



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



MESLEKİ OLARAK METALLERE MARUZ KALAN İŞÇİLERİN BİYOLOJİK ÖRNEKLERİNDE ARSENİK DÜZEYLERİ

Bayram YÜKSEL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI**

2013- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MESLEKİ OLARAK METALLERE MARUZ
KALAN İŞÇİLERİN BİYOLOJİK
ÖRNEKLERİNDE ARSENİK DÜZEYLERİ**

Bayram YÜKSEL

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI**

2013- ANKARA

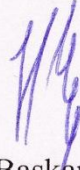
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı
Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programı

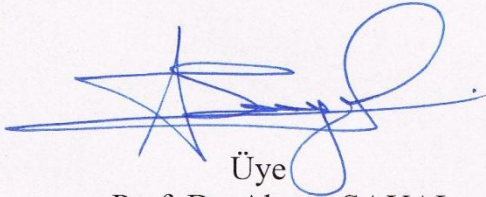
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

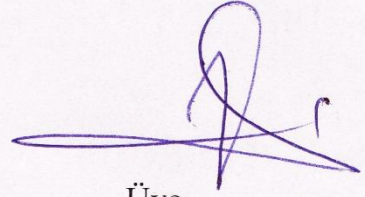
12.07.2013



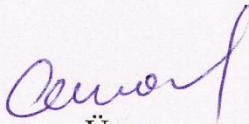
Jüri Başkanı
Prof. Dr. İ.Hamit HANCI
Ank.Ü.Tıp Fakültesi



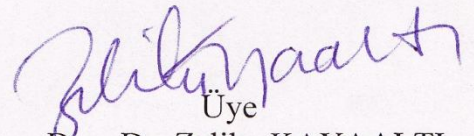
Üye
Prof. Dr. Ahmet SAYAL
G.AT.A.



Üye
Prof. Dr. Sinan SÜZEN
Ankara.Ü. Eczacılık Fakültesi



Üye
Doç. Dr. Cemal AKAY
G.AT.A.



Üye
Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI
Ank.Ü. Adli Bilimler Enstitüsü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Arsenik	1
1.1.1. Arseniğin Özellikleri ve Kullanım Alanları	1
1.1.2. Doğada Arsenik Döngüsü	2
1.1.3. Arseniğin Tıbbi Uygulamaları	5
1.1.4. Arseniğin Toksikokinetiği	7
1.1.4.1. Absorbsiyon	8
1.1.4.2. Dağılım	9
1.1.4.3. Metabolizma	10
1.1.4.3.1. Anorganik Arsenik Metabolizması	10
1.1.4.3.2. Organik Arsenik Metabolizması	15
1.1.4.4. Eliminasyon ve Atılım	16
1.1.5. Arseniğin Farmakokinetiği	17
1.1.6. Arseniğin Sağlık Üzerine Etkileri	18
1.1.6.1. Arsenik Nedenli Ölümler	18
1.1.6.2. Sistemik Etkiler	20
1.1.6.2.1. Solunum Etkileri	20
1.1.6.2.2. Kardiyovasküler Etkiler	21
1.1.6.2.3. Gastrointestinal Etkiler	21
1.1.6.2.4. Hematolojik Etkiler	22
1.1.6.2.5. Hepatik Etkiler	23
1.1.6.2.6. Renal Etkiler	24
1.1.6.3. İmmünolojik ve Lenforetiküler	25
1.1.6.4. Nörolojik Etkiler	25
1.1.6.5. Üreme Üzerine Etkiler	26
1.1.6.6. Gelişim Üzerine Etkiler	26

1.1.6.7. Arsenik ve Kanser	27
1.1.6.8. Arsenik ve Oksidatif Stres	29
1.1.7. Arsenik Maruziyetinin Tedavisi	29
1.1.8. Biyolojik Örneklerde Arsenik Analizi Tarihi	31
1.1.9. Türkiye’de Arsenikle İlgili Çalışmalar	34
1.1.10. Türkiye’de ve Dünyada Arsenik Sorunu	34
1.1.10.1. Dünyada Arsenik Sorunu	35
1.1.10.2 Türkiye’de Arsenik Sorunu	40
1.2. Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi	43
1.2.1. Giriş	43
1.2.2. Atomik Absorbsiyon Teorisi	43
1.2.3. AAS Cihazının Yapısı	45
1.2.3.1. Işık Kaynağı	45
1.2.3.2. Atomlaştırıcı	46
1.2.3.3. Detektör	47
1.2.4. Hidrür Oluşturma Sistemi	48
1.2.5 Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi	49
1.2.6 Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinde Girişimler	51
1.3. Amaç	53
2. GEREÇ VE YÖNTEM	54
2.1. Gereçler	54
2.1.1. Analiz Örnekleri	54
2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	57
2.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	58
2.2. Yöntem	58
2.2.1. Analiz Öncesi Ön İşlemler	58
2.2.2. Analiz İşlemleri	59
2.2.3 Validasyon	63
2.2.3.1 Gözlenebilme Sınırı ve Tayin Sınırı	63
2.2.3.2 Doğrusal Ölçüm Aralığı	64
2.2.3.3. Tekrarlanabilirlik	65
2.2.3.4 Doğruluk (Gerçeklik)	66
3. BULGULAR	65
3.1. Biyolojik Örneklerin Genel Değerlendirilmesi	67

3.2 Arsenik Düzeyi İle Yaş Arasındaki İlişki	68
3.3. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Konsantrasyonları Korelasyonu	69
3.4. Arsenik Düzeyi İle Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki	70
3.5. Arsenik Düzeyi İle BKİ Arasındaki İlişki	71
3.6. Arsenik Düzeyi İle Maruziyet Yılı Arasındaki İlişki	72
4. TARTIŞMA	73
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84
EKLER	113
ÖZGEÇMİŞ	115

ÖNSÖZ

Bu çalışmada Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran 95 metal işçisinin kan, idrar ve saç örnekleri alınmıştır. Bireylerin biyolojik materyallerindeki arsenik seviyesini belirlemek amacıyla Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (GF-AAS) cihazı ile kantitatif belirleme yöntemi kuruldu ve kan, idrar ve saç örneklerinde arsenik düzeyleri belirlendi.

Doktora eğitimimin sonuna yaklaşırken bu zorlu yolda hedefime ulaşmamda bana yardımcı olan, maddi ve manevi desteğini hiç eksik etmeyen, kendilerine teşekkürü borç bildiğim insanlar oldu.

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca bana cesaret veren, yol gösteren, her türlü ilgisini ve desteğini benden esirgemeyen, sevgili hocam, Ankara Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na;

İhtiyaç duyduğum her anda rehberliğini esirgemeyen kıymetli danışman hocam, Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI'na

Zorlu laboratuvar çalışmaları boyunca destek ve yardımlarını asla esirgemeyen, bana huzurlu ve eğlenceli bir çalışma ortamı sunan değerli arkadaşım Dr. Vugar Ali TÜRKSOY'a

Tez çalışmalarım süresince desteklerini yanımda hissettiğim arkadaşlarım Emrah DURAL, Ayşe KARAKUŞ, Seda KAYA, Enes ARICA, Esmâ SÖYLEMEZ, Derya SÖYLEMEZ GÖKYER'e

Örnek toplanması ve yeterli gönüllü bireyin bulunması konusunda destek ve yardımlarını yanımda hissettiğim Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Dr. Engin TUTKUN'a

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini üzerimden asla eksik etmeyen sevgili aileme; teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi
As	Arsenik
AS3MT	Arsenik (3+) Metiltransferaz
ATG	Arsenik Tri Glutasyon
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CCA	Kromlu Bakır Arsenat
DMA	Dimetil Arsenik Asit
DMAG	Dimetilarsenik Glutasyon
DMPS	2-3 Dimerkapto-1-Propan Sülfonik Asit Sodyum Tuzu
DMSA	Dimerkaptosüksinik Asit
EPA	Çevre Koruma Enstitüsü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	Demir
GSH	Glutasyon
HCl	Hidroklorik Asit
HCL	Oyuk Katot Lambası
MADG	Monometilarsenik Glutasyon
MMA	Monometil Arsonik Asit
MSMA	Monosodyum Metal Arsenat
ppb	Milyarda Bir Ölçütü
ppm	Milyonda Bir Ölçütü
SAM	S-adenozil Metionin
TMAO	Trimetil Arsin Oksit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
μM	Mikro Molar
σ	Standart Sapma
RSD	Nispi Standart Sapma

ŞEKİLLER

Şekil.1.1.	Bazı Arsenik Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	3
Şekil.1.2.	Doğada Arsenik Döngüsünün Şematik Gösterimi	4
Şekil.1.3.	Trisenox (Arsenik Trioksit) İntravenöz Enjeksiyon	5
Şekil.1.4.	Anorganik Arsenik Metabolizması	12
Şekil.1.5.	Alternatif Arsenik Biyotransformasyon Yolağı	14
Şekil.1.6.	Arsenik Protein Kompleksi	29
Şekil.1.7.	Arsenik Toksisitesinde Kullanılan Şelasyon Ajanları	30
Şekil.1.8.	Dmsa İle Arseniğin Vücuttan Uzaklaştırılması	31
Şekil.1.9.	Marsh Testinde Kullanılan Aletlerin Şematik Gösterimi	33
Şekil.1.10.	Himalaya’lardan Bengal Havzası Yeraltı Sularına Arsenik Taşınımı	36
Şekil.1.11.	Bengal Havzasında Yüksek Seviyede Arsenik İçeren Su Kaynakları	37
Şekil.1.12.	Arsenikle Kirlenmiş Yeraltı Sularının Dünyada Dağılımı	38
Şekil.1.13.	Simav Ovası’nın Şematik Gösterimi	41
Şekil.1.14.	Tipik Bir Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi	45
Şekil.1.15.	Tipik Bir Oyuk Katot Lambası	46
Şekil.1.16.	Hidrür Sistemli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi	49
Şekil.1.17.	Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi	50
Şekil.1.18.	Grafit Atomlaştırıcı Tüpün Şematik Gösterimi	51
Şekil.2.1.	Arsenik Analizine Ait Kalibrasyon Grafiğı	60
Şekil.2.2.	Doğrusal Ölçüm Aralığı Grafiğı	65

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Çalışılan Örneklerle Ait Sıra Numaraları, Yaş, Beden Kitle İndeksi, Maruziyet Süresi, Beden Kitle İndeksi Bilgileri, Sigara Alışkanlığı, Kan-Arsenik, İdrar-Arsenik Ve Saç Arsenik Düzeyi Bilgileri	54
Çizelge 2.2. Mikrodalga Fırına Ait Saç Örneklerini Yakma Programı	59
Çizelge 2.3. Biyolojik Örneklerde Arsenik Analizine Ait Grafit Fırın Sıcaklık Programı	61
Çizelge 2.4. Arsenik Analizi İçin Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre Cihazında Uygulanan Metod	62
Çizelge 2.5. Tanık Numunelerin Analiz Sonuçları	64
Çizelge 2.6. Tekrarlanabilirlik Verileri	65
Çizelge 2.7. Kontrol Referans Materyalleri İle Yapılan Doğruluk Çalışmasının Özeti	66
Çizelge 3.1. Kan, İdrar Ve Saç Örneklerinde Yaş, Beden Kitle İndeksi, Maruziyet Süresi, Kan-Arsenik, İdrar-Arsenik Ve Saç-Arsenik Düzeyi Bilgilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	67
Çizelge 3.2. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Düzeyleri İle Bireylerin Yaşlarına Ait İstatistiksel Veriler	68
Çizelge 3.3. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Konsantrasyonlarının Birbirleri İle Korelasyonuna Ait İstatistiksel Veriler	69
Çizelge 3.4. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Düzeyleri İle Bireylerin Sigara Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait İstatistiksel Veriler	70
Çizelge 3.5. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Düzeyleri İle Bireylerin BKİ Değerleri Arasındaki İlişkiye Ait İstatistiksel Veriler	71
Çizelge 3.6. Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Düzeyleri İle Bireylerin Maruziyet Yılları Arasındaki İlişkiye Ait İstatistiksel Veriler	72
Çizelge 4.1. Dünyada İnsan Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Arsenik Seviyeler	77
Çizelge 4.2. İnsan İçin Bildirilmiş Normal Arsenik Seviyeleri	78
Çizelge 4.3. Türkiye’de İnsan Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Arsenik Seviyeleri	78

1. GİRİŞ

Çevre kirliliği toplumların önde gelen sorunlarından birisidir, metaller bozunmaya uğramayan kalıcı kirlenme etkenlerinden olduğundan, özellikle araştırılması gereken toksik etkenlerdir. Bireylerin biyolojik örneklerinden yapılacak metal analizleri toplumumuzun maruziyeti hakkında bilgilenmek açısından önemlidir. Vücudun diğer dokuları ile karşılaştırıldığında saç ve tırnakta arsenik konsantrasyonu en yüksek orandadır. Bunun nedeni, bu bölgelerin trivalan arsenikle kolayca bağlanabilen SH (sülfidril) grupları içeren keratince zengin olmasıdır (Hostynek ve ark., 1993). Saç köklerindeki arsenik konsantrasyonu kandaki arsenikle denge halindedir. Saçta organik arsenik bileşikleri birikmez, bu nedenle saç daha çok anorganik arsenik maruziyetinin belirlenmesinde kullanılır (Maes ve Pate, 1977).

1.1 Arsenik

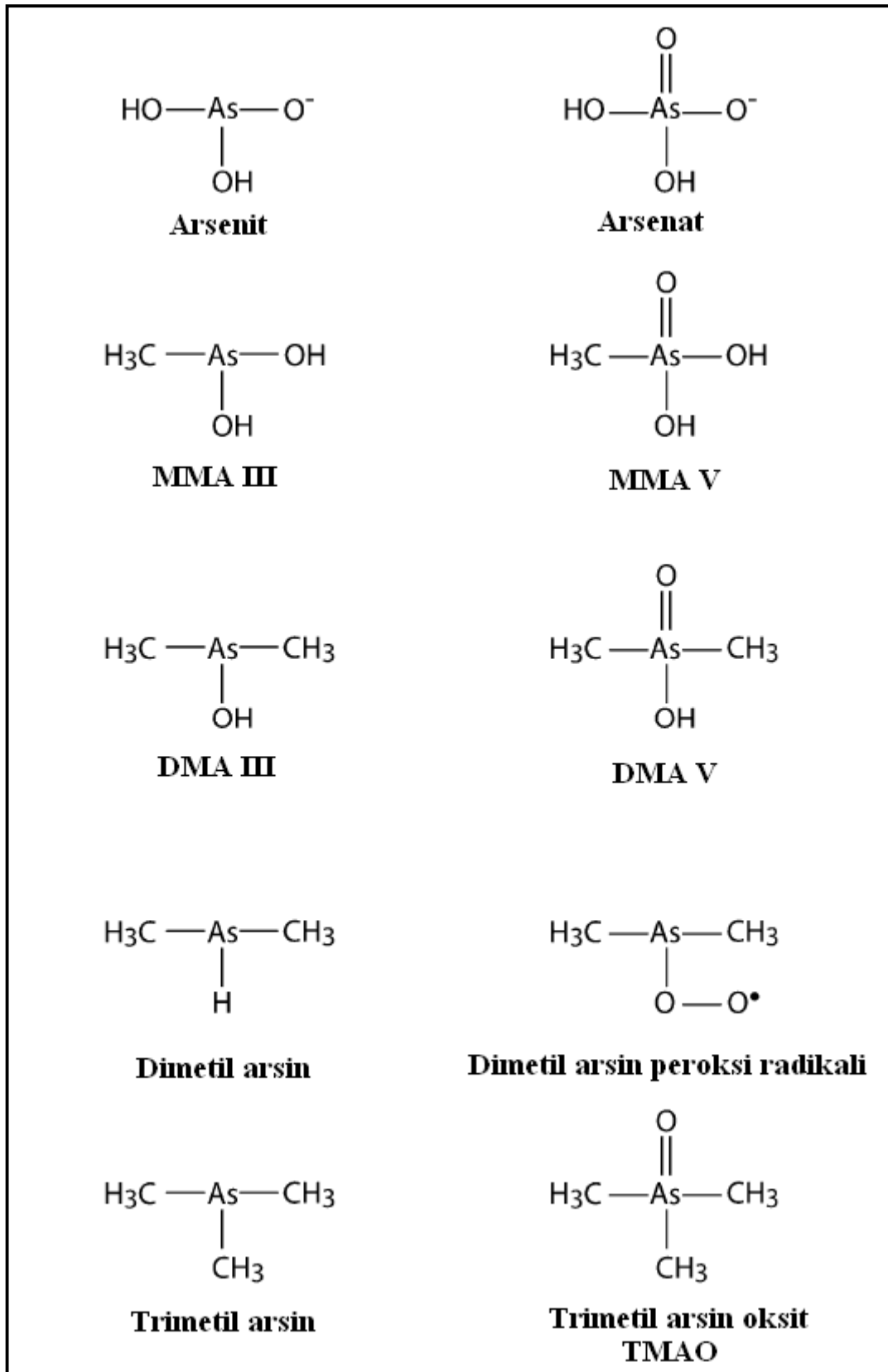
1.1.1 Arseniğin Özellikleri ve Kullanım Alanları

Arsenik periyodik cetvelin VA grubunda antimon ile fosfor arasında yer alan, 74,91 g/mol atom ağırlığına sahip bir elementtir. Arsenik hem metal hem de ametal özelliği taşıdığından kimyasal olarak yarı metal (metalloid) olarak sınıflandırılır. Buna karşın, çoğunlukla metal olarak bilinir. Metalik arsenik olarak da adlandırılan elementel arsenik (As^0), normalde çelik grisi renkte ve kırılgan katı yapıda olan metalik α -kristalleri formundadır. β -formu koyu gri renkte ve biçimsiz bir katı halindedir. Diğer allotrofik arsenik formları da olabilir. Bileşiklerinde, arsenik tipik olarak üç oksidasyon (-3, +3 ve +5) değerinden birini alır (Carapella, 1992). Arsenik bileşikleri anorganik ve organik olmak üzere sınıflandırılabilirler. Karbon bağı bulunmayan arsenik bileşikleri anorganik arsenikler olarak tanımlanırken, yapısında karbon bağı bulunduran arsenik bileşikleri de organik arsenikler olarak bilinmektedir (ATSDR, 2007).

Arsenik; bakır, kurşun, kobalt ve altın cevherlerinin madeni olarak eritilmesinin bir yan ürünü olarak elde edilmektedir. Arsenik trioksit madeni eritme esnasında uçar ve baca dumanında %30' luk içeriğe sahip olacak şekilde bulunur. Ham baca dumanı arsenit oluşumunu engellemek için galen (kurşun sülfat) veya piritle küçük miktarlarla karıştırılarak daha fazla rafine edilir. %90-95 saflıkta arsenik trioksit elde etmek için yakma yapılır. Başarılı bir süblimleştirme süreci ile %99 saflıkta arsenik trioksit elde etmek mümkündür. Elementel arsenik; arsenik oksitin kömür ile indirgenmesiyle hazırlanabilir. Elementel arsenik talebi sınırlı olduğu için üretilen arseniğin %95'i bileşik halindedir. Bu bileşik çoğunlukla sonradan arsenik asite dönüşen arsenik trioksittir (Carapella, 1992; Hanusch ve ark., 1985; USGS, 2006a).

2003 yılında, Amerika Birleşik Devletleri 21,600 ton arsenik talebi ile dünyanın en büyük arsenik tüketicisi konumundaydı. 2004 yılından önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüketilen arsenik trioksitin %90'ından fazlası birincil olarak kromlu bakır arsenat $\text{CrO}_3 \cdot \text{CuO} \cdot \text{As}_2\text{O}_5$ (CCA) ve ahşap koruyucuları üretiminde kullanılmıştır. 2005 yılında ise tüketilen arsenik trioksitin %65'i kromlu bakır arsenat (CCA) üretiminde kullanırken geri kalan %35'lik kısım ise herbisit ve insektisitleri kapsayan zirai kimyasalların üretiminde kullanılmıştır. Dünyada en yaygın kullanılan ahşap korucucusu CCA'dır (American Wood Preservers Association, 2007; Page ve Loar., 1993).

Geçmişte, arsenik kullanımın yaygın olduğu alan tarımdı. Kurşun arsenat narenciye ürünlerinde büyüme düzenleyicisi, kalsiyum arsenat herbisit olarak, sodyum arsenat üzümelerde fungusit olarak ve arsenik asit bamyalarda nem tutucu olarak kullanılmıştır. Fakat arseniğin bu kullanım alanları 1980'lerin sonunda 1990'ların başında terk edilmiştir (EPA, 2006).

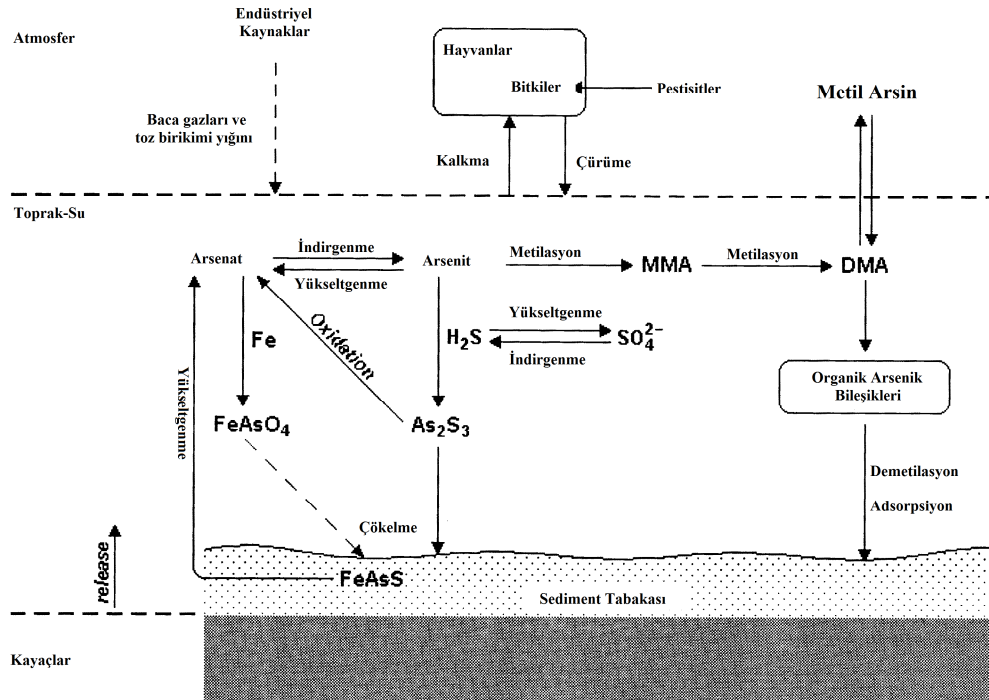


Şekil 1.1. Bazı Arsenik Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı (Rossman, 2003)

Yüksek saflıktaki arsenikten elektronik endüstrisinde; telekomünikasyon, güneş pilleri ve uzay araştırmalarında kullanılan galyum arsenit yarı iletkeni üretilir (USGS, 2006b). Arsenik trioksit ve arsenik asit cam şişelerin ve diğer cam eşyaların üretiminde renksizleştirici ve arıticı olarak kullanılır (Carapella, 1992).

1.1.2 Doğada Arsenik Döngüsü

Çevresel taşınımı, dağıtımı ve arsenik mevcudiyetini etkileyen bazı önemli tepkimeler toprak-su ve sediment-kayaç sistemlerinde yer alırlar. Oksijen varlığı arsenat-arsenit redoks tepkimesini kontrol etmektedir. Arsenit ve arsenatın adsorbsiyonu ve çökmesi çözünür arseniği sabitler. Kayaçlardan ve sedimentlerden arseniğin yavaşça salınımı ya da kayaçlardan arsenopiritin (FeAsS) oksidatif çözünümü doğada arseniğin akışına katkı sağlar. Arsenitin MMA'ya ya da diğer organik arsenik bileşiklerini takip eden DMA'ya metillenmesi arsenik döngüsünde önemli biyolojik reaksiyonları oluşturmaktadır (Roy ve Saha, 2002).



Şekil 1.2. Doğada Arsenik Döngüsünün Şematik Gösterimi

1.1.3 Arseniğin Tıbbi Uygulamaları

Arsenik bileşiklerinin tıbbi uygulamalarının derin bir tarihi vardır. Anorganik arsenik 20. yüzyılın ortalarında tedavi edici bir ajan olarak, özellikle lösemi, sedef hastalığı ve kronik bronşit astım tedavilerinde kullanılmıştır. Organik arsenik bileşikleri ise yaygın bir şekilde; spiroketal ve protozoal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (NRC, 1999).

Günümüzde ise tedavi amacıyla; akut promiyelositik lösemide (APL) arsenik trioksit kullanılır (Gallagher, 1998; Kroemer ve De The, 1999; Miller, 1998; Wang 2001). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) arsenik trioksitin bu amaçla kullanılmasını onaylamıştır (FDA, 2000).



Şekil 1.3 Trisenox (Arsenik Trioksit) İntravenöz Enjeksiyon

Arsenik bileşikleri iki bin yılı aşkın bir süredir geleneksel tıbbın bir parçası olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Arseniğin anti-lösemik kullanımı ilk olarak 18. yüzyılın sonlarında tanımlanmıştır. Özellikle kronik miyeloid lösemi olmak üzere diğer farklı lösemi çeşitlerinin tedavisinde yıllarca kullanılmıştır. Etkili olmasına rağmen, arseniğin kullanımı yeni kemoterapötik ilaçların ve radyasyon tedavisinin gelişi ile 1970'lere doğru yavaşlamıştır. Çin'den APL için arsenik trioksitin başarılı raporları gelmeye başlayınca bu durum tekrar değişmiştir (Leu ve Mohassel, 2009).

Harbin Tıp Üniversitesi'ndeki araştırmacılar %1 arsenik trioksit içeren “Ai-lin1” bileşiğinin intravenöz uygulamasının bu akut myeloblastik lösemi AML alt türünde etkileyici sonuçlara yol açtığını gösteren ilk bilim adamı grubudur (Zhang, 1984; Zhang, 1985). Yetmiş iki hastada denenen saflaştırılmış arsenik trioksit çalışmasında daha önce tedavi olmamışlarda %73, hastalığa direnç gösteren hastalarda %52 tam remisyon oranına ulaşıldığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 1996).

Çinde yapılmış ikinci bir araştırmada, kemoterapi veya tretinoin kullanmadan yalnızca günlük 10 mg arsenik trioksit (%0,1 lik çözelti) 2-3 saat üzerinden intravenöz olarak 28 ila 54 gün arasında APL nüks etmiş 15 hastada %90 tam remisyon oranıyla sonuçlanmıştır (Shen, 1997). Bu sonuçlar daha önce daha büyük bir popülasyonda yapılan bir çalışmada da desteklenmiştir. Altı hafta boyunca aynı dozda arsenik trioksit alarak hastalığın nüks ettiği kişilerin %85'inde tam remisyon başarılmıştır (Niu ve ark., 1999). Çin'de yapılan bu çalışmaların arsenik trioksitin APL'deki anlamlı etkinliğini kanıtlaması Amerika Birleşik Devletleri'nde araştırmacıları yeni incelemeler yapmaya teşvik etmiştir.

Soignet ve arkadaşları (1998) arsenik trioksitle ilk pilot çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışma antineoplastik ve tretinoin tedavisi başarısız olduktan sonra APL nüks etmiş 12 hasta üzerinde yapılmıştır. Günde 0,06-0,20 mg/kg dozla arsenik trioksit lösemi düzelene kadar uygulanır. Araştırmacılar 33 gün sonra sekizi (%73) moleküler remisyon olmak üzere toplam 11 tam remisyon (%92) gözlendiğini bildirdiler. Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RC-PCR) tarafından belirlendiği gibi negatif PML-RARa füzyon transkripti olarak tanımlanır.

Tretinoin ve antrasiklin bazlı terapinin başarısız olmasından sonra APL nüks etmiş 40 hastada yeni bir çalışma yapılmıştır (Shalabi ve ark., 2001). Hastalara intravenöz yoldan günde bir ila iki saat üzerinden 0,15 mg/kg dozda arsenik trioksit uygulanmıştır. Bu işlem tam cevap alınana kadar ya da azami 60 gün sürdürülmüştür. Yüzde seksenin üzerinde moleküler remisyon oranıyla toplam 34 hastada (%85) tam remisyon gözlenmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ve diğer çalışmalarda gözlenen yüksek tam ve moleküler remisyon oranları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) arsenik trioksiti pazarlanabilir bir ilaç olarak 2000 yılının eylül ayında onaylamasına neden olmuştur (Soignet ve ark., 1998, 2001; Lazo ve ark., 2003)

1.1.4 Arseniğin Toksikokinetiği

Anorganik arseniğin toksikokinetiği üzerine kapsamlı bilgiler vardır. Çalışmaların çoğu hayvanlarda yapılmıştır, fakat insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar aşağıdaki temel noktaları vurgularlar.

- Arsenat ve arsenit hem oral hem de inhalasyon yoluyla iyi absorbe olurlar.
- Dermal absorpsiyon tam olarak tanımlanamamıştır, fakat diğer yollara göre daha azdır.
- Topraktaki anorganik arsenik, arsenik tuzlarının çözeltilerine göre daha az miktarda absorbe olurlar.
- Oral ve inhalasyon yoluyla arsenik absorpsiyonunun hızı, çözünürlüğü çok düşük olan formlarda (arsenik sülfat, kurşun arsenat gibi) çözünürlüğü daha yüksek olan formlarına göre daha düşüktür.
- Absorbe olduktan sonra, arsenitler arsenatlara yükseltgenirler ve metilasyona uğrarlar.
- Sıçanlarda arseniğin dağılımı diğer hayvan türlerine göre oldukça farklıdır. Bu yüzden sıçanlardaki arsenik toksikokinetiği insanlar için uygun bir model oluşturmaz.
- Trivalan arsenik (As^{3+}) formu karaciğerde MMA ve DMA oluşturmak üzere enzimatik metilasyona uğrar. Metabolizmanın hızı türlere göre farklılık gösterirken, metilasyonun hızı ise dokulara göre farklılık gösterir.
- Arseniğin büyük bir kısmı hızlı bir şekilde idrarla $As(3+)$, $As(5+)$, MMA ve DMA karışımı şeklinde atılır. Daha az miktarda arsenik feçesle atılabilir. Arseniğin bir kısmı dokulara bağlanmış olarak kalabilir (ATSDR, 2007).

1.1.4.1 Arseniğin Absorbsiyonu

Arsenik havada partiküller halinde bulunduğu için, akciğerde absorpsiyonu iki basamakta gerçekleşir. Arsenik parçacıklarının akciğer üzerinde tortu bırakmasını bu tortudan arseniğin absorbe edilmesi takip eder. Sigara dumanındaki arseniğe maruz kalmış akciğer kanseri hastalarında, arsenikli taneciklerin akciğer üzerinde tortu bırakma oranı yaklaşık %40 olarak tahmin edilirken absorpsiyonun da yaklaşık %75-85 olduğu tahmin edilmektedir (Holland ve ark., 1959). Sonuç olarak, toplam absorpsiyon (solunulan arsenik yüzdesi olarak tanımlanan) yaklaşık %30-34 olarak belirlenmiştir. Arsenik trioksit tozuna maruz kalmış maden işçilerinde, inhale edilmiş dozun yaklaşık %40-60'ı idrarla atılmıştır (Pinto ve ark., 1976; Vahter ve ark., 1986).

Arsenik trioksit tozlarının ve dumanının absorpsiyonu havadaki ortalama arsenik konsantrasyonuyla korelasyon göstermektedir (Offergelt ve ark. 1992). Arseniğin oksijenli bileşiklerinin (sodyum arsenit, sodyum arsenat, arsenik trioksit) akciğerden atılımı hızlı ve bir gün içinde % 60-90 oranındadır (Marafante ve Vahter 1987; Rhoads ve Sanders 1985). Buna karşın, arsenik sülfür ve kurşun arsenat daha yavaş temizlenirler (Marafante ve Vahter, 1987), çünkü inhale edilen arseniğin çözünürlüğünün oldukça düşük olması absorpsiyon hızını azaltabilir. İnhalasyonla arsenik absorpsiyonunun çocuklarda ve yetişkinlerde farklılık gösterdiğini bildiren bir veri yoktur.

İnsanlar üzerinde, arsenatların ve arsenitlerin gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olduklarına işaret eden çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu doğrultudaki bir çalışmada sağlıklı insanlara yüksek seviyede arsenik içeren suların içirilmesinden sonra arseniğin 6 günlük eliminasyonu incelenip absorpsiyonun %95 olduğu bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2002). İnsanlar üzerinde yapılan bu gözlemler sayılı hayvan çalışmalarıyla desteklenmişlerdir. Maymunlarda ve farelerde arsenitlerin ya da arsenatların fekal atılımı %2 ila % 10 arasındayken idrardaki atılım %70 ve üzeri olarak saptanmıştır (Charbonneau ve ark., 1978; Roberts ve ark., 2002; Vahter 1981; Vahter ve Norin, 1980).

Arsenik için yapılan biyoyararlılık çalışmaları; arsenikle kontamine olmuş toz ya da topraktan arsenik absorpsiyonunun beklendiği gibi arsenik tuzlarının absorpsiyonundan oldukça az olduğuna işaret etmektedir (Davis ve ark., 1992, 1996; EPA, 1997; Freeman ve ark., 1993, 1995; Pascoe ve ark., 1994; Roberts ve ark., 2002, 2007; Rodriguez ve ark., 1999).

