



ARSENICPLATFORM

HUSRB/1002/121/075



Prisustvo arsena, prirodnih organskih materija i amonijaka u vodi za piće – zdravstveni aspekti

*Arzén, természetes szerves anyag tartalom az
ivóvízben- egészségügyi aspektusok*

Dr Jasmina Agbaba

*Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu
Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine*



Projekat sufinansira
Evropska unija

Kikinda, 23-24.02.2012.

- Snabdevanje stanovništva higijenski ispravnom vodom za piće jedan je od osnovnih preduslova dobrog zdravlja, a pravo na vodu za piće jedno od osnovnih ljudskih prava.

A lakosság vízellátása higiéniasan megfelelő ivóvízzel a jó egészség alapfeltétele, a tiszta ivóvíz alapjoga minden embernek.

- Kvalitet usluge vodosnabdevanja od vitalnog je značaja, ne samo zato što se na ovaj način potrošačima obezbeđuje voda neophodna za život, već istovremeno može doći i do neželjene distribucije štetnih i opasnih materija, kao i mikroorganizama.



Upravljanje rizikom
Kockázatkezelési

Sveobuhvatna procena rizika
Átfogó kockázatfelmérés

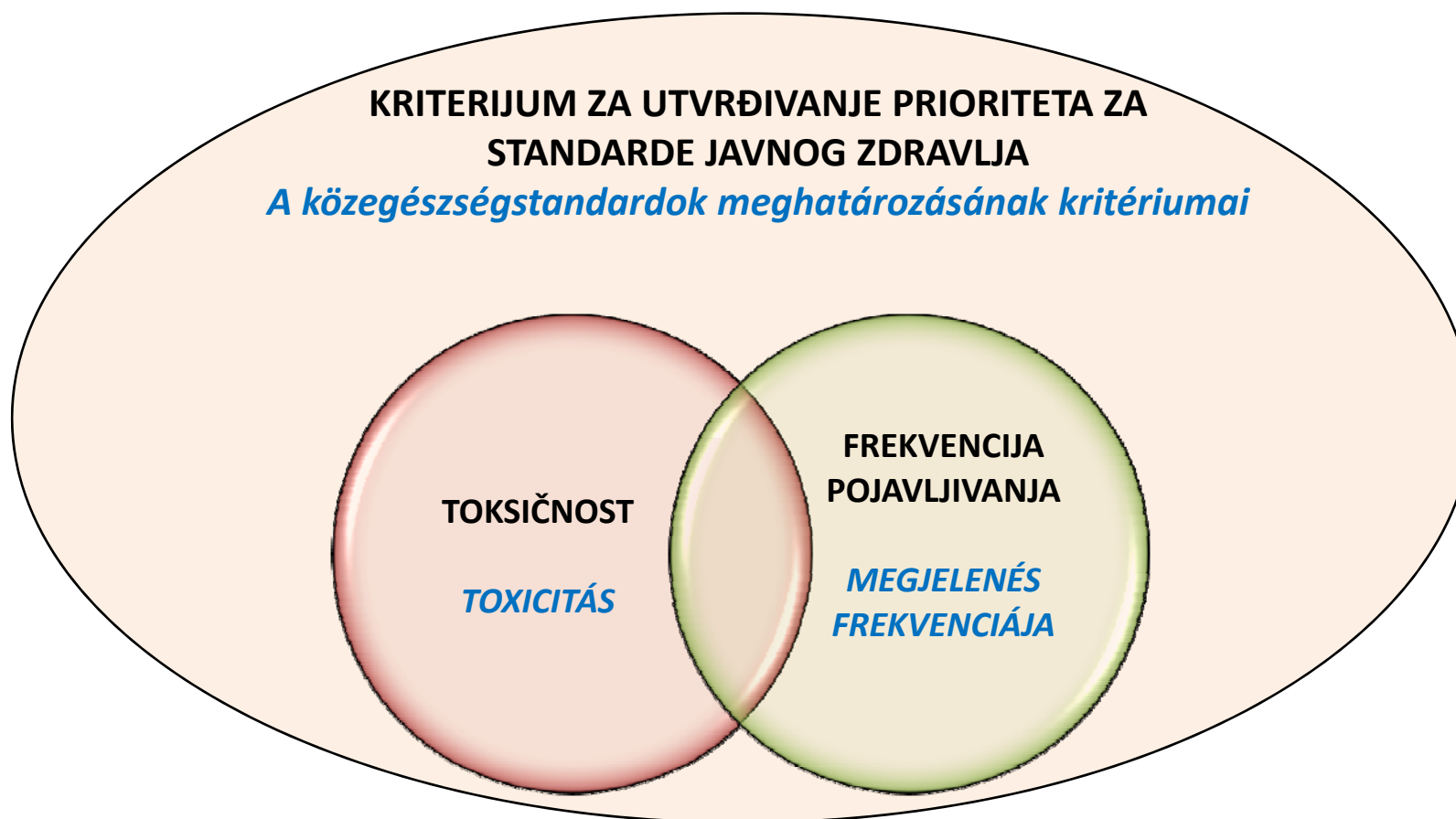
**Procena rizika po zdravlje od
štetnih i opasnih hemijskih materija**
*Az egészségre ártalmas és veszélyes vegyi
Anyagok kockázatának felmérése*

