

AZ ARZÉN EGÉSZSÉGRE GYAKOROLT HATÁSA

Dr. Horváth Balázs tudományos munkatárs

Széchenyi István Egyetem Műszaki Tudományi Kar Környezetmérnöki Tanszék, Győr

BEVEZETÉS.

Az arzén kémiai tulajdonságai és előfordulása a természetben és a mesterséges környezetben

Az arzén a periódusos rendszer 33-as rendszámú, V. főcsoportba tartozó eleme, amely elemi állapotban három allotróp módosulatban létezik: a sárga arzén As_4 molekulákból álló molekulárcsos nemfém, a fekete arzén atomrácsos szerkezetű, a félfém szürke arzén pedig fémes jellegű rétegrácscsal rendelkezik. Szobahőmérsékleten ez utóbbiak a stabilak. Hevítés hatására 615 C° -on fokhagymaszagú gőzökké szublimál; gőzei As_4 , magasabb hőmérsékleten As_2 molekulákból állnak. A gőzökből lehűtve sárga arzén válik ki, amely gyorsan szürke arzéná alakul. Az elemi arzén vízben és emésztőnedvekben gyakorlatilag oldhatatlan, ezért nem mérgező. Az oldódó arzénvegyületek azonban általában erősen mérgezőek. Ritkán a természetben is megtalálható elemi állapotban (légykő), de gyakoribbak az oxigénnel, vassal, klórral és/vagy kénnel képzett vegyületei, többek között a realgár (As_2S_2), az auripigment (As_2S_3), az arzenopirit ($FeAsS$), valamint az arzénvirág (As_2O_3) (Korcsmáros és Szőkefalvi-Nagy, 1980; Bodor, 1989; Frumkin és Thun, 2001 más forrásokra hivatkozva). Az arzénvegyületek a piritnek és egyéb szulfidos érceknek állandó kísérői (Korcsmáros és Szőkefalvi-Nagy, 1980). Különböző arzénvegyületek a talajban, a vizekben, a levegőben és az emberi és állati táplálékokban is természetes módon előfordulnak, bár általában kis koncentrációban. A földfelszínen átlagos koncentrációja 1,5-2 ppm, nagyrészt szerves formában (National Academy of Sciences, 1977 in Jones, 2007). Az ivóvíz túlnyomórészt szerves, a táplálék szerves és szerves formában is tartalmazza – az emberi szervezetbe történő bejutásának legtöbbször ez a két módja a döntő (együttesen az arzénfelvétel kb. 99 %-ért felelnek az Ontario Ministry of the Environment adatai szerint /2001/), jóllehet egyes esetekben más utak válhatnak dominánssá.

Arzén a levegőben

A levegőből való felvételre példát találunk a félvezetőgyárakban dolgozó munkások (gallium-arzenid), az arzéntartalmú növényvédőszeret használó gazdák körében (Abernathy et al, 1999) és a bányászok, kohómunkások között. Nem meglepő ez, hiszen a múlt század hetvenes éveitől a kohászok gyakran a mai munkahelyi határérték ($0,01\text{ mg/m}^3$) ötven-százszorosát lélegezték be (Frumkin és Thun, 2001). A levegővel való túlzott arzénbevitel (széntüzelés) és a következményeként gyakoribbá vált *basal cell carcinoma* hazánkban sem ismeretlen (Abernathy et al, 1999). Az ipari üzemektől távoli helyeken a tiszta levegő arzéntartalma jellemzően $1-3\text{ ng/m}^3$, míg ez az érték iparosodott városokban a $20-30\text{ ng/m}^3$ -t is elérheti. Ez sem okoz azonban nagyobb napi arzénfelvételt, mint 600 ng . A levegőben található arzénnek természetes és mesterséges forrásai vannak, előbbiek közül a vulkánkitörések és az erdőtűzek, utóbbiak közül pedig a fosszilis energiahordozók elégetése, kipufogógázok és a dohányfüst a legjelentősebbek (WHO, 2000 in Jones, 2007). A nagyságrendek összehasonlítása tanulságos: a vulkánoknak köszönhetően évi 3000 tonna arzén kerül a levegőbe, 20 000 tonnáért a mikroorganizmusok felelősek, míg a fosszilis

tüzelőanyagokból évente 80 000 tonna új arzén terheli a légkört (Van den Enden, 1999 in Jones, 2007). A kínai Guizhou tartományban számos faluban nyitott égésterű kályhákban égetik el a nagy arzéntartalmú szenet, ami mind a rajta szárított vagy melegített ételeket, mind a szellőzetlen helyiség levegőjét erősen arzénossá teszi. Az első ilyen eredetű arzenikózisban szenvedő beteget 1976-ban azonosították Guizhouban (Zhou et al, 1993 in Zhang et al, 2007; Yu et al, 2007)

Arzén a talajban és a növényekben

A legtöbb talaj arzéntartalma 10 ppm körüli vagy az alatti (Warren és Alloway, 2003 in Jones, 2007). A magasabb arzéntartalmú talajokon termő növények arzéntartalma magasabb, mint normál talajon termő társaiké (Williams és Whetstone, 1940 in Jones, 2007), ám arzénkoncentrációjuk ennek ellenére is 10-1000-szer alacsonyabb, mint a talajoké, amelyen nőttek. A magvak, termések arzéntartalma ráadásul általában kisebb, mint a leveleké, száráké és gyökereké (Peryea, 2001 in Jones, 2007), így az ember mérgeződésétől nem kell tartanunk: a felhalmozott arzén magára a növényre is végzetes lenne, mielőtt ránk veszélyes koncentrációk kialakulhatnának (Ontario Ministry of the Environment, 2001 in Jones, 2007). Még a Bangladesben nevelt – az egyesült királyságiaknál 2-3 nagyságrenddel több arzént tartalmazó - növények arzéntartalma is bőven alatta marad a szigetországban érvényes 1 ppm-es határértéknek (Al Rmalli et al, 2005 in Jones, 2007). Ennek ellenére a szervezetbe jutó arzénmennyiség számításánál nem lehet figyelmen kívül hagyni a táplálékkal felvett jelentős mennyiségű arzént (Chowdhury et al, 2001 in Khuda-Bukhsh et al, 2005). A felvett arzénmennyiség a táplálék arzéntartalmát is belekalkulálva meghaladhatja az egészségre károsnak elfogadott szintet még 50 µg/l koncentráció alatti kutakon élő népességnél is (Kile, 2007).