Arseniğin dermal absorpsiyonu Rhesus tipi maymunlarda ölçülmüştür (Lowney ve ark., 2005; Wester ve ark. 1993). Yirmidört saat sonra, etiketlenmiş arseniğin [^{73}As] arsenik asit (H_3AsO_4) şeklinde %6,4'ü absorbe olurken, toprakla karıştırılan [^{73}As]'nin absorpsiyonu %4,5 olarak saptanmıştır (Wester ve ark., 1993).

1.1.4.2 Arseniğin Vücutta Dağılım

Arsenik triksidin sıçanlara intratrakeal olarak uygulanmasını takiben karaciğer, böbrek, iskelet, gastrointestinal kanal ve diğer dokulara dağıldığı belirlenmiştir (Rhoads ve Sanders, 1985). İntratrakeal yolla DMA uygulanmış sıçanlarda, organik arseniğin inhalasyonunun da geniş çaplı bir dağılıma sebep olabileceği gösterilmiştir (Stevens ve ark., 1977).

Gıdalardan ve sudan artan seviyede arseniğe maruz kalmış insanların otopsilerinden alınmış dokularının analizi; arseniğin bütün vücut dokularında mevcut olduğunu göstermektedir (Liebscher ve Smith, 1968). Dokuların çoğu hemen hemen aynı konsantrasyon seviyelerine sahiptirler (0,05-0,15 ppm) fakat saçtaki ve tırnaktaki arsenik konsantrasyonu sırasıyla 0,65 ppm ve 0,36 ppm olarak bulunmuştur. Bu bilgi arseniğin herhangi bir iç organda birikme eğiliminin oldukça az olduğuna işaret etmektedir.

Anorganik arsenik plasental bariyeri geçer ve seçici olarak gelişen hayvan embriyosunun nöroepitelinde birikir (Hanlon ve Ferm, 1977; Lindgren ve ark., 1984).

Gebelik ve emzirme dönemi boyunca arsenat veya arsenite maternal maruziyet sonrası yeni doğmuş fare beyinlerinde anorganik arsenik ve DMA belirlenmiştir (Jin ve ark., 2006). Yeni doğmuş farelerin beyinlerinde belirlenen anorganik arsenik seviyeleri karaciğerdeki seviyelere benzerlik göstermiştir. Buna karşın, beyinde belirlenen DMA seviyesi karaciğerde belirlenene göre iki kat fazladır.

1.1.4.3 Arseniğin Metabolizması

1.1.4.3.1 Anorganik Arsenik Metabolizması

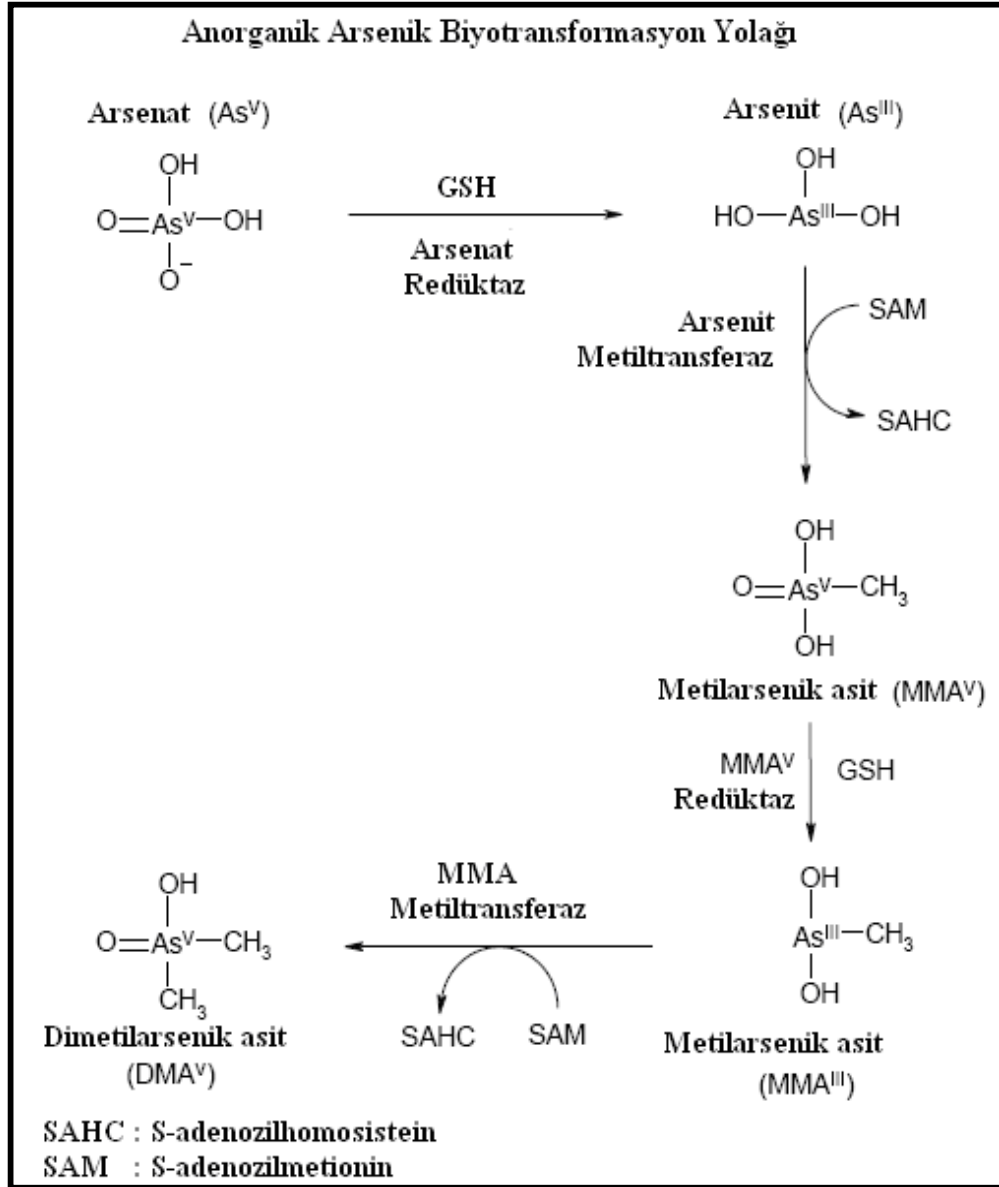
Anorganik arsenik metabolizması hayvanlarda ve insanlarda ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Metabolizmada iki temel süreç vardır, birinci süreçte yükseltgenme-indirgenme reaksiyonları As(III)'ü ve As(V)'i birbirine dönüştürür, ikinci süreçte arseniti MMA ve DMA'ya dönüştüren metilasyon reaksiyonları oluşmaktadır. Bu reaksiyon zinciri sırasıyla; anorganik arsenatın arsenite indirgenmesi (gerekirse), metilasyonla arsenitin MMA(V)'e dönüşmesi, MMA(V)'in MMA(III)'e indirgenmesi ve metilasyonla DMA(V)'e dönüşmesiyle sonuçlanır.

Bu süreçler maruziyet yolu inhalasyon, oral veya parenteral olduğunda benzerdirler. İnsan vücudunun anorganik arseniği idrarla daha kolay atılabilen organik bileşiklere dönüştürme yeteneği vardır. Buna ek olarak, anorganik arseniğinde idrardan doğrudan atılımı olabilir. Doza ve maruziyet süresine göre değişim göstermesine rağmen, absorblanmış arseniğin %75'inden fazlasının idrarla atıldığı tahmin edilmektedir (Marcus ve Rispin, 1988). Bu mekanizmanın daha yüksek arsenik toksisitesiyle sonuçlanan üst düzey doz limitinin olduğu düşünülmektedir. Bu bilgi, sekiz gram arsenik trioksit (yaklaşık 3 gram arsenik) aldıktan üç gün sonra ölmüş bir bireyin olgu raporuyla desteklenmektedir (Benramdane ve ark., 1999). Tüm dokulardaki toplam arseniğin %78'i arsenit, %2'si arsenat olarak kalırken yalnızca %20'si; %14 MMA, %6 DMA şeklinde metillenmiştir.

Arsenik için metabolik yolları tanımlayıcı göstergelerin çoğu idrarla atılan ürünlerinin analizinden elde edilmektedir. İnsanların arsenata ya da arsenite maruziyeti idrarda daha yüksek seviyede anorganik As(3+), anorganik As(5+), MMA, ve DMA oluşmasıyla sonuçlanmaktadır (Aposhian ve ark., 2000a, 2000b; Buchet ve ark., 1981a, 1981b; Concha ve ark., 1998a, 1998b; Crecelius, 1977; Kurtio ve ark., 1998; Lovell ve Farmer, 1985; Smith ve ark., 1977; Tam ve ark., 1979; Vahter, 1986). Hayvanlarda yapılan çalışmalardan da benzer sonuçlar elde edilmiştir; farelerde (Vahter, 1981; Vahter ve Envall, 1983), hamsterlerde (Hirata ve ark., 1988; Marafante ve Vahter, 1987; Takahashi ve ark., 1988) ve tavşanlarda (Maiorino ve Aposhian, 1985; Marafante ve ark., 1985; Vahter ve Marafante, 1983) çalışmalar yapılmıştır. İdrarda yapılan çoğu çalışmada MMA(V) ile MMA(III) arasında küçük bir ayırma yapılmıştır. Buna ek olarak, idardaki MMA'nın büyük bir kısmının MMA(V) formunda olduğu varsayılmıştır fakat Aposhian ve ark. (2000a, 2000b) metillenmiş arsenik atomunun her iki valans elektron seviyesinde de olabileceğini kanıtlamıştır.

İdrarda As(+3), As(+5), MMA ve DMA'nın oranları alınan kimyasala, maruziyet sonrası geçen süreye, maruziyet yoluna, doz miktarına ve maruziyete uğrayan canlı türüne göre değişebilmektedir. Fakat genelde, uzun dönem maruziyeti takiben DMA temel metabolittir, anorganik arsenik [As(+3) ve As(+5)] ve MMA daha düşük seviyedeki metabolitlerdir. Bu metabolitlerin insanlardaki oranı ise genellikle yaklaşık olarak %40-75 DMA, %20-25 anorganik arsenik ve %15-25 oranında MMA şeklindedir (Buchet ve ark., 1981a; Hopenhayn ve ark., 2003; Loffredo ve ark., 2003; Mandal ve ark., 2001; Smith ve ark., 1977; Tam ve ark., 1979; Tokunaga ve ark., 2002; Vahter, 1986).

Tavşanlardaki arsenik metabolitlerinin oranı insanlardakine benzerlik göstermektedir (Maiorino ve Aposhian, 1985). Bu yüzden tavşanlar; insanlardaki arsenik toksikokinetiği için iyi bir model olabilirler. Aynı zamanda fareler de arsenik metabolizmalarındaki benzerliğe dayanarak insandaki arsenik toksikokinetiği için iyi bir model olabilirler (Vahter, 2002).



Şekil 1.4. Anorganik Arsenik Metabolizması, (Aposhian ve ark., 2000b)

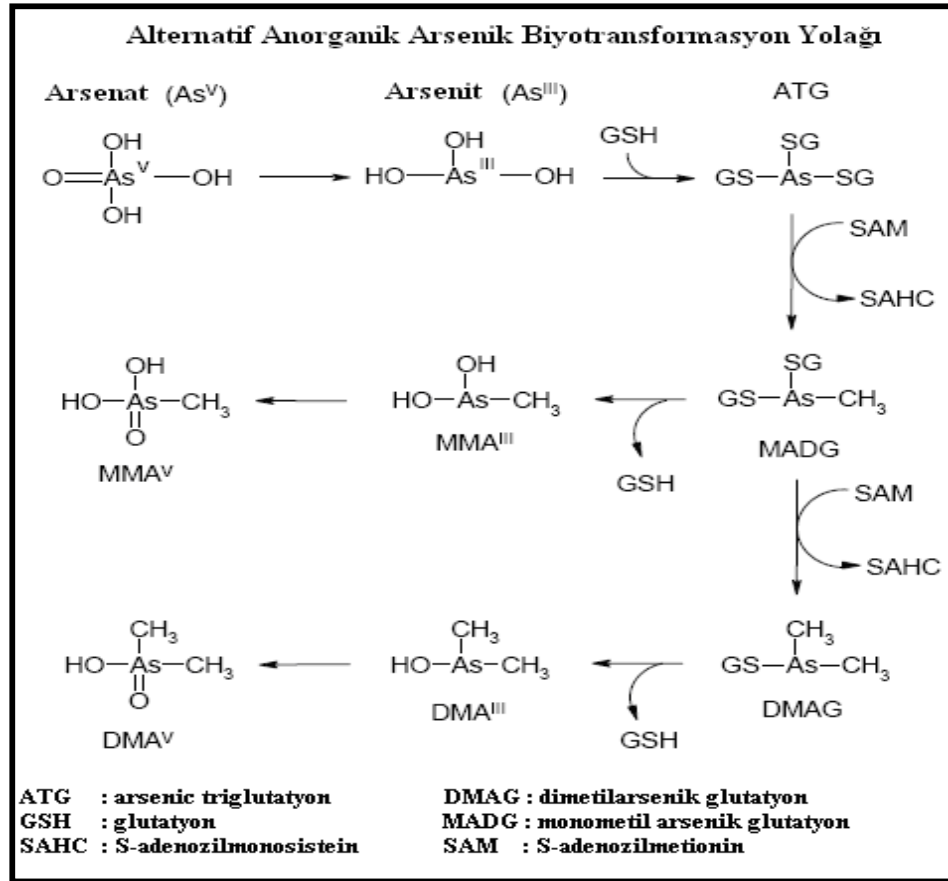
Bunlardan farklı olarak; kobaylar, marmoset maymunu, tamarin maymunu anorganik arseniği metillendirmezler (Healy ve ark., 1998; Vahter ve Marafante, 1985; Vahter ve ark., 1982; Zakharyan ve ark., 1996). Sonuç olarak, bu hayvanlar insan toksikokinetiği açısından iyi modeller değildirler. Arsenatın indirgenerek arsenite dönüşmesi glutatyon yardımıyla gerçekleşir (Menzel ve ark., 1994). Glutatyonun hem arsenatla hem de arsenitle kompleksler formunda olduğu *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (Scott ve ark., 1993), glutatyon-arsenat reaksiyonunda glutatyon yükseltgenirken arsenat indirgenir.

In vitro çalışmalar metilasyon için substratın As(+3) olduğuna işaret etmektedir. As(+5) başta As(+3)'e indirgenmezse, As(+5) metilasyona uğramaz (Buchet ve Lauwerys, 1985, 1988; Lerman ve ark., 1983). S-adenozil-metionini koenzim olarak kullanan enzimler yardımıyla gerçekleştirilen metilasyon sürecinin ana yeri olarak karaciğer gözükmemektedir (Buchet ve Lauwerys, 1985, 1988). Normal şartlar altında, metil sağlayıcıların (metionin, kolin, sistein) elverişliliği metillendirme yeteneği açısından nispi bir kısıtlayıcı olarak hem insanlarda (Buchet ve ark., 1982), hem de hayvanlarda (Buchet ve Lauwerys, 1987; Buchet ve ark., 1981a) gözlemlenmiştir. Buna karşın, metil sağlayıcılarının alımının fazlasıyla sınırlandırılması metillendirme yeteneğini anlamlı bir şekilde azaltmaktadır (Buchet ve Lauwerys, 1987; Vahter ve Marafante, 1987).

S-adenozilmetionin'den bir metil grubu As(3+)' ya taşınır ve MMA ürün olarak ortaya çıkar, daha sonra MMA yeniden metillenerek DMA'yı oluşturur. İndirgenmiş glutatyon muhtemelen bir *in vivo* ko-faktördür, fakat diğer tioller de (L-sistein, ditiotrehitol) *in vitro* yerine geçebilirler. Tavşanlarda, arsenit metiltransferaz için substrat doygunluğu konsantrasyonu 50 μ M, MMA metiltransferaz için bu değer 1,000 μ M dir. Arseniği metilli ve dimetilli formlara dönüştürmek için sıçan karaciğeri sitozolundan katalizleyen bir S-adenozil metionin bağımlı metiltransferaz geni klonlanışı bildirilmiştir (Thomas ve ark., 2004). İnsanlarda ve farelerde *cyt19* geninin aktarımı büyük benzerlik gösterir; bu gen ve protein arsenik (3+) metiltransferaz olarak adlandırılır (AS3MT).

Arsenik triglutatyon oluşumuyla sonuçlanan ve enzimatik olmayan arsenitli glutatyon kompleksleri oluşumuna dayanan; alternatif bir biyotransformasyon yolu önerilmiştir (Hayakawa ve ark., 2005). Arsenik triglutatyon, AS3MT tarafından metilasyona maruz bırakılarak monometil arsenik glutatyon'a dönüşür. Düşük glutatyon seviyelerinde (1 mM), monometil arsenik glutatyon MMA(III) oluşturmak üzere hidrolize uğrar. Yüksek glutatyon seviyelerinde (5 mM) ise, AS3MT monometil arsenik glutatyon'u metillendirerek dimetilarсенik glutatyona çevirir. Dimetilarсенik glutatyon hızlıca hidrolize olarak DMA(III) formuna dönüşür (Hayakawa ve ark., 2005; Thomas ve ark., 2007).

Klasik anorganik arsenik metabolizmasında, MMA(V) daha toksik olan MMA(III)'e dönüşürken, bu alternatif metabolizma yolağında ise MMA(III) daha az toksik olan MMA(V)'e dönüşmektedir.



Şekil 1.5. Alternatif Anorganik Arsenik Biyotransformasyon Yolağı (Hayakawa ve ark., 2005; Thomas ve ark., 2007)

1.1.4.3.2 Organik Arsenik Metabolizması

Kapsamlı bir metabolizmaya uğrayan arsenoşekerler haricinde, organik arseniklerin oldukça az metabolize oldukları görülmektedir. MMA alan insanlar, bu bileşiğin az bir miktarını, yaklaşık %13'ünü DMA'ya çevirirler (Buchet ve ark., 1981a). Benzer bir şekilde, farelerde ve hamsterlerde birincil olarak DMA ve MMA idrarla değişmeden atılır (Hughes ve ark., 2005; Marafante ve ark., 1987; Vahter ve ark., 1984).

Farelerde, MMA'nın küçük bir yüzdesi DMA'ya metillenir ve bir kısmı da daha fazla metilasyona uğrayarak trimetilarsin oksite (TMAO) dönüşür (Hughes ve ark., 2005). Buna zıt olarak, farelere MMA(III) uygulanmasını takiben çoğunlukla DMA(V) ve daha az miktarlarda MMA(V), MMA(III) ve DMA(V) bileşikleri atılmışlardır (Hughes ve ark., 2005). MMA'nın metillendiği gibi, az miktarda (<%10) DMA'da metilasyona maruz kalarak TMAO'ı oluştur (Hughes ve ark., 2005; Marafante ve ark., 1987; Yamauchi ve Yamamura, 1984; Yamauchi ve ark., 1988).

Sıçanlardaki MMA ve DMA metilasyonu diğer hayvan türleriyle karşılaştırılınca daha kapsamlı olduğu anlaşılır. İçme suları ile MMA'ya 100 mg As/kg/gün dozunda bir hafta maruz kalan sıçanlar; idrarla toplam arseniğin %50,6'sını MMA, %19,0'unu DMA, %6,9'unu TMAO ve %0,4'ünü tetrametilarsenyum olarak atmışlardır (Yoshida ve ark., 1998). Buna zıt olarak; 40 mg As/kg tek dozla MMA'ya maruz kalan bir farenin toplam dozu %89,6 MMA, %6,2 DMA ve 1,9% TMAO şeklinde attığı belirlenmiştir (Hughes ve ark., 2005). Benzer bir şekilde, 50 mg As/kg dozunda MMA'ya maruz kalan hamsterler; idrarla %26,9 MMA, %1,43 DMA ve %0,07 trimetilarsenik bileşiklerini atılmışlardır (Yamauchi ve ark., 1988).

Fareler ve hamsterler için oral MMA maruziyetinde olduğu gibi DMA maruziyetinde idrarda DMA veya DMA komplekslerinin atılması şeklinde sonuçlanmaktadır (Marafante ve ark., 1987). Sıçanlarda ise DMA ve TMAO seviyeleri nerdeyse eşittir (Yoshida ve ark., 1998).

Şu anki verilere göre metilarsenatlar hem insanlarda (Buchet ve ark. 1981a; Marafante ve ark. 1987) hem de hayvanlarda (sıçanlarda ve hamsterlerde) metil gruplarından kurtulup anorganik arseniklere dönüşmemektedirler (Stevens ve ark. 1977; Yamauchi ve Yamamura 1984; Yoshida ve ark., 2001).

1.1.4.4 Arseniğin Eliminasyonu ve Atılımı

İnhale edilen arseniğin %30-%60'ının idrarla atıldığı belirlenmiştir (Holland ve ark., 1959; Pinto ve ark., 1976; Vahter ve ark., 1986). Solunulabilir gaz parçacıkları için tortu bırakma yüzdesi genellikle %30 ila %60 aralığında olduğundan (EPA, 1989), akciğerlerde çöken arseniğin nerdeyse tümü idrarla atılır.

İnsanlarda inhalasyon yoluyla maruziyet sonrası atılım için geçen süre etraflıca incelenmemiştir. Fakat, madeni saflaştırma tesislerinde çalışan işçilerin idrar-arsenik seviyeleri hafta içinde çalışırken artmış, buna mukabil hafta sonu tatilinde idrar-arsenik seviyeleri düşmüştür (Vahter ve ark., 1986). Bu bilgi atılımın oldukça hızlı olduğuna işaret etmektedir.

Sıçanlarda (Rhoads ve Sanders, 1985) ve hamsterlerde (Marafante ve Vahter, 1987) sürdürülen intratrakeal çalışmalar; uygulanan arsenat veya arsenit için klirensin yarı-ömrünün bir gün ya da daha kısa olduğu bildirilmiştir. Buna karşın Rhoads ve Sanders (1985) çalışmaları sonucunda arsenik trioksit atılımının iki aşamada gerçekleştiğini bulmuşlardır; ilk aşamada 29 dakikalık yarı-ömürle arseniğin %95'i temizlenir, geri kalan arsenik ise 75 günlük yarı-ömürle temizlenir. İnsanlarda inhalasyon yoluyla maruziyet sonrası idrarda bulunan birincil metabolitler DMA ve MMA'dır, idrarda bulunan toplam arseniğin %25'ten az olan kısmınıda anorganik arsenikler oluşturmaktadır (Apostoli ve ark., 1999).

Tek intratrakeal dozla DMA verilmiş sıçanların 24 saat içerisinde dozun %60'ını idrarla ve yaklaşık %8'inide feçesle attıkları belirlenmiştir (Stevens ve ark., 1977). Bu bilgi organik arseniklerin inhalasyon yoluyla maruziyeti sonrası derhal atıldıklarına işaret etmektedir.

İçme suyuyla yüksek seviyede anorganik arseniğe maruz kalan hamile bir kadında yapılan çalışmaya göre alınan arsenik dozunun idrarla %79-85 oranında DMA, %8-16 oranında anorganik arsenik ve %5-6 oranında MMA bileşikleri şeklinde atıldığı belirlenmiştir (Christian ve ark., 2006).

Farelerde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir; arsenat birincil olarak idrarla DMA şeklinde atılırken MMA ve anorganik arsenik daha düşük oranda idrarda bulunmuşlardır (Kenyon ve ark., 2005).

Arsenik, iki arsenik-glutasyon kompleksinin (arsenik triglutasyon ve metilarsenik diglutasyon) oluşumuyla, safra kesesinden de atılabilmektedir (Kala ve ark., 2000). 5,0 mg/kg sodyum arsenat verilmiş sıçanlarda maruziyetten 18-20 dakika sonra sıçanların safra kesesinde eşit miktarda arsenik triglutasyon ve metilarsenik diglutasyon bulunmuştur. Doz 0,5 mg/kg sodyum arsenata düşürüldüğünde safra kesesinde yalnızca metilarsenik diglutasyon bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan çalışmalar MMA ve DMA'nın temel olarak idrarla atıldığına (%75-85) ve bu işlemin çok büyük bir kısmının bir gün içerisinde olduğuna işaret etmektedir (Buchet ve ark., 1981a; Marafante ve ark., 1987). Bu veri, sıçanlarda, farelerde ve hamsterlerde yapılan çalışmalar tarafından desteklenmektedir (Hughes ve ark., 2005; Marafante ve ark., 1987; Stevens ve ark., 1977; Yamauchi ve Yamamura, 1984; Yamauchi ve ark., 1988). 40 mg As/kg dozunda DMA uygulanmış farelerde maruziyet sonrası 48 saat boyunca idrarla atılan metabolitlerin oranı %56,4 DMA, %7,7 DMA kompleksleri ve %3,5 TMAO şeklinde gerçekleşirken feçesteki oran ise %24,3 DMA ve %4,9 DMA kompleksi şeklinde gerçekleşmiştir (Marafante ve ark., 1987).

1.1.5 Arseniğin Farmakokinetiği

Arsenik absorpsiyonu arseniğin kimyasal formuna dayanır. İnsanlarda; As(+3), As(+5), MMA, ve DMA oral yolla %75'in üzerinde absorbe olurlar. Arsenik aynı zamanda inhalasyon yoluyla da iyi absorbe olur. Dermal absorpsiyonun oral ya da inhalasyon yoluyla olan absorpsiyona göre daha az olduğu görülmektedir.

Oral yolla topraktan arsenik biyoyararlılığı sodyum-arsenik tuzlarınıninkine göre daha düşüktür. Topraktaki arsenik, suda çözünmeyen (sülfürler gibi) ve çok az absorbe olan bileşikler formunda olabilmektedir (ATSDR, 2007)

Fare ve sıçanlardaki çalışmalar arsenik bileşiklerinin metallothioneini indüklediğini göstermiştir. Metallothionein; *in vivo*, kadmiyum ve diğer ağır metalleri detoksifiye ettiği düşünülen metal bağlayıcı bir proteindir (Albores ve ark.,1992; Hochadel ve Waalkes, 1997; Kreppel ve ark., 1993; Maitani ve ark., 1987). Metallothioneinle olan bileşikler dahil olmak üzere tüm arsenik bileşiklerinin etkinliği onların toksisitesiyle paralellik göstermektedir ($As(+3) > As(+5) > MMA > DMA$).

Kadmiyum için; metallothionein metal bağlayıcı ve metali biyolojik olarak inaktive eden bir protein olarak düşünülmektedir. Buna karşın, uygulanan arsenik dozunun yalnızca küçük bir yüzdesi metallothioneine bağlanır (Albores ve ark., 1992; Kreppel ve ark., 1994; Maitani ve ark., 1987). *In vitro* çalışmalar metallothionein için arsenik afinitesinin kadmiyum veya çinkoya göre çok daha az olduğunu göstermişlerdir (Waalkes ve ark., 1984). Metallothioneinin arseniğin oksidatif hasarlarına karşı antioksidan görevi görerek arsenik toksisitesine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (NRC, 1999).

1.1.6 Arseniğin Sağlık Üzerine Etkileri

1.1.6.1 Arsenik Nedenli Ölüm

Anorganik arseniğin inhalasyonu sonucu oluşan letal etkiye ait veri raporu; dokuz gebe sıçandan dördünün öldüğü bir toksikolojik çalışmada yayınlanmıştır. 20 mg As/m^3 konsantrasyonunda aerosol formundaki arsenik trioksit maruziyetinden 30-35 gün sonra, gebeliğin 12'inci ve 19'uncu günleri arasında ölmek üzere olan sıçanlardan bir tanesine ötanazi yapılmıştır (Holson ve ark., 1999).

Aynı çalışmada, $\geq 100 \text{ mg/m}^3$ (76 mg As/m^3) konsantrasyonunda bir günlük maruziyetin ardından %100 ölüm oranı gösteren 10 bireylik gebe sıçan grubu mevcuttur.

Yüksek dozda arseniğin oral olarak alınmasıyla sonuçlanan ölümlerle ilgili birçok olgu raporu mevcuttur. Neredeyse tüm olgularda, en çok görülen ani etkiler; kusma, ishal ve gastrointestinal kanamadır. Sıvı kaybından ve dolaşım durmasıyla ölüm meydana gelebilir (Levin-Scherz ve ark., 1987; Saady ve ark., 1989; Uede ve Furukawa, 2003) veya ölüm olayının olmadığı durumlarda arsenikten kaynaklanan çeşitli doku hasarları meydana gelebilir (Campbell ve Alvarez, 1989). Bazı ölümcül arsenik zehirlenmesi raporları, oral yolla meydana gelen maruziyet sonrası gastrointestinal etkileri gösterdiği gibi ölümden önce gerçekleşen çeşitli organ sistemi hasarları hakkında da bilgi verir (Quatrehomme ve ark., 1992). Akut zehirlenmelerde, oral yolla alınan arseniğin miktarını tam olarak tahmin etmek genellikle zordur. Bu yüzden, insanlar için arsenik letal dozuyla ilgili kantitatif bilgiler oldukça azdır. Önceden bilinen miktarın büyük bir tablet şeklinde verildiği dört olgu raporuna göre letal dozlar 22 ila 121 mg As/kg arasında değişmektedir (Civantos ve ark., 1995; Hantson ve ark., 1996; Levin-Scherz ve ark., 1987; Quatrehomme ve ark., 1992). Bir hafta boyunca arsenik derişimi 110 ppm olan içme suyunu içen sekiz kişilik bir ailenin iki bireyi ölmüştür (Armstrong ve ark., 1984), bu değer 2 mg As/kg/gün dozuna denk gelmektedir.

Eski literatürdeki klinik raporların gözden geçirilmesine dayanarak, Holland (1904) minumum letal dozun yaklaşık olarak 130 mg (2 mg/kg) olduğunu ileri sürmüştür. Buna benzer bir görüş de letal dozun 70 ila 180 mg (yaklaşık 1-3 mg/kg) olarak Vallee ve ark. (1960) tarafından sunulmuştur.

Kronik maruziyete bağlı ölümler daha düşük konsantrasyonlarda bildirilmiştir. İki-yedi yaşları arasındaki beş çocuk yaşamları boyunca arsenik içeren su içerek kronik arsenik zehirlenmesiyle (tahmini ortama doz 0,05-0,1 mg As/kg/gün) ölmüşlerdir (Zaldívar ve Guillier 1977).

Yirmi iki yaşında bir erkek, içme sularından ortalama 0.014 mg As /kg/gün dozuna maruziyetin ardından ölmüştür (Zaldívar ve ark., 1981). Günlük dermal yolla 540 mg As/kg dozunda MMA'yı haftada 5 gün olmak üzere 21 gün boyunca alan tavşanlarda ölüm olayı gözlenmemiştir (Margitich ve Ackerman, 1991b). Aynı doz ve süreyle dermal DMA uygulanması da ölüme yol açmamıştır (Margitich ve Ackerman, 1991a).

1.1.6.2 Arseniğin Sistemik Etkileri

1.1.6.2.1 Arseniğin Solunum Etkileri

Havadaki arsenik tozlarına maruz kalan işçilerin boğaz ve burun membranında sık sık meydana gelen tahrişler larenjit, bronşit ve rinite sebep olmaktadır (Dunlap, 1921; Morton ve Caron, 1989; Pinto ve McGill, 1953). Çok yüksek maruziyet nazal septumun delinmesine sebep olabilmektedir (Dunlap, 1921; Pinto ve McGill, 1953; Sandstrom ve ark., 1989).

Amerika Birleşik Devletleri eyaletlerinden biri olan Montana'da bulunan Anakonda bakır madeni eritme tesisinde arsenik trioksit maruz kalan işçilerle yapılan çalışmalar sonucu; kanser harici solunum hastalıklarına bağlı ölüm oranı sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştır. Buna karşın, veriler sigara kullanıma göre ayarlanmamış ve arsenik maruziyetiyle ilgili verilerin analizi doz-cevap ilişkisini net olarak gösterememiştir (Lee-Feldstein, 1983; Lubin ve ark., 2000; Welch ve ark., 1982).

Solunum zorluğu, kanamalı bronşit ve akciğer ödemi gibi hastalıklarıda içeren ciddi solunum etkileri 8 mg As/kg ve üzeri dozlardaki bazı akut oral arsenik zehirlenmeleri olgularında rapor edilmiştir (Civantos ve ark., 1995; Fincher ve Koerker, 1987; Levin-Scherz ve ark., 1987; Moore ve ark., 1994b; Quatrehomme ve ark., 1992).

1.1.6.2.2 Arseniğin Kardiyovasküler Etkileri

İnhale edilen arseniğin kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi olduğunu kanıtlayan bazı epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. İsveç'te bulunan Ronnskar bakır madeni saflaştırma tesisinde ortalama 23 yıl boyunca, 0,36 mg As/m³ ortalama hava konsantrasyonuna maruz kalmış işçiler üzerinde temsili bir kesit çalışması sürdürülmüştür. Bu çalışma maden işçilerinde Raynaud fenomeninin (soğukta özellikle ellerde aklaşma, morarma ve kızarma ile nitelenen bir lokal atar damar dolaşım bozukluğu) oluş derecesini anlamlı bir şekilde arttırdığını ve parmaklarda denendiğinde; soğukta kan damarlarının daralmasının arttığını göstermiştir (Lagerkvist ve ark., 1986).