**Definisanje preporučenih
graničnih vrednosti**
*A javasolt határértékek
meghatározza*

**Preduslov za efikasnije i kvalitetno vodosnabdevanje
od izvora do potrošača**

Efektiv és minőséges vizellátás előfeltételei a forrástól a felhasználóig³

- Hemijske zagađujuće materije u vodi za piće često se dele i na osnovu kriterijuma za utvrđivanje prioriteta za standarde javnog zdravlja, koji su bazirani na većoj toksičnosti i/ili frekvenciji pojavljivanja u vodi za piće.



Podela neorganskih zagađujućih materija u vodi za piće s aspekta toksičnosti i frekvencije pojavljivanja
Szervetlen ivóvízben előforduló szennyező anyagok felosztása toxicitásuk és jelenlétük gyakorisága alapján

Tip-csoport	Karakteristike-Tulajdonságok
A	Supstance neposredno ispitane od strane zdravstvenih institucija s obzirom na njihovu poznatu ili potencijalnu toksičnost i njihovo očekivano prisustvo u vodi za piće odn., frekvenciju pojavljivanja
B	Supstance koje su temeljno istraživane od strane zdravstvenih institucija, ali se veoma retko javljaju u vodi za piće, a i kada se očekuje njihova pojava na slavinama potrošača, njihovoj toksičnosti se poklanja ograničena pažnja.
C	Supstance koje mogu biti prisutne u visokim koncentracijama u vodi za piće, ali su zdravstveno bezbedne u količini u kojoj se očekuju ili je pak njihova pojava retka i ekstremno ograničena kada se vodi računa o njihovoj toksičnosti
D	Supstance koje imaju visoku verovatnoću pojavljivanja u niskim koncentracijama u sirovoj vodi i vodi za piće, ali pri datim koncentracijama nisu toksične

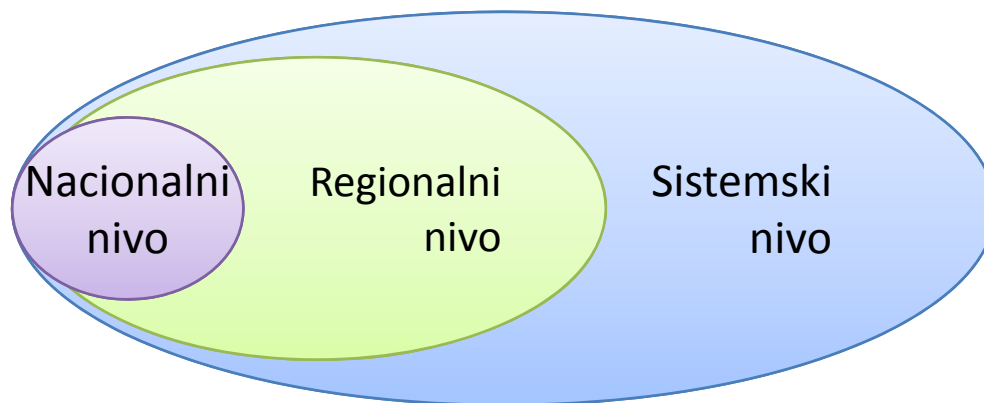
Samo nekoliko hemijski zagađujućih materija je pokazalo veće efekte na zdravlje, kao posledica izlaganja preko vode za piće:

Néhány kémiai szennyező gyakorol jelentősebb hatást az egészségre, az ivóvízzel történő fogyasztás miatt:

- *fluoridi, **arsen** i nitrati (upotreba mineralnih đubriva)*
- *olovo (kućne instalacije)*
- *selen i uran (izloženost u nekim oblastima)*
- *gvožđe i mangan (organoleptička svojstva vode)*



Treba da budu uzeti u obzir pri postavljanju **prioriteta**.