Arzén az ivóvízben

Az ivóvízben mind hármás, mind ötös oxidációs számú arzénvegyületek előfordulhatnak (ezeken kívül az arzénnek még -3 és 0 oxidációs számú vegyületei léteznek). Arzénos vizek gyakoriak Tajvanban, Japánban, a Gangesz deltájánál (Banglades), Észak-Chilében, Délnyugat-Bolíviában, Dél-Peruban és Argentínában; arzéntartalmuk néhány száztól több ezer milliárdodrészig terjed. Globálisan az arzénos vizet fogyasztók száma a 100 milliót is elérheti (Ng és Moore, 2005). Különösen kritikus a helyzet Bangladesben és a környező országokban, ahol az ivóvizet adó kutak 5-10 %-ából 200-1000 µg/l arzénkoncentrációjú vizet szivattyúznak (Partridge et al, 2007); itt a WHO szerint a történelem legsúlyosabb tömegmérgezése van kibontakozóban (Mead, 2005 in Jones, 2007). 1960-ban Bangladesben, a világ egyik legszegényebb és legsűrűbben lakott országában 1000 élve születésre 247 gyermekkori halálozás jutott az olyan ivóvízzel terjedő fertőző betegségek, mint a kolera és a vérhas miatt. 1971-től a kilencvenes évek elejéig - nemzetközi összefogással - 50 méternél mélyebb, kézi pumpálású csökutak millióit létesítették a probléma megoldására, ami 1996-ra a gyermekhalandóságot 112/1000-re csökkentette. Később derült csak fény arra, hogy a kutak 35 %-a 50 milliárdodrésznel, 8 %-a pedig 300 milliárdodrésznel magasabb arzéntartalmú vizet hoz a felszínre. Ennek következtében évente húszezren halnak meg arzénmérgezésben és becslések szerint további 50 millióan ember néz szembe komoly egészségi kockázattal (Pearce, 2001 és Chaudhuri, 2004 in Jones, 2007). Nyugat-Bengáliában az első arzénmérgezéses esetet 1983-ban találták, és ekkor vált nyilvánvalóvá a kútvizetek magas arzéntartalma is (Chakraborti et al, 2002 in Rahman et al, 2005). A kutakra szerelt tisztítóberendezések mellett a megoldás mindkét ország esetében az esővizek rezervoárookban

való összegyűjtése és modern eljárásokkal való tisztítása lehet, hiszen a csapadék évi mennyisége évi 2000 mm körüli (Rahman et al, 2005).

A felszín alatti vizek arzéntartalmát növelheti, ha a közelben bányászatot folytatnak. A kőzetek egyébként immobilis arzéntartalma a kőzetek mozgatása, összetörése stb. következtében érintkezésbe kerül a levegő oxigénjével, ami vízoldható arzénvegyületekké való átalakulást vonhat maga után (Islam et al, 2004 in Jones, 2007), ezek pedig később a talajvizekbe oldódnak.

Kisebb koncentrációban számos más ország ivóvizében is megtalálható az arzén, pl. az Egyesült Államok nyugati részében egyes helyeken az 50-100 milliárdodrész tartományban van a víz arzéntartalma (Frumkin és Thun, 2001). Itt azonban mindezidáig nem sikerült statisztikailag kapcsolatot kimutatni az arzénbevitel és a rák között (Mead, 2005 in Jones, 2007). Egyes közlemények az 50 milliárdodrész alatti arzénkoncentrációk és *a transitional cell bladder cancer* gyakorisága között is összefüggést állapítanak meg, vagy a 10-50, 50-100 ill. 100< milliárdodrész koncentrációtartományokban mutattak ki növekvő kockázatot az előbb említett rákbetegség vonatkozásában (Frumkin és Thun, 2001 más szerzőkre hivatkozva). Más szerzők hasonló koncentrációk mellett a dűlmirigy rákbetegsége gyakoriságának a növekedését figyelték meg, számos más szervéét azonban nem (kiválasztórendszer, tüdő, bőr). Chilében és Finnországban végzett vizsgálatok hólyag- és tüdőrák kockázatának növekedéséről számolnak be még jóval 50 milliárdodrész alatti koncentrációknál is (Frumkin és Thun, 2001 más szerzőkre hivatkozva). Wassermann (2004 in Sun, 2007) 50 µg/l-es koncentráció mellett az arzénnek a gyerekek értelmi fejlődésére tett negatív hatását figyelte meg.

Az ivóvíz arzéntartalmának határértékét az Egyesült Államokban 2006-ban az addigi 50 ppb-ről 10 ppb-re csökkentették (Graziano és van Geen, 2005); Ausztráliában a határérték 7 ppb (µg/l; Ng és Moore, 2005). Az arzén eltávolításának költsége az ivóvízből meglehetősen magas (Frumkin és Thun, 2001). Megjegyzendő, hogy a veszélytelennek tekinthető határérték megállapítása rendkívül bizonytalan, és az eredmény nagymértékben az alkalmazott matematikai modell függvénye. Az az arzéndózis például, amely az ivóvízfogyasztók hátralevő életében 1%-os valószínűséggel valamilyen rákbetegséget idéz elő, 1 és 500 milliárdodrész közé tehető attól függően, melyik modellt alkalmazzuk (Morales et al, 2000 in Frumkin és Thun, 2001). Ennek ellenére abban egyetértés mutatkozik, hogy az 50 ppb-s határérték elfogadhatatlanul nagy kockázatot jelent, és hogy „az arzénfelvétel minimalizálandó” (Frumkin és Thun, 2001).

Az arzén leggyakoribb felhasználási területei

Egyes arzénvegyületeket elterjedten használnak, a legnagyobb mennyiségben fatartósítószerként. Az ezekkel tartósított fa fűrészporának vagy füstjének belélegzése arzén mérgezést válthat ki ugyanúgy, ahogy egyes cigaretták vagy fosszilis tüzelőanyagok füstjéé is. Ismertek ezen kívül arzéntartalmú rovarirtók, gyomirtók (utóbbiakat az Egyesült Államokban 1993 óta nem használják) és más növényvédőszer, pl patkányirtók, valamint állati bőroket tartósító szerek, állatorvosi gyógyszerek; az arzén ólom és réz keménységet fokozó ötvözőanyaga is lehet, az üvegyártásban pedig az üveg természetes – főként vas okozta - zöld színének megszüntetésére használják. Alkalmazzák még tűzijátékokban színezőanyagként, integrált áramkörökben galliummal együtt, valamint lézerekben koherens fény előállítására (Frumkin és Thun, 2001; Ishiguro, 1992 in Jones, 2007).

Bár állati táplálékkiegészítőként való használatát Európában 1998-ban betiltották, az Egyesült Államokban ma is alkalmazzák e célra. A Roxarsone nevű adalékanyag (3-nitro-4-

hidroxi-fenilarzonsav) 0,0025-0,005 %-os arányban az etetőanyaghoz keverve (25-50 ppm) gyorsabb növekedést, jobb tápanyagkihasználást, erősebb pigmentációt okoz például broilercsirkékben. Ez valószínűleg a belső paraziták, pl. a coccidiosis elleni védő hatásának, és ebből következően az emésztőrendszer jobb egészségének köszönhető (Nachman et al, 2005 és Alpharma, 1999 in Jones, 2007). Az arzén megengedett határértéke a US Food and Drug Administration (1997) szerint baromfihúsban 0,5 ppm (vázizom) ill. 2 ppm (máj), aminek túllépésével az arzénos táplálék nem fenyeget.

Az arzén mint mérég

Az arzénvegyületek egészségre gyakorolt hatásai közül legismertebbek a mérgezések. A cukorhoz hasonló megjelenésű és íztelen diarszén-trioxidot (As_2O_3 , a továbbiakban arzén-trioxid) gyakran alkalmazták nemkívánatosnak ítélt személyek likvidálására, kivégzésekre (még ma sem tisztázott, hogy Napóleon is egy ilyen szándékos arzénmérgezésnek volt-e az áldozata /Mari, 2004/). Az arzénvegyületek toxicitása a gyakorlatban számos tényező függvénye: a vegyérték, oldhatóság, halmazállapot, a bevitel módja, életkor, nem, fizikai kondíció, általános egészségi állapot, öröklöttség stb. (Gochfeld, 1997 és Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000 in Jones, 2007).