İnsanlarda, oral yolla arsenik alımının kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi etkilerinin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Miyokardial depolarizasyonun ve kalp ritminin değişmesi kalp üzerindeki karakteristik etkilerdendir (Cullen ve ark., 1995; Glazener ve ark., 1968; Goldsmith ve From, 1986; Heyman ve ark., 1956; Little ve ark., 1990; Mizuta ve ark., 1956; Moore ve ark., 1994b; Mumford ve ark., 2007).

Tayvan'da arsenik maruziyeti aynı zamanda serebrovasküler ve mikrovasküler hastalıkların oluş derecelerinin artışı ile (Chiou ve ark., 1997; Wang ve ark., 2002, 2003) olduğu gibi iskemik kalp hastalıkları ile de bağlantılıdır (Chang ve ark., 2004; Chen ve ark., 1996; Hsueh ve ark., 1998; Tsai ve ark., 1999; Tseng ve ark., 2003). Tayvan'da arsenik konsantrasyonun 0,35 mg/L'den yüksek olduğu artezyen kuyularının bulunduğu bölgelerdeki bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların oranının arttığı saptanmıştır (Wang ve ark., 2003).

1.1.6.2.3 Arseniğin Gastrointestinal Etkileri

Mesleki inhalasyon maruziyetini takiben akut arsenik zehirlenmesi geçiren işçilerde yapılan olgu çalışmalarında bulantı, kusma ve diyare rapor edilmiştir (Beckett ve ark., 1986; Bolla-Wilson ve Bleecker 1987; Ide ve Bullough 1988; Morton ve Caron 1989; Pinto ve McGill 1953).

Kısa dönemli ve yüksek dozda anorganik arsenik maruziyeti durumlarının tümünde bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısını da içeren gastrointestinal tahrişler klinik belirtiler olarak gözlenmiştir (Armstrong ve ark., 1984; Bartolome ve ark., 1999; Campbell ve Alvarez, 1989; Chakraborti ve ark., 2003a; Cullen ve ark., 1995; Fincher ve Koerker, 1987; Goebel ve ark., 1990; Kingston ve ark., 1993; Levin-Scherz ve ark., 1987; Lugo ve ark., 1969; Moore ve ark., 1994b; Muzi ve ark., 2001; Uede ve Furukawa, 2003; Vantroyen ve ark., 2004). Benzer belirtiler uzun dönemli ve düşük dozlu maruziyete uğrayan gruplarda ya da bireylerde sıklıkla gözlenmiştir (Borgoño ve Greiber, 1972; Cebrián ve ark., 1983; Franzblau ve Lilis, 1989; Guha Mazumder ve ark., 1988a, 1998b; Hauptert ve ark., 1996; Holland 1904; Huang ve ark., 1985; Mizuta ve ark., 1956; Nagai ve ark., 1956; Silver ve Wainman, 1952; Wagner ve ark., 1979; Zaldívar 1974), fakat 0,01 mg As/kg/gün dozunun altındaki seviyelerdeki maruziyetlerde etkiler genellikle belirlenemez (Harrington ve ark., 1978; Valentine ve ark., 1985). Bu semptomlar genellikle maruziyet ortadan kalktıktan kısa bir süre sonra azalır.

Monometil sodyum arsenatın (793 As mg/kg) oral yolla alınmasıyla gerçekleştirilmiş bir intihar girişimi olgusunda kusma kaydedilmiştir (Shum ve ark., 1995). Yine oral yolla 78 mg DMA/kg (dimetil arsenik asit ve dimetil arsenat olarak) alınması sonucu kusma, karın ağrısı ve diyare görülmüştür (Lee ve ark., 1995).

1.1.6.2.4 Arseniğin Hematolojik Etkileri

Oral yolla arsenik maruziyetini takip eden arsenik zehirlenmesinin genel özelliği anemidir. Buna karşın, mesleki inhalasyon maruziyeti sonucunda arsenik zehirlenmesine uğrayan işçilerde yapılmış olgu çalışmaları; kırmızı kan hücrelerinin sayısı üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmiştir (Beckett ve ark., 1986; Bolla-Wilson ve Bleeker, 1987; Ide ve Bullough, 1988; Morton ve Caron, 1989).

Anemi ve lökopeni insanda arsenik zehirlenmesinin genel etkileridir. Bu etkiler doğrudan kan hücreleri üzerindeki hem sitotoksik, hem de hemolitik etkilerle ilgili olabilir (Armstrong ve ark., 1984; Fincher ve Koerker, 1987; Goldsmith ve From, 1986; Kyle ve Pease, 1965; Lerman ve ark., 1980). Buna karşın, hematolojik etkiler arsenik zehirlenmesi olgularının hepsinde gözlenmemiştir (EPA, 1981; Harrington ve ark., 1978; Huang ve ark., 1985; Silver ve Wainman, 1952). Buna ek olarak, akut zehirlenme olgularının da hepsinde bu etkiler gözlenmemiştir (Cullen ve ark., 1995; Moore ve ark., 1994b).

Kronik etki dönem çalışmalarında; 2 yıl süresince 2,4 mg As/kg/gün dozuna denk arsenit ya da arsenat verilmiş köpeklerde hafif anemi bulunmuştur. Buna karşın, 2 yıl boyunca 1 mg As/kg/gün dozu veya 26 hafta süresince 1,9 mg As/kg/gün dozu köpeklerde hiçbir hematolojik etkiye neden olmamıştır (Byron ve ark., 1967; Neiger ve Osweiler, 1989).

1.1.6.2.5 Arseniğin Hepatik Etkileri

Karaciğer fonksiyon testlerini de kapsayan, inhalasyon yoluyla arsenik zehirlenmesi olgu çalışmalarında; hepatic fonksiyon yetersizliğini gösteren hiçbir kanıt bulunmamıştır (Bolla-Wilson ve Bleeker, 1987; Ide ve Bullough, 1988). Oral yolla anorganik arseniğe maruz kalmış insanlarda sürdürülmüş bazı çalışmalarda hepatic hasar belirtileri bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar (Chakraborty ve Saha, 1987; Franklin ve ark., 1950; Guha Mazumder ve ark., 1988a, 1998b; Liu ve ark., 2002; Mizuta ve ark., 1956; Silver ve Wainman, 1952; Wade ve Frazer, 1953; Zaldívar, 1974) ve bazen kan analizleri yüksek karaciğer enzim seviyelerini göstermektedir (Armstrong ve ark. 1984; Franzblau ve Lilis, 1989; Guha Mazumder, 2005; Hernández-Zavala ve ark., 1998). Bu etkiler 0,01–0,1 mg As/kg/gün dozuyla tekrarlanan maruziyeti takiben sık gözlenmektedir (Chakraborty ve Saha, 1987; Franklin ve ark., 1950; Franzblau ve Lilis 1989; Guha Mazumder ve ark., 1988a; Mizuta ve ark., 1956; Silver ve Wainman, 1952; Wade ve Frazer, 1953).

Kronik maruziyeti takiben alınan dozun 0,006 mg As/kg/gün kadar düşük olmasına rağmen karaciğer üzerinde etkisinin olduğu bildirilmiştir (Hernández-Zavala ve ark., 1998). Bir bebekte 19 mg As/kg dozundaki akut maruziyetin hepatik etkilere yol açmamasına rağmen Cullen ve ark., 1995), 2 mg As/kg/gün ve üzerindeki dozla gerçekleşen akut zehirlenmesi olgu raporunda hepatik etkiler bildirilmiştir (Hantson ve ark., 1996; Kamijo ve ark., 1998; Levin-Scherz ve ark., 1987; Quatrehomme ve ark., 1992; Vantroyen ve ark., 2004).

1.1.6.2.6 Arseniğin Renal Etkileri

Akut ve kronik arsenik toksisitesiyle ilgili olgu çalışmalarının çoğunda renal hasara dair anlamlı klinik işaretler bildirilmemiştir (Cullen ve ark., 1995; Franzblau ve Lilis, 1989; Jenkins ,1966; Kersjes ve ark., 1987; Mizuta ve ark., 1956; Silver ve Wainman, 1952).

Bazı olgularda, yüksek serum-kreatinin ve serum-bilirubin seviyesi gözlenmemiştir (Armstrong ve ark., 1984; Levin-Scherz ve ark., 1987; Moore ve ark., 1994b) ve hafif proteinüri meydana gelebileceği belirtilmiştir (Armstrong ve ark., 1984; Glazener ve ark., 1968; Tay ve Seah, 1975).

Hayvan çalışmaları da böbreğin anorganik arsenik için hedef organ olmadığına işaret etmektedir (Byron ve ark., 1967; Schroeder ve Balassa, 1967; Woods ve Southern, 1989), fakat çok yüksek dozlarda bazı etkiler bildirilmiştir.

Organik arsenik bileşiği olan monosodyum metil arsenat (MSMA) ile bir intihar girişiminde, 1,714 mg /kg dozunda alınmasından sonra ters bir renal etki gözlenmemiştir (Shum ve ark., 1995). Hayvan çalışmaları, organik arseniklere maruziyeti takiben renal ve mesaneye etkileri bildirmiştir. Tavşanlarda 30 mg MSMA/kg/gün tek gavaj dozu takiben idrar hacminde azalma gözlenmiştir (Jaghabir ve ark., 1988).

1.1.6.3 Arseniğin İmmünolojik ve Lenforetiküler Etkileri

Bencko ve ark. (1988) tarafından yapılan ve inhale edilen anorganik arseniğin insanlar üzerindeki immünolojik ve lenforetiküler etkilerinin incelendiği çalışmada, kömür yakıtlı termik elektrik santralinde çalışan ve arseniğe maruz kalmış olan 47 işçinin serum-immünoglobulin seviyelerinde bir anormallik belirlenmemiştir. Buna karşın, transferin ve seruloplazmin gibi diğer proteinlerin serum seviyeleri; 27 kişilik bir başka işçi grubuyla (10 kat daha az arsenik içerikli kömür kullanılan bir santraldeki) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Arsenik trioksit seviyesinin 5,2 ila 14,4 mg/m³ aralığında olduğu bir kalay madeni eritme tesisinde çalışan 11 erkek işçi incelendi (Mohamed, 1998). İşçilerde folikülit, ciltte kuruluk ve hiperpigmentasyon şeklinde semptomlar gözlenmiştir. Sonuç olarak, arsenikli tozların işçilerin cildindeki terde toplandığı ve kontakt dermatite neden olduğunu ileri sürülmüştür.

1.1.6.4 Arseniğin Nörolojik Etkileri

İnhale edilen anorganik arseniğin nörolojik etkilere neden olabileceğini kanıtlayan epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Arsenik içerikli pestisit üreten bir fabrikaya yakın yaşayan bireylerde yapılan inceleme sonucunda periferik nöropati hastalığının oluş derecesi %15,3 (13/85) iken fabrikaya daha uzakta yaşayan bireylerdeki oluş derecesi %3,4 (4/118) şeklinde bildirilmiştir (Gerr ve ark., 2000).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve olgu raporu anorganik arseniğin oral yolla alınmasının sinir sisteminde hasara neden olabileceğine işaret etmektedir. Akut yüksek arsenik maruziyeti (2 mg As/kg/gün veya üzeri) baş ağrısı, uyuşukluk, halüsinogen, sersemlik, nöbet ve koma gibi semptomlarla çoğunlukla ensefalopatiye sebep olur (Armstrong ve ark., 1984; Bartolome ve ark., 1999; Civantos ve ark., 1995; Cullen ve ark., 1995; Danan ve ark., 1984; Fincher ve Koerker, 1987; Levin-Scherz ve ark., 1987; Quatrehomme ve ark., 1992; Uede ve Furukawa, 2003; Vantroyen ve ark., 2004). Daha düşük dozlarla (0,03-0,1 mg As/kg/gün) tekrarlanan maruziyetler tipik olarak simetrik periferik nöropati ile nitelendirilir (Chakraborti ve ark., 2003a, 2003b; Foy ve ark., 1992; Franzblau ve Lilis, 1989; Guha Mazumder ve ark., 1988a; Hindmarsh ve ark., 1977; Huang ve ark., 1985; Lewis ve ark., 1999; Mizuta ve ark., 1956; Muzi ve ark., 2001; Silver ve Wainman, 1952; Szuler ve ark., 1979; Wagner ve ark., 1979). Bu nöropati genellikle ellerde ayaklarda hissizlik şeklinde başlar fakat sonra bu durum acı veren hislere dönüşebilir. Hem duyuşal hem de motor sinirler etkilenir ve sıklıkla kas zayıflığı meydana gelir (Chhuttani ve ark., 1967; Heyman ve ark., 1956).

1.1.6.5 Arseniğin Üreme Üzerine Etkileri

Bazı çalışmalarda, içme suları yoluyla arsenik maruziyeti kötü reproduktif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin Bangladeş'te, konsantrasyonunu $\geq 0,10$ mg As/L (yaklaşık olarak 0,008 mg As/kg/gün) olan suyu 5 ila 10 yıl arası içen 96 kadın üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Maruziyete uğramamış kadınlardan oluşan kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında çocuk düşürme ($p=0,008$), ölü doğum ($p=0,046$) ve erken doğum ($p=0,018$) oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu rapor edilmiştir (Ahmad ve ark., 2001). İçme suyundaki arsenik konsantrasyonunun $>0,05$ mg/L (yaklaşık 0,006 mg As/kg/gün) olmasıyla düşük doğum oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu Bangladeş'te 533 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışma ile de desteklenmiştir (Milton ve ark., 2005).

1.1.6.6 Arseniğin Gelişim Üzerine Etkileri

İsveç'in kuzeyinde yer alan Ronnskar bakır madeni eritme tesisinde yapılan bir dizi çalışmada; gelişimsel etkiler çevresel ve mesleki maruziyetle ilişkilendirilmiştir (Nordström ve ark., 1978a, 1978b, 1979a, 1979b). Bu tesiste çalışan kadın işçiler yine İsveç'in kuzeyindeki referans popülasyonla karşılaştırılmışlardır. Tesiste çalışan kadınların düşük yapma oranı referans gruba göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Nordström ve ark., 1979a) ve sözü geçen kadınların çocuklarında görülen doğuştan malformasyonlar referans grubundaki kadınların çocuklarındaki orana göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Nordström ve ark., 1979b). Buna ek olarak, tesiste çalışan kadınların doğurdukları bebeklerin ortalama ağırlıkları da referans grubununkine göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (Nordström ve ark., 1978a). Ihrig ve ark. (1998) arsenik içerikli bir pestisit fabrikasının yer aldığı Teksas'ın bir semtinde ölü doğumlarla ilgili bir olgu-kontrol çalışması yürütmüşler, en yüksek maruziyet kategorisinde (>100 ng As/m³, ortanca değer = 682 ng/m³) ölü doğum riskini istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır.

1.1.6.7 Arsenik ve Kanser

İnhalasyon yoluyla anorganik arsenik maruziyetinin akciğer kanseri riskini arttırdığını kanıtlayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Araştırmaların çoğu bakır madeni eritme tesisinde, havadaki arsenik trioksit tozlarına maruz kalan işçiler üzerinde yapılmıştır (Axelson ve ark., 1978; Brown ve Chu, 1982, 1983a, 1983b; Enterline ve Marsh, 1982; Enterline ve ark., 1987a, 1987b, 1995; Ferreccio ve ark.,

1996; Järup ve Pershagen 1991; Järup ve ark., 1989; Lee ve Fraumeni 1969; Lee-Feldstein 1983, 1986; Lubin ve ark., 2000; Mazumdar ve ark., 1989; Pinto ve ark., 1977, 1978; Sandstrom ve ark., 1989; Viren ve Silvers, 1999; Wall, 1980; Welch ve ark., 1982) ve mines (Liu ve Chen, 1996; Qiao ve ark., 1997; Taylor ve ark., 1989; Xuan ve ark., 1993).

Buna karşın, birincil olarak arsenat maruziyetinin olduğu kimyasal madde fabrikalarında çalışanların akciğer kanseri oranındaki artış gözlenmiştir (Bulbulyan ve ark., 1996; Mabuchi ve ark., 1979; Ott ve ark., 1974; Sobel ve ark., 1988). Ek olarak, maden fabrikalarına ya da arsenik içerikli üretim yapan fabrikalara yakın yerleşim yerlerinde yaşayan bireylerde de akciğer kanseri riskinin artabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Brown ve ark., 1984; Cordier ve ark., 1983; Matanoski ve ark., 1981; Pershagen, 1985).

Oral yolla anorganik arsenik maruziyetinin cilt kanseri gelişimi riskini arttırdığını kanıtlayan birçok epidemiyolojik çalışma ve olgu raporları vardır (Alain ve ark., 1993; Beane Freeman ve ark., 2004; Bickley ve Papa, 1989; Cebrián ve ark., 1983; Chen ve ark., 2003; Guo ve ark., 2001a; Hauptert ve ark., 1996; Hsueh ve ark., 1995; Lewis ve ark., 1999; Luchtrath, 1983; Mitra ve ark., 2004; Morris ve ark., 1974; Piontek ve ark., 1989; Sommers ve McManus 1953; Tay ve Seah, 1975; Tsai ve ark., 1998, 1999; Tseng 1977; Tseng ve ark., 1968; Zaldívar, 1974; Zaldívar ve ark., 1981). Olguların çoğunda, cilt kanseri yalnızca uzun süren maruziyetler sonrası gelişir. Buna karşın, insanlarda 1 yıldan daha az süreli maruziyet sonrası gelişen cilt kanserini bildiren bir çalışma da mevcuttur (Reymann ve ark., 1978). Cilt kanseri çeşitleri cerrahi olarak tedavi edilebilir fakat tedavi edilmezse fatal ve ağrılı lezyonlar gelişebilir (Shannon ve Strayer, 1989).

Uzun dönem arsenik maruziyetinin mesane kanseri gelişimiyle sonuçlandığını kanıtlayan çalışmaların sayısı artmaktadır (Bates ve ark., 2004; Chen ve ark., 1992, 2003; Chiou ve ark., 1995, 2001; Cuzick ve ark., 1992; Guo ve ark., 2001b; Karagas ve ark., 2004; Lamm ve ark., 2004; Michaud ve ark., 2004; Steinmaus ve ark., 2003). Çalışmalarda aynı zamanda kronik-oral arsenik

maruziyetinin akciğer tümör gelişimi ve akciğer kanseri oluş derecesinin artması ile sonuçlanabileceği de ileri sürülmektedir (Ferreccio ve ark., 2000; Guo 2004; Nakadaira ve ark., 2002; Smith ve ark., 1998; Viren ve Silvers, 1999).

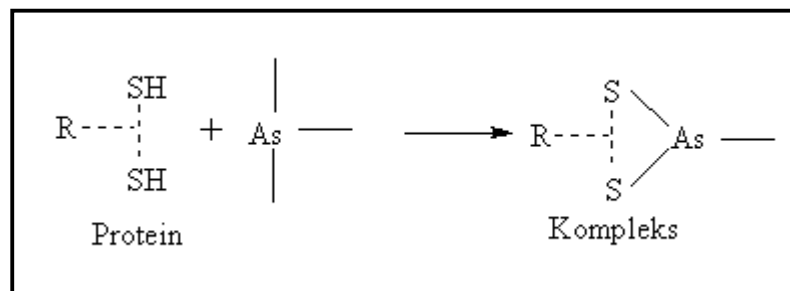
Şili'nin kuzeyinde arsenik maruziyetine uğramış bireylerde yapılmış bir çalışma mevcuttur. Bireylerin içme sularındaki arsenik konsantrasyonu 30 µg As/L ve üzerinde olduğunda akciğer kanseri olma oranının anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir (Ferreccio ve ark., 2000). Buna karşın, sosyoekonomik durum, sigara kullanımı ve diğer faktörlerde çalışmada göz önüne alındığında; kanser oranındaki anlamlı artış yalnızca içme sularındaki konsantrasyon 60 µg As/L ve üzerinde olduğunda saptanmıştır.

1.1.6.8 Arsenik ve Oksidatif Stres

Arsenik sülfidril grubuna ilgisi olan metallerden biri olduğundan prooksidatif etkilidir ve antioksidatif enzimleri inhibe ederek intraselüler glutatyon tüketilmesine yol açar, sistein ve metallothioneinler gibi birçok proteinin metabolizma ve biyolojik aktivitesini engeller. Bu konuda, Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsünde denek hayvanları ile yapılmış olan bir tez bulunmaktadır (Dip, 2001).

1.1.7 Arsenik Maruziyetinin Tedavisi

Trivalan arsenik genellikle toksisitesini enzimlerin sülfidril gruplarına bağlanarak gösterir (Li ve Rossman, 1989; Szinicz ve Forth, 1988).

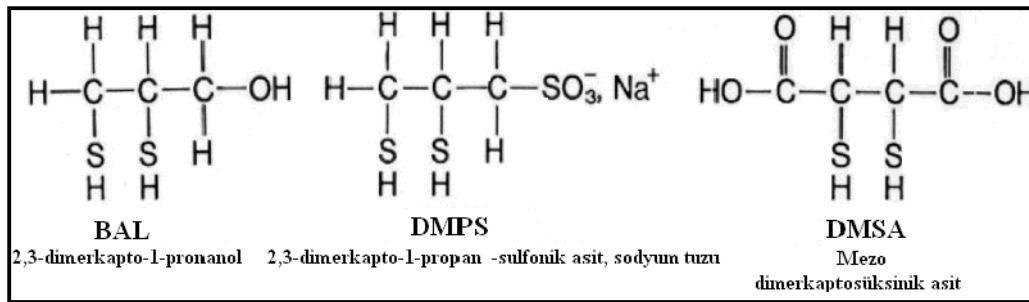


Şekil 1.6 Arsenik Protein Kompleksi

Arsenik vücuda girince tedavisi British Anti Lewisit (BAL) veya penisilamin gibi bir ya da daha fazla şelasyon ajanı gerektirir. Buna karşın, bu ajanlar sık sık yan etki gösterirler (Ellenhorn ve Barceloux, 1988) ve genellikle yalnızca yüksek akut dozu takiben uygulanırlar. DMSA, DMPA, DMPS ve N-asetil sistein gibi daha az toksik şelasyon ajanlarının etkinliğini inceleyen çalışmalar daha güvenli tedavi metotları geliştirmeye yardımcı olabilir.

İki kardeşin 1 ve 3 gram saf arsenik trioksiti oral yolla almasından sonra, DMPS intravenöz yolla 24 saat boyunca her 4 saatte bir 5 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Daha sonra 5 gün boyunca 4 saatte bir 400 mg oral dozla devam edilmiştir. Tedavi uygulanmaması halinde görülebilen renal ya da nörolojik problemler görülmemiştir (Moore ve ark., 1994a). Arsenik kaynaklı nöropati tedavisi için de DMPS'nin etkili olduğuna dair çalışmalar vardır (Wax ve Thornton, 2000).

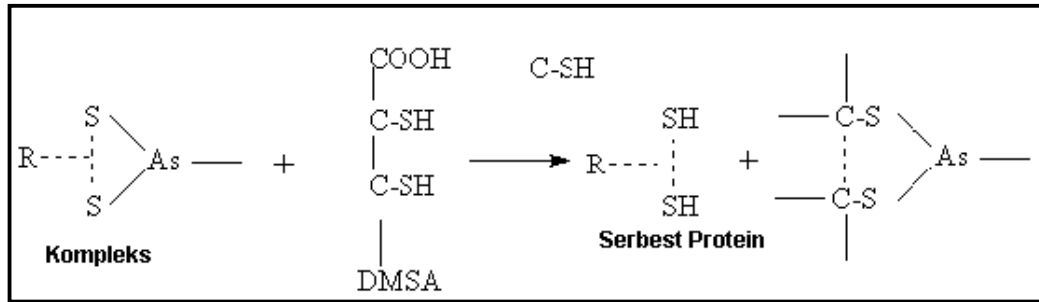
Arsenik trioksit olarak intihara kalkışmış genç bir erkekle ilgili güncel bir olgu raporu bildirilmiştir. Hastane kaydından sonra alınan ilk idrar numunesindeki toplam arsenik konsantrasyonu 215 mg/L olarak belirlenmiştir. 8 günlük DMPS tedavisinden sonra, idrar-arsenik seviyesi 1000 kat azalmıştır. Şelasyon ajanı 12 gün boyunca toplam doz 15,25 gram olacak şekilde uygulanmıştır. İdrar DMA seviyesi toplam idrar-arsenik içeriğinin %5'inden azını oluşturur.



Şekil 1.7. Arsenik Toksisitesi Tedavisinde Kullanılan Şelasyon Ajanlarının Kimyasal Formülleri (Aposhian, 2005)

Tedavinin sekizinci gününde içeriğindeki arsenit, arsenat, MMA ve DMA'nın toplam idrar-arsenik seviyesinin yalnızca %64,4'ünü yansıtmaması DMPS-arsenik kompleksi çeşitlerinin uygulanan analitik yöntemlerle belirlenemediğine işaret

etmektedir. Bu düşünce daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir (Aposhian ve ark., 1997; Zakharyan ve Aposhian, 1999). DMA'nın neredeyse hiç görünmemesi ikincil metilasyon reaksiyonunun engellenmesiyle ilgili olabilir (Zakharyan ve Aposhian, 1999).



Şekil 1.8 DMSA İle Arseniğin Vücuttan Uzaklaştırılması

Kronik maruziyet genellikle içme suları veya ciddi seviyede arsenik içeren uçucu kömür külleri ile kontamine olmuş gıdaların yenilmesi yoluyla gerçekleşir (Liu ve ark., 2002). Toksik seviyede kronik anorganik maruziyeti tedavisi bazı zorluklar göstermiştir. Vücuttaki arsenik seviyesini düşürdükten sonra hastayı maruziyetin olduğu çevreye geri göndermek, hastaya sorgulanabilir bir fayda sağlar. Tedavi için DMSA ve DMPS çalışılmıştır. DMPS, bu tip kronik maruziyetlerde idrarla arsenik atılımını arttırmıştır (Aposhian ve ark., 2000a; Aposhian ve ark., 2000b). Fakat yalnızca toksik metal atılımını arttırmak her zaman klinik açıdan bir gelişme sağlanması anlamına gelmemektedir (Kosnett, 1992).

1.1.8 Biyolojik Örneklerde Arsenik Analizinin Tarihi

Arseniğin popüler bir zehir olarak bilinmesi 8.yüzyılda 721-815 yılları arasında yaşayan Arap Kimyager Ebû Mûsa Câbir bin Hayyân'ın (batıda Geber olarak tanınan) elementel arseniği kokusuz ve tatsız arsenik oksit tozuna (As_2O_3) dönüştürmenin bir yoluna bulmasına dayanır. Oksit formundaki arseniğin kişilerin yiyecek veya içeceklerine şüphe uyandırmadan katılması mümkün olmuştur.

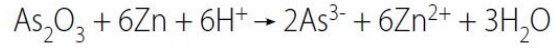
Ayrıca, 19. yüzyıla kadar, insan vücudunda arseniğin tespiti için geliştirilmiş hiçbir yöntem yoktu. Bu yüzden, zehir neredeyse tüm sınıfları kapsayacak şekilde sıradan suçlulardan, krallar, kraliçeler ve papa için bile oldukça popüler bir hale gelmişti. Rönesans döneminde (15. yy) öne çıkan İtalya ve İspanya asıllı Papalık Devleti ailesi olarak bilinen ünlü Borgia ailesinin düşmanlarını yok etmek için arseniği kullandıkları söylenir.

Ondokuzuncu yüzyılda adli bilimlere olan ilginin artmasıyla, kimyagerlerin karşısına çıkan ilk ve en önemli sorun cinayet işlemek amacıyla arsenik kullananların yargılanabilmesi için insan vücudunda arseniği belirlemenin bir yöntemini bulmaktır. Toksikolojinin babası olarak bilinen Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (1787-1853) ve oksijenin kaşiflerinin biri olan Karl Wilhelm Scheele de dahil olmak üzere birçok adli bilimci ve kimyager bu soruna çözüm aradılar.

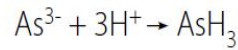
Ancak, arseniği insan vücudunda belirlemenin yolunu ilk olarak bulmayı başaran İngiliz kimyager James Marsh (1794-1846) oldu. 1832 yılında James Marsh Londra'nın Woolwich ilçesinde bulunan Royal British Arsenal kurumunda kimyager olarak çalışırken George Bodle'in zehirlenmesi iddiası hakkında bilirkişi tanıklığı yapması için mahkemeye çağırıldı. Marsh jüri önündeki tanıklığında arsenik için geleneksel bir test denedi. Bu testte hidrojen sülfür gazı cesetten alınan vücut sıvılarını içeren bir çözeltinin içerisinden geçiriliyordu; eğer bu sıvılar arsenik içeriyorsa, çözeltinin rengi sarıya dönüşmekteydi. Test sonucunda arsenik zehirlenmesinin olduğuna işaret eden pozitif bir netice elde edilmişti. Buna rağmen, jüri metalik gri bir madde olan arseniği tam olarak göremediğinden Marsh'ın kanıtını ikna edici bulmayıp sanığı suçsuz bulmuştu.

Marsh yalnızca jürinin kararına değil aynı zamanda sanığın daha sonra Bodle'ı gerçekten zehirlediğini itiraf etmesine öfkelenmişti. Bunun üzerine Marsch en şüpheli gözlemciyi bile ikna edebilecek kusursuz bir yöntem geliştirmeye karar verdi. Bunu yapmak yıllarını alsada nihayetinde başarılı oldu ve geliştirdiği yöntem günümüzde bile 0,02 mg kadar az miktarda arseniği belirlemede bile kullanılıyor.

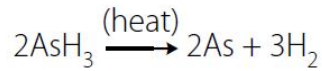
Marsh testindeki ilk adım test edilecek örneğe sülfirik asit ve saf çinko metalinin eklenmesidir. Örnekteki arsenik eğer arsenik oksidi formunda ise çinko tarafından indirgenir:



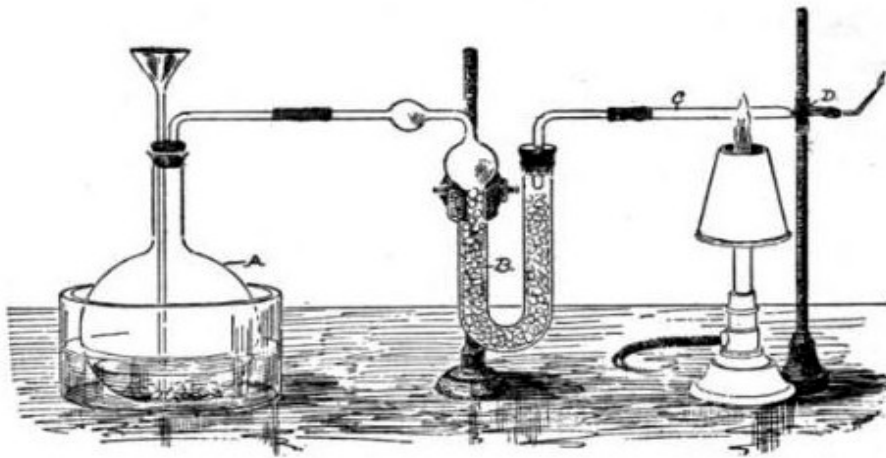
Bu asidik çözeltide, As^{3-} iyonları sülfirik asitten gelen hidrojen iyonlarıyla birleşip arsin (AsH_3) gazını oluşturur.



Arsin gazı daha sonra uzun ve ısıtılmış bir tüp içersinden geçirilir. Isı arsin gazının elementel arseniğe (siyah-gümüş film şeklinde) ve hidrojen gazına dönüşmesine sebep olur.



Arsenik filmi bazen arsenik aynası olarak adlandırılır, büyüklüğü orijinal örnekteki arsenik miktarı ile doğru orantılıdır bu yüzden insan vücudunda var olan arsenik miktarının nicel analizinde de kullanılabilir.



Şekil 1.9 Marsh Testinde Kullanılan Aletlerin Şematik Gösterimi

Marsch testi bir anda evrensel bir başarı sağlayamamıştır. Diğer adli bilimciler bu testi kullandıkça bir dizi problemler ortaya çıkmıştır çünkü sıklıkla doğal olarak çinko metalinin yapısında bulunan arsenik yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur.

Ancak zamanla test yöntemi iyileştirilmiş ve deneyde çok saf maddeler kullanılmıştır. Nihayetinde, eski kimyagerler tarafından geliştirilen en çok saygı duyulan testlerden biri haline gelmiştir. Bu yöntem günümüzde kullanılabilecek kadar etkilidir (Newton, 2007)

1.1.9 Türkiye’de Arsenikle İlgili Çalışmalar

Arseniğe maruz kalmış bireylerde yapılan genotoksik araştırmalar mevcuttur (Dağıstanlı, 1995). Çevre kirlenmesi ile bağlantılı olarak süt ve süt ürünlerinde arsenik düzeyini belirlendiği bir araştırma (Ayar ve ark., 2008), içme ve kullanma sularında arsenik düzeyi (Erdöl, 1996) ile deniz ürünlerinde arsenik düzeyinin belirlendiği birer tez bulunmaktadır (Uzunören, 1987). Ankara’da yaşayan ve bilinen bir arsenik maruziyeti olmayan sağlıklı bireylerin saç örneklerinde arsenik düzeyinin belirlenmesi çalışması yapılmıştır (Yüksel, 2009). Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde arsenik düzeyinin belirlenmesi ve glutatyon s transferaz polimorfizminin arsenik düzeyine etkisi araştırılmıştır (Aliyev, 2011).