ARSEN ARZÉN

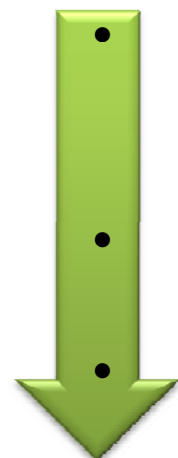
- 52. mestu po rasprostranjenosti među elementima u stenama Zemljine kore

Előfordulása szerint arzén a földkéreg kőzeteiben megtalálható 52. leggyakoribb elem

- Kontaminacija arsenom u prirodnim vodama je široko rasprostranjeni problem - globalni izazov za naučnike.

Arzénnal történő szennyeződés a természetes vizekben széleskörű probléma-globális feladat a tudósok (kutatók) számára

Minerali arsena
Arzén ásványai



- prirodni procesi rastvaranja
(természetes oldódás folyamatai)
- biološka aktivnost
(biológiai aktivitás)
- erozioni procesi *(erózió)*

Površinske vode
Felületi vizek

Podzemne vode
Talajvizek

As – javlja se u neorganskoj i organskoj formi u različitim oksidacionim stanjima (-3, 0, +3, +5).

As – *szervetlen és szerves formában fordul elő különböző oxidációs állapotban (-3, 0, +3, +5) .*

Valentno stanje i oblici arsena u vodi zavise od više faktora kao što su:

- *redoks potencijal*
redox potenciál
- *pH vode*
víz pH
- *sadržaj organskih materija*
szervesanyag tartalom
- *biološka aktivnost* *biológiai aktivitás*
- adsorpcija-desorpcija
- *jonska imena*
- *karakteristike samog akvifera ...*



Narandžasta boja potiče od precipitata gvožđe oksihidroksida koji nastaje prilikom izlivanja podzemne vode u reku. Voda sadrži visoku koncentraciju gvožđa, arsena i mangana.

Pojedine komponente i oblici arsena u vodi za piće i hrani
Arzén különböző formái megtalálhatók ivóvizben és élelmiszerekben

- Veća biodostupnost
- Brža ekskrecija iz organizma
- Manja toksičnost

Naziv -név	Skraćénica	Hem. formula –kémiai formula
Arsenitna kiselina	As(III)	H_3AsO_3
Arsenatna kiselina	As(V)	H_3AsO_4
Oksitioarsenatna kiselina		H_3AsO_3S
Monometilarsenatna kiselina	MMA ^V	$CH_3AsO(OH)_2$
Monometilarsenitna kiselina	MMA ^{III}	$CH_3As(OH)_2[CH_3AsO]_n$
Dimetilarsenatna kiselina	DMA ^V	$(CH_3)_2AsO(OH)$
Dimetilarsenitna kiselina	DMA ^{III}	$(CH_3)_2AsOH[[(CH_3)_2As]_2O]$
Trimetilarsin	TMA	$(CH_3)_3As$
Trimetilarsin oksid	TMAO	$(CH_3)_3AsO$
Tetrametilarsonijum jon	Me ₄ As ⁺	$(CH_3)_4As^+$
Arsenoholin	AsC	$(CH_3)_3As^+CH_2CH_2OH$
Arsenobetain	AsB	$(CH_3)_3As^+CH_2COO^-$

*Paracelzus
(1493-1541.)*

*“Šta je otrov?
Sve je otrov i
ništa ne postoji
što nije otrov.
Samo doza
određuje da li će
nešto da bude
otrov ili ne.”*

- Toksičnost neke supstance može se definisati kao sposobnost date supstance da prouzrokuje oštećenje na živom organizmu.

Valamely anyag toxicitása az anyag azon képessége amellyel a szervezetet képes károsítani

- Najznačajniji faktor koji definiše toksičnost određene supstance - doza (ukupna količina hemijske supstance koja u određenom vremenu dospeva u organizam).

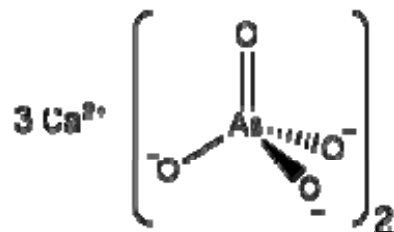
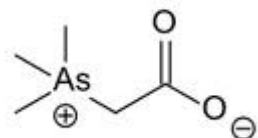
A legfontosabb tényező mely a toxicitást meghatározza a dózis.