A heveny arzénmérgezés legjelentősebb tünetei a bélgörcsök, hasmenés, szívritmuszavarok, mentális zavartság. A szívritmus rendellenességei a Q-T időtartam meghosszabbodása következtében jönnek létre; komolyságuk függ az arzénkoncentrációtól és a nemtől, a nők veszélyeztetettebbek (Mumford et al, 2007). Hacsak nem követő azonnali és agresszív orvosi beavatkozás, 70-180 mg arzén-trioxid szájon át való elfogyasztása 1 órán belül halált okoz (New Hampshire Department of Environmental Services, 2004 in Jones, 2007). Kisebb dózisok esetén az az idő, ami a mérgezési tünetek (pl. hányás, hasi fájdalom, hasmenés) megjelenéséig eltelik, a bevett arzénmennyiségtől, a bevitel módjától és az egészségi állapottól függ (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000 in Jones, 2007).

A természetes eredetű mérgezések kisebb dózisaik hosszú ideig fennállva idült mérgezést idéznek elő, amely leggyakrabban fokozott bőrpigmentációban, gyomorgörcsökben, emésztési zavarokban, hosszú távon pedig neuropátiában, különböző bőrrákokban, májcirózisban, hepatocelluláris karcinómában, valamint tüdő-, vese- és májrákban manifesztálódik (Ratnaike, 2003 in Au és Kwong, 2008; Flynn, 1998 in Jones, 2007). A túlzott arzénbevitel - leggyakrabban ivóvízzel - bőr- és belső szervi rákbetegségek, szív- és érrendszeri, idegrendszeri betegségek sorát idézheti elő. A tüdőben jelentős mennyiségű arzén rakódhat le, főként az epitéliumban, és más fémekhez hasonlóan valószínűleg az arzén is megnöveli a gyulladások és fertőzések kockázatát ((Parvez, 2008 más szerzőkre hivatkozva). A belső szervi rákok gyakran csak 20-30 évvel az arzénbevitel befejeztével jelennek meg (Flynn, 1998 in Jones, 2007). Tajvan, Belső-Mongólia és Kína egyes részein az ivóvíz okozta arzénmérgezés számos tünete megfigyelhető a lakosságon, így pl. az erős bőrpigmentáció főképp a talpakon és a tenyereken, a hiperkeratózis, a bőrrák, *leukopenia*, *anemia*. A krónikus arzénmérgezés további jellemző tünete a magasvérnyomás, a cukorbetegség, szívritmuszavarok. A közelmúltban még az ED (erectile dysfunction), illetve az azt okozó csökkent tesztoszteronszint és az ivóvíz arzéntartalma között is kimutattak összefüggést (Kris Freeman, 2008), valamint ismertté vált, hogy a spontán abortuszok és a halva születések arányára is növeli (Borzsonyi et al in Rahman et al, 2007). Az arzén ugyanis gond nélkül áthalad a méhlepényen, igaz, az anyatejbe már nem kerül be. Így a szopós korban történő elhalálozás, amit az arzénos ivóvíz egyébként nagyobb mértékben növelt, mint a magzati halált, inkább a terhesség ideji expozíciónak tudható be (Rahman et al, 2007, részben Concha

et al, 1998 alapján). A 8-12 éves krosztályon azt is kimutatták, hogy a magas arzénkoncentrációjú ivóvizen nevelkedett gyerekek intelligenciahányadosa, testtömege és tüdőterfoga is kisebb, mint az egészséges ivóvizet fogyasztó családok hasonló korú gyerekeié (Wang et al, 2007). 6-éves gyerekeken hasonló, de gyengébb összefüggést állapítottak meg a koncentráció és a (verbális) intelligencia között; a „gyengeség” oka valószínűleg az, hogy a fiatalabb életkoruk miatt az arzénos ivóvíznek való kitettség is rövidebb volt (Wasserman et al, 2007). A magas arzénexpozíció legérzékenyebb tünete azonban a *skin lesion* (Hseu et al, 1998 és Mandal et al, 1996 in Abernathy et al, 1999, valamint Frumkin és Thun, 2001 más szerzőkre hivatkozva). Ezek a bőrtünetek általában már 5-10 évvel az arzénexpozíciót követően megfigyelhetők (Mzumder, 2007). A tapasztalatok szerint a szerves arzénvegyületek a szerves formáknál, mint amilyen a halakban előforduló arzenobetain, mérgezőbbek. Utóbbi vegyületet sokan egyáltalán nem tartják mérgezőnek (Environment Agency, 2002). Az arzénvegyületek közül az MMA^{III} a legmérgezőbb (három oxidációs számú arzén egyszeresen metilált származékban), a szerves iAs^{III} kevésbé mérgező, a iAs^V még kevésbé, az MMA^V és a DMA^V (dimetilált származék) pedig a legkevésbé. Ezzel persze az is kérdésessé vált, hogy a máj, miközben metilálja az arzént, valóban detoxikációt végez-e (Kurtzio et al, 1998 és Styblo et al, 2002 in Sun et al, 2007). Emellett szól ugyanakkor, hogy a metilált származékok gyorsabban kiürülnek a szervezetből, mint a nem metilált szerves formák (Salnikow és Zhitkovich, 2008). Azt is megállapították, hogy ugyanolyan magas arzénbevitelnél gyerekekben a második metilációs lépés intenzívebb, mint felnőttekben (viszont alacsony arzénkoncentrációnál nem), és a gyerekek magasabb arzénkoncentrációkat tudnak elviselni tünetek jelentkezése nélkül. Ez egybevág azzal, hogy a DMA kevésbé mérgező, mint az MMA (Sun et al, 2007). Sőt, az ötös oxidációs számú DMA az eddigi vizsgálatokban – a környezetben szokásos koncentrációiban – egyáltalán nem is bizonyult rákkeltőnek (Salnikow és Zhitkovich, 2008). A szerves arzénbevitel és a rákbetegségek gyakorisága között eddig összefüggést nem állapítottak meg (Frumkin és Thun, 2001).

A felvett arzén(III) metilálódik, de nemcsak a májban, mint korábban gondolták, hanem más szervekben is. Az arzén-metiltranszferáz aktivitása az egér vizsgált szervei közül a herékben a legmagasabb, a vesében, tüdőben, májban – e sorrendben – egyre csökken (Abernathy et al, 1999 más szerzőkre hivatkozva). Szerencsére a szerves arzén 90 %-a 1-2 órás féleletidővel kiürül a vérből (Cohen et al, 2006 in Jones, 2007), és nem dúsul fel a táplálékláncban sem (Hamilton, 2005 in Jones, 2007). A szervezetbe jutott arzént leginkább a máj veszi gondjaiban, 40-70 %-át 48 órán belül metabolizálja és átalakítja, majd főképp a vesék távolítják el a testből, de kisebb mennyiségek a széklettel, izzadsággal és a bőr szarurétegeivel (hámleválás, szőr, köröm) is eltávoznak (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000 in Jones, 2007). A vizelettel kiválasztott arzén koncentrációja nagy egyedi különbségeket mutat: egyes személyeknél, jelenleg még ismeretlen okokból kifolyólag, 5-10-szerese az átlagos értéknek (Sun et al, 2007). A vizelet arzéntartalma – szerves arzént tartalmazó ivóvíz fogyasztása esetén - 10-30 %-ban iAs, 10-20 %-ban MMA és 60-70 %-ban DMA formában van, de az egyedi eltérések e tekintetben is nagyok (Vahter, 2000 in Sun et al, 2007). Ez feltehetően az emberek közötti jelentős genetikai különbségekre vezethető vissza (Arnold et al, 2007).