1.1.10 Dünyada ve Türkiye’de Arsenik Sorunu

Arsenik, yeryüzünde geniş dağılımı olan, doğal olarak bulunan bir elementtir. Arsenik içme sularında başlıca inorganik arsenik türleri (arsenit; As^{+3} ve arsenat; As^{+5} halinde) halinde bulunmaktadır. En önemli çevresel maruziyet, inorganik arsenik yönünden zengin coğrafi bölgelerde içme sularının kirlenmesi nedeniyle olmaktadır. Uzun dönemde ortaya çıkabilecek sağlık riskleri yönünden içme sularındaki en tehlikeli kirletici olan inorganik arsenik ile kirlenmiş sulara uzun

sürekli maruziyette geniş ölçekte yan sağlık etkileri oluşturur; bunlar deride hipo/ hiper-pigmentasyon ve hiperkeratoz, vasküler hastalıklar, gözde konjunktivit, nöropati, kronik öksürük ve deride melanom olmayan kanser ve iç organ kanserleri (başta akciğer ve mesane olmak üzere) olarak söylenebilir (Burgaz ve ark., 2009)

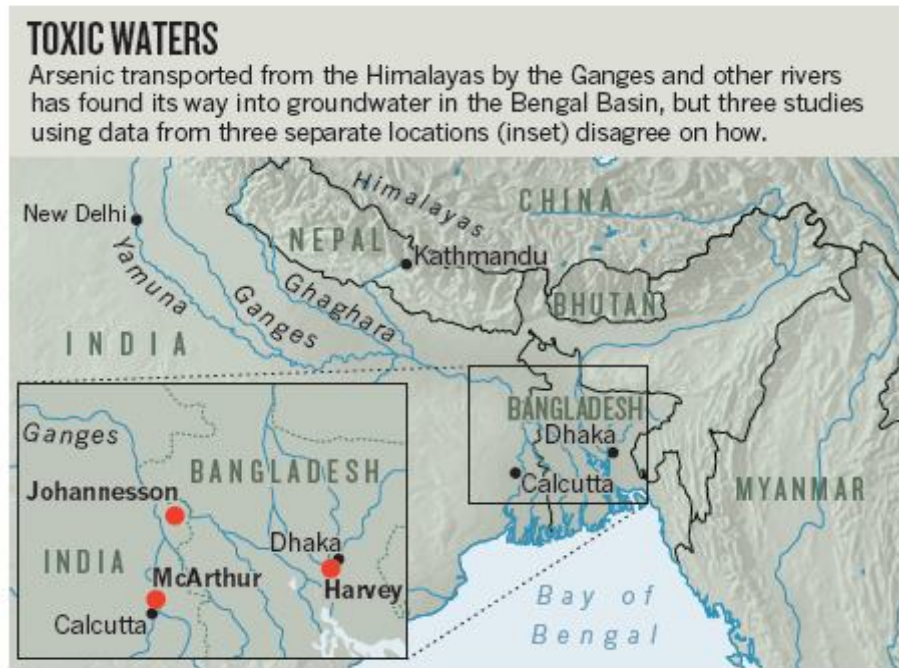
1.1.10.1 Dünyada Arsenik Sorunu

Arsenik insan sağlığına zararı kanıtlanmış elementlerden bir tanesidir. Özellikle, dünyanın birçok yerinde içme sularındaki arseniğin kanser çeşitlerine neden olduğu bildirilmiştir (Cantor, 1997; Tapio ve Grosche, 2006). Bir sağlık sorunu olarak içme sularında arsenik kontaminasyonu dünya çapında ilgi çekmiştir (Chowdhury ve ark., 2000; Mandal ve Suzuki, 2002). O'Shea ve arkadaşları (2007) içme sularındaki arsenikle ilişkilendirilmiş kanser olgularının çoğunun yerel jeolojik oluşumlardan kaynaklığını savunmuştur. Yüksek arsenik konsantrasyonu içeren içme suyu kaynaklarının insan popülasyonunda kitlesel zehirlenmelere neden olduğu küresel çapta rapor edilmiştir (Ravenscroft ve ark., 2009).

İçme sularında arsenik konsantrasyonunun toksik düzeyde olduğu pek çok ülke vardır. Arjantin, Bangladeş, Şili, Çin, Macaristan, Hindistan, Meksika, Tayvan, Vietnam ve ABD'nin özellikle güneybatı eyaletleri içme sularında arsenik problemi bulunan ülkeler arasında sayılabilir (Azcue ve Nriagu,1995; Welch ve Lico, 1998)

Bugün Güney Asya - Bengal havzasını etkileyen arsenik krizi insanlık tarihindeki en büyük doğal kitlesel zehirlenme olarak tanımlanır (Smith ve ark., 2000). Günümüzde Bengal havzasında (Bangladeş ve Batı Bengal, Hindistan) yaklaşık 60 milyon insan arsenik konsantrasyonu $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'ın üzerinde olan suyu içmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) içme suyundaki arsenik için güvenlik sınırını $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak belirlemiştir (Yu ve ark., 2003). Türkiye'de güvenlik sınırı $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak belirlemiştir. Bengal havzasındaki arsenik kaynağının jeojenik olduğu düşünülür. Muhtemelen Ganj nehir sisteminin kaynak bölgesindeki arsenikçe zengin kayalardan kaynaklanır (Ravenscroft ve ark., 2009).

Bengal havzası sedimentlerinden yerel yer altı sularına arsenik taşınımı mekanizmasının karmaşık ve tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, geçerli ortak görüş arsenik taşınımında öncülük eden ana sürecin demir (II) oksit/oksi hidroksitlerin mikrobiyal ve indirgeyici çözünmesinin organik madde yükseltgenmesiyle birleştirilmesi ve sonra birleşmiş arseniğin (adsorbe olmuş, birlikte çökmüş) serbest kalması şeklindedir (Nickson ve ark., 2000; Harvey ve ark., 2002; Zheng ve ark., 2004)



Şekil 1.10 Himalaya’lardan Bengal Havzası Yer altı Sularına Arsenik Taşınımı (Reich, 2011)

Yine de Bengal havzasının arsenikli yer altı suları ile ilgili mikrobiyal solunum kullanan çözülmüş organik madde kaynağının ve 1970’lerden beri su pompalarındaki artışın arsenik taşınımını şiddetlendirip şiddetlendiremeyeceği gibi sorular sürüyor (Harvey ve ark., 2002, 2006; van Geen ve ark., 2003; McArthur ve ark., 2004; Neumann ve ark., 2010).

Bangladeş’teki içme sularındaki arsenik ise en yaygın ve fazla popülasyonu etkilediği bilinen örnektir. Özellikle Bangladeş ve içme sularındaki arsenik

konsantrasyonu yüksek olan diğer ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, arsenik limitlerinin belirlenmesinde öncü olmuştur.

Arsenikle kirlenmiş içme sularının tüketimine bağlı yan etkiler Pakistan’ında içinde bulunduğu dünyanın bazı bölgelerinde ciddi bir sağlık problemidir. Bunun yanı sıra, bilim adamları için de bir mücadele konusudur (Elci ve ark., 2008; Ahmad ve ark., 2004; Arain ve ark., 2008a; Baig ve ark., 2009). İçme sularından kronik arsenik maruziyeti ile ilgili sağlık etkileri birincil olarak dermatolojik hastalıklarla beraber gastrointestinal, karaciğer, solunum, hematolojik, nörolojik, kardiyovasküler, obstetrik ve diğer hastalıkları açıkça işaret edebilir (Tuzen ve ark., 2009; Islam ve ark., 2007; Tchounwou ve ark., 2003; NRC, 2001).



Şekil 1.11 Bengal Havzası’nda yüksek seviyede arsenik içeren su kaynağından birisi (Reich, 2011)

İnhalasyonla veya içme sularından arsenik maruziyetinin cilt lezyonları, cilt kanseri ve akciğer kanserine neden olduğunu kanıtlayan insanlarda yapılmış birçok epidemiyolojik çalışma vardır (Ferreccio ve ark., 2000; Chen ve ark., 2003; Rahman ve ark., 2006). Arsenik maruziyetinin en bilinen işareti özellikle bedende meydana gelen hiperpigmentasyon ve avuç içinde ve ayak tabanında meydana gelen keratozudur (epidermisin kornu tabakasının kalınlaşmasıyla karakterize dermatoz). Kısa gecikmeler mümkün olsada bu cilt lezyonları genellikle beş ila on yıl içerisinde gelişirler. Aynı zamanda, kronik öksürük, diyabet, hipertansiyon ve halsizlik gibi diğer birçok işaret ve semptomlar Bangladeş'te raporlanmıştır (Milton ve ark., 2004).

Epidemiyolojik çalışmalar içme sularında 10 µg/L'yi geçen arsenik konsantrasyonunun sağlığa zararlı olduğunu göstermektedir. Mesleki ya da doğal yollardan arseniğe maruz kalan insanlarda; bronşit, nefes darlığı, göğüs hırıltısı ve burun tıkanıklığı gibi çok zararlı olmayan solunum etkileri gözlenir (Nagvi ve ark., 1994; Guha Mazumder ve ark., 2000; Milton ve ark., 2004).

Şili'deki (Japonya ve Tayvan gibi diğer ülkeler haricinde) sınırlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalar arsenik ve solunum etkileri arasındaki bir bağın varlığını daha önceden bilimsel olarak ileri sürmüştür. Batı Bengal'de yapılan daha güncel bir araştırma; Hindistan'da kronik arsenik maruziyetinin akciğer üzerinde etkilere sebep olabileceğini ileri sürmektedir (Guha Mazumder ve ark., 2000; Parvez ve ark., 2006).



Şekil 1.12 Arsenikle Kirlenmiş Yeraltı Sularının Dünyada Dağılımı

Pakistan’da içme suları; yer altı suları, ırmakları, gölleri ve depoları da içeren yer üstü su kaynaklarından oluşur. Ziraî, endüstriyel ve evsel atıkların gelişi güzel doğal su kaynaklarına atılması yer altı ve yüzey sularında ciddi arsenik kontaminasyonuna neden olur. Tuzlu su sızıntılarından ve tarım arazilerinden su akışı tuzluluğun artmasına ve kaynaklarının kirlenmesine neden olur. Bu nedenle tatlı su gölleri son derece etkilenir. Pakistan’ın en büyük tatlı su gölü olan Manchar buna iyi bir örnektir. Ayrıca, kenarında kurulmuş köylerde yaşayan topluluklar için bu göl temel su kaynağıdır.

Bölgede yaşayan popülasyon, içmede ve sulamada kullandıkları yer altı ve yüzey sularının böylesine yüksek düzeyde arsenik içerdiğinin farkında değildiler. Arain ve arkadaşlarının önceki çalışmaları (Arain ve ark., 2008a) göl suyunun antropojenik olarak arsenikle kirlendiğini ve göl yakınındaki bölge sakinlerinin yüksek arsenik düzeyli içme sularını uzun süre tüketmeleri sonucu maruz kaldıklarını göstermiştir. Sulama amaçlı kullanılan yüksek arsenik konsantrasyonlu yüzey sularının aynı zamanda tarım alanlarını ve mahsülleri kirlettiğini bildirilmiştir (Arain ve ark., 2009b). Cilt lezyonları ile içme sularındaki arsenik konsantrasyonları arasındaki korelasyon arsenikli gölün sahilinde ikamet eden kadın ve erkek popülasyon çalışmasında rapor edilmiştir (Kazi ve ark., 2009).

İçme sularındaki Arsenik kirliliği, 70’den fazla ülke ve yaklaşık 137 milyon insanın sağlığını etkileyen küresel bir tehdit olarak algılanmaktadır, çünkü 57 milyon insanın içme suları ile 50 µg/L’nin üstünde arseniğe, 137 milyon insanın ise 10 µg/L’nin üstünde arseniğe maruz kaldığı hesaplanmıştır (Burgaz ve ark., 2009)

Cilt lezyonlarına ve bazı kanser çeşitlerine neden olan arsenik toksisitesi uluslar arası bir sağlık sorunudur. Bangladeş, Hindistan ve Nepal’i de içeren birçok Güney Asya ülkesinde, arsenik konsantrasyonun yüksek olduğu yerlerde binlerce kuyu açılmış ve insanların kendi su kaynaklarından zehirlenmesine neden olmuştur .

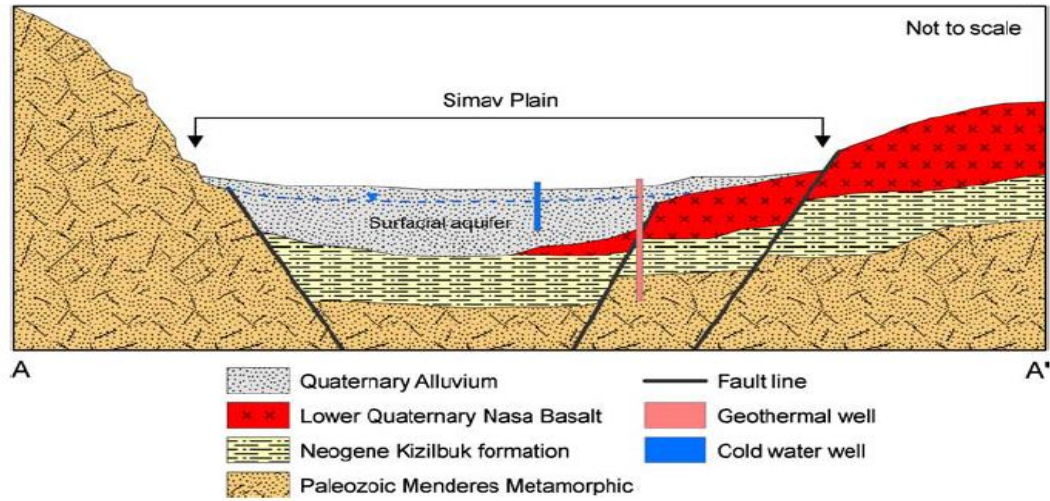
1.1.10.2 Türkiye’de Arsenik Sorunu

Dünya Sağlık Örgütü tarafından içme sularında bulunan arsenik kanserojen madde olarak tanımlanır. Dünya’da arsenik kirliliğinin yüksek olduğu bölgelerde ortaya çıkan sağlık sorunları konusundaki çalışmalar ve bulguların yeniden değerlendirilmeleri sonucu, içme sularında arseniğin bulunuşuna ilişkin yasal düzenlemelerde de değişiklikler ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından arseniğin içme sularında bulunmasına izin verilen maksimum düzeyleri 1963’ten bu yana 50 µg /L iken, 1993 yılında bu değer geçici olarak 10 µg /L’a indirilmiştir

Ülkemizde ise 1997 yılına kadar 50 µg /L olan izin verilen azami değeri 1997 yılı itibariyle 10 µg /L’a indirilmiştir. ABD’de de 2001 yılı itibariyle arseniğin izin verilen azami değerinin 10 µg/L’ye indirilmesinde Ulusal Kanser Araştırma Kurumu’nun, Güney Batı Tayvan’daki yüksek dozdaki arsenik maruziyeti verilerinden hareketle yaptıkları hesaplamalarda ABD popülasyonunun düşük konsantrasyonlardaki (3, 5, 10 ve 20 µg/l) arseniğe maruziyeti halinde akciğer ve mesane kanseri fazladan risklerinin ortaya konması etkili olmuştur (Burgaz ve ark., 2009). Tavsiye edilen arsenik düzeyi her ne kadar litrede 50 µg’dan 10 µg’a indirilmişse de endüstride kullanılan kimyasal madde standartları uygulandığında, belirlenen rakamın daha da aşağıya çekilmesi gerekir. Arsenik, içme sularında bilinen en toksik madde olarak bütün dünyada liste başıdır (Doğan, 2005).

Arsenik sülfürce zengin tabaklarda ve sedimentlerde doğal olarak bulunan bir elementtir. Bu tabakların veya sedimentlerin oksitlenmesiyle arsenik salınımı gerçekleşebilir. Örneğin piritte (FeS_2) bağlı arsenik; demirsülfata (FeSO_4) veya demir (II) sülfata ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) yükseltendiğinde salınır. Suyun fazla kullanıldığı bazı tarım bölgelerinde durum bu şekildedir. Hava toprak tabakasına nüfuz eder ve oksidasyona sebep olur. Arseniğin diğer bir salınım yolu ise demir oksiti indirgeyen bakterilerin organik madde tükettikleri anlarda meydana gelir (Limé ve Persson, 2002).

Karmaşık bir jeolojik yapıya sahip, tektonik olarak aktif bir alanda yer alan Türkiye arsenik içeren katmanların yaygın olduğu yerlerden biridir (Çolak ve ark., 2003). Kütahya arsenik konsantrasyonu yüksek katmanları olan ve bazı arsenik zehirlenmesi olgularının görüldüğü bir şehirdir (Col ve ark., 1999). Kütahya’da yer alan Simav ovasında yüksek arsenik seviyeleri belirlenmiştir (Şimşek ve Gündüz, 2007). Simav ovası tektonik olarak aktif bir bölgede karmaşık jeolojik bir yapı gösterir. Ovadaki metamorfik, magmatik ve tortul kayaları yüksek arsenik içeriği olan sülfürik mineraller içerir (Gündüz ve ark., 2008). Aynı zamanda; bu jeolojik yapı arseniği çözünmüş forma çeviren etkin bir jeotermal sistemi de oluşturur.



Şekil 1.13 Simav Ovasının Şematik Gösterimi (Gündüz ve ark., 2008)

Kütahya ili civarında kronik arsenik zehirlenmeleri saptanmıştır (Doğan ve Doğan, 2005; Col ve ark., 1999). Doğan ve ark., (2005) yayınlarında suda bulunan arsenik miktarı ile dermatolojik etkileri karşılaştırmış ve doz faktörünün önemi, hastalık türü ve sayısına etkilerini incelemiştir. Arseniğin kaynağı bölgede büyük ölçüde jeojeniktir.

Türkiye’de yeraltı sularındaki arsenik kirliliğinin büyük ölçüde jeolojik kaynaklı olduğuna ilişkin veriler bulunmasına karşın madencilik faaliyetlerinin (antropojenik

kaynak) katkısı konusunda veriler bulunmamaktadır. Ülkemiz, mevcut jeolojik yapısı nedeniyle yeraltı sularında doğal inorganik arsenik bulunma potansiyeli yüksek 7- 8 ülke arasında yer almaktadır.

Bu nedenle, inorganik arseniğin gerek jeotermal kaynaklardan ve gerekse arsenik minerallerince zengin kayalardan doğal yollarla yer altı sularına ulaştığını söylemek mümkündür. Ülkemizde Batı ve Orta Anadolu bölgesi bu özellikleri nedeniyle en riskli bölgelerdir. 2006 yılından bu yana Maden Tetkik ve Arama Genel Müdürlüğüne (MTA) bu bölgelerde yapılan envanter çalışmaları özellikle Kütahya-Emet-Hisarçık Havzası ve Nevşehir Havzasının (20- > 200µg/L arsenik düzeyleri) sorunlu olduğunu ortaya koymaktadır. Türkiye’de içme sularının % 60’ının yeraltı sularından (kuyu suları) sağlandığı gerçeği göz önüne alındığında sorunun önemi artmaktadır (Burgaz ve ark., 2009)

Aksaray ilinde 62 noktada yürüttükleri çalışmanın sonunda 22 noktada su arsenik konsantrasyonu 10 ila 50 µg/L arasında belirlenirken, 6 noktada su arsenik konsantrasyonu 50 µg/L’nin üzerinde bulunmuştur (Altaş ve ark., 2011)

Kütahya ilinde 40 ayrı içme suyundan örnek alınarak yapılan bir çalışmada arsenik miktarı 0-10,7 mg/litre olarak farklılık göstermektedir. Su örneklerinden birinde bulunan 10,7 mg/litre arsenik miktarı dünyadaki diğer sularla karşılaştırıldığında literatüre geçen en yüksek arsenik arasında bulunduğu görülür. Doğan ve arkadaşları (2005) araştırmalarında arsenik konsantrasyonu, kaynakları ve cilt lezyonları arasında ilişkileri karşılaştırmışlardır. İlk çalışmada Kütahya, Emet’te iki ayrı köyde içme sularındaki arsenik konsantrasyonu ve çeşitli cilt hastalıkları belirlenmiştir.

1.2 Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)

1.2.1 Giriş

Spektroskopinin ilk kökeni Newton'un 1666 yılında solar spektrumu keşfini takiben 1823 yılında Fraunhofer'in spektrum çizgilerinin dalga boylarını keşfine dayanır. Bunsen ve Kirchhoff 19. yüzyılın ortalarında çeşitli elementlerin emisyon spektrumlarının keşfini ve tanımını yapmışlardır. Atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), 20.yüzyılın ortalarına kadar kimyasal analizler için tam olarak kullanılan bir cihaz değildi çünkü 0,1 nm' den dar bant genişliği olan dalga boylarındaki elektromanyetik radyasyonu izole edebilen monokromatörler oldukça pahalıydı (Ebdon, 1982).

Bütün atomlar ışığı absorblayabilirler. Işığın atomlar tarafından saçıldığı yada absorblandığı dalga boyu belli bir elemente özgüdür. Kurşun ya da bakır gibi elementlerle birlikte bulunan nikel içeren bir örnek nikel elementine özgü bir dalga boyundaki ışığa maruz kalırsa, sadece nikel atomları bu ışığı absorblayabilir. Bu dalga boyundaki absorblanan ışığın miktarı, ortamda absorpsiyon yapan elementin derişimi ile doğru orantılıdır. Nicel bir analiz yöntemi olan atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) bazı ametaller ile birçok metalin belirlenmesinde kullanılır (Varian Australia Ltd., 1997)

AAS metaller için en iyi nicel analiz metotlarından biri olarak bilinmektedir. AAS metotları bitki örneklerinin, biyolojik örneklerin, gıda ve meşrubatların, kimyasal ürünlerin analizleri için kullanışlıdır (Ramirez-Munoz, 1968).

1.2.1 Atomik Absorpsiyon Teorisi

Beer yasasına göre, kimyasal bir madde tarafından absorbe olan ışık analizi yapılan kimyasal maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Beer-Lambert yasası matematiksel olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir.

$$\log I_0/I_t = \text{absorbans (A)} = \epsilon \times b \times c$$

I_0 = gelen ışığın şiddeti

I_t = geçen ışığın şiddeti

ϵ = absorpsiyon katsayısı (absorbtivite)

b = absorpsiyon yolunun uzunluğu

c = absorblama yapan atomların konsantrasyonu

Işık ışınları gaz bulutu formundaki atomların içerisinden geçtiğinde, atomlar fotonları absorbe ederek temel seviyeden uyarılmış seviyeye geçerler. Bu seviyenin net enerjisi absorbe edilen fotonların enerjisine eşittir. Bu yargı aşağıdaki eşitlikteki gibi açıklanabilir.

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

ΔE = temel halden uyarılmış seviyeye geçen atomun enerjisindeki değişim

h = plank sabiti ($6.626068 \times 10^{-34} \text{ m}^2 \text{ kg / s}$)

ν = yayılan ışığın frekansı

λ = yayılan ışığın dalga boyu

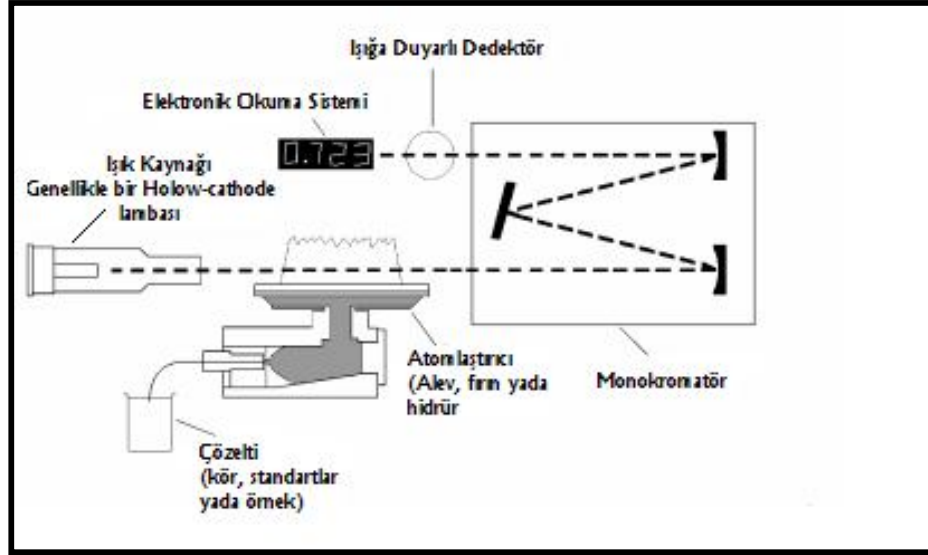
Analizi yapılan belli bir elementin atomik absorpsiyon spektrum çizgileri ile uyum gösteren fotonlar yalnızca belirli bir dalga boyunda absorbe olabilen fotonlardır (Ramirez-Munoz, 1968).

AAS'nin hassaslığını düşüren belirli faktörler vardır. Bunlar; ışık kaynağındaki aşırı gürültü, çok sayıda yansıtıcı yüzey ve optik yoldaki türbülans olarak sıralanabilir. Gürültüyü en aza indirmenin bazı yolları, stabil bir alev sağlamak, düşük gürültülü detektör sistemleri kullanmak ve cihazın dengeye gelmesine izin vermek olarak belirtilmiştir (Ramirez-Munoz, 1968).

1.2.3 AAS Cihazının Yapısı

Atomik absorpsiyon spektrofotometresinin bileşenleri, ışık kaynağı, atomlaştırıcı hücre, monokromatör ve detektördür. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinin ışık

kaynağından gönderilen ışık gaz fazında alev püskürtülmüş olan örnek tarafından absorbe edilir. Alevden geçen ışığın anlık yoğunluğunun absorpsiyonu ölçülerek analit belirlenir.

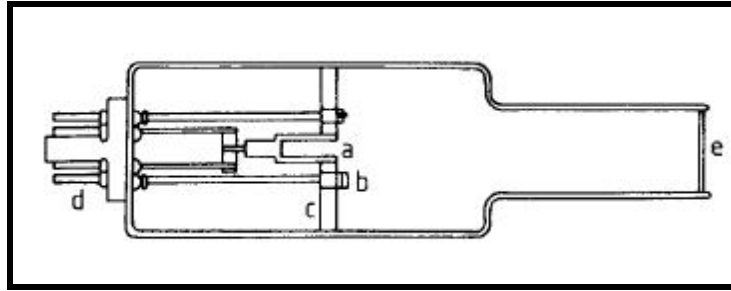


Şekil 1.14. Tipik Bir Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi (Varian Australia Pty Ltd (A.C.N. 004 559 540) 1997).

1.2.3.1 Işık Kaynakları

Atomik absorpsiyon metotlarının çoğunda ışık kaynağı olarak oyuk katot lambası tercih edilir. Bir oyuk katot lambası, kapalı bir cam içerisinde uygun bir anot ile analizi yapılacak elementin katodundan meydana gelir. Kapalı camın içerisinde asal gaz bulunur, tipik olarak 1-5 tor arasında basınçta neon veya argon tercih edilir. Elektrotlar arasına 2-30 mA ve yaklaşık 600V civarında yüksek bir voltaj uygulandığında, asal gaz anotta yüklenir. Daha sonra akım ile üretilen iyonlar yüklenirler ve katoda doğru çekilirler. Katotta metal atomları uyarılmış seviyeye yükselirler ve katotta kullanılan metal katodun etrafına doğru saçılır.

Daha fazla çarpışma atomların uyarılmasına neden olur ve metalin karakteristik spektrumu elde edilir (Bennet ve Rothery, 1983).



Şekil 1.15. Tipik Bir Oyuk Katot Lambası (Broekaert, 2002).

Işık kaynağı olarak oyuk katot lambalarının tercih edilmelerinin nedeni, pik absorpsiyonunu ölçmek için gerekli olan çok dar spektral hattı üretebilmeleridir. Çünkü, kaynak hattının genişliğinin absorpsiyon hattının genişliğinden daha dar olması zorunludur. Oyuk katot lambalarının diğer avantajları, kolay kullanımı, stabil ve yoğun ışık üretmeleri, ekonomik olmaları şeklinde sıralanabilir. Buna ek olarak, atomik absorpsiyon spektroskopisi ile analizi yapılabilen bütün elementlerin oyuk katot lambaları yapılabilir (Ramirez-Munoz, 1968).

1.2.3.2 Atomlaştırıcı

En çok kullanılan atomlaştırıcı hücre tipi alevdir. Alev, kullanılan gaz, alevin kendi sıcaklığı, gazın akışı ve karıştırılma şekli, gazın boyutu ve biçimi ile karakterize edilir (Ramirez-Munoz, 1968). Hava-asetilen (çalıştırma sıcaklığı 2300°C) ve nitrik oksit-asetilen (çalıştırma sıcaklığı 3000 °C) en çok kullanılan alevlerdir.

Atomizasyon süreci ile atomlar alevin içerisinde belirirler. Çözeltideki çözünmüş örnek uçucunun buharlaşma sıcaklığına kadar ısıtılır. Bunu takiben, yeterince yüksek sıcaklığa kadar ısıtılan katılar bileşiklerine ayrılırlar ve en sonunda elementel forma dönüşürler. Daha sonra gaz halindeki atomlar ışık kaynağından yayılan elektromanyetik radyasyonu soğururlar (Bennett ve Rothery, 1983). Atomlaştırma amaca bağlı olarak çeşitli metotlarla yapılabilir. Bu metotlar ve temin ettikleri sıcaklıklar veya sıcaklık aralıkları aşağıda verilmiştir (Aliyev, 2011).

- 1) Alev metodu (1700 – 3100 °C),
- 2) Elektro termal metot (1300 – 3000 °C),
- 3) Argon indüktif kapling metodu (4000 – 6000 °C),
- 4) Doğru akım argon metodu (4000 – 5000 °C),
- 5) Elektrik ark metodu (4000 – 5000 °C),
- 6) Elektrik spark (kıvılcım) yöntemi (yaklaşık 4000 °C),

1.2.3.3 Dedektör

En yaygın dedektör tipi foton arttırıcı tüpdür. Foton arttırıcı tüp, monokromatörden ayrılan fotonların yoğunluğu ile doğru orantılı bir elektrik sinyali üretir. Sinyal detektörden bilgisayara taşınır ve analitik sonuç bilgisayarın ekranında görülür. Sonuç okuma sistemlerinde temel bir problem vardır. Foton arttırıcı tüpün içerisindeki karanlık akım (ışık yokluğundaki akım) oyuk katot lambasından gelen ışıktan kaynaklanmaz. Bu engellemeler analitik bir problem olarak düşünülmektedir çünkü bu sinyaller analit için gelen ışıktan çıkan sinyallerden ayırt edilmezler. Bu problem oyuk katot lambasından gelen ışık sinyalinin kodlanması ile aşılabılır çünkü geçersiz sinyaller (karanlık akım ve girişim yapan ışık) kodlanmayarak sonuç okuma sistemi (bilgisayar) tarafından kabul edilmezler (Bennett ve Rothery, 1983).

1.2.5 Hidrür Oluşturma Sistemi

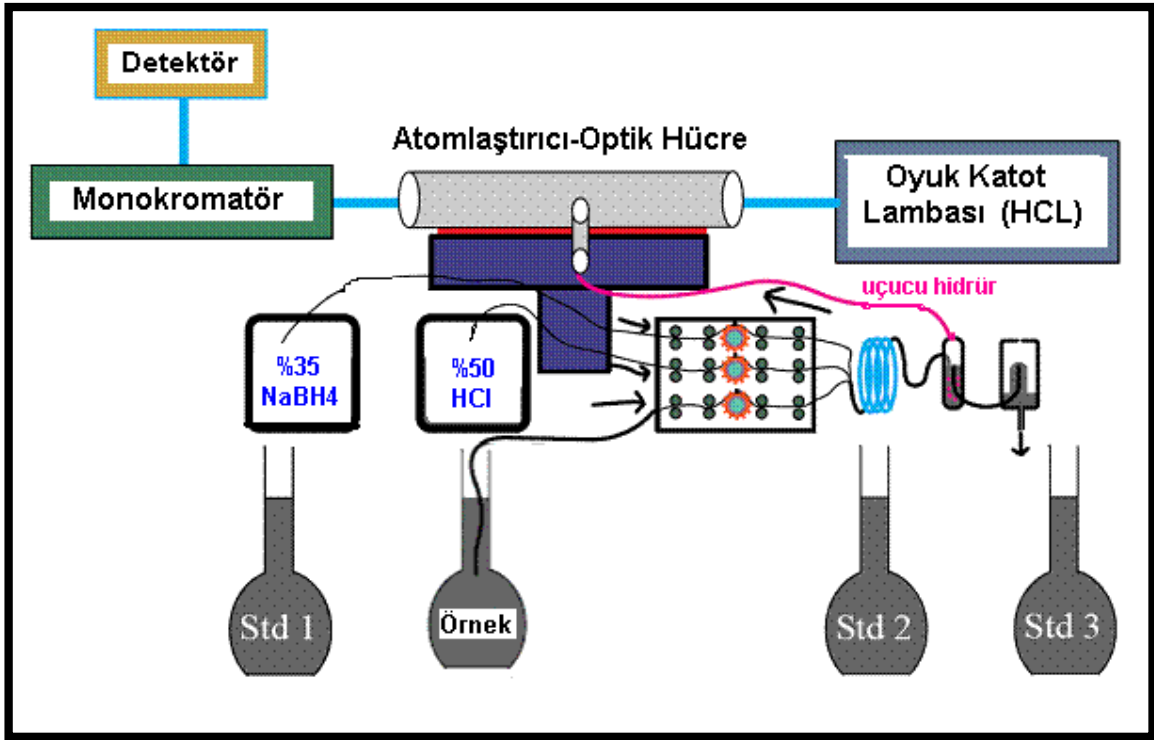
Hidrür oluşturma yöntemi; As, Se, Sb, Te ve Bi gibi elementler için uygulanabilir. Bu elementlerin hidrürlerini (AsH_3 , HgH_2 gibi) örnek solüsyonlarından elde edilerek örnekleme etkinliği artırılır (Broekaert, 2002).