Za određivanje stepena toksičnosti neophodno je raspolagati informacijama o:

- *količini supstance koja se unosi u organizam (anyag mennyisége),*
- *putevima unošenja (bevitel módja),*
- *vrsti oštećenja koje izaziva u organizmu (a károsítás típusa) i*
- *vremenu koje je potrebno da dođe do oštećenja (idő).*

Na osnovu sprovedenih testova toksičnosti utvrđene su vrednosti za letalne doze (LD_{50}) različitih oblika arsena koje prouzrokuju smrtnost 50% ispitivane populacije test organizama jednokratno izloženih datoj dozi:

Letális dózis (LD_{50}) az arzén különböző formáira meghatározott, és az az arzénmennyiség (az As különböző formáira) mely egyszeri adagolással a kutatott teszt szervezetek 50%-ánál okoz halált



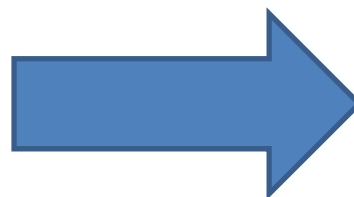
Jedinjenje arsena	Oralna vrednost LD_{50} (mg/kg telesne težine)
Natrijum-arsenit	15-40
Arsen(III)-oksid	34
Kalcijum-arsenat	20-800
Arsenobetain	>10000

Smrtna doza arsena kod odraslih je 120-200 mg/kg, dok je kod dece svega 2 mg/kg.



Mađarska-Srbija
IPA prekogranični program

Preporučena vrednost
Javasolt érték



**Maksimalno dozvoljena
koncentracija**
**Maximálisan megengedett
mennyiség**

Druge relevantne informacije u
vezi sa zdravljem

*Az egészséggel kapcsolatos más
releváns információ*

Kliničke i epidemiološke studije

Klinikai és epidemológiai kutatások

Toksikološke studije

Toxikológiai kutatások

Hemijske karakteristike

Kémiai tulajdonságok

- Dosadašnja eksperimentalna istraživanja na životinjama i epidemiološke studije na humanoj populaciji su dokazala toksična i kancerogena svojstva arsena.

Az arzén bizonyitottan toxikus és kancerogén.



- Prema klasifikaciji IARC neorganski trovalentni arsen je svrstan u **grupu I (dokazano kancerogen za čoveka)**, dok su petovalentni neorganski arsen i organski arsen, kao i njihova jedinjenja svrstani u toksične supstance.

IARC szerint 1 csoportba tartozó elem.

- Pri ograničenom broju *in vivo* i *in vitro* testova utvrđeno je i **mutageno dejstvo arsena**. (*mutagén*)

WHO(1993), EU Direktiva (1998), USEPA(2001):

Maksimalno dozvoljena koncentracija - 10 µg As/l

Arzén maximális megengedett emnnyisége - 10 µg As/l

As u vodi za piće - hronična ekspozicija

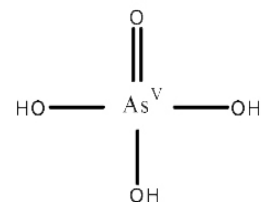
As az ivóvízben-krókius expozíció

- Poznato je da arsen inhibira više od 200 enzima i utiče na multisistemske zdravstvene efekte putem interferencije enzimske funkcije i regulacije transkripcije.

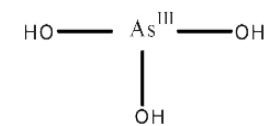
Arzén több mint 200 enzimet inibál- gátol, mely kihat az enzimátikus funkciókra és a transzkripció szabályzása.

- Ciljni organi na kojima se prati izloženost ljudi arsenu su: koža, pluća, genitalni organi, bešika i organi čula vida.

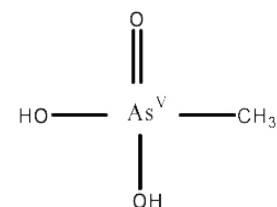
Cél szervek, amelyeken nyomonkövethető az arzénos expozíció : bőr, tüdő, nemi szervek, húgyhólyag, szem.