Érdekes, hogy krónikus arzénmérgezésnél egyeseknél már napi 20 µg/kg is tüneteket vált ki, míg mások 150 µg/kg/nap-nál magasabb bevitelt is elviselnek a betegség bármiféle jele nélkül (Ontario Ministry of Environment, 2001 in Jones, 2007). Egy belső-mongóliai (Észak-Kína) vizsgálatban az arzenikózisra (enyhe arzénmérgezési tünetekre) utaló semmiféle jelet nem figyeltek meg azokon, akik 160 µg/l arzénkoncentrációjú ivóvizet fogyasztottak 8-9 éven át (Sun et al, 2007). Az ember arzénnal szembeni érzékenysége népenként változó is

lehet, amint azt egyes megfigyelések igazolják. Így például az európai származású amerikaiak között a *basal cell carcinoma*, az ázsiai származásúaknál a Bowen-betegség a fokozott arzénbevitel leggyakoribb bőrrák-következménye (Vahter et al, 1995 in Abernathy et al, 1999). Egyénenként is különböző az érzékenység ugyanannak az arzénvegyületnek ugyanazzal a dóziséval szemben: hiányos táplálkozás vagy genetikai hajlamosító tényezők növelhetik a betegségek kialakulásának kockázatát. Gyakran a nemek eltérő érzékenysége is megállapítható (Hseu et al, 1998 és Mandal et al, 1996 in Abernathy et al, 1999). Egy bangladesi, 1016 személyre kiterjedő vizsgálatban megállapították, hogy ha a táplálékban nagyobb mennyiségben van jelen cisztein, metionin, kalcium, proteinek és B-12 vitamin, akkor a vizelettel távozó arzén MMA- és DMA-tartalma megnő az iAs rovására. A niacin és a kolin mennyiségének növelése pedig a DMA/MMA arányt növeli a vizeletben (Heck et al, 2007). Mindkét megfigyelés arra utal, hogy a megfelelőbb táplálkozás a szervezet arzénürítését gyorsítja, és a kevésbé mérgező formák kialakulását segíti.

A gyógyító arzén

Érdekes, hogy a mai nyugati közvélemény által egyoldalúan mérgeknek tekintett arzénvegyületeket az emberiség évezredek óta gyógyszerekként is használja. Az arzénvegyületeket kétségkívül a legrégebb óta ismert gyógyító anyagok között említhetjük (Bradley et al, 2004). William Withering már a XV. században megállapította, hogy „A mérgek kis dózisokban a legjobb gyógyszerek; a legjobb gyógyszerek pedig túl nagy dózisokban mérgek” (Aronson, 1994 in Antman, 2001). A XVIII. századtól Thomas Fowler kálium-dikarbonát-alapú arzén-trioxid oldatát évszázadokon át sikerrel alkalmazták egy sor betegség gyógyításában (Kwong, 1994 in Antman, 2001). A brit orvos „Orvosi beszámoló az arzén jelentőségéről a malária, a váltóláz és az ismétlődő fejfájások kezelésében” című dolgozata 1786-ban jelent meg. 11,4 mg/napnak megfelelő adagolás mellett Fowler 247 betegéből 242-n sikeresnek ítélte a kezelést – igaz, megemlíti, hogy a páciensek egyharmadánál hányinger, hányás vagy hasi fájdalom formájában mellékhatás lépett fel (Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). A gyógyszer gyorsan elismertté vált, Londonban 1809-ben, az Egyesült Államokban pedig 1820-ban törzskönyvezték „Liquor Arsenicalis” néven. A XIX. század második felétől a betegségek meglehetősen széles skálájára alkalmazták (ekcéma, *psoriasis*, *pemphigus*, *asztma*, *chorea*, váltóláz /pl. malária/, fájdalom), a XX. század közepén azonban inkább már csak a leukémia, a *psoriasis* és a *chronic bronchial asthma* esetén írták fel (Goodman és Gilman, 1955 in Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). Az arzén hírnevét 1910-ben tovább öregbítette a Nobel-díjas Paul Ehrlich a Salvarsannal, amely a szifilisz és az álomkór legjobb ellenszere maradt a negyvenes-ötvenes évekig, amikor – a szifilisz vonatkozásában – átadta helyét a penicillinnek (Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999).

Meg kell jegyeznünk, hogy az arzén jótékony hatásainak magyarázatával a mai napig adós a tudomány (Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999).

A látványos sikerek ellenére az arzén az antibiotikumok felfedezését és elterjedését követően fokozatosan – és az 1970-s évektől gyakorlatilag teljesen - kiszorult a nyugati medicinából. Noha már 1878-ban felfedezték, hogy a Fowler-oldat a fehérvérsejtszámot csökkenti, és leukémia kezelésére sikeresen alkalmazták is (Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999), az ötvenes évek után íródott hematológia tankönyvekből egyszerűen eltűnt az arzén krónikus mieloid leukémiában tapasztalt hatásosságának leírása (Au és Kwong, 2008). A huszadik század nyolcvanas éveiben az egyetlen forgalomban maradt arzéntartalmú gyógyszer az Egyesült Államokban a melarsoprol, amelyet a *tripanoszomiázis* (álomkór) kezelésére tartottak fenn. A XX. század kilencvenes éveiben aztán kínai kutatók

ismét bevetették olyan nehezen kezelhető betegségek ellen, mint amilyen az *acute promyelocytic leukemia* (APL). A leukémia e fajtája az éretlen fehérvérsejtek ellen támad, gyorsan kifejlődik és egyebek mellett anémiában (a vörösvérsejtek alacsony száma, mérete vagy hemoglobinhánya), lázban és a nyirokcsomók megduzzadásában nyilvánul meg. A legújabb eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy az arzén-trioxid hatékonyan segít fenntartani az anthracycline-t kapott betegek tünetmentességét (remisszióját): az arzénnal kezelt páciensek életbenmaradási esélye jelentősen jobb azokénál, akik csak kemoterápiás kezelésben részesültek. Sőt, az is könnyen elképzelhető, hogy nemcsak az anthracycline-es kemoterápiával elért tünetmentes állapot fenntartására alkalmas, hanem ez a kezdeti fázisban alkalmazott kemoterápia is kiváltható vele. Az arzén más rákbetegségek gyógyítására is alkalmasnak ígérkezik: az Egyesült Államokban jelenleg is 17 klinikai kísérlet folyik az arzén-trioxid más leukémiák és a központi idegrendszer rákbetegségei kezelésében való alkalmasságának tesztelésére (Hede, 2007; Rust és Soignet, 2000). In vitro kísérletek alapján úgy tűnik, a *multiple myeloma*, az mieloid leukémiák, a limfómák, a *squamous cell carcinomas* és a neuroblasztómák közéjük tartoznak (Au és Kwong, 2008 más szerzők alapján).