Hidrür jenerasyonu, oluş aşamasındaki hidrojen vasıtası ile indirgeme reaksiyonu yoluyla etkin bir şekilde sürdürülebilir. Sözü geçen hidrojen, sodyum boro hidrür (NaBH_4) veya çinko ile seyreltik asitin kimyasal reaksiyonu sonucunda elde

edilebilir (Barnett ve ark.,1984). Fakat, sodyum hidroksit (NaOH) ile stabilize edilmiş sodyum boro hidrür (NaBH_4) çözeltisi akarak asitlenmiş örnekle birleşir. Bu basamak bir reaksiyon tüpünde ya da bir akışkan hücresinde gerçekleşir. İlgili elementin oluşan uçucu hidrürü sıvıdan ayrılır ve taşıyıcı gazın yardımı ile atomlaştırıcıya ulaştırılır (Broekaert, 2002). Gaz hidrürler optik yola göre ayarlanmış ısıtılmış kuvars hücreye geçerler. Kuvars hücre genellikle hava/asetilen aleviyle ısıtılır. Hidrür, hücrede atomlaşarak analit ve hidrojenin birbirinden ayrılmasını sağlar. Böylece analitin atomik absorpsiyonunun ölçümü sağlanmış olur (Varian Australia Ltd., 1997).

Hidrür jenerasyonu, uçucu hidrürleri olan elementleri belirlemesi açısından atomik spektroskopi yöntemlerinin gücünü artırır. Buna ek olarak, hidrür sistemli spektroskopi metotları ilgili elementlerin matriksiz belirlenmelerine olanak sağlar. Fakat vurgulanması gereken bir nokta vardır. Bu teknik, kullanılan hidrür jenerasyonu tipine bakılmaksızın bazı sistematik hatalara eğimlidir. İlk olarak, hidrür oluşturuç elementer valans değerlikleri iyi belirlenmiş anorganik bileşikler halinde olmalıdır. Bu nedenle, analiz öncesi örneklere bir dekompozisyon uygulaması gerekebilir. Su analizlerinde $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ kullanımı etkin olabilir (Stringer ve Attrep, 1979).

Ek olarak, Cu^{2+} gibi ağır metal eserleri hidrürlerin oluşum ve yıkılımları üzerinde katalitik etki gösterebilirler. Welz ve Melcher (1983) atomik absorpsiyonda kuvars kuvvetleri kullanarak bu etkiyi incelemişlerdir. Bu etki zemin engelleyicileri ile NaBH_4 tepkimesi ile ilgili olabilir. Fe metalinin engellemelerinin uzaklaştırılmasında etkin bulunduğu için (Broekaert ve Leis, 1980) kimyasal hidrür jenerasyonunda yüksek konsantrasyonlu asit kullanılarak bu sorun kısmen aşılabilmektedir. Tartarik asit ile kompleks oluşturarak veya $\text{La}(\text{OH})_3$ ile birlikte çöktürülerek bu engelleyiciler maskelenebilir.

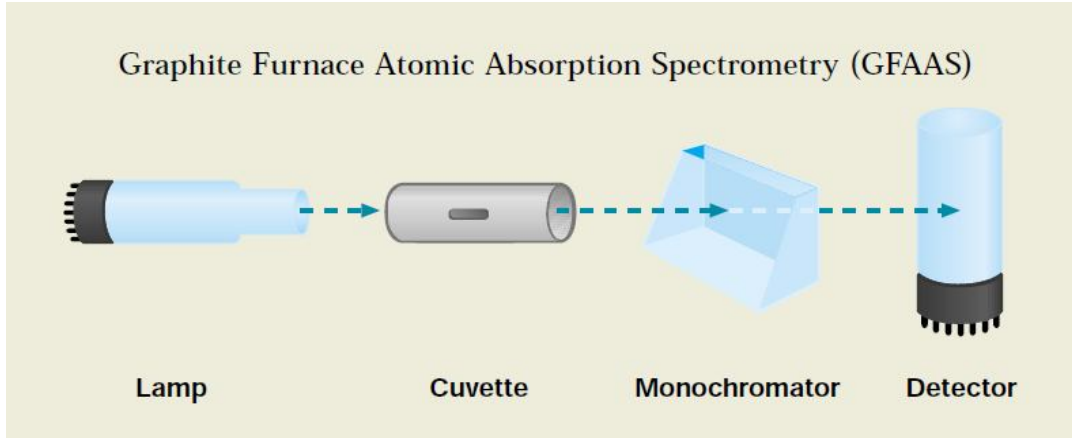


Şekil 1.16. Hidrür Sistemli Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi (Yüksel, 2008)

Cıva oda sıcaklığında bile buharlaşabilen tek metal olduğundan atomlaşması için atomlaştırıcıya dışarıdan ısı enerjisi verilmesi gerekmez. Bu nedenle özellikle cıva analizi için soğuk buhar yöntemi olarak bilinen bir atomlaştırma yöntemi geliştirilmiştir. Cıva analizi yapılacak çözeltiye Sn^{+2} eklenerek metalik hale indirgenir. Cıva gaz akımıyla absorpsiyon hücresine gönderilir.

1.2.6. Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi

Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi (GFAAS), numunenin tamamını çok kısa bir zamanda atom haline getirilir. Bunun sonucu, hem optik yol üzerindeki atomların sayısı, hem de optik yol üzerinde kalma süreleri arttırılır (birkaç saniye), böylece metodun hassaslığı artmaktadır.



Şekil 1.17 Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinin Şematik Gösterimi

Grafit fırın atomik absorpsiyon spektrometresi çok düşük miktarlardaki metal elementlerinin belirlenmesinde önemli bir yöntemdir. Bu yöntemle atomların oluşumu alev sayesinde değil, yanma başlığı yerine yerleştirilen grafit fırın atomizer içinde elektriksel olarak sağlanır. Alevli atomik absorpsiyon spektrometre yöntemine göre 1000 kat daha hassas bir yöntemdir, çok daha az miktarda numune ihtiyacı vardır ve numune hazırlama çok daha basittir. Grafit fırında atom oluşturma yöntemi üç basamakta meydana gelir:

- Kurutma; bu aşamada fırın içindeki numunenin çözücüsü uzaklaştırılır,
- Küllendirme; organik moleküller veya inorganik maddeler uzaklaştırılır,
- Atomlaştırma; bu aşamada serbest atomlar oluşturulur. Atomlaştırma aşamasında dik bir pik şeklinde absorpsiyon sinyali üretilir. Pik yüksekliği veya alanı analizi yapılan elementin miktarı ile doğru orantılıdır.

Atomizasyon bu üç aşamada belli bir program dahilinde gerçekleşir. Bu program her element için ne kadar süre ile hangi sıcaklığı çıkılacağını içerir. Atomlaştırma aşamasında çıkılan sıcaklık her element için farklı olmakla beraber ortalama 2000 °C civarındadır. Atomlaşma grafit bir tüp içerisinde meydana gelir. Numune bu grafit tüp içine enjekte edilir. Tüpe yüksek akım uygulanarak ısıtılır, inert argon gazı grafit bölmeden geçirilir ve tüpü oksidasyondan korur.

Soğutma su ile sağlanır. GFAAS’de 0,1–10 μL numune kullanılmakta ve grafit tüp içerisine cihaz tarafından bırakılmaktadır ve ppb düzeyinde sonuçlar elde edilmektedir.



Şekil 1.18. Grafit atomlaştırıcı tüpün şematik olarak gösterilmesi.

Monokromatörden gelen bir ışık demeti grafit tüp içerisine yönlendirilir ve atomlarına ayrılmış olan element tarafından absorbe edilen ışık miktarı dedektör tarafından ölçülür. Her element için karakteristik olan dalga boyunda absorbe edilen enerjinin miktarı numune içerisindeki elementin konsantrasyonu ile orantılıdır (Clesceri, 1998)

1.2.7 Atomik Absorpsiyon Spektroskopisinde Girişimler

Atomik Absorpsiyon yöntemlerinde beş tip girişimle karşılaşılır. Bunlar; spektral girişimler, kimyasal girişimler, iyonlaşma girişimleri, fiziksel girişimler ve zemin girişimleri olarak sıralanabilir.

Kimyasal girişimler; atomlaştırıcılarda oluşan kimyasal reaksiyonların sonucudur. Alevli AAS’de analiz edilecek elementin oksijenle kararlı bileşikler oluşturması sonucu atom derişimi azalır ve dolayısıyla absorban değeri de olması gerekenden daha küçük elde edilir. Kararlı oksitler atomlaştırıcı sıcaklığında bozulmayan bileşiklerdir. Kimyasal girişimler, analitin absorpsiyon karakteristiklerini değiştiren ve atomlaştırma sırasında oluşan çeşitli kimyasal işlemlerden meydana gelir. İyonlaşma girişimleri; iyonların spektral hatları ile atomların spektral hatları aynı λ' ’da olmadığından çalışma sıcaklığında atomların iyonlaşması, ölçülmesi gereken absorbanstan daha küçük değerlerin elde edilmesine neden olur.

Spektral girişimler; ışınların saçılmasına neden olan katı tanecik içeren ürünlerden veya geniş bant absorpsiyonu oluşturan yanma ürünlerinden meydana gelir. Her ikisi de gelen ışık gücünü zayıflatır ve pozitif hataya neden olur. İki element atomunun veya bir element atomu ile çok atomlu bir türün aynı dalga boyundaki ışığı absorplaması (pozitif hataya) veya yaymasıyla (negatif hataya) girişime neden olur. Fiziksel girişimler; kalibrasyon grafiğinin elde edilmesinde kullanılan standart çözeltilerin yoğunluk, viskozite ve benzeri fiziksel özelliklerinin analit çözeltisinin fiziksel özelliklerinden farklı olmasından kaynaklanır. Zemin girişimleri çözeltideki çok atomlu türlerin (molekül veya radikaller) ışığı absorplamasıyla oluşur. Ayrıca küçük parçacıkların ışığı saçması da çok önemli bir hata kaynağı olan bu girişimleri önlemek için özel yöntemler gereklidir. Zemin girişimlerinin önlenmesi için aşağıda sayılan yöntemler kullanılabilir (Yıldız ve ark., 1993)

- Çift Hat Yöntemi: Işığın analiz edilen element tarafından absorplandığı λ 'da ve absorplanmadığı λ 'da absorpsiyon ölçülür. Aradaki fark gerçek absorpsiyon değerini verir. Zaman alıcı olmasının dezavantajı son yıllarda gerçekleştirilen çift ışık yollu AAS ile ortadan kaldırılmıştır.
- Sürekli Işık Kaynağı Kullanımı: Oyuk katot lambası (HCL) ek olarak döteryum veya halojen lambası gibi geniş λ 'da ışık yapan ışık kaynağı yerleştirilir. İki kaynağın ışıkları bir ışık bölücü ile ard arda atomlaştırıcıya ulaştırılır. HCL'sinin yaydığı ışık hem analiz elementi hem de zemin girişimine neden olan türler tarafından absorplanır. Sürekli ışık kaynağının ışığının, analiz elementi tarafından absorplanan miktarı, kaynağın ışık şiddetine oranla ihmal edilecek kadar az olduğundan aradaki fark gerçek absorpsiyon verir.
- Zeeman Etkisi Yöntemi: Yüksek enerjili düzeyin multiplisitesi (atom enerji düzeyi) $(2S + 1)=1$ ise gözlenen singlet enerji düzeyleri arasındaki geçişlerde manyetik alanın uygulanmasıyla enerji düzeyinin yarılmaları sonucu spektral hatlar üçe veya üçlü gruplara ayrılır. Bu spektral ilişkiler π , σ^+ + σ^- bileşenleri denir.

Birçok lke için; bireylerin tüm dokularında toksik metallerin düzeyleri belirlenerek ülke standartları belirlenmektedir. Toplumumuzun mesleki maruziyeti ile ilgili olarak veri tabanı oluşturmak amacıyla, bilinen bir maruziyeti olan metal işçileri hedef kitle olarak belirlenmiştir. Bu alışma ile öncelikle arsenik elementi için Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi GF-AAS cihazı ile kantitatif belirleme yönteminin kurulması hedeflenip, yöntem optimize edildikten sonra Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran 95 bireyin kan, idrar ve sa örneklerinde arsenik düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca belirlenen kan-arsenik, idrar-arsenik ve sa-arsenik düzeylerinin; yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi ve sigara alışkanlığı ile olan ilişkilerinin istatistiksel analiz yapılarak belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Gereçler

2.1.1 Analiz Örnekleri

Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran ve 95 gümüş fabrikası işçisinden kan, idrar ve saç örnekleri toplanmıştır.

Örneklerin sıra numarası, yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi, sigara kullanımı, kan-arsenik düzeyleri, idrar-arsenik düzeyleri ve saç-arsenik düzeyleri bilgileri çizelge 2.1’de verilmiştir. Beden kitle indeksi, bireylerin ağırlıklarının, boylarının karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Çizelge 2.1. Çalışılan örneklere ait sıra numaraları, yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi, sigara alışkanlığı, kan-arsenik, idrar-arsenik ve saç-arsenik düzeyi bilgileri.

Sıra No	Yaş	Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	Maruziyet Süresi (Yıl)	Sigara Kullanımı	Kan-Arsenik (µg/L)	İdrar-Arsenik (µg/L)	Saç-Arsenik (mg/kg)
1	31	21,88	2,00	Var	8,82	4,59	0,44
2	31	24,45	1,00	Var	8,59	3,27	0,16
3	29	23,84	1,00	Yok	6,59	2,39	0,20
4	30	24,91	1,00	Var	8,32	2,85	4,50
5	39	23,12	2,00	Var	8,99	10,38	7,70
6	32	31,07	2,00	Var	25,46	6,12	7,23
7	31	24,07	1,00	Var	7,52	8,01	1,01
8	42	33,96	1,00	Var	9,53	27,54	0,79
9	31	25,47	1,00	Var	8,28	8,47	1,78
10	24	24,44	2,00	Var	9,01	13,87	3,28
11	29	24,20	2,00	Var	5,63	6,86	7,90
12	31	28,41	1,00	Var	6,50	8,92	0,57
13	43	32,27	2,00	Yok	6,55	9,62	2,14

Sıra No	Yaş	Beden Kitle İndeksi (kg/m2)	Maruziyet Süresi (Yıl)	Sigara Kullanımı	Kan-Arsenik (µg/L)	İdrar-Arsenik (µg/L)	Saç-Arsenik (mg/kg)
14	30	23,67	2,00	Var	6,88	5,52	0,76
15	44	23,51	2,00	Var	6,19	10,01	3,80
16	52	21,41	1,00	Var	4,40	3,88	1,70
17	35	29,39	1,00	Var	4,58	6,19	,29
18	32	25,59	2,00	Var	5,27	5,51	6,67
19	31	25,51	1,00	Var	7,62	8,35	1,09
20	23	24,91	1,00	Yok	5,21	5,88	0,31
21	19	23,66	1,00	Yok	5,79	7,67	0,15
22	25	20,52	1,00	Var	6,32	18,89	4,58
23	39	19,72	2,00	Var	9,03	19,12	0,90
24	25	30,48	2,00	Var	3,83	19,94	0,59
25	35	24,84	2,00	Yok	32,35	17,83	0,60
26	30	22,34	2,00	Var	31,96	8,17	0,77
27	26	31,10	1,00	Var	48,38	3,85	2,09
28	39	18,31	1,00	Var	44,98	1,86	1,79
29	31	21,71	2,00	Var	50,09	3,78	0,33
30	31	33,22	1,00	Yok	26,32	11,80	0,25
31	36	20,57	1,00	Var	42,71	6,83	1,28
32	20	17,72	2,00	Var	34,93	4,53	1,13
33	27	25,80	2,00	Yok	28,34	7,35	1,09
34	27	26,23	1,00	Var	52,44	7,88	0,23
35	27	25,35	1,00	Var	35,43	6,20	0,85
36	27	28,70	1,00	Var	46,93	2,47	0,86
37	25	20,30	2,00	Var	44,43	5,19	0,64
38	32	17,34	1,00	Var	39,87	2,00	0,47
39	23	21,04	1,00	Var	34,53	11,61	1,88
40	40	24,80	1,00	Var	21,56	,99	1,75
41	30	24,80	1,00	Yok	19,72	1,87	1,00
42	37	26,47	2,00	Yok	17,10	5,63	0,29
43	18	21,97	1,00	Var	18,12	5,76	2,14

Sıra No	Yaş	Beden Kitle İndeksi (kg/m2)	Maruziyet Süresi (Yıl)	Sigara Kullanımı	Kan-Arsenik (µg/L)	İdrar-Arsenik (µg/L)	Saç-Arsenik (mg/kg)
44	44	24,50	2,00	Var	16,05	3,75	1,68
45	43	29,30	1,00	Yok	29,44	13,32	0,98
46	24	25,95	1,00	Yok	25,12	3,67	1,09
47	33	25,85	2,00	Yok	24,32	9,21	1,40
48	35	29,03	2,00	Yok	42,65	1,57	1,07
49	36	20,57	2,00	Var	26,32	2,84	0,30
50	31	19,03	1,00	Var	14,36	3,39	0,53
51	31	20,06	1,00	Var	20,05	6,31	0,96
52	28	23,89	1,00	Var	21,52	3,15	3,42
53	35	31,22	2,00	Var	23,60	3,65	3,46
54	29	24,54	1,00	Var	20,91	4,04	1,34
55	46	30,86	1,00	Var	29,40	3,53	1,87
56	39	27,17	1,00	Yok	29,32	2,63	1,35
57	42	28,41	2,00	Yok	30,93	3,00	2,11
58	47	31,01	1,00	Var	35,90	1,63	0,18
59	45	37,50	2,00	Var	40,23	1,23	0,42
60	21	18,59	1,00	Var	36,39	5,43	0,41
61	23	21,80	1,00	Var	44,62	11,21	0,63
62	29	26,23	1,00	Var	17,80	23,13	4,69
63	27	27,68	1,00	Var	15,06	13,32	2,25
64	27	20,96	1,00	Var	22,90	7,90	3,08
65	27	21,60	2,00	Var	37,76	3,15	4,77
66	36	29,38	2,00	Yok	25,27	2,05	3,28
67	39	27,78	2,00	Var	14,40	2,97	3,88
68	49	30,09	2,00	Yok	27,85	5,44	1,19
69	33	30,10	2,00	Var	8,75	6,98	5,49
70	43	30,42	2,00	Yok	13,06	2,66	1,10
71	25	21,80	1,00	Var	19,13	1,85	3,79
72	43	28,04	1,00	Yok	11,54	7,71	3,91
73	30	26,87	2,00	Var	21,01	3,72	0,91

Sıra No	Yaş	Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	Maruziyet Süresi (Yıl)	Sigara Kullanımı	Kan-Arsenik (µg/L)	İdrar-Arsenik (µg/L)	Saç-Arsenik (mg/kg)
74	28	26,51	1,00	Var	13,69	4,32	3,42
75	46	31,49	2,00	Yok	13,18	3,80	2,77
76	45	27,70	1,00	Yok	18,58	3,22	0,44
77	25	30,49	1,00	Var	21,40	3,88	2,24
78	26	19,66	1,00	Var	21,78	3,29	0,14
79	37	21,97	2,00	Var	16,18	7,26	5,31
80	29	19,27	1,00	Var	29,51	10,96	1,05
81	27	32,87	1,00	Var	16,56	13,07	0,95
82	30	20,90	2,00	Var	13,07	8,34	0,93
83	41	20,70	1,00	Var	12,90	2,33	0,06
84	39	28,08	1,00	Yok	10,21	2,74	1,53
85	43	33,31	2,00	Yok	20,58	9,09	0,19
86	31	22,84	1,00	Var	19,26	4,09	0,27
87	27	21,60	2,00	Var	20,16	3,98	3,06
88	24	25,74	1,00	Yok	12,95	3,88	1,63
89	26	21,91	2,00	Var	24,80	3,00	0,63
90	43	29,75	2,00	Yok	19,09	,53	0,32
91	42	28,41	1,00	Var	20,67	1,93	0,19
92	28	24,22	1,00	Var	16,88	1,39	0,22
93	43	25,95	1,00	Yok	32,55	5,82	0,17
94	61	23,88	2,00	Var	29,24	5,14	3,58
95	36	27,04	2,00	Var	15,62	5,53	2,08

2.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

Atomik Absorbsiyon Spektrometresi	Varian AA240Z Zeeman
As Oyuk Katot Lambası	Varian Spectra AA Lamp
Grafit Tüp Atomlaştırıcı	Varian GTA 120
Grafit Tüpleri	Varian GTA
As Oyuk Katot Lambası	Varian
Örnek Viali (2 ml)	Pothtech Elkay
Argon Tüpü	
Hassas Terazı	Mettler Toledo 4 digit
Mikrodalga Fırın	Mars X press
Su Pürifikasyon Sistemi	Human UP 900 Scholar-UV
Etüv	Memmert
Otomatik Pipetler	Ephendorf
Polipropilen, Kapaklı Tüpler (15, 25 ml' lik)	
Cam Malzemeler	

2.1.3 Kullanılan Kimyasal Maddeler

As Standart Çözeltilisi	AA Standart Etanol pour SCP
Hidrojen Peroksit	Merck
Sodyum Hidroksit	Merck
Hidroklorik Asit	Merck
Triton X	Scharlau
Nitrik Asit	Merck
Potasyum İyodür	Sigma

2.2 Yöntem

2.2.1 Analiz Öncesi Ön İşlemler

Her kan örneği 10'ar ml olacak şekilde EDTA'lı vakumlu tüplere alındı. Alınan kan örnekleri analiz zamanına kadar +4 °C' de saklandı. Daha sonra bu kan örneklerinden ayrı ayrı 1'er ml alınarak yüksek sıcaklığa dayanıklı mikrodalga teflon tüplerine konuldu. Daha sonra üzerlerine 5'er ml % 65'lik nitrik asit (HNO₃) eklenerek, 1600 Watt'da 20 dakika boyunca mikrodalga fırında yıkılama işlemi yapıldı. Yıkılanan doku örnekleri 15 ml'lik döner kapaklı polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim deiyonize su ile 10 ml'ye tamamlandı.

Hastalardan alınan idrar örneklerinden 1 ml alınarak mikrodalga fırında yıkılama işlemi yapılmadan, yalnızca üzerine 5 ml %65'lik nitrik asit (HNO₃) ile 15 ml'lik döner kapaklı polipropilen tüpler içerisinde muamele edildi ve toplam hacim deiyonize su ile 10 ml'ye tamamlandı.

Çizelge 2.2. Mikrodalga fırına ait saç örnekleri yıkılama programı.

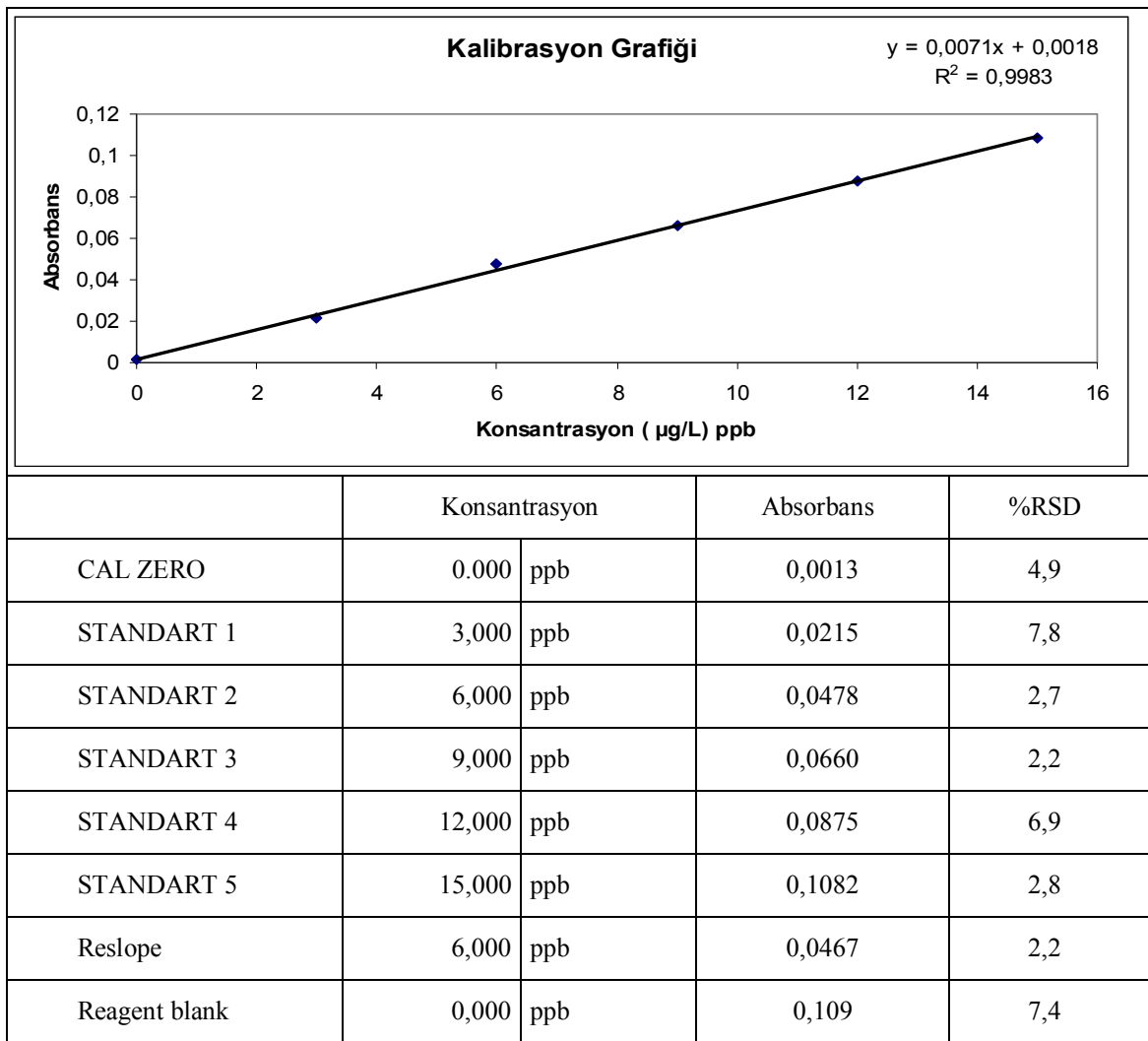
Max. Güç (Watt)	Güç %	Zaman (dak.)	Basınç	Sıcaklık (°C)	Bekleme (dak.)
1600	100	10:00	Maks.	210	10:00

Hastaların ense bölgesinden alınan 1-2 cm uzunluğundaki saçlar % 0,1'lik triton-X çözeltisinde yıkandıktan sonra birkaç kez distile suyla iyice temizlendi (Saad ve Hassanien, 2001). Bu işlemin ardından kurutma kağıtları üzerine numaralandırılarak dizildi ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Daha sonra hassas terazide 100'er mg tartılarak yüksek sıcaklığa dayanıklı mikrodalga teflon tüplerine konuldu. Daha sonra üzerlerine 5'er ml %65'lik nitrik asit (HNO₃) eklenerek, 1600W'da 20 dakika boyunca mikrodalga fırında yıkılama işlemi yapıldı. Yıkılama işlemi kan örneklerinde olduğu gibi yapıldı. Bütün örnekler analiz anına kadar kapaklı polipropilen tüplerin içinde +4 °C' de saklandı.

2.2.2 Analiz İşlemleri

Analiz için uygun duruma getirilmiş olan kan, idrar ve saç örneklerindeki toplam arsenik metali analizi için Grafit Fırınlı Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı (Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre) kullanılmıştır.

Yöntemde kalibrasyon eğrisi oluşturmak için 1000 ppm (mg/L)'lik arsenik stok çözeltisinden 3, 6, 9, 12 ve 15 ppb ($\mu\text{g/L}$) konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Arsenik standartlarını ana stoktan seyrelterek hazırlamak için % 2'lik nitrik asit çözeltisi kullanılmıştır. Arsenik analizine ait kalibrasyon grafiği şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Arsenik Analizine Ait Kalibrasyon Grafiği

Kalibrasyon eğrisi için her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Arsenik analizi için dalga boyu 193,7 nm olarak ayarlandı. Ölçüm kalibrasyon eğrisi için konsantrasyon, biyolojik örnekler için ise pik yüksekliği ile yapıldı. Kalibrasyon 50 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise üçer kez ölçüm yapıldı. Atomlaştırıcı olarak grafit fırın ve ortam gazı olarak Argon kullanıldı. Absorbans verisi 2450 °C’de toplandı.

Çizelge 2.3. Biyolojik örneklerde arsenik analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.

Aşama	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış (L/min)	Sinyal Toplama		Okuma	
1	85	5	0.3	×	Hayır	×	Hayır
2	95	40	0.3	×	Hayır	×	Hayır
3	120	10	0.3	×	Hayır	×	Hayır
4	800	5	0.3	×	Hayır	×	Hayır
5	800	1	0.3	×	Hayır	×	Hayır
6	800	2	0.0	×	Hayır	×	Evet
7	2450	0.9	0.0	√	Evet	×	Evet
8	2450	2	0.0	√	Evet	√	Evet
9	2450	2	0.3	√	Hayır	√	Evet

Arsenik analizine ait grafit fırın sıcaklık program Çizelge 2.3. ‘de, atomik absorpsiyon spektrometre cihazında uygulanan metot ayrıntıları Çizelge 2.4. ’te özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Arsenik analizi için Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazında uygulanan metod.

Element – matriks	: As – Kan, İdrar ve Saç
Enstrüman	: Zeeman
Konsantrasyon birimi	: µg/L
Enstrüman modu	: Absorbans
Örnekleme	: Otomatik-Karıştırma
Kalibrasyon modu	: Konsantrasyon
Ölçüm modu	: Pik yüksekliği
Standart tekrarı	: 3
Örnek tekrarı	: 3
Ekspansiyon faktör	: 1,0
Eğri çizimi	: 7 noktalı
Konsantrasyon ondalık aralığı	: 2 basamak
Dalga boyu	: 193,7 nm
Slit genişliği	: 0,5 nm
Gain	: % 59
Akım	: 12,0 mA
Background	: BC on
Standart 1	: 3,0 µg/L
Standart 2	: 6,0 µg/L
Standart 3	: 9,0 µg/L
Standart 4	: 12,0 µg/L
Standart 5	: 15,0 µg/L
Reslope standardı	: Standart 2
Reslope alt limit	: % 75
Reslope üst limit	: % 125
Rekalibrasyon	: 50 örnekte bir
Kalibrasyon algoritması	: Liner
Toplam enjeksiyon hacmi	: 25µl
Ana standart konsantrasyonu	: 15 µg/L

2.2.3 Validasyon

Bu yöntemin geçerliliğini gösterme çalışması; gözlenebilme sınırı, tayin sınırı, doğrusal ölçüm aralığı, doğruluk (gerçeklik) ve tekrarlanabilirlik parametreleri göz önüne alınarak yapılmıştır.

2.2.3.1 Gözlenebilme Sınırı ve Tayin Sınırı

Gözlenebilme sınırı için bilinen bir maruziyeti olmayan on gönüllü bireyden alınan idrar örnekleri tanık numune olarak kullanılmıştır. 10 adet bağımsız numune analiz edilerek ölçümlerin ortalaması ve standart sapması aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır.

$$\bar{X}_{ort} = (X_1 + X_2 + \dots + X_N) / N$$

$$i = 1, 2, 3, \dots, N$$

$$N = \text{Ölçüm Sayısı}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

$$\sigma = \text{Standart Sapma}$$

$$\%RSD = (\sigma / \bar{X}_{ort}) \times 100$$

$$C_{(LoD)} = 3,3(\sigma/s)$$

$$s = \text{kalibrasyon grafiğinin eğimi}$$

$$C_{(LoQ)} = 10(\sigma/s)$$

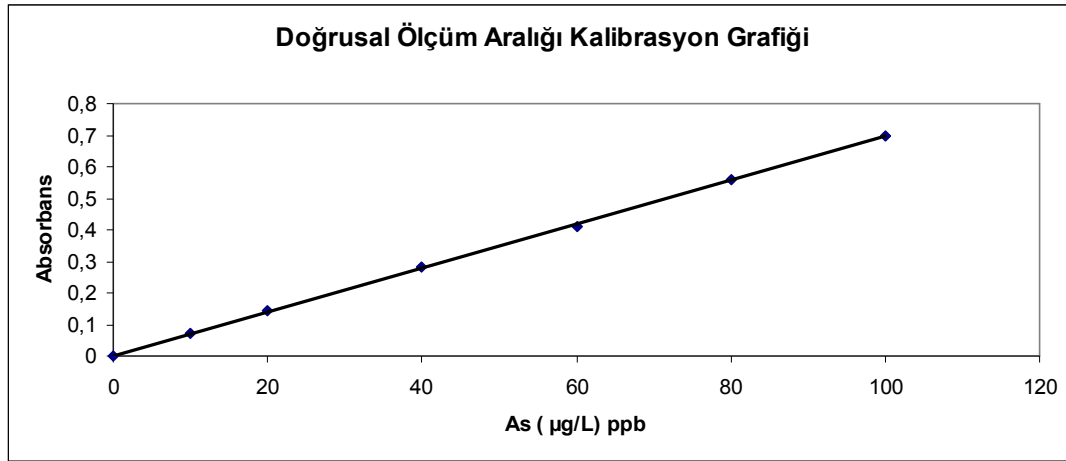
Çizelge 2.5 Tanık Numunelerin Analiz Sonuçları

Numune	Absorbans	Absorbansa Karşılık Gelen Arsenik Derişimi, $\mu\text{g/L}$ (ppb)
1	0,0008	0,05
2	0,00144	0,09
3	0,0016	0,1
4	0,00192	0,12
5	0,00208	0,13
6	0,00256	0,16
7	0,00304	0,19
8	0,00336	0,21
9	0,00128	0,08
10	0,00176	0,011
Ortalama	0,001984	0,1141
σ	0,000799	0,061493
%RSD	4,02	5,38

Çizelge 2.5 'de özetlenen tanık numunelerin analiz sonuçları kullanılarak gözlenebilme sınırı olarak $3,3(\sigma/s)$ 0,37 ppn ($\mu\text{g/L}$) ve alt tayin sınırı olarak da $10(\sigma/s)$ 1,1 ppb ($\mu\text{g/L}$) olarak bulundu.