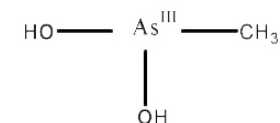
Arsenova (arsenatna) kiselina



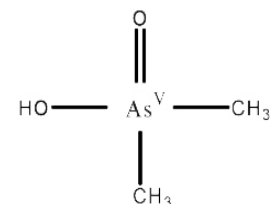
Arsenasta (arsenitna) kiselina



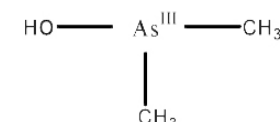
Monometilarsenatna kiselina



Monometilarsenitna kiselina



Dimetilarsenatna kiselina

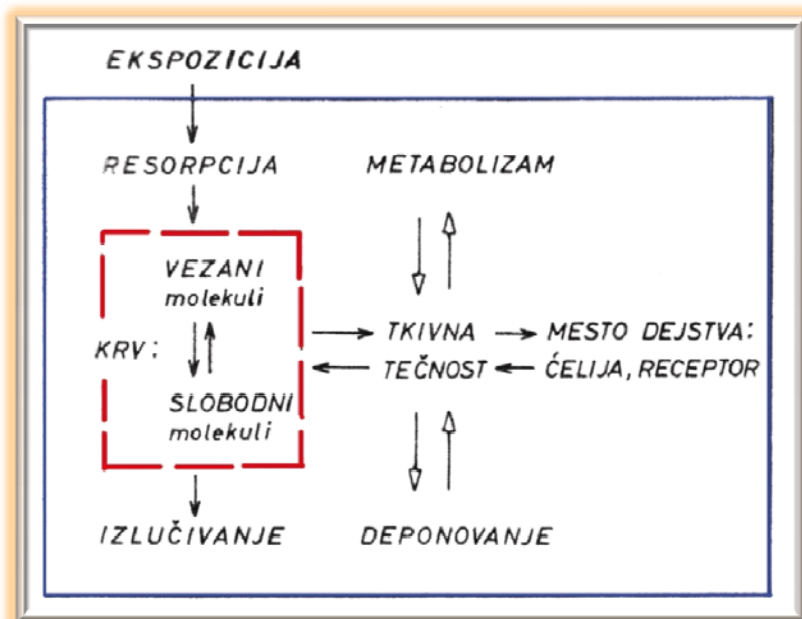


Dimetilarsenitna kiselina

Neke od struktura toksičnih arsenovih jedinjenja

valentno stanje As → metabolizam → stepen toksičnosti
As vegyértéke → metabolizmus → mérgezés mértéke

- Stepen i brzina usvajanja arsena od strane živih organizama zavisi od sadržaja fosfora, koji stupa u interakciju sa arsenom i učestvuje u kompeticiji za sorpciona mesta čime se smanjuje površina dostupna arsenu.
- *Az arzén szervezetbe jutásának foka és sebessége a szervezet foszfortartalmától függ.*



- Neorganski arsen (As(V) i As(III)) se apsorbuje putem gastrointestinalnog trakta.

Tápcsatornán keresztüli felszívódás.

- Nakon unošenja u organizam putem vode za piće, arsen se brzo apsorbuje u crevnom traktu i krv ga raznosi po celom organizmu.

Az Arzén gyorsan felszívódik a bélcsatornán keresztül és a vér szállítja a szervezet minden részébe.

- Arsen se vrlo kratko zadržava u krvi
 - pogodan biološki indikator za intoksikaciju samo nekoliko dana nakon trovanja
 - pri hroničnom izlaganju određivanje koncentracije u krvi ne daje pouzdane rezultate.

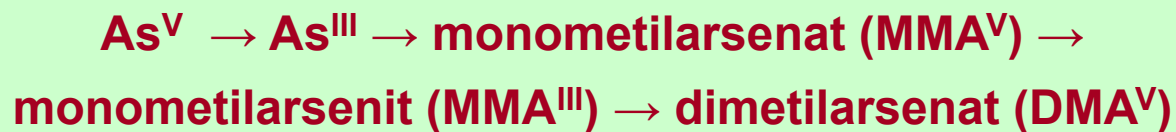
Posle ingestije arsen podleže biotransformaciji putem dva tipa reakcija:

1) oksidacija/redukcija – konverzija arsenita u arsenat

oxidáció/redukció – arzenit arzenáttá konvertálása

1) metilacija – trovalentni oblici arsena se sekvencijalno se metiluju do mono-, di- i trimetil produkata.

metilálás – a háromvegyértékű arzén szekvenciálisan (fokozatosan) metilálódik mono-, di és trimetil terméké.



Na ovaj način vrši se samo delimična detoksikacija neorganskog arsena.