Az 1960-as '70-es években Kínából gyakorlatilag eltűntek a nyugati gyógyszerek, és az orvosok jobb híján újra elővették az évezredek óta ismert tradicionális szereket, amelyek egyes betegségek gyógyítására nagyon is alkalmasnak bizonyultak. Zhang Ting-Dongnak és az általa a '80-as évek elején megjelentetett tanulmányának köszönhetően így került a figyelem középpontjába az arzén-trioxid 1%-os oldata. A kezelés komoly szívritmuszavart egy betegnél sem váltott ki, fő mellékhatásai a hányinger, fertőzések, emésztőszervi tünetek voltak, azonban ezek sem fordultak elő jelentősen nagyobb arányban, mint az arzénnel nem kezelt betegeknél (Hede, 2007). Megállapították, hogy a szájon át adott arzén-trioxid ugyanolyan hatékony, mint az intravénás, de a lassúbb felszívódás és a kialakuló alacsonyabb plazmakoncentrációk miatt a szív működést kevésbé zavarja meg (Au és Kwong, 2008). Általában véve elmondható, hogy az arzénos kezelés ellenőrzött körülmények között a krónikus arzénmérgezésre utaló tünetek egyikét sem váltja ki (Au és Kwong, 2008). Az arzén mindenképpen kevesebb mellékhatást produkál, mint a kemoterápia (Fenaux et al, 2003 in Au és Kwong, 2008; Huang, 2003).

A kínai kutatók rákban szenvedő betegeken végzett kísérletük alapján megállapították, hogy a fehér arzént (As_2O_3) és némi higanyt tartalmazó Ailing-1-es készítmény intravénás infúziójával a páciensek kétharmadánál teljes *remisszió* volt elérhető; a 10 évet meghaladó túlélés 28%-os volt (Sun et al, 1992 in Bradley, 2004). Az arzénvegyületek karcinogenitása kérdéses. Az bizonyos, hogy a fokozott és krónikus arzénbevitel, valamint a hólyag-, tüdő- és bőrrák előfordulásának gyakorisága között összefüggés van, ám az arzén rákkeltő volta ebből még nem következik. A rák kiváltásának mechanizmusa még ma is csak részben ismert, az arzén karcinogenitását pedig sem in vivo, sem sejtkultúrákban nem igazolták (Jager és Ostrosky-Wegman, 1997 in Frumkin és Thun, 2001; Bradley et al, 2004).

Az arzéntartalmú gyógyhatású szereknek egy jelentős fragmensét alkotják az ajurvédikus készítmények. India kultúrájának már vagy 2000 éve része az ajurvéda, amellyel a több mint egymilliárdos lakosság kb. 80%-a él – rendelkezésükre áll több mint másfél millió ajurvédikus gyógyító az ország 2860 ajurvédikus kórházában és 22 100 klinikáján (Saper et al, 2004). Az ajurvédikus szerek a gyógynövények mellett ásványi és fém komponenseket is tartalmaznak. Nehézfém-tartalmuk 1978 óta legalább 55 esetben okozott mérgezést felnőtteknél vagy gyerekeknél (Saper et al, 2004 más szerzők alapján). Egy Egyesült Államokbeli felmérésben a vizsgált 70-féle ajurvédikus szer közül 14, azaz 20% tartalmazott ólmot, higanyt, arzént vagy mindhármát. E szerek bármelyikének szedése - az előírt adagolást betartva - a napi ajánlott nehézfémfelvételt meghaladó bevitelhez vezethet (Saper et al, 2004).

Egy másik vizsgálatban 22 Indiában vásárolt készítményt vettek górcső alá: ezek 41%-ában volt arzén, 64%-a pedig ólom és higany (McElvaine et al 1990 in Saper et al, 2004). Mindez nem meglepő, hiszen a tradicionális szerek nemcsak Indiában, hanem Kínában, Malajziában, Mexikóban, Afrikában és a Közel-Keleten is sokszor tartalmaznak nehézfémeket (Saper et al, 2004 további szerzőket idézve). Ajurvédikus szakértők becslése szerint a létező mintegy 6000-féle tradicionális indiai szer 35-40%-ának összetevője valamilyen fém; az indus hagyomány fontos gyógyító hatást tulajdonít ezeknek a komponenseknek (Gogtay et al, 2002 in Saper et al, 2004), és esetleges mérgező tulajdonságaikat felmelegítés/lehűtés többszöri ismétlésével és gyógyfűvek hozzáadásával semlegesítik (Āchārya és Joshi, 1998 in Saper et al, 2004). Saper és munkatársai (2004) ennek ellenére óvatosságra intenek az ayurvédikus szerek használatával kapcsolatban.

A megjelenő – pro és kontra – tudományos közlemények száma miatt nem lehet nem megemlíteni az „arzéntartalmú” homeopátiás készítményeket. Az első humán kísérletben (Khuda-Bukhsh, 2005) a résztvevők egyik része Arsenicum Album-30 készítménnyel átitatott golyócskákat, a másik plácébót kapott, és a gyógyszert adó orvos sem tudta, kinek melyiket nyújtja át. A kezelés célja a magas arzéntartalmú víz kiváltotta arzénmérgezés gyógyítása volt Nyugat-Bengáliában (India); természetesen a kezelés kezdetétől fogva a kísérleti személyek mindannyian egészséges ivóvizet fogyasztottak. A tapasztalatok szerint a homeopátiás készítménnyel kezelt betegek vizelete minden esetben nagyobb arzénkoncentrációjú volt, mint akik plácébót kaptak, ami arra utal, hogy szervezetük az arzént hatékonyabban távolította el. Az arzéntől való gyorsabb megszabadulás a fizikai erőnlétben, az étvágyban és a hangulatban is egyértelműen megmutatkozott.

Arzénevés

Ausztria egyes hegyvidéki részein régen nagy hagyományai voltak az arzénvegyületek szándékos fogyasztásának. Felfedezték, hogy az arzénnek nagy mennyiségben erősítő, élénkítő, frissítő hatása van a szervezetre. Először csak kis mennyiségben vették magukhoz, aztán amikor a szervezet hozzászokott, olyan napi adagokra tértek át, ami „kezdő” egyénnél azonnali halált okozott volna (Jones, 2007). A Pallasz nagy lexikona szerint nemcsak a tiroli és stájer vadászok és pásztorok éltek az arzénevéssel, hanem az asszonyaik és leányaik is, sőt, a lovakat is azzal itatták. Az arzénkúra, ami sokszor évtizedeken keresztül folytattak, nagy állóképességet, telt idomokat, csillogó szemeket és fényes szőrzetet kölcsönzött nekik, mindenkinek igényei szerint. Egyetlen hátránya az volt, hogy ha abbahagyták a szedését, az illető vérszesen elgyengült. Így hát nem hagyták abba: az arzénevők sokszor igen magas kort értek meg kiváló egészségben.

Esszenciális elem?