2.2.3.2 Doğrusal Ölçüm Aralığı

Sıfır $\mu\text{g/L}$ ile 100 $\mu\text{g/L}$ (ppb) aralığında farklı derişimlerde hazırlanan numuneler ile yapılan analizler sonucunda, derişime karşı çizilen absorbans grafiği üzerinde yapılan çalışmalarda; elde edilen eğrinin doğrusal kısmı ekstrapole edilerek, bu doğrusal kısmın eğriden sapma gösterdiği noktadaki derişim değeri, doğrusal ölçme aralığının üst sınırı, gözlenebilme sınırı ($C_{(LoD)}$) değerinden hesaplamayla elde edilen tayin sınırı ($C_{(LoQ)}$) da alt sınırı olarak alınmıştır.



Şekil 2.2 Doğrusal Ölçüm Aralığı Grafiği

2.2.3.3 Tekrarlanabilirlik

Bu işlemde, “High Purity Standarts” marka % 2’lik nitrik asit içerisinde 100 µg/L arsenik içeren sertifikalı referans çözeltisinden seyreltmeyle hazırlanan 10 µg/L (ppb) derişimli 10 ayrı çözelti kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler çizelge 2.6’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.6 Tekrarlanabilirlik Verileri

Analiz sayısı	Absorbans
1	0,0728
2	0,0704
3	0,0732
4	0,0740
5	0,0710
6	0,0735
7	0,0720
8	0,728
9	0,0750
10	0,0730
ortalama	0,0727
SD	0,0014
%RSD	1,86

Tekrarlanabilirlik Sınırı (r)

$$r = 2,83 \times S_r$$

S_r : Tekrarlanabilirlik standart sapması

$$= 2,83 \times 0,0014 = 0,0039$$

Tekrarlanabilirlik Sabiti:2,83

2.2.3.5 Doğruluk (Gerçeklik)

AAS cihazında kurulan biyolojik materyallerde arsenik analizi yönteminin doğruluğu CRM 397, NCS ZC73016 ve Seronorm™ Tarce Elements Whole Blood L-2 kontrol referans materyalleri ile valide edilmiştir. Çalışmada kullanılan kontrol referans materyalleri sırası ile CRM 397 toz haline getirilmiş 3 gram insan saçı, NCS ZC73016 toz halinde 35 gram tavuk materyali ve Seronorm™ Tarce Elements Whole Blood L-2 ise sulandırma sonucu 5ml kan içermektedir.

Çalışma süresince bütün biyolojik materyaller (idrar hariç) için uygulanan analiz öncesi işlemlerin tamamı kontrol referans materyalleri içinde uygulanmıştır. Doğruluk (gerçeklik) çalışması çizelge 2.7 de özetlenmiştir.

Çizelge 2.7 Kontrol referans materyalleri ile yapılan doğruluk çalışmasının özeti

	Analiz Sayısı (n)	Gerçek Değer	Ölçülen Değer	%RSD
CRM 397	10	0,31±0,02 mg/kg	0,30±0,012 mg/kg	3,97
NCS ZC73016	10	109,00±13,00 µg/L	108,36±3,29 µg/L	3,03
Seronorm™ Tarce Elements Whole Blood L-2	10	13,20±1,3 µg/L	12,87±0,77 µg/L	5,98

3. BULGULAR

Çalışmada Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran 95 gümüş fabrikası işçisinin kan, idrar ve saç örneklerinde arsenik düzeyleri belirlenmiştir. Arsenik düzeylerinin; yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi, sigara alışkanlığı, kan-arsenik, idrar-arsenik ve saç-arsenik düzeylerine göre istatistiksel analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde IBM® SPSS Statistics® 19 yazılım paket programı kullanıldı. Analizleri yorumlamada yardımcı olması için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerden oluşan tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında anlamlılık düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla parametrik özelliği taşıyan gruplarda bağımsız örneklerde student t-testi; sayılı veriler için pearson korelasyonu hesaplandı.

3.1 Biyolojik Örneklerin Genel Değerlendirilmesi

İncelenen kan, idrar ve saç örneklerinde yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi, kan-arsenik, idrar-arsenik ve saç-arsenik düzeyi bilgilerine ait ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerden oluşan tanımlayıcı istatistikleri Çizelge 3.1’de tanımlanmıştır.

Çizelge 3.1. Kan, idrar ve saç örneklerinde yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi, kan-arsenik, idrar-arsenik ve saç-arsenik düzeyi bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler.

N=95	Yaş (yıl)	Beden Kitle İndeksi	Maruziyet Süresi (Yıl)	Kan- Arsenik Düzeyi (ppb)	İdrar- Arsenik Düzeyi (ppb)	Saç- Arsenik Düzeyi (ppm)
Ortalama	33,22	25,4489	3,49	21,25	6,43	1,81
Standart Sapma	8,082	4,22011	2,09	12,47	4,99	1,79
Minimum	18	17,34	1	3,83	1,26	,06
Maksimum	61	37,50	10	52,44	27,54	7,90

3.2 Arsenik Düzeyi İle Yaş Arasındaki İlişki

Biyolojik örneklerle ait As düzeylerinin yaşa göre istatistiksel analizi yapılırken örnekler yaş aralıklarına göre 18-30 ve 31-61 olarak iki grupta toplanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-test analizi ile yapılmıştır.

Arsenik düzeylerinin kan ve idrar örneklerinde ppb ($\mu\text{g/L}$), saç örneklerinde ppm (mg/kg) cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Biyolojik örneklerde belirlenen arsenik düzeyleri ile bireylerin yaşlarına ait istatistiksel veriler.

Yaş		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	p değeri
Kan-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	18-30	41	22,58	13,24	3,83	52,44	0,371
	30-61	54	20,25	11,89	4,40	50,09	
	Toplam	95	21,25	12,47	3,83	52,44	
İdrar-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	18-30	41	6,96	5,12	1,39	23,13	0,376
	30-61	54	6,03	4,92	1,26	27,54	
	Toplam	95	6,43	4,99	1,26	27,4	
Saç-Arsenik (mg/kg)	18-30	41	1,86	1,69	0,14	7,90	0,791
	30-61	54	1,76	1,87	0,06	7,70	
	Toplam	95	1,80	1,79	0,06	7,90	

(* $p < 0,05$).

3.2 Biyolojik Örneklerde Belirlenen Arsenik Konsantrasyonlarının Arasındaki Korelasyon

Kan, idrar ve saç örneklerinde belirlenen arsenik konsantrasyonlarının arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 19.0 programı kullanılarak, pearson korelasyonu yapılmıştır.

Arsenik düzeylerinin kan ve idrar örneklerinde ppb ($\mu\text{g/L}$), saç örneklerinde ppm (mg/kg) cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Biyolojik örneklerde belirlenen arsenik konsantrasyonlarının birbirleri ile korelasyonuna ait istatistiksel veriler.

		Kan- Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	İdrar- Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	Saç- Arsenik (mg/kg)
Kan- Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	Pearson Korelasyonu	1	-,225	-,230
	P değeri		,028*	,025*
	Birey Sayısı	95	95	95
İdrar- Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	Pearson Korelasyonu	-,225	1	,103
	P değeri	,028*		,321
	Birey Sayısı	95	95	95
Saç- Arsenik (mg/kg)	Pearson Korelasyonu	-,230	,103	1
	P değeri	,025*	,321	
	Birey Sayısı	95	95	95

(* p<0,05)

3.3 Arsenik Düzeyleri İle Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki

Biyolojik örneklerle ait arsenik metali düzeylerinin bireylerin sigara alışkanlığına göre istatistiksel analizi yapılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-test analizi ile yapılmıştır.

Arsenik düzeylerinin kan ve idrar örneklerinde ppb ($\mu\text{g/L}$), saç örneklerinde ppm (mg/kg) cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Biyolojik örneklerde belirlenen arsenik düzeyleri ile bireylerin sigara kullanımı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

Sigara Alışkanlığı		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	p değeri
Kan-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	Yok	27	21,53	10,96	5,21	46,93	,891
	Var	68	21,14	13,10	3,83	52,44	
	Toplam	95	21,25	12,47	3,83	52,44	
İdrar-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	Yok	27	5,66	4,10	1,26	17,83	,343
	Var	68	6,74	5,30	1,29	27,54	
	Toplam	95	6,43	4,99	1,26	27,54	
Saç-Arsenik (mg/kg)	Yok	27	1,16	,97	,15	3,91	,025*
	Var	68	2,05	1,97	,06	7,90	
	Toplam	95	1,80	1,79	,06	7,90	

(* $p < 0,05$).

3.4 Arsenik Düzeyleri İle Beden Kitle İndeksi (BKİ) Arasındaki İlişki

Biyolojik örneklerle ait arsenik düzeylerinin bireylere ait beden kitle indeksine (BKİ) göre istatistiksel değerlendirmesi yapılırken BKİ değerleri, 0-25 kg/m² (normal) ve 25 kg/m² üstü (kilolu) olarak iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Beden kitle indeksi, örneklerin ağırlıklarının, boylarının karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-test analizi ile yapılmıştır.

Arsenik düzeylerinin kan ve idrar örneklerinde ppb (µg/L), saç örneklerinde ppm (mg/kg) cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.5.).

Çizelge 3.5. Biyolojik örneklerde belirlenen arsenik düzeyleri ile bireylerin BKİ değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

BKİ (kg/m ²)		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	p değeri
Kan-Arsenik (µg/L)	25 altı	48	20,96	12,92	4,40	50,09	0,818
	25 ve üzeri	47	21,55	12,13	3,83	52,44	
	Toplam	95	21,25	12,47	3,83	52,44	
İdrar-Arsenik (µg/L)	25 altı	48	6,17	4,42	1,29	19,12	0,609
	25 ve üzeri	47	6,70	5,55	1,26	27,54	
	Toplam	95	6,43	4,99	1,26	27,54	
Saç-Arsenik (mg/kg)	25 altı	48	1,81	1,91	,06	7,90	0,932
	25 ve üzeri	47	1,78	1,67	,17	7,23	
	Toplam	95	1,80	1,79	,06	7,90	

(* p<0,05).

3.5 Arsenik Düzeyleri İle Maruziyet Yılı Arasındaki İlişki

Biyolojik örneklerinde ait arsenik metali düzeylerinin bireylerin maruziyet yıllarına göre istatistiksel değerlendirmesi yapılırken, maruziyet yılı süresi değerleri, 1-3 yıl ve 4-10 yıl arası olarak iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. İstatistik hesaplamaları SPSS 19.0 programı kullanılarak, student t-testi analizi ile yapılmıştır.

Arsenik düzeylerinin kan ve idrar örneklerinde ppb ($\mu\text{g/L}$), saç örneklerinde ppm (mg/kg) cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.6.).

Çizelge 3.6. Biyolojik örneklerde belirlenen arsenik düzeyleri ile bireylerin maruziyet yılları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

Maruziyet Süresi		Birey sayısı (n)	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maks. değer	p değeri
Kan-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	1-3 yıl arası	54	21,49	12,91	4,40	52,44	0,835
	4-10 yıl arası	41	20,95	12,02	3,83	50,09	
	Toplam	95	21,25	12,47	3,83	52,44	
İdrar-Arsenik ($\mu\text{g/L}$)	1-3 yıl arası	54	6,45	5,35	1,29	27,54	0,967
	4-10 yıl arası	41	6,41	4,54	1,26	19,94	
	Toplam	95	6,43	4,99	1,26	27,54	
Saç-Arsenik (mg/kg)	1-3 yıl arası	54	1,39	1,25	,06	4,69	0,009**
	4-10 yıl arası	41	2,34	2,21	,19	7,90	
	Toplam	95	1,80	1,79	,06	52,44	

(** p<0,01).

4. TARTIŞMA

Arsenik, en toksik elementlerden bir tanesidir. Toksik etkilerine karşın, yeryüzünde anorganik arsenik bağları az miktarlarda doğal olarak bulunmaktadır. İnsanlar arseniğe gıdalar, su ve hava yolu ile maruz kalabilirler. Ayrıca, arsenik içeren toprak veya su ile deri teması yolu ile de maruziyet olabilir (Saad ve Hassanien, 2001).

Toplam arsenik maruziyeti gıdalardan, içme sularından, toprak ve tozların doğrudan sindirimden ve deriden emilimle meydana gelen maruziyetlerin toplamıdır (Thornton, 1999). Arsenik toksiktir ve insanlar için letal dozu 125 mg' dır (Bates ve ark., 1994).

Metal madenciliği ve üretimi, demir-çelik imalatı, ilaç ve kozmetik endüstrisi, arsenik pestisitlerinin ve herbisitlerinin sık kullanımı, kömür tüketimi, boyalar, arsenik içeren ahşap koruyucuları gibi birçok biyogenik süreç arsenik kirliliğinin kaynağı olarak düşünülebilir (ATSDR, 1997; Nriagu ve Pacyna, 1988; Abernathy ve ark., 1999).

Endüstriyel maruziyet özellikle Meksika, Çin ve Güneydoğu Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmektedir. Bunun yanısıra içme sularında da ciddi oranlarda arsenik içeriğine rastlanmaktadır. Özellikle Bangladeş'te içme suyunun yüksek miktarda arsenik içermesi halkın başta cilt olmak üzere bazı kanser türlerine yakalandığı gözlenmiştir (Hei, 1999).

Mesleki maruziyet öncelikle toz veya inorganik arsenik içeren dumanların solunması yoluyla gerçekleşir. Bazı durumlarda organik ve anorganik arsenik bileşiklerine dermal veya ağız yoluyla maruziyet meydana gelebilir. Birçok mesleki arsenik maruziyeti arsenik içeren ham cevher ya da metallerin asitle muamele edildiğinde istem dışı üretilen gazın solunumu şeklinde ortaya çıkar. Arsin gazına akut yüksek dozda maruziyet özellikle zararlıdır. İşçilerin arseniğe tek başına maruz

kalmaları çok nadirdir maruziyet genellikle diğer metallerle birlikte gerçekleşir (ATSDR, 2007).

Almanya'nın Kuzey Palatine bölgesinde arseniğin çevreden insanlara geçişini inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Araştırmada, eski bir madencilik alanı olarak tanımlanan, toprağında yüksek seviyede arsenik içeren ($<2-605 \mu\text{g/g}$) Kuzey Palatine bölgesi toprağında yüksek seviyede arsenik içermeyen Güney Saksonya bölgesi ile karşılaştırılmıştır. Bölgede ikamet edenlerin hiçbirisi mesleki olarak arseniğe maruz kalmamıştı ve içme sularındaki arsenik seviyesi genellikle $0,015 \text{ mg/L}$ 'nin altındaydı. Referans alandaki bireylerin idrar ve saç arsenik düzeylerinin ortalaması eski maden bölgesindeki bireylerin biyolojik örneklerindeki arsenik düzeyi ortalamasından daha düşük bulunmuştur (Gebel ve ark., 1998).

Arsenik saçta hem kan dolaşımı hem de dış etkiler yoluyla ulaşır ve birikir (Hindmarsh ve Mc Curdy, 1986). İnsan tırnakları ve saçta arsenik için benzer afinite gösterirler fakat saç örnekleri tırnak örneklerine göre analiz için daha uygundur. Ayrıca saçtan kronik arsenik zehirlenmesi dış kontaminasyonlar da hesaba katılarak teşhis edilebilir (Hindmarsh ve ark., 1999). Dokulardaki arsenik miktarı içeriği şu sıraya göredir saç > karaciğer > böbrek-korteks > akciğer (Zhuang ve ark., 1989).

Saçın biyolojik materyal olarak kullanılmasının dezavantajı hava, kullanılan su, sabun ve şampuanlardan etkilenerek arsenik konsantrasyonunun değişmesidir. Bu etkilerin saçtaki arsenik miktarını ne oranda değiştirdiği henüz tam olarak bilinmemektedir (Koons ve Peters, 1994). Bangladeş'te, içme sularındaki arsenik miktarının $100 \mu\text{g/L}$ oranında artması bu suyu içen bireylerin saçlarındaki arsenik seviyesini $0,94 \text{ mg As /kg}$ artırırken bu oran Finlandiya için $1,0 \text{ mg As /kg}$ olarak belirtilmiştir (Kurtio ve ark., 1998).

Vücudun diğer dokuları ile karşılaştırıldığında saç ve tırnak arsenik konsantrasyonunun en yüksek olduğu bölgelerdir. Bunun nedeni bu bölgelerin trivalan arsenikle kolayca bağlanabilen sülfidril (SH) grupları içeren keratine zengin olmasıdır (Hostynek ve ark., 1993).

Saç köklerindeki arsenik konsantrasyonu kandaki arsenikle denge halindedir. Saçta organik arsenik bileşikleri birikmez, bu nedenle saç daha çok anorganik arsenik maruziyetinin belirlenmesinde kullanılır (Maes ve Pate, 1977). Saçta anorganik arsenik bileşikleri ile az miktarda dimetil arsenik birikir (Yamauchi ve ark., 1989). Anorganik arsenik bileşikleri organik arseniklere göre çok daha fazla toksiktir ve çeşitli kanser tipleriyle ilişkilendirilmiştir (Abernathy ve ark., 1999). Organik arsenikler, çoğunlukla arsenokolin ve arsenobetain idrarla hızlıca atılırlar ve saçta birikmezler (Vahter ve ark., 1983; Marafante ve ark., 1984).

Bilinen bir maruziyete uğramamış yetişkin bireylerin saç-arsenik seviyesi genellikle 1 mg As /kg' dan düşüktür (WHO,1983; Hindmarsh, 2000). Geçmişteki çalışmalar uzun zaman önce ölen insanların akut arsenik maruziyetine uğrayıp uğramadıklarını belirlemek için sürdürülmüştür (Pankhurst ve Pate, 1979). Bu çalışmalar; saç örneklerinin çok eskiden kalma olmasına rağmen saçın biyogösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Akut zehirlenmeden sonraki birkaç hafta içinde saç ve tırnaklardaki arsenik seviyeleri yükselir ve birkaç ay içerisinde eski seviyesine geri iner (Choucair ve Ajo, 1988). İçme sularından gelen anorganik arsenik ile gıdalardan gelen arseniğin katkısının ayırt edilmesinin zor olması kan-arsenik düzeylerinin biyogösterge olarak kullanılmasını sınırlayıcı bir rol oynar. Arsenik maruziyetinin diğer biyogöstergelerinde olduğu gibi, idrar-arsenik seviyeleri inhalasyon ya da arsenik içeren deniz ürünlerinin, meşrubatların ve suların tüketimi neticesinde oluşur (NRC, 1999).

Eski çalışmaların birçoğunda, toplam idrar-arsenik düzeyi akut arsenik maruziyetinin bir göstergesi olarak kullanılırdı. Ancak bazı gıdaların önemli miktarda organik arsenikleri içermesinden dolayı idrardaki toplam arsenik düzeyinin biyogösterge olarak kullanılması giderek azalmaktadır. Örneğin pratikte toksik olmayan arsenobetain deniz ürünlerinde ppm (mg/kg) oranında bulunur ve genellikle metabolize olmadan idrarla atılırlar (Kaise ve Fukui, 1992; Le ve ark., 1993, 1994).

Arsenik maruziyetini değerlendirmede, arsenik toksisite mekanizmasını ve risk değerlendirmesini izah etmek için güvenilir biyogstergelere ihtiyaç duyulur (Schmitt ve ark., 2005). Uzun yıllardır, bilim adamları insanda arsenik belirlemesi için biyogösterge olarak kan, idrar, sa ve tırnak örneklerini kullanmaktadırlar. Kan, idrar ve sa; arseniği tanımlamak ya da düzeyinin belirlenmesi için en sık kullanılan üç biyogstergedir (WHO, 2001).

Keratinde bol miktarda bulunan sülfidril gruplarına olan ilgisinden dolayı arsenik saçta ve tırnakta birikir. Sonuç olarak, maruziyet geçmişini ölçmek için yavaş büyüyen bu dokular iyi bir biyogösterge olarak düşünülür (Klaassen, 2001). Tek doz arsenik kanda hızlı ve yaygın bir şekilde böbreklerde temizlendiği için, kandaki arsenik düzeyinin yalnızca güncel maruzitiyeti yansıttığı düşünülür (Morton ve Dunnette, 1994). Ancak, kronik ve devam eden maruziyette kararlı kan ve idrar konsantrasyonlarına da ulaşılmıştır; bu bulgular kan ve idrarın geçmiş maruziyet için biyogösterge olma potansiyellerini ileri sürmüştür (Hall ve ark., 2006).

Arseniğe maruziyeti bilinmeyen kişilerde yapılan araştırmalarda saçtaki arsenik miktarı ortalama 0,02-0,2 mg As /kg olarak saptanmıştır (Rogers ve ark., 1997; Koons ve Peters, 1994). Yüksek dozda arsenik içeren suların tüketildiği bölgelerde yapılan araştırmalarda ise bu konsantrasyonun 3-10 mg/kg seviyesine yükseldiği bulunmuştur (Arsenic in Drinking Water, 2001).

Farmer ve Johnson'ın (1990) yaptığı bir çalışmada; mesleki olarak anorganik arsenik bileşiklerine maruz kalan çeşitli meslek gruplarından toplanan idrar örneklerinde ortalama idrar arsenik seviyeleri ($As^V + As^{III} + MMAA + DMAA$) kontrol grubunda 4,4 $\mu g/g$, elektronik endüstrisi <10 $\mu g/g$, arsenikli ahşap korucusu kullanan ahşap işçilerinde 47,9 $\mu g/g$, arsenik trioksit kullanan cam işçilerinde 79,4 $\mu g/g$, anorganik arsenik üretiminde çalışan kimya işçilerinde 245 $\mu g/g$ olarak bildirilmiştir. Dünyada biyolojik materyallerde bildirilmiş arsenik seviyeleri (izelge 4.1)'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Dünyada İnsan Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Arsenik Seviyeleri (ATSDR, 2007; Yüksel, 2010; Aliyev, 2011)

Ülke	Biyolojik Örnek	Ortalama Arsenik Düzeyi $\mu\text{g/g}$	Referans
Katalanya, İspanya	Akciger	<0,05	Garcia ve ark. (2001)
Katalanya, İspanya	Karaciğer	<0,05	Garcia ve ark. (2001)
Katalanya, İspanya	Böbrek	<0,05	Garcia ve ark. (2001)
Batı Bengal	Tırnak	7,32	Mandal ve ark. (2003)
Batı Bengal	Saç	4,46	Mandal ve ark. (2003)
New York, ABD	İdrar	15,7	Tsuji ve ark. (2005)
Fort Valley, Georgia	İdrar	11,6	Hewitt ve ark. (1995)
Fort Valley, Georgia	Saç	0,78	Hewitt ve ark. (1995)
Fort Valley, Georgia	Tırnak	0,79	Hewitt ve ark. (1995)
Glasgov, İskoçya	Saç	0,650	Raie ve ark. (1996)
Platinate Bölgesi, Almanya	İdrar	3,96	Gebel ve ark. (1998a)
Platinate Bölgesi, Almanya	Saç	0,028	Gebel ve ark. (1998a)
Erlangen-Nurenberg, Almanya	Akciger	5,5	Kraus ve ark. (2000)
Tayvan	Saç	0,410	Lin ve ark. (1997)
Hindistan (Bombay)	Saç	0,475	Dang ve ark. (1983)
Hindistan (Batı Bengal)	Saç	0,550	Srivastava ve ark. (2002)
İran	Saç	0,073	Raire (1996)
İzlanda	Saç	0,040	Raire (1996)
Mogolistan	Saç	2,62	Yang ve ark. (2002)
Avustralya	Saç	5,520	Hinwood ve ark. (2003)
Çin	Saç	0,40	Zhuang ve ark. (1989)
Çin tamamı	Saç	0,571	Yang ve ark. (1996)
Çin (Tongju)	Saç	4,40	Tang ve ark. (2001)
Çin (Tongju)	İdrar	0,160	Tang ve ark. (2001)
Çin (Xinjiang)	İdrar	0,011	Xu ve ark. (2009)
Çin (Xinjiang)	Saç	1,680	Jin ve ark. (2003)
Çin (Xinjiang)	Saç	0,65	Jin ve ark. (2003)
Moğolistan	Saç	2,62	Yang ve ark. (2002)
Moğolistan (Bameng)	İdrar	0,136	Dong ve Liu (2006)
Moğolistan (Bameng)	Kan	0,011	Dong ve Liu (2006)
Moğolistan (Bameng)	Kan	0,016	Dong ve Liu (2006)
Tayvan	Saç	0,410	Lin ve ark. (1997)
Tayvan	İdrar	0,259	Hsueh veHuang (1998)
Avustralya	Saç	5,520	Hinwood ve ark. (2003)
Pakistan	Saç	1,06	Afridi ve ark. (2011)
Pakistan	İdrar	0,04	Afridi ve ark. (2011)

Mevcut çalışmada, biyolojik örneklerdeki arsenik düzeyleri sırasıyla kanda 3,89-52,44 µg/L; idrarda 1,26-27,54 µg/L ve saçta 0,06 -7,90 mg As/kg aralığında değişmiştir. Metal işçilerinin kanda, idrarda ve saçtaki arsenik seviyelerinin ortalamaları sırasıyla 21,25±12,47 ppb, 6,43±4,99 ppb ve 1,81±1,79 ppm olarak bulunmuştur. Bireylerin biyolojik örneklerindeki arsenik seviyelerinin geniş bir aralıkta olmasının olası nedeni bireylerin sigara içme alışkanlıkları, mesleki maruziyet süreleri ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabilir.

Çizelge 4.2 İnsanda Normal Arsenik Değerleri (ATSDR, 2007)

Kan	İdrar	Tırnak	Saç
< 1 µg/L	<100 µg/L	≤ 1 mg/kg	≤ 1 mg/kg

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre saç-arsenik düzeyleri ölçülen 95 bireyin 43'ünde normal üzeri (yüksek) arsenik konsantrasyonu bulunmuştur. Kan-arsenik düzeyi ölçülen bireylerin hepsinde normal üzeri (yüksek) arsenik konsantrasyonu bulunmuştur. İdrar-arsenik düzeyleri ölçülen bireylerinde hepsinde normal konsantrasyonda arsenik bulunmuştur. Türkiye'de insan biyolojik materyallerinde bildirilmiş arsenik seviyeleri (Çizelge 4.3)'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.3. Türkiye'de İnsan Biyolojik Materyallerinde Bildirilmiş Arsenik Seviyeleri

Ülke	Biyolojik Örnek	Ortalama Arsenik Düzeyi µg/g	Referans
İzmir, Türkiye	Anne Sütü	0,00423	Ulman ve ark. (1998)
Türkiye	Saç	0,115	Yüksel ve ark. (2010)
Türkiye	Maternal Kan	0,25	Aliyev (2011)
Türkiye	Kordon kanı	0,027	Aliyev (2011)
Türkiye	Maternal Saç	0,162	Aliyev (2011)
Türkiye	Maternal İdrar	0,005	Aliyev (2011)
Türkiye	Plasenta	0,063	Aliyev (2011)
Türkiye	Plasenta	0,063	Aliyev (2011)
Türkiye	Kan	0,021	Mevcut Çalışma *
Türkiye	İdrar	0,006	Mevcut Çalışma *
Türkiye	Saç	1,81	Mevcut Çalışma *

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere uygulanan istatistiksel analizler; sigara içen bireylerin ortalama saç-arsenik seviyelerinin ($2,05 \pm 1,97 \text{ mg As/kg}$), içmeyen bireylerin ortalama düzeyine ($1,80 \pm 1,79 \text{ mg As/kg}$) göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir ($p < 0,05$). Bilinen mesleki bir maruziyeti olmayan gönüllü bireylerden toplanan saç numuneleri ile sürdürdüğümüz önceki çalışmamız neticesinde de sigara içen gruptaki saç-arsenik ortalaması sigara içmeyen gruptaki saç-arsenik ortalamasına göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Yüksel ve ark., 2010). Sonucumuzu destekleyen bir diğer çalışmada sigara içen ve içmeyen grupların geometrik ortalama cinsinden saç-arsenik seviyelerini sırasıyla $0,081$ ve $0,065 \text{ mg As/kg}$ şeklinde bildirilmiştir (Wolfsperger ve ark., 1994). Diğer yandan mevcut çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen gruplardaki kan ve idrar arsenik düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Mevcut çalışmada elde edilen diğer bir anlamlı istatistiksel fark ise maruziyet yılı grupları arasındaki ortalama saç-arsenik konsantrasyonları arasında bulunmuştur. Maruziyet süresi (4-10 yıl) grubunda saç-arsenik düzeyinin ortalaması ($2,34 \pm 2,21 \text{ mg As/kg}$), maruziyet süre (1-3 yıl) grubunun saç-arsenik düzeyinden ($1,39 \pm 1,25 \text{ mg As/kg}$) istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Fakat kan ve idrar örneklerindeki maruziyet süresi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kan, idrar ve saç örneklerinde belirlenen arsenik düzeylerinin kendi aralarındaki olası korelasyonu incelemek için pearson korelasyonu testi uygulanarak; kan-arsenik ve idrar arsenik konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. ($r = -0,225$, $p = 0,028$). Ayrıca kan-arsenik ve saç arsenik konsantrasyonları arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0,230$, $p = 0,025$). Concha ve ark. (1998) tarafında yapılan bir çalışmada kronik yüksek düzeyde arseniğe içme suları ile maruz kalan bireylerin kan arsenik seviyelerinin idrar-arsenik seviyesi kadar yükselmediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda kan ve idrar örneklerinde maruziyet grupları arasında ve sigara içme alışkanlığı grupları arasında anlamlı bir fark bulunamazken saç örneklerinde anlamlı farkların bulunması; arsenik maruziyeti sona erdikten sonra; kanda 10 saat, idrarda 96 saat kalabilmesinden (Buchet ve ark., 1981b) dolayı olabilir. Saçın uzama hızı ayda yaklaşık 1 santimetre olduğundan, arseniğin saç üzerindeki kesimsel dağılımı zehirlenme zamanının tahmininde kullanılabildiği gibi akut ve kronik zehirlenmeleri ayırt etmek için kullanılmaktadır (Koons ve Peters, 1994). Arsenik sülfidril gruplarına olan ilgisi sebebiyle saç gibi keratince zengin dokularda biriktiğinden saç-arsenik düzeyleri geçmiş maruziyetin bir göstergesi olarak kullanılabilir (WHO, 2001). Anorganik arsenik kandan hızlı bir şekilde temizlenir. Bu sebeple kan-arsenik düzeyleri yalnızca akut zehirlenme vakalarında ve kararlı kronik maruziyetlerde (içme sularından veya devam eden mesleki maruziyet gibi durumlarında) tipik bir biyogösterge olarak kullanılır. Arsenik hızla metabolize olup idrarla atıldığından, idrarda anorganik arsenik ve arsenik metabolitlerinin toplamı (anorganik arsenik, MMA ve DMA) akut arsenik maruziyetinin biyogöstergesi olarak kullanılmaktadır (NRC, 1999). Önceki araştırmalardan anlaşılabileceği gibi kan ve idrar daha çok akut arsenik maruziyetlerinde kullanılan biyogöstergeler iken saç kronik arsenik maruziyetlerinde daha iyi bir biyogöstergedir. Çalışmamızdaki örneklerin mesleki olarak arseniğe maruz kalan işçilerden toplanmış olması sebebiyle araştırmamızdaki bireyler daha çok kronik arsenik maruziyeti açısından incelenmişlerdir.

BKİ ve yaş bilgileri ile biyolojik örneklerdeki arsenik konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Önceki çalışmamızda bilinen bir maruziyeti olmayan bireylerde BKİ ile saç-arsenik düzeyleri arasında bir ilişki bulunamazken yaş grupları ile saç-arsenik düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Yüksel, 2009). Bu farklılığın olası sebebi ise mevcut çalışmamızda bilinen bir maruziyeti olan bireylerin örneklerin kullanmış olması ve dolayısıyla mevcut çalışmamızdaki arsenik düzeylerinin çok daha yüksek bulunması olabilir.

