana bileşikten daha toksiktir. In vivo ve in vitro sitotoksitesinde çalışmaları sonucunda arsenik metabolitlerinin toksisite yönünden sıralaması şu şekildedir: MMAIII > DMAIII > AsIII > AsV > MMAV > DMAV.

Tanı

Arsenik biobelirteçleri idrarda, tırnak ve saç örneklerinde aranır. Arsenik alımdan sonra kısa bir süre kanda bulunabilir. iAs yarılanma ömrü 4 gün civarındadır, ve major atılım idrar yoluyla olur. İdrardaki As konsantrasyonunu yakın zamanda maruziyet olduğunun bir göstergesi olarak kullanılır.

As maruziyetinde tedavi hastanın klinik bulguları ve semptomlarının şiddetine bağlıdır. As zehirlenmesinde tedavi için spesifik ve standart bir yöntem bulunmamıştır. Hastayı maruziyet oluşturan kaynaktan uzaklaştırmak yaşamsal önem taşır.

Şiddetli entoksikasyon şüphesi olan olgularda şelatör **ajan** [suksimer (2,3-dimerkaptosuksinik asid ve dimerkaprol] ile tedavi yaşamsaldır. ABD’de onaylı şelatör ilaçlar suksimer, dimerkaprol (BAL), edetate kalsiyum disodyum, deferoksamin, ve penisillamindir.

BAL tedavisinin en önemli zayıf tarafı geciken etkisidir. Bu ilaçlar sadece tanı konmuş metal zehirlenmesinde kullanılır.

Böbrek yetmezliği tanısı kesinleşmese de hemodiyaliz arsenik maruziyetli hastalarda yaşam kurtarıcı olabilir. BAL tedavisi ve hemodiyalizin birlikte kullanımının çok daha etkin olduğu düşünülmektedir.

Acil Yatış, Taburculuk ve İzlem

- Arsenik maruziyeti hem akut hem de kronik olarak çok küçük miktarlarda dahi ciddi doku hasarına, hatta ölüme yol açabilmektedir (Akut alımda iAs lethal dozu 0.6 mg/kg/gün).
- Kanser, iskemik ve hipertansif kalp hastalığı, diyabet kronik alımla; massif sıvı kaybı, dehidratasyon, kardiyorespiratuar kollaps ve şok durumu ise akut alımla yakından ilişkilidir.
- Gelişmiş laboratuvarlarda idrarda, tırnak ve saç örneklerinde As biobelirteçlerinin saptanması temel tanı aracı olsa da, klinisyen bunu beklemeden yüksek şüphe ile tedaviyi başlatmalıdır. Alım öyküsü ve klinik bulgularıyla şüpheli her olgu mutlaka hastanede tutulmalı, yatırılmalıdır.
- Şelasyon ve hemodiyaliz tedavileri akut alımlarda yaşam kurtarıcı olabilir.
- Hastalar hiçbir bulgu kalmadığında gerekli adli rapor ve ilişkili süreçlerden sonra çıkarılabilir.

Kaynaklar

1. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, and Haq MRQ. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. Int J Mol Sci 2015;16: 29592-29630.
2. Casarett and Doull’s, Toxicology: The basic science of poisons, 8th ed. McGraw-Hill, London, 2013.
3. Zhou Q, Xi S. A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. Regul Toxicol Pharmacol. 2018;99:78-88.
4. Kulshrestha A, Jarouliya U, Prasad GBKS, Flora SJS, Bisen PS. Arsenic-induced abnormalities in glucose metabolism: Biochemical basis and potential therapeutic and nutritional interventions. World J Transl Med. 2014, 3(2):96-111.

5. Sarah E. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals-review, *Int J Mol Sci.* 2017;18, 1-35.
6. Thomas DJ. Unraveling arsenic-glutathione connections. *Toxicol Sci* 2009;107: 309–311.
7. Singh N, Gupta VK, Kumar A, Sharma B. Synergistic Effects of Heavy Metals and Pesticides in Living Systems; *Frontiers in Chemistry.* 2017; 5;1-9.
8. Smith AH, Arroyo AP, Mazumdar DN, *et al.* Arsenic-induced skin lesions among Atacameno people in northern Chile despite good nutrition and centuries of exposure. *Environ Health Perspect* 2000;108:617–20.
9. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003;79:391–396.
10. Lawal B, Shittu OK., Inje OF, Berinyuy, EB, Muhammed, H. Potential Antioxidants and Hepatoprotectives from African Natural Products: A Review, *Clinical Phytoscience*, 2017;2:23, 1-66 DOI 10.1186/s40816-016-0037-0
11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2007). Toxicological Profile for Arsenic (Update). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007