Az arzén több állatfajban is bizonyítottan esszenciális elem. Alacsony arzéntartalmú táplálékon (35 ng/g) tartott kecskék és sertések (*minipig*) átlagosan 13%-kal kisebb tömegű utódokat hoztak világra, mint normális táplálékon (350 ng/g) tartott társaik (Anke et al, 1976 valamint Anke 1986, 1991 in Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). Az arzénhiányos felszintetikus diétán tartott kecskék legtöbbje második szoptatási periódusuk 17-35. napja között hirtelen elpusztult, és egyikük sem élte túl a második terhességet (Anke, 1991 in Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). A kimúlt állatokban atrófiás szívizomszövetet, csökkent oxidációsenzim-aktivitást és szakadozott membránokat találtak a máj, a szív és az izmok mitokondriumaiban (Schmidt et al, 1984 in Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). Valószínű, hogy az arzén által tönkretett mitokondriális

membránokon kijuthatnak a mitokondriumokban természetes módon felgyülemlett reaktív oxidáló ágensek (Partridge, 2007 más szerzőket idézve). Patkányok növekedésének lelassulását is megfigyelték arzénhiányos félszintetikus táplálékon; nátrium-arzenit hozzáadására a növekedés sebessége megnőtt (Schwarz, 1977 in Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). Hasonló jelenséget figyeltek meg csirkéken is. Egyelőre kérdéses, hogy van-e egyértelmű kapcsolat a táplálék arzéntartalma és a hiánytünetek súlyossága között, az azonban megállapítható, hogy nagyon magas dózisoknál (350-4500 ng/g táplálék) az arzén növekedésserkentő hatással bír az említett állatoknál (Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999).

Az arzén esetleges esszencialitása az emberi szervezetben még vitatott (Abernathy et al, 1999; Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, 1999). Az elmúlt évek kutatásai szerint a nyomelemek (vagy ultranyomelemek) koncentrációjának kedvezőtlen változásai, egyensúlyának felborulása a szervezetben befolyásolhatják az emberi egészséget és közérzetet anélkül, hogy feltűnő hatásokat produkálnának. Emellett az is nyilvánvalóvá vált, hogy egy lappangó nyomelemhiánynak vagy –többletnek az egészségi állapot változásában való megmutatkozása számos tényezőtől függ, így az általános jóltápláltságtól, a stressztől, esetleges fertőzésektől vagy sérülésektől is (Abernathy et al, 1999). Mindenesetre vannak arra utaló adatok, hogy az arzén az emberben is esszenciális, és a metionin-anyagcserében működik közre (Uthus, 2003 in Jones, 2007). Egyes szerzők az arzén az ember esetében is ultranyomelemnek tekintik, amely elnevezés a mg/nap mennyiségben szükséges nyomelemekkel ellentétben valahány µg-os szükséges napi dózist feltételez (Nielsen, 1996). Az ember számára szükséges mennyiség Nielsen (1991) szerint 12 µg/nap körül lehet.

ÚJABB EREDMÉNYEK

Egyesek szerint az arzén toxicitása nemlineáris viszonyban van a napi bevitel mennyiségével, és a nagyon alacsony koncentrációk semmiféle egészségi kockázatot nem jelentenek (Mead, 2005 és Cohen et al, 2006 in Jones, 2007). Az arsenátok toxicitása egyébként – különösen alacsony dózisoknál – erősen függ más egészségkárosító hatások esetleges jelenlététől, úgy mint dohányfüst, hiányos táplálkozás, UV sugárzás, szelénhiány, csökkent fehérjebevitel, kalcium- vagy folsavhiány (Gamble et al, 2005 és Cohen et al, 2006 in Jones, 2007). Az arzén kokarcinogeniása azzal lehet összefüggésben, hogy gátló hatással van a DNS-javító folyamatokra (Salnikow és Zhitkovich, 2008). Egyes vizsgálatok szerint pozitív asszociáció van az arzénkoncentráció és a bőr-, dűlmirigy- és húgyhólyagrak gyakorisága között még alacsony arzénkoncentrációknál is, míg más vizsgálatok nem mutattak ki ilyen összefüggést (Baastrup et al, 2008 más szerzők alapján). Vannak arra utaló jelek, hogy például a tüdő elégtelen működése is nagyobb valószínűséggel fordul elő magasabb arzénbevitel esetén még akkor is, ha az ivóvíz arzénkoncentrációja egy viszonylag alacsony, 0,1-761 µg/l-es tartományban van, 134 µg/l-es átlagos érték mellett (Parvez et al, 2008). Michiganben (USA) egy átlagosan 11,00 µg/l-es (a populáció nagyságával súlyozott átlag) arzénkoncentrációjú ivóvizet fogyasztó népességről készített tanulmány azt állapította meg, hogy magasabb – de még mindig alacsony - arzénkoncentrációk mellett a keringési, légzőrendszeri, cerebrovaszkuláris, cukor- és vesebetegségek kockázata nőknél, férfiaknál vagy mindkettőnél magasabb, mint alacsonyabb koncentrációknál. Ugyanakkor nőknél az aorta-aneurizma ill. mindkét nemnél a krónikus májbetegségek és a cirózis valószínűsége alacsonyabbnak mutatkozott a több arzén fogyasztók körében (Meliker et al, 2007). A szerzők szerint elképzelhető, hogy az arzén kis mennyiségben véd a májbetegségek kialakulása ellen. Bangladesben egy vizsgálatban azt állapították meg, hogy a *skin lesions* gyakorisága 5 µg/l

arzénkoncentráció alatt 0,37 % volt, 6-50 µg/l-es értékhatárok között 0,63 %, 81 µg/l-nél pedig 6,81 % (McDonald et al, 2007).

Egy 56 378 személyen végzett új dániai vizsgálat (Baastrup, 2008) nem találta nagyobbak a bőr-, tüdő-, húgyhólyag-, vese-, máj-, dűlmirigy-, vastagbélrák kockázatát azok körében, akik *a 0,05 µg/l és a 25,3 µg/l közötti tartományban* magasabb arzéntartalmú vizet fogyasztottak. Sőt, magasabb arzénkoncentrációnál a *non-melanoma* bőrrák szignifikánsan alacsonyabb előfordulási gyakoriságát állapították meg. A melanoma bőrrákkal kapcsolatban hasonló összefüggés volt látható, de - valószínűleg az esetek kis száma miatt - az eredmény nem volt szignifikáns. Hasonló eredményre vezetett több amerikai vizsgálat is (Bates et al, 1995 és Lamm et al, 2004 és Steinmaus et al, 2003 in Baastrup, 2008): a 0,5-160 µg/l-es tartományban (ivóvíz-arzéntartalom) a növekvő arzénkoncentrációval nem nőtt a hólyagrák valószínűsége, és az egyik vizsgálatban a kockázat csökkenését tapasztalták, ha az ivóvíz arzéntartalma 3 µg/l-ről 60 µg/l-ig nőtt (Lamm et al, 2004 in Baastrup, 2008). Egy in vitro kísérletben az is bebizonyosodott, hogy egy kis arzénkoncentráció rákellenes hatással bír, mivel véd az oxidatív stressz és a DNS-károsodásokkal szemben. A védő hatást a mérgező hatás 1 µmol/l-es koncentrációnál egyenlítette ki, ami 50-60 µg/l-es ivóvízkoncentrációnak felel meg (Snow et al, 2005 in Baastrup, 2008). Megjegyezzük, hogy más szerzők szerint az arzén elősegítheti a hidrogén-peroxid és a hidroxil-gyökök képződését, amivel épp hogy oxidatív stresszt idézhet elő (Chen et al, 2007 elmásokra hivatkozva).