Çalışmamızda bilinen bir maruziyeti olan gümüş metali işçileri hedef kitle olarak belirlenerek, toplumumuzun mesleki maruziyeti ile ilgili olarak veri tabanı oluşturulması amaçlanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran 95 metal işçisinin kan, idrar ve saç örnekleri alınmıştır. Bireylerin biyolojik materyallerindeki arsenik seviyesini belirlemek amacıyla Grafit Fırınli Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (GF-AAS) cihazı ile kantitatif belirleme yöntemi kuruldu ve kan, idrar ve saç örneklerinde arsenik düzeyleri belirlendi.

Bireylere ait yaş, beden kitle indeksi, maruziyet süresi ve sigara alışkanlığı bilgileri ile kan-arsenik, idrar-arsenik ve saç-arsenik düzeyleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı araştırıldı. Bu çalışma ile kan, idrar ve saç örneklerinde biriken arsenik düzeyi belirlenerek bireylere ait bilgiler ile birlikte genel olarak istatistiksel değerlendirilmeleri yapılmıştır. SPSS 19.0 programı kullanılarak yapılan istatistiksel testler sonucunda; sigara içme alışkanlığı ile saç-arsenik konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$), ancak kan ve idrar arsenik konsantrasyonları ile sigara içme alışkanlığı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmada belirlenen diğer bir anlamlı istatistiksel sonuç ise maruziyet yılı ile saç-arsenik konsantrasyonu arasında belirlenmiştir ($p<0,01$), ancak kan ve idrar arsenik konsantrasyonları ile maruziyet yılı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Biyolojik örneklerdeki arsenik konsantrasyonlarının kendi aralarındaki korelasyonu hesaplandığında kan-arsenik ve idrar arsenik konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0,225$, $p=0,028$). Ayrıca kan-arsenik ve saç arsenik konsantrasyonları arasında da negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0,230$, $p=0,025$). Buna karşın, BKİ, yaş bilgileri ile biyolojik örneklerdeki arsenik konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Birçok ülke için; bireylerin tüm dokularında toksik metallerin düzeyleri belirlenerek ülke standartları belirlenmektedir. Toplumumuzun mesleki maruziyeti ile ilgili olarak veri tabanı oluşturmak amacıyla, bilinen bir maruziyeti olan metal işçileri hedef kitle olarak belirlenmiştir.

ÖZET

Mesleki Olarak Metallere Maruz Kalan İşçilerin Biyolojik Örneklerinde Arsenik Düzeyleri

Bu çalışmanın amacı öncelikle Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesine başvuran 95 metal işçisinin kan, idrar ve saç örneklerinde arsenik düzeylerinin belirlenmesi için grafit fırınlı atomik absorpsiyon cihazıyla (GFAAS) hassas bir yöntemin geliştirilmesi ve valide edilmesidir. Doğrudan metallere maruz kalan gönüllülerin biyolojik örneklerinden toplandığı için metal işçilerinin kronik arsenik maruziyeti riski altında olup olmadıklarını vurgulamakta amaçlanmıştır.

Örnekler analizlerden önce mikrodalga fırında asitle yıkılama basamağından geçirildiler. Biyolojik örneklerde arsenik seviyesini belirlemek için zeeman zemin düzeltme sistemli grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi (GFAAS) kullanıldı.

Yöntem sırasıyla 0,37 µg/L ve 1,1 µg/L'ye eşit gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) ile 0-100 µg/L arsenik konsantrasyonu arasında doğrusallık gösterdi. Kalibrasyon grafiği yüksek bir korelasyon katsayısı ($r^2=0,9983$) ile karakterize edildi. Yöntemin validasyonu referans materyallerin kullanımıyla tekrarlanabilirlik ve doğruluk (gerçeklik) açısından yapıldı.

Mevcut çalışmada, arsenik düzeyleri sırasıyla kanda 3,89-52,44 µg/L; idrarda 1,26-27,54 µg/L ve saçta 0,06 -7,90 mg As/kg aralığında değişmiştir. Metal işçilerinin kanda, idrarda ve saçtaki arsenik seviyelerinin ortalamaları sırasıyla $21,25 \pm 12,47$ ppb, $6,43 \pm 4,99$ ppb ve $1,81 \pm 1,79$ ppm olarak bulunmuştur. Biyolojik örneklerler yaşa, sigara içme alışkanlığına, maruziyet süresine ve beden kitle indeksine (BKİ) göre sınıflandırıldılar.

SPSS 19.0 paket programı ile sonuç olarak ortaya çıkan değerler için istatistiksel testler gerçekleştirilmiştir. Sigara içen gruptaki saç-arsenik düzeylerinin ortalaması ($2,05 \pm 1,97$ mg As/kg), sigara içmeyen grubun ortalamasına ($1,80 \pm 1,79$ mg As/kg) göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Buna zıt olarak, sigara içen ve içmeyen gruplardaki kan ve idrar arsenik düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Maruziyet süresi (4-10 yıl) grubunda saç-arsenik düzeyinin ortalaması ($2,34 \pm 2,21$ mg As/kg), maruziyet süre (1-3 yıl) grubunun saç-arsenik düzeyinden ($1,39 \pm 1,25$ mg As/kg) istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0,01$). Fakat kan ve idrar örneklerindeki maruziyet süresi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Biyolojik örnekler arasındaki olası korelasyonları değerlendirmek için pearson korelasyonu testi uygulandı. Sonuç olarak kan-arsenik ve idrar arsenik düzeyleri ($r = -0,225$; $p = 0,028$) ile kan-arsenik ve saç-arsenik düzeyleri ($r = -0,230$, $p = 0,025$) arasında negatif korelasyonlar bulunmuştur.

Yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: AAS, Arsenik, Mesleki Maruziyet, Biyolojik Örnekler.

SUMMARY

Determination of Arsenic Levels in Biological Samples of Occupationally Exposed Workers

The primary goal of this study was to develop and validate a sensitive method with graphite furnace atomic absorption spectroscopy (GFAAS) to determine arsenic concentration in blood, urine and hair samples of 95 smelter workers who admitted to Ankara Occupational Diseases Hospital. Since the biological samples are collected from the volunteers who have been directly exposed to metals, it is also aimed to emphasize whether or not the smelter workers are under risk in terms of chronic arsenic exposure.

Prior to analysis; the samples were pre-treated with the acid digestion procedure. In order to detect arsenic levels in the biological samples, graphite furnace atomic absorption spectrometer equipped with Zeeman background correction system was utilized.

The method showed linearity in the range of 0-100 µg/L with a detection and quantification limit equal to 0,37 µg/L and 1,1 µg/L respectively. The calibration curve was characterized by a high correlation coefficient ($r^2=0,9983$). Validation of the method was performed in terms of repeatability and accuracy with the use of reference materials.

In the present study, arsenic levels ranged between 3,83 and 52,44 µg/L in blood; 1,26 and 27,54 µg/L in urine; 0,06 and 7,90 mg As/kg in hair. Mean arsenic levels in blood, urine and hair samples of smelter workers are found as $21,25 \pm 12,47$ ppb, $6,43 \pm 4,99$ ppb, $1,81 \pm 1,79$ ppm, respectively. Biological samples were classified according to age, smoking habits, exposure time and body mass index.

Statistical tests were performed for the resultant values by SPSS 19.0 software. Arithmetic mean of hair-arsenic levels in the smokers group ($2,05 \pm 1,97$ mg As/kg) was found to be significantly higher than the arithmetic mean of the hair-arsenic levels in non-smokers group $1,80 \pm 1,79$ mg As/kg ($p < 0,05$). On the contrary, no statistically significant differences between smokers and non-smokers groups of blood and urine samples.

Arithmetic mean of hair-arsenic levels in exposure time group (4-10 years) was found ($2,34 \pm 2,21$ mg As/kg) to be significantly higher than the arithmetic mean of exposure time group (1-3 years) ($1,39 \pm 1,25$ mg As/kg) ($p < 0,01$). However, no statistically significant differences between exposure time groups of blood and urine samples.

Pearson correlation test was applied to evaluate the possible correlation among biological samples. Consequently, negative correlations were found between the blood-arsenic and urine-arsenic levels ($r = -0,225$; $p = 0,028$) and between blood-arsenic and hair arsenic ($r = -0,230$, $p = 0,025$).

No statistically significant difference was found between age groups and BMI groups

Key Words: AAS, Arsenic, Occupational Exposure, Biological Samples.

KAYNAKLAR

- ABERNATHY, CO., LIU, Y., LONGFELLOW, D., APOSHIAN, HV., BECK, B., FOWLER, B., GOYER, R., MENZER, R., ROSSMAN, T., THOMPSON, C., WAALKES M. (1999). Arsenic: health effects, mechanisms of actions and research issues. *Environ Health Perspect*; **107**: 593– 7.
- AHMAD, SA., SAYED, MH., BARUA, S., KHAN, MH., FARUQUEE, MH., JALIL, A., HADI, SA., TALUKDER, HK. (2001). Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* **109**(6): 629-631.
- AHMAD, T., KAHLOWN, MA., TAHİR, A., RASHİD, H. (2004) Arsenic an emerging issue experiences from Pakistan. 30th WEDC International Conference Vientiane Lao PDR Public Health National Institute of Preventive and Social
- AHN, YO., KOO, HH., PARK, BJ., YOO, KY., LEE, MS. (1991) Incidence estimation of leukemia among Koreans. *J. Korean Med. Sci.* **6**, 299–307.
- ALAIN, G., TOUSIGNANT, J., ROZENFARB, E. (1993). Chronic arsenic toxicity. *Int J Dermatol* **32**(12): 899-901.
- ALBORES, A., KOROPATNICK, J., CHERIAN, MG., Zelazowski, AJ.(1992). Arsenic induces and enhances rat hepatic metallothionein production *in vivo*. *Chem Biol Interact* **85**: 127-140.
- ALTAŞ, L., IŞIK, M., KAVURMACI, M. (2011) Determination of arsenic levels in the water resources of Aksaray Province, Turkey. *J Environ Manage.* **92**(9):2182-92
- AMADORİ, S., FENAUX, P., LUDWİG, H., O'DWYER, M., SANZ, M. (2005) Use of arsenic trioxide in haematological malignancies: insight into the clinical development of a novel agent. *Curr Med Res Opin.* 2005 Mar;21(3):403-11.
- ALİYEYEV, V. (2011) Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde arsenik düzeyinin belirlenmesi ve glutatyon s transferaz polimorfizminin arsenik düzeyine etkisi *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*
- AMERICAN WOOD PRESERVERS ASSOCIATION (2007). FAQ's: Treated wood uses. Erişim:[<http://www.awpa.com/references/faq.asp#uses>]. August 28, 2007.
- APOSHIAN, H. V., ARROYO, A., CEBRIAN, M. E., DEL RAZO, L. M., HURLBUT, K. M., DART, R. C., GONZALEZ-RAMIREZ, D., KREPPPEL, H., SPEISKY, H., SMITH, A., GONSEBATT, M. E., OSTROSKY-WEGMAN, P. and APOSHIAN, M. M. (1997) DMPS-arsenic challenge test. I: Increased urinary excretion of monomethylarsonic acid in humans given dimercaptopropane sulfonate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282**, 192-200.

- APOSHIAN, HV., GURZAU, ES., LE, XC., GURZAU, A., HEALY, SM., LU, X., MA, M., YIP, L., ZAKHARYAN, RA., MAIORINO, RM., DART, RC., TIRCUS, MG., GONZALEZ-RAMIREZ, D., MORGAN, DL., AVRAM, D., APOSHIAN, MM. (2000b). Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* **13**(8): 693-697.
- APOSHIAN, HV., ZHENG, B., APOSHIAN, MM., LE, XC., CEBRIAN, ME., CULLEN, W., ZAKHARYAN, RA., MA, M., DART, RC., CHENG, Z., ANDREWES, P., YIP, L., O'MALLEY, GF., MAIORINO, RM., VAN VOORHIES, W., HEALY, SM., TITCOMB, A. (2000a). DMPS-arsenic challenge test. 11. Modulation of arsenic species, including monomethylarsonous acid (MMA)(111), excreted in human urine. *Toxicol Appl Pharmacol* **165**(1): 74-83.
- APOSTOLI, P., BARTOLI, D., ALESSIO, L., BUCHET, JP. (1999.) Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* **56**(12): 825-832.
- ARAIN, MB., KAZI, TG., JAMALIM, K., AFRIDI, HI., JALBANI, N., SHAH, A. (2008) Total dissolved and bioavailable elements in water and sediment samples and their accumulation in *Oreochromis mossambicus* of polluted Manchar Lake. *Chemosphere* **70**:1845-56.
- ARAIN, MB., KAZI, TG., BAIG, JA., JAMALI, MK., AFRIDI, HI., SHAH, AQ., JALBANI, N., SARFRAZ, RA. (2009) Determination of arsenic levels in lake water sediment and foodstuff from selected area of Sindh Pakistan: estimation of daily dietary intake. *Food Chem Toxicol* **47**:242-8.
- ARMSTRONG, CW., STROUBE, RB., RUBIO, T., SIUDYLA, EA, MILLER GB, JR. (1984). Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. *Arch Environ Health* **39**(4): 276-279.
- ARSENIC IN DRINKING WATER. (2001). Subcommittee on Arsenic in Drinking Water Committee on Toxicology. Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Sciences. National Research Council. *National Academy Press. Washington, D.C.*
- ATSDR (2007) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for arsenic Atlanta, GA: US Public Health Service
- AXELSON, O., DAHLGREN, E., JANSSON, C-D., REHNLUND, SO. (1978) Arsenic exposure and mortality: A case referent study from a Swedish copper smelter. *Br J In Med* **35**: 8-15.
- AYAR, A., SERT, D., AKIN, N. (2008) The trace metal levels in milk and dairy products consumed in middle Anatolia-Turkey. *Environ Monit Assess.*
- BAIG, JA., KAZI, TG., ARAIN, MB., AFRIDI, HI., KANDHRO, GA., SARFRAZ, RA., ET AL. (2009) Evaluation of arsenic and other physico-chemical parameters of surface and ground water of Jamshoro, Pakistan. *J Hazard Mater* **166**:662-9.
- BARBEY, JT., SINGER, JW., UNNIKRISHNAN, D. ET AL. (2001) Cardiac toxicity of arsenic trioxide. *Blood*. **98**:1632-4.

- BARNETT, N.W., CHEN, L. S., and KIRKBRIGHT, G.F. (1984) The rapid determination of arsenic by OES using a microwave induced plasma source and a miniature hydride generation device, *Spectrochim Acta, Part B* **39**: 1141-11474
- BARTOLOME, B., CORDOBA, S., NIETO, S., FERNÁNDEZ-HERRERA, J., GARCÍA-DÍEZ, A. (1999). Acute arsenic poisoning: Clinical and histopathological features. *Br J Dermatol* **141**: 1106-1109.
- BATES, MN., REY, OA., BIGGS, ML., HOPENHAYN, C., MOORE, LE., KALMAN, D., STEINMAUS, C., SMITH, AH. (2004). Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* **159**(4): 381-389.
- BATES, MN., SMITH, AH., HOPENHAYN-RICH, C. (1994) Arsenic toxicity. *Am J Epidemiol*; **135**: 462– 76.
- BEANE FREEMAN, LE., DENNIS, LK., LYNCH, CF., THORNE, PS., JUST, CL. (2004). Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol* **160**(7): 679-687
- BECKETT, WS., MOORE, JL., KEOGH, JP., BLEECKER, ML. (1986). Acute encephalopathy due to occupational exposure to arsenic. *Br J Ind Med* **43**: 66-67.
- BENCKO, V., WAGNER, V., WAGNEROVÁ, M., BÁTORA, J. (1988). Immunological profiles in workers of a power plant burning coal rich in arsenic content. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* **32**:137-146.
- BENNETT, JM., CATOVSKY, D., DANIEL, MT., FLANDRIN, G., GALTON, D. A., GRALNICK, HR., SULTAN, C. (1985) Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French–American–British cooperative group. *Ann. Intern. Med.* **103**, 620–625.
- BENNETT, P.A., and ROTHERY, E. (1983) Introducing Atomic Absorption Analysis. Mulgrave, Australia : Varian Associates
- BENRAMDANE, L., ACCOMINOTTI, M., FANTON, L., MALICIER, D., VALLON, JJ. (1999). Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning--a case report. *Clin Chem* **45**(2):301-306.
- BICKLEY, LK., PAPA, CM. (1989). Chronic arsenicism with vitiligo, hyperthyroidism, and cancer. *N J Med* **86**(5):377-380.
- BOLLA-WILSON, K., BLEECKER, ML. (1987). Neuropsychological impairment following inorganic arsenic exposure. *J Occup Med* **29**(6):500-503.
- BORGONÑO JM, GREIBER, R. (1972). Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. *Trace Subst Environ Health* **5**:13-24.
- BROEKAERT JOSEÂ, A. C. (2002) Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p:173-174
- BROEKAERT, J. A. C. and LEIS, F. (1980) Application of two different ICPhydride techniques to the determination of arsenic, *Fresenius' Z Anal Chem* **300**: 22±27.

- BROWN, CC., CHU, KC. (1982). Environmental epidemiology: Risk assessment: Proceedings of a conference. In: Prentice RL, Whittemore AS, eds. Philadelphia, PA: Society for Industrial and Applied Mathematics, 94-106.
- BROWN, CC., CHU, KC. (1983a). A new method for the analysis of cohort studies: Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect* **50**: 293-308.
- BROWN, CC., CHU, KC. (1983b). Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst* **70**(3): 455-463.
- BROWN, LM., POTTERN, LM., BLOT, WJ. (1984). Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res* **34**: 250-261.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R. (1985). Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: Relevance for the interpretation of observations in man. *Arch Toxicol* **57**: 125-129.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R. (1987). Study of factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **91**: 65-74.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R. (1988). Role of thiols in the *in vitro* methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. *Biochem Pharmacol* **37**(16): 3149-3153.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R., MAHIEU, P., et al. (1982). Inorganic arsenic metabolism in man. *Arch Toxicol Suppl* **5**: 326-327.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R., ROELS, H. (1981a). Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* **48**: 71-79.
- BUCHET, JP., LAUWERYS, R., ROELS, H. (1981b). Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* **48**: 111-118.
- BULBULYAN, MA., JOURENKOVA, NJ., BOFFETTA, P., ASTASHEVSKY, SV., MUKERIA, AF., ZARIDZE, DG. (1996). Mortality in a cohort of Russian fertilizer workers. *Scand J Work Environ Health* **22**(1): 27-33.
- BURGAZ, S., ATABEY, E., TEMEL, A., DEMİRCİGİL GÇ. (2009) Türkiye’de yeraltı sularındaki doğal kaynaklı (jeojenik) inorganik arsenik kirliliği *Tıbbi Jeoloji Alt Kurul Raporu*
- BYRON, WR., BIERBOWER, GW., BROUWER, JB., HANSEN, WH. (1967). Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol* **10**: 132-147.
- CAMPBELL, JP., ALVAREZ, JA. (1989). Acute arsenic intoxication. *Am Fam Physician* **40**(6): 93-97.
- CANTOR, K.P. (1997). Drinking water and cancer. *Cancer causes and control*, **8**, 292-308.

- CARAPPELLA, SC. (1992) Arsenic and arsenic alloys. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol. 3. New York, NY: John Wiley and Sons, 624-633.
- CEBRIÁN, ME., ALBORES, A., AGUILAR, M., BLAKELY, E. (1983). Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* **2**:121-133.
- CHAKRABORTI, D., HUSSAM, A., ALAUDDIN, M. (2003b). Arsenic: Environmental health aspects with special reference to groundwater in South Asia. *J Environ Sci Health Part A* **38**(1): xi-xv.
- CHAKRABORTI, D., MUKHERJEE, SC., SAHA, KC., CHOWDHURY, UK., RAHMAN, MM., SENGUPTA, MK. (2003a). Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* **41**(7): 963-967.
- CHANG, CC., HO, SC., TSAI, SS., YANG, CY. (2004). Ischemic heart disease mortality reduction in an arseniasis endemic area in southwestern Taiwan after a switch in the tap-water supply system. *J Toxicol Environ Health A* **67**(17):1353-1361.
- CHARBONNEAU, SM., SPENCER, K., BRYCE, F., SANDI, E. (1978). Arsenic excretion by monkeys dosed with arsenic-containing fish or with inorganic arsenic. *Bull Environ Contam Toxicol* **20**:470-477.
- CHEN, CJ., CHEN, CW., WU, MM., KUO, TL. (1992). Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* **66**(5): 888-892.
- CHEN, CJ., CHIOU, HY., CHIANG, MH., LIN, LJ., TAI, TY. (1996). Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **16**(4): 504-510.
- CHEN, CQ., SHI, XG., TANG, W., ET AL. (1997) Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood*; **89**:3345-53
- CHEN, GQ., ZHOU, L., STYBLO, M. ET AL. (2003) Methylated metabolites of arsenic trioxide are more potent than arsenic trioxide as apoptotic but not differentiation inducers in leukemia and lymphoma cells. *Cancer Res.*; **63**:1853-9
- CHEN, YC., GUO, YL., SU, HJ., HSUEH, YM., SMITH, TJ., RYAN, LM., LEE, MS., CHAO, SC., LEE, JY., CHRISTIANI, DC. (2003). Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan. *J Occup Environ Med* **45**(3): 241-248.
- CHEN, YC., GUO, YL., SU, HJ., HSUEH, YM., SMITH, TJ., RYAN, LM., ET AL. (2003) Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan. *J Occup Environ Med*; **45**:241-8.
- CHHUTTANI, PN., CHAWLA, LS., SHARMA, TD. (1967). Arsenical neuropathy. *Neurology* **17**: 269-274.

- CHIOU, HY., CHIOU, ST., HSU, YH., CHOU, YL., TSENG, CH., WEI, ML., CHEN, CJ. (2001). Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* **153**(5): 411-418
- CHIOU, HY., HSUEH, YM., LIAW, KF., HORNG, SF., CHIANG, MH., PU, YS., LIN, JS., HUANG, CH., CHEN, CJ. (1995). Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: A seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* **55**(6): 1296-1300.
- CHIOU, HY., HUANG, WI., SU, CL., CHANG, SF., HSU, YH., CHEN, CJ. (1997). Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* **28**(9):1717-1723.
- CHOUCAIR, AK., AJOX, ET. (1988) Hair and nails in arsenical neuropathy. *Ann Neurol*, **23**: 628-629.
- CHOWDHURY, UK., BISWAS, BK., ROYCHOWDHURY, T., SAMANTA, G., MANDAL, BK., BASU, GK., ET AL. (2000) Groundwater arsenic-contamination in Bangladesh and West Bengal India. *Environ Health Perspect* **108**:393-7.
- CHRISTIAN, JW., HOPENHAYN, C., CENTENO, JA., TODOROV, T. (2006). Distribution of urinary selenium and arsenic among pregnant women exposed to arsenic in drinking water. *Environ Res* **100** (1):115-122.
- CLESCERI, LS. (1998) Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, (20th Edition) *American Public Health Association* 3113, 3113A, 3113B
- CIVANTOS, DP., RODRÍGUEZ, AL., AGUADO-BORRUEY, JM., NARVAEZ, JA. (1995). Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. *Chest* **108**(6): 1774-1775.
- COL, M., COL, C., SORAN, A., SAYLI, B.S. & OZTURK S. (1999) Arsenic-related Bowen's disease, Palmar keratosis and skin cancer. *Env. Health Perspectives*, **107**, 687-689.
- COLAK, M., GEMİCİ, U. & TARCAN, G. (2003) The effects of colemanite deposits on the arsenic concentration of soil and groundwater in Igdekoy-Emet, Kütahya, Turkey, *Water, Air, and Soil Pollution*, **149**, 127-143.
- CONCHA, G., NERMELL, B., VAHTER, M. (1998a) Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in Northern Argentina. *Environ Health Perspect*, **106**: 355-359.
- CONCHA, G., NERMELL, B., VAHTER, M. (1998a). Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in northern Argentina. *Environ Health Perspect* **106** (6): 355-359.
- CONCHA, G., VOGLER, G., NERMELL, B., VAHTER, M. (1998b). Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* **71**(1): 42-46.

- CORDIER, S., THÉRIAULT, G., ITURRA, H. (1983). Mortality patterns in a population living near a copper smelter. *Environ Res* **31**: 311-322.
- CRECELIUS, EA. (1977). Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect* **19**: 147-150.
- CULLEN, NM., WOLF, LR., ST CLAIR, D. (1995). Pediatric arsenic ingestion. *Am J Emerg Med* **13**(4): 432-435.
- CUZICK, J., SASIENI, P., EVANS, S. (1992). Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* **136**(4): 417-421
- DAĞISTANLI, S. (1995) İçme suyuyla kronik olarak arseniğe maruz kalmış bireylerin periferik kan lenfositlerinde genotoksik hasarın araştırılması. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*
- DAI, J., WEINBERG, RS., WAXMAN, S. ET AL (1999) Malignant cells can be sensitized to undergo growth inhibition and apoptosis by arsenic trioxide through modulation of the glutathione redox system. *Blood*. **1**:268-77.
- DANAN, M., DALLY, S., CONSO, F. (1984). Arsenic-induced encephalopathy. *Neurology* **34**: 1524.
- DANG, H.S., JAISWAL, D.D., SOMASUNDARAM, S. (1983) Distribution of arsenic in human tissues and milk, *Sci. Total Environ.* **29**, 171-175
- DAVIS, A., RUBY, MV., BERGSTROM, PD. (1992). Bioavailability of arsenic and lead in soils from the Butte, Montana, mining district. *Environ Sci Technol* **26**(3): 461-468.
- DAVIS, A., RUBY, MV., BLOOM, M., VAHTER, M. (1996). Mineralogic constraints on the bioavailability of arsenic in smelter-impacted soils. *Environ Sci Technol* **30** (2): 392 - 399.
- DİP, A. (2001) Arsenik toksisitesinde serbest radikaller ve antidot çalışmaları *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*
- DOUER, D., TALLMAN, MS. (2005) Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol.*; **23**:2396-410.
- DUNLAP, LG. (1921). Perforations of the nasal septum due to inhalation of arsenous oxide. *JAMA* **76**(9): 568-569
- EBDON, L.(1982) An Introduction to Atomic Absorption Spectroscopy: A Self-Teaching Approach. London: Heyden
- ELCİ, L., DİVRİKLİ, U., SOYLAK, M. (2008) Inorganic arsenic speciation in various water samples with GF-AAS using coprecipitation. *Int J Environ Anal Chem* **88**:711–23.
- ELLENHORN, MJ., BARCELOUX, DG. (1988). Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier, 1012-1048.

- ENTERLINE, PE., DAY, R., MARSH, GM. (1995). Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med* **52**(1): 28-32.
- ENTERLINE, PE., HENDERSON, VL., MARSH, GM. (1987a). Exposure to arsenic and respiratory cancer: A reanalysis. *Am J Epidemiol* **125**(6): 929-938
- ENTERLINE, PE., MARSH, GM. (1982). Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* **116** (6):895-911.
- ENTERLINE, PE., MARSH, GM., ESMEN, NA., HENDERSON, VL., CALLAHAN, CM., PAIK, M. (1987b). Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO₂ on mortality among U.S. copper smelter workers. *J Occup Med* **29**(10):831-838.
- EPA. (1981) Community health associated with arsenic in drinking water in Millard County, Utah. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, *Health Effects Research Laboratory*. EPA600/181064. PB82108374.
- EPA. (1989) Interim methods for development of inhalation reference doses. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, *Office of Health and Environmental Assessment*. EPA600/888066F. PB90145723.
- EPA. (1997) Relative bioavailability of arsenic in mining wastes. Denver, CO: U.S. Environmental Protection Agency. Document control no. 4500-88-AORH
- EPA. (2006) Revised reregistration eligibility decision for MSMA, DSMA, CAMA, and cacodylic acid, August 10, 2006. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Erişim:[http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/organic_arsenicals_red.pdf]. September12, 2006.
- ERDÖL, RS. (1996) Bursa Yöresi İçme ve Kullanma Sularında Arsenikle Kirlenmenin Araştırılması *Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi* Bursa, Erişim: [http://ketem.org/pdf/alt_kurul_raporlari_2009/tibbi_jeoloji.pdf]
- FARMER, JG., JOHNSON, LR. (1990) Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based on urinary concentrations and speciation of arsenic *British Journal of Industrial Medicine*; **47**:342-348
- FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2000) FDA approves arsenic trioxide for leukemia treatment in record time for a cancer drug development program. Erişim:[<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01040.html>].August30,2007
- FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2000) FDA approves arsenic trioxide for leukemia treatment in record time for a cancer drug development program. Erişim:[<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01040.html>].August30,2007
- FERRECCIO, C., GONZALEZ, C., MILOSAVJEVIC, V., MARSHALL, G., SANCHAM, SMITH AH. (2000). Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile (Erratum in: *Epidemiology* 12(2): 283). *Epidemiology* **11**(6): 673-679
- FERRECCIO, CR., GONZALEZ, C., SOLARI, J., NODER, C. (1996). [Bronchopulmonary cancer in workers exposed to arsenic: A case control study.] *Rev Med Chil* **124**(1): 119-123.

- FERRECCIÖ, C., GONZALEZ, C., MILOSAVLJEVIĆ, V., MARSHALL, G., SANCHAA M, SMITH, AH. (2000) Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiol*; **11**:673–9.
- FINCHER, R., KOERKER, RM. (1987). Long-term survival in acute arsenic encephalopathy: Follow- up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med* **82**: 549-552
- FOY, HM., TARMAPAI, S., EAMCHAN, P., METDILOGKUL, O. (1992) Chronic arsenic poisoning from well water in a mining area in Thailand. *Asia Pac J Public Health* **6**(3): 150-152.
- FRANZBLAU, A., LILIS, R. (1989). Acute arsenic intoxication from environmental arsenic exposure. *Arch Environ Health* **44**(6): 385-390.
- FREEMAN, GB., JOHNSON, JD., KILLINGER, JM., LIAO, SC., DAVIS, AO., RUBY, MV., CHANEY, RL., LOVRE, SC., BERGSTROM, PD. (1993). Bioavailability of arsenic in soil impacted by smelter activities following oral administration in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* **21**(1): 83-88.
- FREEMAN, GB., SCHOOF, RA., RUBY, MV., DAVIS, AO., DILL, JA., LIAO, SC., LAPIN, CA., BERGSTROM, PD. (1995). Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol* **28**(2): 215-222.
- GALLAGHER, RE. (1998) Arsenic--new life for old potion. *N Engl J Med* **339**(19): 1389-1391.
- GALLAGHER, RE. (1998) Arsenic--new life for old potion. *N Engl J Med* **339**(19): 1389-1391.
- GERR, F., LETZ, R., RYAN, PB., GREEN, RC. (2000). Neurological effects of environmental exposure to arsenic in dust and soil among humans. *Neurotoxicology* **21**(4): 475-87
- GLAZENER, FS., ELLIS, JG., JOHNSON, PK. (1968). Electrocardiographic findings with arsenic poisoning. *Calif Med* **109**(2): 158-162.
- GOEBEL, HH., SCHMIDT, PF., BOHL, J., TETTENBORN, B., KRÄMER, G., GUTMANN, L. (1990). Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: Biopsy studies. *J Neuropathol Exp Neurol* **49**(2): 137-149.
- GOLDBERG, LEO. (1988) Atomic Spectroscopy and Astrophysics. vol. 41 *Physics Today* 38-45
- GOLDSMITH, S., FROM, AH. (1986). Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. *N Engl J Med* **303**:1096-1097.
- GRAFİT FIRIN ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROMETRE CİHAZI İLE METAL ANALİZ YÖNTEMİ
Erişim:[http://cevre.files.wordpress.com/2009/01/metal_analiz_yc3b6ntemi3.pdf]
07.0602013

- GUHA MAZUMDER, DN., CHAKRABORTY, AK., GHOSE, A., GUPTA, JD., CHAKRABORTY, DP., DEY, SB., CHATTOPADHYAY, N. (1988a). Chronic arsenic toxicity from drinking tubewell water in rural west Bengal. *Bull WHO* 66(4):499-506.
- GUHA MAZUMDER, DN., DAS GUPTA, J., SANTRA, A., PAL, A., GHOSE, A., SARKAR, S. (1998b). Chronic arsenic toxicity in west Bengal--the worst calamity in the world. *J Indian Med Assoc* 96(1): 4-7.
- GUHA MAZUMDER, DN., DAS GUPTA, J., SANTRA, A. (1997) Non-cancer effects of chronic arsenicosis with special reference to liver damage. In: Abernathy C, Calderon RL, Chappel WR, editors. *Arsenic Exposure and Health Effects*. London: Chapman and Hall; p. 112–23.
- GUNDUZ, O., SİMSEK, C., HASOZBEK, A. (2008) The assessment of arsenic contamination in Simav Plain, Turkey. *Sci. Tot. Env.* (in preparation).
- GUO, HR. (2004). Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 15: 171-177
- GUO, HR., YU, HS., HU, H., MONSON, RR. (2001b). Arsenic in drinking water and skin cancers: Cell-type specificity (Taiwan, R.O.C.). *Cancer Causes Control* 12(10): 909-916.
- GUO, X., FUJINO, Y., KANEKO, S., WU, K., XIA, Y., YOSHIMURA, T. (2001a). Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem* 222(1-2): 13-140.
- HALL, M., CHEN, Y., AHSAN, H., SLAVKOVICH, V., VAN GEEN, A., PARVEZ, F., GRAZIANO, J. (2006). Blood arsenic as a biomarker of arsenic exposure: results from a prospective study. *Toxicology* 225:225–33.
- HANLON, DP., FERM, VH. (1977). Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. *Experientia* 33(9):1221-1222.
- HANTSON, P., VERELLEN-DUMOULIN, C., LIBOUTON, JM., LEONARD, A., LEONARD, ED., MAHIEU, P. (1996). Sister chromatid exchanges in human peripheral blood lymphocytes after ingestion of high doses of arsenicals. *Int Arch Occup Environ Health* 68: 342-344
- HANUSCH, K., GROSSMANN, H., HERBST, K., et al. (1985). Arsenic and arsenic compounds. In: Gerhartz W, Yamamoto YS, Campbell FT, et al., eds. *Ullman's encyclopedia of industrial chemistry*. Weinham, Germany: VCH Verlagsgesellschaft, 113-14
- HARVEY, C. F., ET AL. (2006), Groundwater dynamics and arsenic contamination in Bangladesh, *Chem. Geol.*, 228, 112–136,

- HARVEY, CF., SWARTZ, CH., BADRUZZAMAN, AB., KEON-BLUTE, N., YU, W., ALÍ, MA., JAY, J., BECKIE, R., NIEDAN, V., BRABANDER, D., OATES, PM., ASHFAQUE, KN., ISLAM, S., HEMOND, HF., AHMED, MF. (2002) Arsenic mobility and groundwater extraction in Bangladesh, *Science*, **298**, 1602–1606
- HAUPERT, TA., WIERSMA, JH., GOLDRING, JM. (1996). Health effects of ingesting arsenic-contaminated groundwater. *Wis Med J* **95**(2): 100-104
- HAYAKAWA, T., KOBAYASHI, Y., CUI, X., HIRANO, S. (2005). A new metabolic pathway of arsenite: Arsenite-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol* **79**: 183
- HEALY, SM., CASAREZ, EA., AYALA-FIERRO F., APOSHIAN, H. (1998). Enzymatic methylation of arsenic compounds. V. Arsenite methyltransferase activity in tissues of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **148**(1): 65-70.
- HEI, T.K. (1999). Research reports: Arsenic and cancer. *J. Coll. Phys. Surg. Col. Uni.* **19**(2): 1-3.
- HERNÁNDEZ-ZAVALA, A., DEL RAZO, LM., AGUILAR, C., GARCÍA-VARGAS, GG., BORJA, VH., CEBRIÁN, ME. (1998). Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Toxicol Lett* **99**: 79-84.
- HEYMAN, A., PFEIFFER, JB., WILLETT, RW., TAYLOR, HM. (1956). Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication: A study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2,3 dimercapto-propanol). *N Engl J Med* **254**(9): 401-409
- HINDERMARSH JT, MCCURDY RF. (1986). Clinical and environmental aspect of arsenic toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci*; **23**: 315– 47.
- HINDMARSH, JT. (2000). Arsenic, its clinical and environmental significance. *J Trace Elem Exp Med*; **13**: 165–72.
- HINDMARSH, JT., DEKERKHOVE, D., GRIME, G., POWELL, JO. (1999) Hair arsenic as an index of toxicity. (1st ed.) In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. Oxford, UK: *Elsevier*
- HINDMARSH, JT., MCLETCHE, OR., HEFFERNAN, LPM., et al. (1977). Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J Anal Toxicol* **1**: 270-276.
- HIRATA, M., HISANAGA, A., TANAKA, A., ISHINISHI, N. (1988). Glutathione and methylation of inorganic arsenic in hamsters. *Appl Organomet Chem* **2**: 315-321.
- HOCHADEL, JF., WAALKES, MP. (1997). Sequence of exposure to cadmium and arsenic determines the extent of toxic effects in male Fischer rats. *Toxicology* **116**: 89-98.
- HOLLAND, JW. (1904). Arsenic. In: Peterson F, Haines WS, eds. A textbook of legal medicine and toxicology. Philadelphia, PA: WB Saunders and Co., 404-433.