Ezen módon a szervesen arzén részleges detoxikációja történik csak

- **DMA^v** - primarno ekskretovan metabolit neorganskog arsena - manje akutne toksičnosti od neorganskog arsena.

DMA^v – a szervesen arzén elsődlegesen kiválasztott metabolitja-az akut toxicitása alacsonyabb mint a szervesen arzéné.

- Male količine **neorganskog arsena** takođe se ekskretuju iz organizma, u neutralnom obliku.

A szervesen arzén, kis mennyiségben semleges alakban választódik ki a szervezetből

- **Arsenit** (AsO_3^{3-}), dominantan je oblik u svim organima (jetri, bubrezima), (As(V) u znatno nižim koncentracijama).

Arsenit (AsO_3^{3-}), domináns forma minden szervben (As(V) sokkal alacsonyabb koncentracióban).



Pitanja koja još čekaju odgovor... *Kérdések melyek még válaszra várnak...*

- **Monometilarsenit (MMA^{III}) i dimetilarsenit (DMA^{III}) - intermedijeri u metabolizmu arsena ?**
Monometilarzenit (MMA^{III}) i dimetilarzenit (DMA^{III}) – az arzénmetabolizmus intermedijerei ?
 - Detektovano je njihovo prisustvo u urinu ljudi koji su hronično izloženi arsenu preko vode za piće.
- **Odnos akutne toksičnosti neorganskog i organskog oblika arsena?**
Az akut toxicitás aránya szervetlen és szerves formában előforduló arzén tekintetében?
 - utvrđeno je da su ljudske ćelije osetljivije na citotoksične efekte MMA^{III} nego na arsenat.
 - DMA^{III} je citotoksičan u istoj meri ili više od arsenata za više tipova humanih ćelija.

Veća akutna toksičnost metilovanog trovalentnog intermedijera arsena sugeriše da metilovanje arsena nije zvaničan mehanizam detoksikacije.


Mehanizam toksičnog dejstva


A toxikus hatás mechanizmusa

Arsenat - As(V) može zameniti fosfat:

Arzenát - As(V) a foszfátot cserélheti:

- 
- u mnogim biohemijskim reakcijama zbog sličnih struktura i karakteristika. *biokémiai reakciókban a szerkezeti hasonlóságuk miatt*

- 
- u jednom koraku glikolitičkog puta u kome se fosfat vezuje enzimski za D-gliceraldehid-3-fosfat – nastaje nestabilan anhidrid koji hidrolizuje na arsenat i 3-fosfoglicerat. ATP se generiše tokom glikolize u prisustvu fosfata, ali ne u prisustvu arsenata. *glikolitikus folyamat bizonyos lépésében*

- 
- na nivou mitohondrija, arsenoliza se može odvijati tokom oksidativne fosforilacije - arsenoliza umanjuje formiranje ATP zamenom fosfata arsenatom u enzimskim reakcijama. *mitokondriumok szintjén*

Mehanizam toksičnog dejstva

A toxikus hatás mechanizmusa

Arsenit - As(III)