Ismeretes, hogy az arzén a szelén toxicitása ellen véd (Moxon, 1938 in Levander, 1977). Később az is kiderült, hogy az arzén fokozza a szelén kiválasztását az epefolyadékba, ugyanakkor a szelén is fokozza az arzén kiválasztását ugyanide (Levander, 1977). Az is érdekes, hogy az ember sokkal érzékenyebb az arzén karcinogenitására, mint az állatok: rágcsálókban ritkán sikerült rákot előidézni csupán szervesetlen arzénvegyület felhasználásával, és pont ez - a megfelelő modellállat hiánya - nehezíti meg a rákkeltő mechanizmus kísérleti tanulmányozását (Rossman, 2003 in Salnikow és Zhitkovich, 2008).

KÖVETKEZTETÉSEK

Láthatjuk, hogy az arzén megítélése erősen változó, és az egészségre gyakorolt hatása még nagy mennyiség rendszeres bevitele esetén is kérdéses (arzénevés), nem hogy alacsony koncentrációknál. A végső ítélet kimondása helyett jelen írás hadd hívja csak fel a figyelmet néhány körülményre, amit sokan ismernek, de talán nem értékelnek jelentőségének megfelelően.

Sajnos, mivel az arzénevés Ausztriában régóta kiment a divatból, nem tudjuk tüzetes orvosi vizsgálat alá vonni az arzénevőket. Így az arzénevés élettana máig rejtély, olyannyira, hogy a kutatók mai nemzedéke már nem is teszi fel a kérdést, hogy vajon mi állhat(ott) az arzén kétségkívül létező pozitív hatásai hátterében. Sőt, a régi szokást már csak a történészek ismerik, és a modern kutatók vagy hitelt adnak a korabeli leírásoknak, vagy nem. A negatív hatásokat boncolgató tanulmányok ugyanakkor ezerszám jelennek meg a világ tudományos folyóirataiban, amelyek alapján, valamint az ázsiai arzénkatasztrófa hatására az ivóvíz határértékét szerte a világban 10 µg/l körüli értékre csökkentették. Több dolog is jelzi azonban, hogy az arzénnel a dolog ezzel még nincs megoldva. Nem tudjuk, hogy milyen módon fejt ki általános roboráló hatását, amit évszázadokon vagy –ezredekben keresztül kihasznált az emberiség. Ellentmondó adataink vannak arról is, hogy az 50 µg/l alatti arzéntartalom az ivóvízben növeli, vagy éppen csökkenti egyes betegségek kockázatát. Kérdéses továbbá, hogy miért vagyunk mi, emberek jóval érzékenyebbek az arzénra, mint az állatok, amelyeknél arzénnel rákot kiváltani nagy erőfeszítésükbe kerül a kutatóknak. Az amerikai D. V. Frost elképzelése szerint az utóbbi évtizedekben jelentősen kevesebb szelén

kerül a szervezetünkbe - részben a savas esők, részben a fosszilis tüzelőanyagok elégetésével légkörbe kerül fémionok miatt, amelyek megkötik a szelént -, és ez okozhatja a szelénhiány arzénra való fokozott érzékenységünket. Frost cikkeinek címei meglehetősen beszédesek: *Is selenium depletion answer to arsenic-cancer mystery?* illetve *Critique of association between arsenic and cancer*. A kérdés nyitva marad, annál is inkább, hogy az utóbbi közleményt a megjelenése óta eltelt 33 évben mindössze egyszer idézték. Elég nehéz elképzelni, hogy a szerző mindjárt olyan tökéletes cáfolatát adta a frosti elképzelésnek, hogy minden további hivatkozást feleslegessé tett. Legalábbis nem könnyebb, mint azt, hogy a Se és az As is esszenciális, és miközben krónikus szelén- és arzénhiányban szenvedünk, nemcsak az ivóvízből, hanem a gyógyszertárak polcairól is eltűntek az utolsó arzéntartalmú készítmények. Az arzén rejtélye továbbra is megoldásra vár.

Irodalomjegyzék

- Charles O. Abernathy, Yung-Pin Liu, David Longfellow, H. Vasken Aposhian, Barbara Beck, Bruce Fowler, Robert Goyer, Robert Menzer, Toby Rossman, Claudia Thompson, Michael Waalkes (1999):** Arsenic: Health Effects, Mechanisms of Actions, and Research Issues. *Environmental Health Perspectives* 107, (7) 593-597
- David Bradley (2004):** Biography of Zhu Chen. *PNAS* 101, (15) 5325-5327
- Howard Frumkin, Michael J. Thun (2001):** Arsenic. *A Cancer Journal for Clinicians* 51, (4) 254-262
- Karyn Hede (2007):** Chinese Folk Treatment Reveals Power of Arsenic To Treat Cancer, *New Studies Under Way*. *JNCI* 99, (9) 667-668
- Karen H. Antman (2001):** Introduction: The History of Arsenic Trioxide in Cancer Therapy. *The Oncologist* 6, (2) 1-2
- Robert B. Saper, Stefanos N. Kales, Janet Paquin, Michael J. Burns, David M. Eisenberg, Roger B. Davis, Russell S. Phillips (2004):** Heavy Metal Content of Ayurvedic Herbal Medicine Products. *JAMA* 292, (23) 2868-2873
- Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, National Research Council (1999):** Arsenic in Drinking Water. PDF letölthető a National Academies Press honlapjáról: <http://www.nap.edu/catalog/6444.html>
- Korcsmáros Iván, Szőkefalvi-Nagy Zoltán (1980):** Szervetlen kémia. Tankönyvkiadó, Budapest
- Bodor Endre (1989):** Szervetlen kémia I. Tankönyvkiadó, Budapest
- Wing-Yan Au, Yok-Lam Kwong (2008):** Arsenic-trioxid: safety issues and their management. *Acta Pharmacol Sin* 29, (3) 296-304
- F. T. Jones (2007):** A broad view of arsenic. *Poultry Science* 86, 2-14
- Francesco Mari, Elisabetta Bertol, Vittorio Fineschi, Steven B. Karch (2004):** Channeling the Emperor: what really killed Napoleon? *J R Soc Med* 97, 397-399
- Orville A. Levander (1977):** Metabolic Interrelationships Between Arsenic and Selenium. *Environmental Health Perspectives* 19, 159-164
- Kris Freeman (2008):** Arsenic and Erectile Dysfunction – Drinking Contaminated Well Water Increases Risk. *Environmental Health Perspectives* 116, (4) 172
- Guifan Sun, Yuanyuan Xu, Xin Li, Yaping Yin, Bing Li, Xiance Sun (2007):** Urinary Arsenic Metabolites in Children and Adults Exposed to Arsenic in Drinking Water in Inner Mongolia, China. *Environmental Health Perspectives* 115, (4) 648-652
- Judy L. Mumford, Kegong Wu, Yajuan Xia, Richard Kwok, Zhihui Yang, James Foster, William E. Sanders Jr. (2007):** Chronic Arsenic Exposure and Cardiac Repolarization abnormalities with QT Interval Prolongation in a Population-based Study. *Environmental Health Perspectives* 115, (5) 690-694
- Anisur Rahman Khuda-Bukhsh, Surajit Pathak, Bibhas Guha, Susanta Roy Karmakar, Jayanta Kumar Das, Pathikrit Banerjee, Surjyo Jyoti Biswas, Partha Mukherjee, Nandini Bhattacharjee, Sandipan Chaki Choudhury, Antara Banerjee, Suman Bhadra, Palash Mallick, Jayati Chakrabarti, Biswapati Mandal (2005):** Can Homeopathic Arsenic Remedy Combat Arsenic Poisoning in Humans Exposed to Groundwater Arsenic Contamination?: A Preliminary Report on First Human Trial. *ECAM* 2, (4) 537-548

- Rikke Baastrup, Mette Sørensen, Thomas Balstrøm, Kirsten Frederiksen, Carsten Langtofte Larsen, Anne Tjønneland, Kim Overvad, Ole Raaschou-Nielsen (2008):** Arsenic in Drinking-Water and Risk for Cancer in Denmark. *Environmental Health Perspectives* 116, (2) 231-237
- Mohammad Mahmudur Rahman, Mrinal Kumar Sengupta, Sad Ahamed, Uttam Kumar Chowdhury, Dilip Lodh, Amir Hossain, Dipankar Chakraborti (2005):** Arsenic contamination of groundwater and its health impact on residents in a village in West Bengal, India. *Bulletin of the World Health Organization* 83, (1) 49-57
- Forrest H. Nielsen (1996):** How Should Dietary Guidance Be Given for Mineral Elements with Beneficial Actions or Suspected of Being Essential? *The Journal of Nutrition* 126, 2377S-2385S
- Forrest H. Nielsen (1996):** Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *The FASEB Journal* 5, 2661-2667
- Xiajun Huang (2003):** The revival of the ancient drug – arsenic. *Chinese Medical Journal* 116, (11) 1637-1638
- Anisur Rahman, Marie Vahter, Eva-Charlotte Ekström, Mahfuzar Rahman, Abu Haider Mohammad Golam Mustafa, Mohammad Abdul Wahed, Mohammed Yunus, and Lars-Åke Persson (2007):** Association of Arsenic Exposure during Pregnancy with Fetal Loss and Infant Death: A Cohort Study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 165, (12) 1389-1396
- D. N. Guha Mazumder (2007):** Effect of Drinking Arsenic Contaminated Water in Children. *Indian Pediatrics* 44, 925-927
- Faruque Parvez, Yu Chen, Paul W. Brandt-Rauf, Alfred Bernard, Xavier Dumont, Vesna Slavkovich, Maria Argos, Jeanine D'Armiento, Robert Foronjy, M. Rashidul Hasan, HEM Mahbubul Eunos, Joseph H. Graziano, and Habibul Ahsan (2008):** Nonmalignant Respiratory Effects of Chronic Arsenic Exposure from Drinking Water among Never-Smokers in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 116, (2) 190-195
- Robert G. Arnold, David O. Carpenter, Donald Kirk, David Koh, Margaret-Ann Armour, Mariano Cebrian, Luis Cifuentes, Mahmood Khwaja, Bo Ling, Irma Makalinao, César Paz-y-Miño, Genandrialine Peralta, Rajendra Prasad, Kirpal Singh, Peter Sly, Chiharu Tohyama, Alistair Woodward, Baoshan Zheng, and Todd Maiden (2007):** Meeting Report: Threats to Human Health and Environmental Sustainability in the Pacific Basin. *Environmental Health Perspectives* 115, (12) 1770-1775
- Corbett McDonald, Rezaul Hoque, Nazmul Huda, Nicola Cherry (2007):** Risk of arsenic-related skin lesions in Bangladeshi villages at relatively low exposure: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bulletin of the World Health Organization* 85, (9) 668-673
- Konstantin Salnikow and Anatoly Zhitkovich (2008):** Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic, and Chromium. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 28-44
- Yu Chen, Regina M. Santella, Muhammad G. Kibriya, Qiao Wang, Maya Kappil, Wendy J. Verret, Joseph H. Graziano, Habibul Ahsan (2007):** Association between Arsenic Exposure from Drinking Water and Plasma Levels of Soluble Cell Adhesion Molecules. *Environmental Health Perspectives* 115, (10) 1415-1420
- Molly L. Kile, E. Andres Houseman, Carrie V. Breton, Thomas Smith, Quazi Quamruzzaman, Mahmuder Rahman, Golam Mahiuddin, David C. Christiani (2007):** Dietary Arsenic Exposure in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 115, (6) 889-893
- Michael A. Partridge, Sarah X.L. Huang, Evelyn Hernandez-Rosa, Mercy M. Davidson, and Tom K. Hei (2007):** Arsenic Induced Mitochondrial DNA Damage and Altered Mitochondrial Oxidative Function: Implications for Genotoxic Mechanisms in Mammalian Cells *Cancer Res* 67, (11) 5239-5247
- Julia E Heck, Mary V Gamble, Yu Chen, Joseph H Graziano, Vesna Slavkovich, Faruque Parvez, John A Baron, Geoffrey R Howe, Habibul Ahsan (2007):** Consumption of folate-related nutrients and metabolism of arsenic in Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 85, 1367-1374
- Aihua Zhang, Hong Feng, Guanghong Yang, Xueli Pan, Xianyao Jiang, Xiaoxin Huang, Xuexin Dong, Daping Yang, Yaxiong Xie, Luo Peng, Li Jun, Changjun Hu, Li Jian, Xilan Wang (2007):** Unventilated Indoor Coal-Fired Stoves in Guizhou Province, China: Cellular and Genetic Damage in Villagers Exposed to Arsenic in Food and Air. *Environmental Health Perspectives* 115, (4) 653-658
- San-Xiang Wang, Zheng-Hui Wang, Xiao-Tian Cheng, Jun Li, Zhi-Ping Sang, Xiang-Dong Zhang, Ling-Ling Han, Xiao-Yan Qiao, Zhao-Ming Wu, Zhi-Quan Wang (2007):** Arsenic and Fluoride Exposure in Drinking Water: Children's IQ and Growth in Shanyin County, Shanxi Province, China. *Environmental Health Perspectives* 115, (4) 643-647
- Guangqian Yu, Dianjun Sun, Yan Zheng (2007):** Health Effects of Exposure to Natural Arsenic in Groundwater and Coal in China: An Overview of Occurrence. *Environmental Health Perspectives* 115, (4) 636-642

Gail A. Wasserman, Xinhua Liu, Faruque Parvez, Habibul Ahsan, Pam Factor-Litvak, Jennie Kline, Alexander van Geen, Vesna Slavkovich, Nancy J. Lolacono, Diane Levy, Zhongqi Cheng, Joseph H. Graziano (2007): Water Arsenic Exposure and Intellectual Function in 6-Year-Old Children in Araihasar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 115, (2) 285-289

Jaymie R Meliker, Robert L. Wahl, Lorraine L. Cameron, Jerome O. Nriagu (2007): Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environmental Health* 6, (4)

Jack C. Ng, Michael R. Moore (2005): Arsenic in drinking water: a natural killer in Bangladesh and beyond. *MJA* 183 (11/12) 562-563

Joseph H. Graziano, Alexander van Geen (2005): Reducing Arsenic Exposure from Drinking Water: Different Settings Call for Different Approaches. *Environmental Health Perspectives* 113, (6) A360-A361

Deborah M. Rust, Steven L. Soignet (2000): Risk/Benefit Profile of Arsenic Trioxide. *The Oncologist* 6, 29-32
Pallas nagy lexikona. <http://mek.oszk.hu/00000/00060/html/007/pc000750.html>