Arzenit

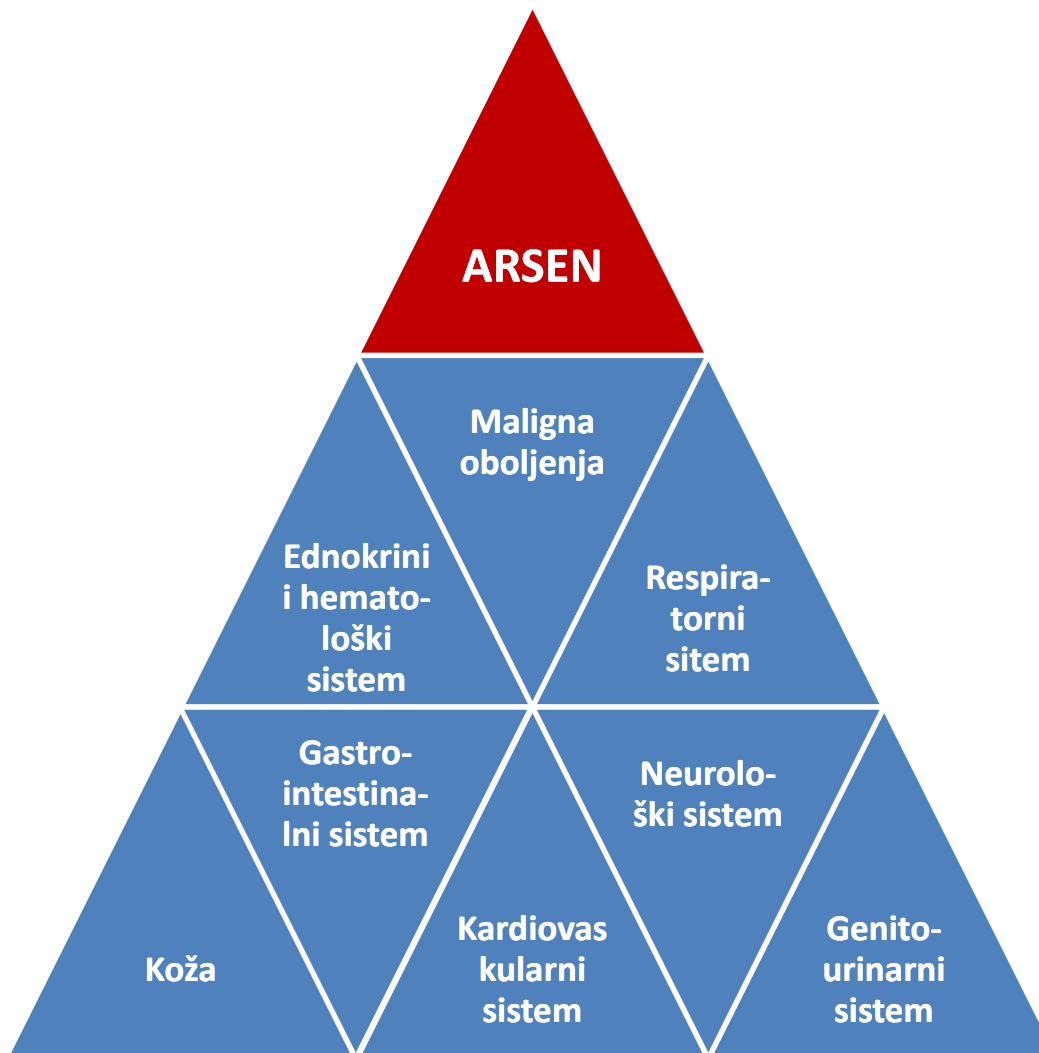
- As(III), neorganski i organski (metilovani), vezuje se za sulfhidrilne funkcionalne grupe proteina i može voditi inhibiciji funkcija enzima (kao što je piruvat dehidrogenaza) i time važnih biohemijskih procesa. *enziminhibíció*

- Ovakav tip vezivanja za proteine izaziva njihovu koagulaciju, inhibira produkciju ATP-a odnosno, inhibira metabolizam, posebno respiraciju.
- *ATP inhibálás, metabolizmus inhibálás, légzés inhibálás*

- Veze između MMA^{III} i DMA^{III} i proteina nastaju češće nego u slučaju organskih petovalentnih formi.

Hronična toksičnost arsena

Az arzén krónikus toxicitása



Zdravstveni efekti As As egészségügyi hatásai

- ↪ anemija - *vérszegénység*
- ↪ gastrointestinalni problemi - *gyomor-bélrendszeri problémák*
- ↪ neuropatija - *neuropátia*
- ↪ opadanje kose - *hajhullás*
- ↪ periferna vaskularna oboljenja - "bolest crnih stopala" - *perifériás érbetegség - "fekete láb betegség"*
- ↪ "groznica crne kože" - keratoza i kvržice na dlanovima i tabanima - *bőrbetegség -keratosis és csomók a tenyéren és a talpon*
- ↪ kancer kože, pluća i unutrašnjih organa (mokraćne bešike, bubrega, jetre, limfnih čvorova, prostate) - *bőr, a tüdő és a belső szervek daganatos megbetegedése (hólyag, vese, máj, nyirokcsomók, prosztatata)*

**Najčešći krajnji ishodi:
pojava tumora
pojava gangrene**

**Krónikus expozíció
leggyakoribb
eredmény a rák és
üszkösödés-
gangréna.**

Epidemiološke studije - značajna korelacija između koncentracija arsena u vodi za piće i incidence kancera

Epidemiológiai kutatások- jelenkős korreláció az ivóvíz arzénmennyisége és rákos estek között

Procena rizika od smrti usled pojave raka (pluća i mokraćne bešike), a kao posledica konzumiranja vode za piće sa određenim sadržajem arsena:

Kockázatfelmérés a rák okozta halállal kapcsolatosan (tüdő és húgyhólyag), amely olyan ivóvíz használat következménye lehet, amely bizonyos arzéntartalommal is rendelkezik:

Sadržaj arsena u vodi (ppb)	Apsolutni, ukupni rizik od kancera pri prosečnim unosu 2 l vode dnevno
0,5	1 u 10.000
1,0	1 u 5.000
3,0	1 u 1.667
4,0	1 u 1.250
5,0	1 u 1.000
10,0	1 u 500
20,0	1 u 250
25,0	1 u 200
50,0	1 u 100

Ograničenja:

- Uvedena je pretpostavka da postoji linearna korelacija doza-odgovor bez praga toksičnog dejstva.
- Nije eksplicitno računat rizik pri konzumiranju vode sa sadržajem arsena nižim od 50 µg/l.

Izvor:

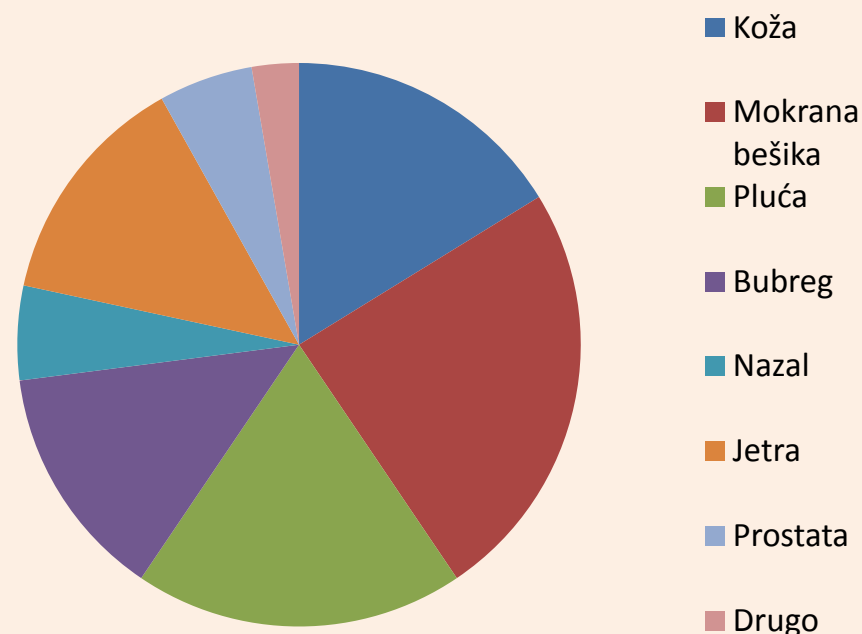
National Academy of Sciences (1999) Arsenic in Drinking Water. National Research Council. National Academy Press, Washington, D.C. Dostupno na: <http://www.nrdc.org/water/drinking/arsenic/aolinx.asp>.

Potencijalni mehanizam štetnog dejstva As i njegovih jedinjenja (humani kancerogeni I grupe) uključuje

- *genotoksičnost,*
- *DNK metilaciju,*
- *oksidativni stres,*
- *ćelijsku proliferaciju,*
- *ko-karcinogenezu i*
- *rast tumora.*

Krajnje tačke u kojima dolazi do pojave kancera i na osnovu kojih je moguće izvršiti kvantitativnu procenu rizika od pojave kancera usled ekspozicije arsenu ingestijom

Végső pontok ahol rákosodás jelentkezhethet



Terapija u slučaju hronične toksičnosti arsena ...



- Hronična izloženost arsenu dovodi do ireverzibilnih oštećenja više vitalnih organa, a As je takođe i potvrđeni karcinogen.

Krónikus arzénexpozíció maradandó károsodást okoz több életfontosságú szervnél

- Uprkos magnitudi ove potencijalne toksičnosti, još uvek ne postoji efikasna terapija za ove bolesti, pacijenti jednom pogođeni ne mogu se oporaviti čak i ako se izvrši remedijacija kontaminirane vode.

még mindig nem létezik hatásos terápia ezekre a betegségekre

- Terapija koje se danas primenju baziraju se na smanjenju sadržaja As akumuliranog u telu, čime se smanjuje i rizik od pojave raka.
- Međutim, njihova efikasnost još uvek nije potvrđena.

BOLJE SPREČITI, NEGO LEČITI!
Jobb megelőzni, mint gyógyítani !



Hvala na pažnji!
Köszönöm a figyelmet!

Dobri susedi
zajedno stvaraju
budućnost