- HOLLAND, RH., MCCALL, MS., LANZ, HC. (1959). A study of inhaled arsenic-74 in man. *Cancer Res* **19**: 1154-1156.
- HOLSON, JF., STUMP, DG., ULRICH, CE., FARR, CH. (1999). Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol Sci* **51**: 87-97
- HOPENHAYN, C., HUANG, B., CHRISTIAN, J., PERALTA, C., FERRECCIO, C., ATALLAH, R., KALMAN, D. (2003). Profile of urinary arsenic metabolites during pregnancy *Environ Health Perspect* **111**(16): 1888-1891.
- HOSTYNEK, J.J., HINZ, R.S., LORENCE, C.R., PRICE, M., GUY, R.S. (1993). Metals and the skin. *Crit. Rev. Toxicol.*, **23**: 171-235
- HSUEH, YM., CHENG, GS., WU, MM., YU, HS., KUO, TL., CHEN, CJ. (1995). Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: Effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer* **71**(1): 109-14.
- HSUEH, YM., WU, WL., HUANG, YL., CHIOU, HY., TSENG, CH., CHEN, CJ. (1998). Low serum carotene level and increase risk of ischemic heart disease related to long-term arsenic exposure. *Atherosclerosis* **141**: 249-257.
- HUAN, SY., YANG, CH., CHEN, YC. (2000) Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy. *Leuk Lymphoma*. 38:283-93.
- HUANG, YZ., QIAN, XC., WANG, GQ., XIAO, BY., REN, DD., FENG, ZY., WU, JY., XU, RJ., ZHANG, FE. (1985). Endemic chronic arsenism in Xinjiang. *Chin Med J* **98**(3): 219-222.
- HUGHES, MF., DEVESA, V., ADAIR, BM., STYBLO, M., KENYON, EM., THOMAS, DJ. (2005). Tissue dosimetry, metabolism and excretion of pentavalent and trivalent monomethylated arsenic in mice after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* **208**: 186-197.
- IDE, CW., BULLOUGH, GR. (1988). Arsenic and old glass. *J Soc Occup Med* **38**: 85-88
- IHRIG, MM., SHALAT, SL., BAYNES, C. (1998). A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology* **9** (3): 290-294
- ISLAM, LN., NABI, AHMN., RAHMAN, MM., SHAMİM, M., ZAHİD, H. (2007) Association of respiratory complications and elevated serum immunoglobulins with drinking water arsenic toxicity in human. *J Environ Sci Health Part A*; **42**:1807–14.
- JAGHABIR, MTW., ABDELGHANI, A., ANDERSON, AC. (1988). Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol* **40**: 119-122.
- JÄRUP, L., PERSHAGEN, G. (1991). Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers - a case-control study. *Am J Epidemiol* **134**(6): 545-551.
- JÄRUP, L., PERSHAGEN, G., WALL, S. (1989). Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: A dose-response study. *Am J Ind Med* **15**: 31-41.

- JEMAL, A., MURRAY, T., WARD, E., SAMUELS, A., TIWARI, RC., GHAFOR, A., FEUER, E. J., THUN, MJ. (2005) Cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* **55**, 10–30.
- JIN, Y., XI, S., LI, X., et al. (2006). Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res* **101**(3): 349-355.
- KAISE, T., FUKUI, S (1992) The chemical form and acute toxicity of arsenic compounds in marine organisms. *Appl Organomet Chem*, **6**: 155–160.
- KALA, SV., NEELY, MW., KALA, G., PRATER, CI., ATWOOD, DW., RICE, JS., LIEBERMAN, MW. (2000). The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *J Biol Chem* **275**(43): 33404-33408.
- KAMIJO, Y., SOMA, K., ASARI, Y., OHWADA, T. (1998). Survival after massive arsenic poisoning self-treated by high fluid intake. *Clin Toxicol* **36**(1-2): 27-29.
- KARAGAS, MR., TOSTESON, TD., MORRIS, JS., DEMIDENKO, E., MOTT, LA., HEANEY, J., SCHNED, A. (2004). Incidence of transitional cell carcinoma of the bladder and arsenic exposure in New Hampshire. *Cancer Causes Control* **15**: 465-472.
- KAZI, TG., ARAÏN, MB., BAIG, JA., JAMALI, MK., AFRIDI, HI., JALBANI, N., SARFRAZ, RA., SHAH, AQ., NIAZ, A. (2009) The correlation of arsenic levels in drinking water with the biological samples of skin disorders. *Sci Total Environ*;407:1019–26.
- KENYON, EM., DEL RAZO, LM., HUGHES, MF. (2005). Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in mice following acute oral administration of arsenate. *Toxicol Sci* **85**(1): 468-475
- KINGSTON, RL., HALL, S., SIORIS, L. (1993). Clinical observations and medical outcome in 149 cases of arsenate ant killer ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* **31**(4): 581-591.
- KLAASSEN, CD. (2001) Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. Sixth ed. New York: McGraw-Hill; p. 114.
- KOONS, R.D., PETERS, C.A. (1994). Axial distribution of arsenic in individual human hairs by solid sampling graphite furnace AAS. *J. Anal. Toxicol.*, **18**: 36-40.
- KOONS, RD., PETERS., CA. (1994) Axial distribution of arsenic in individual human hairs by solid sampling graphite furnace AAS. *J Anal Toxicol*, **18**: 36.
- KORPER S, NOLTE F, THIEL E, SCHREZENMEIER H, ROJEWSKI MT. (2004) The role of mitochondrial targeting in arsenic trioxide-induced apoptosis in myeloid cell lines. *Br J Haematol* 2004;124:186-9
- KOSNETT, M. J. (1992) Unanswered questions in metal chelation. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **30**: 529-547.

- KREPPPEL, H., BAUMAN, JW., LIU, J., MCKIM JM, JR., KLAASSEN, CD. (1993). Induction of metallothionein by arsenicals in mice. *Fundam Appl Toxicol* **20**:184-189.
- KROEMER, G., DE THÉ, H. (1999). Arsenic trioxide, a novel mitochondriotoxic anticancer agent? *J Natl Cancer Inst* **91**(9): 743-745.
- KURTTIO, P., KOMULAIN, H., HAKALA, E., KAHELIN, H., PEKKANEN, J.(1998). Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol* **34**: 297-305.
- LAGERKVIST, B., LINDERHOLM, H., NORDBERG, GF. (1986). Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Res* **39**: 465-474.
- LAJUNEN, LAURI H.J. (1992) Spectrochemical Analysis by Atomic Absorption and Emission. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, p.:31-150
- LAMM, SH., ENGEL, A., KRUSE, MB., FEINLEIB, M., BYRD, DM., LAI, S., WILSON, R. (2004). Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: An analysis based on 133 u.s. counties and 30 years of observation. *J Occup Environ Med* **46**(3): 298-306.
- LAZO, G., KANTARJIAN, H., ESTEY, E. ET AL. (2003) Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M.D. Anderson experience. *Cancer* **97**:2218-24.
- LE, XC., CULLEN, WR., REIMER, KJ. (1993) Determination of urinary arsenic and impact of dietary arsenic intake. *Talanta*, **40**(2): 185–193.
- LE, XC., CULLEN, WR., REIMER, KJ. (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab and shrimp. *Clin Chem*, **40**: 617–624.
- LEE, AM., FRAUMENI, JF. (1969). Arsenic and respiratory cancer in man: An occupational study. *J Natl Cancer Inst* **42**: 1045-1052.
- LEE-FELDSTEIN, A. (1983). Arsenic and respiratory cancer in man: Follow-up of an occupational study. In: Lederer W, Fensterheim R, eds. Arsenic: Industrial, biomedical and environmental perspectives. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 245-265.
- LEE-FELDSTEIN, A. (1986). Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med* **28**(4): 296-302
- LERMAN, S., CLARKSON, TW., GERSON, RJ. (1983). Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. *Chem Biol Interact* **45**: 401-406.
- LEU, L., MOHASSEL, L (2009) Arsenic trioxide as first-line treatment for acute promyelocytic leukemia *Am J Health-Syst Pharm* **66**:1913-8
- LEVIN-SCHERZ, JK., PATRICK, JD., WEBER, FH., GARABEDIAN, C JR. (1987). Acute arsenic ingestion. *Ann Emerg Med* **16**(6): 702-704.

- LEWIS, DR., SOUTHWICK, JW., OUELLET-HELLSTROM, R., RENCH, J., CALDERON, RL. (1999). Drinking water in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* **107**(5): 359-365.
- LI, JH., ROSSMAN, TG. (1989). Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: A possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol* **2**:1-9
- LIEBSCHER, K., SMITH, H. (1968). Essential and nonessential trace elements: A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Arch Environ Health* **17**: 881-890.
- LIMÉ, F., PERSSON, T. (2002) Determination of Total Inorganic Arsenic in the Mekong Delta using HG-AAS with Electrically Heated atomizer Department of Analytical Chemistry-90187 Umeå University, Sweden Erişim:[http://www.chem.umu.se/utbildning/KEMD46/dokument/Inorganic_arsenic_Mekong_delta_HG-AAS.pdf] November 20, 2008
- LIN, L.H., HUANG, Y.L. ve Wang, M.Y. (1997) arsenic species in drinking water, hair, finger nails, and urine of patients with blackfoot disease, *J Toxicol. Environ. Health* **53**, 85-93
- LINDGREN, A., DANIELSSON, BRG., DENCKER, L., VAHTER, M. (1984). Embryotoxicity of arsenite and arsenate: Distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* **54**: 311-320.
- LITTLE, RE., KAY, GN., CAVENDER, JB., EPSTEIN, AE., PLUMB, VJ. (1990). Torsade de pointes and T-U wave alternans associated with arsenic poisoning. *PACE* **13**: 164-170.
- LIU, J., ZHENG, B., APOSHIAN, H. V., ZHOU, Y., CHEN, M. L., ZHANG, A., and WAALKES, M. P. (2002) Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ. Health Perspect.* **110**, 119-122.
- LIU, YT., CHEN, Z. (1996). A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer* **14**(Suppl 1): 137-148.
- Lİ, X., DİNG, X., ADRIAN, TE. (2003) Arsenic trioxide induces apoptosis in pancreatic cancer cells via changes in cell cycle, caspase activation, and GADD expression. *Pancreas*; **27**:174-9
- LOFFREDO, CA., APOSHIAN, HV., CEBRIAN, ME., YAMAUCHI, H., SILBERGELD, EK. (2003). Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res* **92**(2): 85-91.
- LOVELL, MA., FARMER, JG. (1985). Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *Hum Toxicol* **4**: 203-214.
- LOWNEY, YW., RUBY, MV., WESTER, RC., SCHOOF, RA., HOLM, SE., HUI, XY., BARBADILLO, S., MAIBACH, HI. (2005). Percutaneous absorption of arsenic from environmental media. *Toxicol Ind Health* **21**(1-2): 1-14.
- LUBIN, JH., POTTERN, LM., STONE, BJ., FRAUMENI, JF JR. (2000). Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: Results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* **151**(6): 554-565.

- LUGO, G., CASSADY, G., PALMISANO, P. (1969). Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child* **117**: 328-330
- LÜCHTRATH, H. (1983). The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers: Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol* **105**: 173-182.
- MABUCHI, K., LILIENFELD, AM., SNELL, LM. (1979). Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health* **34**: 312-320.
- MAES, D., PATE, D.B. (1977). The absorption of arsenic into single human head hairs. *J. Foren. Sci.*, **22**: 89-94.
- MAIORINO, RM., APOSHIAN, HV. (1985). Dimercaptan metal-binding agents influence the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* **77**:240-250.
- MAITANI, T., SAITO, N., ABE, M., UCHIYAMA, S., SAITO, Y. (1987). Chemical form-dependent induction of hepatic zinc-thionein by arsenic administration and effect of co-administered selenium in mice. *Toxicol Lett* **39**:63-70.
- MANDAL, B.K., OGRA, Y., SUZUKI, K.T. (2003) Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC-inductively coupled argon plasma mass spectrometry, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **189**, 73-83
- MANDAL, BK., OGRA, Y., SUZUKI, KT. (2001). Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous. *Chem Res Toxicol* **14**(4): 371-378.
- MANDAL, KM., SUZUKI, KT. (2002) Arsenic round the world: a review. *Talanta* **58**:201–35.
- MARAFANTE, E., VAHTER, M. (1987). Solubility, retention and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. *Environ Res* **42**: 72-82.
- MARAFANTE, E., VAHTER, M., DENCKER, L.(1984) Metabolism of arsenocholine in mice, rats and rabbits. *Sci Total Environ*; **34**: 223–40.
- MARAFANTE, E., VAHTER, M., ENVALL, J. (1985). The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact* **56**: 225-238.
- MARAFANTE, E., VAHTER, M., NORIN, H., ENVALL, J., SANDSTRÖM, M., CHRISTAKOPOULOS, A., RYHAGE, R. (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster and man. *J Appl Toxicol* **7**(2): 111-117.
- MARCUS, WL., RISPIN, AS. (1988) Threshold carcinogenicity using arsenic as an example. In: Cothorn CR, Mehlman MA, Marcus WL, eds. *Advances in modern environmental toxicology*. Vol. XV: Risk assessment and risk management of industrial and environmental chemicals. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing Co., 133-158.

- MARGITICH, DJ., ACKERMAN, LJ. (1991a). Cacodylic acid 21 day toxicity study in rabbit. Luxembourg Industries (Pamol) Ltd. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency. MRID41872801.
- MARGITICH, DJ., ACKERMAN, LJ. (1991b). Methanearsonic acid 21 day dermal toxicity study in rabbits. Luxembourg Industries (Pamol) Ltd. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency. MRID4187270
- MATANOSKI, G., LANDAU, E., TONASCIA, J., LAZAR, C., ELLIOTT, EA., MCENROE, W., KING, K. (1981). Cancer mortality in an industrial area of Baltimore. *Environ Res* **25**: 8-2
- MAZUMDAR, S., REDMOND, CK., ENTERLINE, PE., MARSH, GM., COSTANTINO JP., ZHOU, SY., PATWARDHAN, RN. (1989) Multistage modeling of lung cancer mortality among arsenic-exposed copper-smelter workers. *Risk Anal* **9**(4): 551-563.
- Mc CAFFERTY-GRAD J, BAHLIS NJ, KRETT N, ET A.(2003) Arsenic trioxide uses caspase-dependent and caspase-independent death pathways in myeloma cells. *Mol Cancer Ther* **2**:1155-64
- MCARTHUR, JM., ET AL. (2004), Natural organic matter in sedimentary basins and its relation to arsenic in anoxic ground water: the example of West Bengal and its worldwide implications, *Appl. Geochem.*, **19**, 1255–1293
- MENZEL, DB., ROSS, M., ODDO, SV., et al. (1994) A physiologically based pharmacokinetic model for ingested arsenic. *Environ Geochem Health* **16**: 209-218.
- MICHAUD, DS., WRIGHT, ME., CANTOR, KP., TAYLOR, PR., VIRTAMO, J., ALBANES, D. (2004) Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am J Epidemiol* **160**(9): 853-859.
- MILLER, M. (1998). Scientists explore use of arsenic in therapy. *J Natl Cancer Inst* **90**(24): 1866-1867.
- MILLER, M. (1998). Scientists explore use of arsenic in therapy. *J Natl Cancer Inst* **90**(24): 1866-1867.
- MILTON, AH., SMITH, W., RAHMAN, B., HASAN, Z., KULSUM, U., DEAR, K., RAKIBUDDIN, M., ALI, A. (2005) Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* **16**(1): 82-86.
- MITRA, SR., MAZUMDER, DN., BASU, A., BLOCK, G., HAQUE, R., SAMANTA, S., GHOSH, N., SMITH, MM., VON EHRENSTEIN, OS., SMITH, AH. (2004) Nutritional factors and susceptibility to arsenic-caused skin lesions in West Bengal, India. *Environ Health Perspect* **112**(10): 1104-1109
- MIZUTA N, MIZUTA M, ITO F, ET AL. (1956). An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy-sauce (shoyu): A clinical report of 220 cases. *Bull Yamaguchi Med Sch* **4**(2-3): 131 149.
- MILLER, Jr WH., SCHIPPER, HM., LEE, JS., SINGER, J., WAXMAN, S. (2002) Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res*; **62**:3893-903

- MILTON, AH., HHASAN, Z., RAHMAN, Z., RAHMAN, M. (2004) Chronic arsenic poisoning and respiratory effects in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol*; **198**:243–52.
- MOHAMED, KB. (1998). Occupational contact dermatitis from arsenic in a tin-smelting factory. *Contact Dermatitis* **38**: 224-225
- MOORE, DF., O'CALLAGHAN, CA., BERLYNE, G., OGG, CS., DAVIES, HA., HOUSE, IM., HENRY, JA. (1994a) Acute arsenic poisoning: Absence of polyneuropathy after treatment with 2,3 dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**(9): 1133-1135.
- MOORE, MM., HARRINGTON-BROCK, K., DOERR, CL. (1994b). Genotoxicity of arsenic and its methylated metabolites. *Environ Geochem Health* **16**: 191-198.
- MORRIS, JS., SCHMID, M., NEWMAN, S., SCHEUER, PJ., SHERLOCK, S. (1974) Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* **66**(1): 86-94.
- MORTON, WE., CARON, GA. (1989). Encephalopathy: An uncommon manifestation of workplace arsenic poisoning? *Am J Ind Med* **15**: 1-5.
- MORTON, WE., DUNNETTE, DA. (1994) Health effects of environmental arsenic. In: Nriagu JO, editor. *Arsenic in the Environment Part II: Human Health and Ecosystem Effects*. NY: John Wiley & Sons Inc.; p. 17–34.
- MUMFORD, JL., WU, K., XIA, Y., KWOK, R., YANG, Z., FOSTER, J., SANDERS, WE. (2007) Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. *Environ Health Perspect* **115**(5): 690-694.
- MUZI, G., DELL'OMO, M., MADEO, G., ABBRITTI, G., CAROLI, S. (2001) Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedies. *J Pediatr* **139**(1): 169.
- NAGVI, SM., VAISHNAVI, C., SINGH, H. (1994) Toxicity and metabolism of arsenic in vertebrates. In: Nriagu JO, editor. *Arsenic in the Environment Part II: Human Health and Ecosystem Effects*. New York: John Wiley and Sons Inc.; p. 55–91.
- NAKADAIRA, H., ENDOH, K., KATAGIRI, M., YAMAMOTO, M. (2002). Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med* **44**(3): 291-299.
- NCI National Cancer Institute (2010) Adult acute myeloid leukemia treatment (PDQ): classification: acute myeloid leukemia with characteristic genetic abnormalities. Erişim: [www.cancer.gov] 28 Mayıs 2010
- NEUMANN, RB., ASHFAQUE, KN., BADRUZZAMAN, ABM., ALI, MA., SHOEMAKER, JK., HAVEY CF. (2010) Anthropogenic influences on groundwater arsenic concentrations in Bangladesh, *Nat. Geosci.*, **3**, 46–52,
- NICKSON, RT., Mc ARTHUR, JM RAVENSCROFT, P., BURGESS, WG., AHMED KM (2000) Mechanism of arsenic release to groundwater, Bangladesh and West Bengal, *Appl. Geochem.*, **15**, 403–413

- NİU, C., YAN, H., YU, T., ET AL. (1999) Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*; **94**:3315-24.
- NORDSTRÖM, S., BECKMAN, L., NORDENSON I. (1979b). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VI. Congenital malformations. *Hereditas* **90**: 297-302.
- NORDSTRÖM, S., BECKMAN, L., NORDENSON, I. (1978a). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. I. Variations in birthweight. *Hereditas* **88**: 43-46.
- NORDSTRÖM, S., BECKMAN, L., NORDENSON, I. (1978b). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. III Frequencies of spontaneous abortion. *Hereditas* **88**: 51-54.
- NORDSTRÖM, S., BECKMAN, L., NORDENSON, I. (1979a). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas* **90**: 291-296.
- NRC (1999). Arsenic in drinking water. National Research Council. Washington, DC: National Academy Press.
- NRIAGU, JO., PACYNA, JM. (1988) Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace elements. *Nature* ; **333**: 134– 9
- O'SHEA, B., JANKOWSKI, J. & SAMMUT, J. (2007) The sources of naturally occurring arsenic in coastal sand aquifer of eastern Australia, *Sci. Tot. Env*, **379**; 151-166.
- OFFERGELT, JA., ROELS, H., BUCHET, JP., BOECKX, M., LAUWERYS, R. (1992). Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* **49**(6): 387-393.
- OHNO, R., ASOU, N., OHNISHI, K., ET AL (2003) Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia*; **17**:1454-63
- OLIVA, C., KIRKHART, B., MAXON, MS., EARHART, R. (2004) Safety experience with TRISENOX® (arsenic trioxide) injection [abstract]. *Hematol J*; **5**(Suppl2):180
- OTT, MG., HOLDER, BB., GORDON, HL. (1974). Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* **29**: 250-255
- PAGE, BJ., LOAR, GW. (1993). Chromium compounds. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. Vol. 6. New York,NY: John Wiley and Sons, 297-298.
- PANKHURST, CA., PATE, BD. (1994) Trace elements in hair. *Rev Anal Chem* 1979; **4**: 111– 235.
- PARKIN, DM., BRAY, F., FERLAY, J., PISANI, P. (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* **55**, 74–108.

- PARMAR, S., TALLMAN, MS. (2003) Acute promyelocytic leukaemia: a review. *Expert Opin Pharmacother* **4**:1379-92
- PARVEZ, F., CHEN, Y., ARGOS, M., HUSSAIN, AZ., MOMOTAJ, H., DHAR, R., ET AL. (2006) Prevalence of arsenic exposure from drinking water and awareness of its health risks in a Bangladeshi population: results from a large population-based study. *Environ Health Persp* **114**:355–9.
- PASCOE, GA., BLANCHET, RJ., LINDER, G. (1994). Bioavailability of metals and arsenic to small mammals at a mining waste-contaminated wetland. *Arch Environ Contam Toxicol* **27**: 44-50.
- PAZIRANDEH, A., BRATI, AH., MARAGEH, MG. (1998) Determination of arsenic in hair using neutron activation. *Appl Radiat Isot*; **49**: 753– 9.
- PERKINS, C., KIM, CN., FANG, G., BHALLA, KN. (2000) Arsenic induces apoptosis of multidrug-resistant human myeloid leukemia cells that express Bcr-Abl or overexpress MDR, MRP, Bcl-2, or Bcl-xL. *Blood*; **95**:1014-22
- PERSHAGEN, G. (1985). Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol* **122**(4): 684-694.
- PINTO, SS., ENTERLINE, PE., HENDERSON, V., VARNER, MO. (1977). Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect* **19**: 127-130.
- PINTO, SS., HENDERSON, V., ENTERLINE, PE. (1978.) Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* **33**:325-331.
- PINTO, SS., MCGILL, CM. (1953). Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind Med Surg* **22**(7): 281-287.
- PINTO, SS., VARNER, MO., NELSON, KW., LABBE, AL., WHITE, LD. (1976). Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J Occup Med* **18**(10): 677-680.
- PIONTEK, M., HENGELS, KJ., BORCHARD, F., STROHMEYER, G. (1989) [Noncirrhotic liver fibrosis after chronic arsenic poisoning.] *Dtsch Med Wochenschr* **114**: 1653-1657.
- QIAO, Y., TAYLOR, PR., YAO, S., EROZAN, YS., LUO, XC., BARRETT, MJ., YAN, QY., GIFFEN, CA., HUANG, SQ., MAHER, MM., FORMAN, MR., TOCKMAN, MS. (1997) Risk factors and early detection of lung cancer in a cohort of Chinese tin miners. *Ann Epidemiol* **7**: 533-541
- QUATREHOMME, G., RICQ, O., LAPALUS, P., JACOMET, Y., OLLIER, A. (1992) Acute arsenic intoxication: Forensic and toxicologic aspects (an observation). *J Forensic Sci* **37**(4): 1163-1171
- RAFFOUX, E., ROUSSELOT, P., POUPON, J., ET AL. (2003) Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*; **21**:2326-34

- RAHMAN, L., CORNS, W., BRYCE, D.W., STOCKWELL, P.B. (2000) Determination of mercury, selenium, bismuth, arsenic and antimony in human hair by microwave digestion atomic fluorescence spectrometry *Talanta* **52**: 833–843
- RAHMAN, M., VAHTER, M., SOHEL, N., YUNUS, M., WAHED, MA., STREATFIELD, PK., ET AL. (2006) Arsenic exposure and age- and sex-specific risk for skin lesions: a population-based casereferent study in Bangladesh. *Environ Health Persp*; **114**:355–9.
- RAIRE, R.M. (1996) Regional variation in As, Cu, Hg, and Se and interaction between them *Ecotoxicol, Environ. Safety*. **35**, 248-252
- RAMIREZ-MUNOZ, J. (1968) Atomic-absorption spectroscopy and analysis by atomic-absorption flame photometry. Amsterdam, New York, [etc.] Elsevier Pub. Co.,
- RAVENSCROFT, P., BRAMMER, H., RICHARDS, K. (2009), Arsenic Pollution: A Global Synthesis, 588 pp., Wiley Blackwell, Chichester, U. K., doi:10.1002/9781444308785.
- REYMANN, F., MRLLER, R., NIELSEN, A. (1978). Relationship between arsenic intake and internal malignant neoplasms. *Arch Dermatol* **114**: 378-381
- RHOADS, K., SANDERS, CL. (1985). Lung clearance, translocation and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environ Res* **36**: 359-378.
- ROBERTS, SM., MUNSON, JW., LOWNEY, YW., RUBY, MV. (2007). Relative oral bioavailability of arsenic from contaminated soils measured in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 95(1): **281**-288
- ROBERTS, SM., WEIMAR, WR., VINSON, JRT., MUNSON, JW., BERGERON, RJ. (2002). Measurement of arsenic bioavailability in soil using a primate model. *Toxicol Sci* **67**: 303-310.
- RODRIGUEZ, RR., BASTA, NT., CASTEEL, SW., ARMSTRONG, FP., WARD, DC. (1999). An *in vitro* gastrointestinal method to estimate bioavailable arsenic in contaminated soils and solid media. *Environ Sci Technol* **33**: 642-649.
- ROGERS, C.E., TOMITA, A.V., TROWBRIDGE, P.R., GONE, J.K., CHEN, J., ZEEB, P., HEMOND, H.F., THILLY, W.G., OLMEZ, I., DURANT, J.L. (1997). Hair analysis does not support hypothesized arsenic and chromium exposure from drinking water in Woburn, Massachusetts. *Environ. Health Pers.*, **105**: 1090-1097.
- ROSSMAN, T.G. (2003) Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach *Mutation Research* **533**: 37–65
- ROY, P., SAHA, A. (2002) Metabolism and toxicity of arsenic: A human Carcinogen *Current Science*, **82**, NO. 1, 10
- SAAD, A., HASSANIEN, M.A (2001) Assessment of arsenic level in the hair of the nonoccupational Egyptian population: Pilot study *Environment International* **27**: 471–478

- SAAD, A., HASSANIEN, MA. (2001) Assessment of arsenic level in the hair of the nonoccupational Egyptian population: pilot study. *Environ Int.* **27**(6):471-8.
- SAADY, JJ., BLANKE, RV., POKLIS, A. (1989). Estimation of the body burden of arsenic in a child fatally poisoned by arsenite weedkiller. *J Anal Toxicol* **13**:310-312.
- SANDSTROM, AIM., WALL, SGI., TAUBE, A. (1989). Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* **46**: 82-89.
- SCHMITT, MT., SCHREINEMACHERS, D., WU, K., NING, Z., ZHAO, B., LE, XC., ET AL. (2005) Human nails as a biomarker of arsenic exposure from well water in Inner Mongolia: comparing atomic fluorescence spectrometry and neutron activation analysis. *Biomarkers* **10**:95-104.
- SCHROEDER, HA., BALASSA, JJ. (1967). Arsenic, germanium, tin and vanadium in mice: Effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* **92**: 245-252.
- SCOTT, N., HATLELID, KM., MACKENZIE, NE., CARTER, DE. (1993). Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathione. *Chem Res Toxicol* **6**: 102-106.
- SHALABI, AM., FALLAVOLLITA, A., CHESON, BD. ET AL. (2001) Arsenic trioxide in relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia: an NCI special exception (compassionate use) program. *Blood*; 98:596a. Abstract.
- SHANNON, RL., STRAYER, DS. (1989). Arsenic-induced skin toxicity. *Hum Toxicol* **8**: 99-104.
- SHEN, ZX., CHEN, GQ., NI, JH. ET AL. (1997) Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. **89**:3354-60.
- SHEN, ZX., SHI, ZZ., FANG, J. ET AL. (2004) All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. **101**:5328-35.
- SHUM, S., WHITEHEAD, J., VAUGHN, L., SHUM, S., HALE, T. (1995). Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol* **37**(3): 239-242.
- SILVER, AS., WAINMAN, PL. (1952). Chronic arsenic poisoning following use of an asthma remedy. *JAMA* **150**(6): 584-585
- SİMSEK, C., GUNDUZ, O. (2007) IWQ Index: A GIS-integrated technique to assess irrigation water quality. *Environ Monit Assess* **128**, 277-300.
- SLACK, JL., WAXMAN, S., TRICOT, G. ET AL (2002) Advances in the management of acute promyelocytic leukemia and other hematologic malignancies with arsenic trioxide. *Oncologist* ; **7**(suppl 1):1-13
- SLACK, JL., WAXMAN, S., TRICOT, G. ET AL. (2002) Advances in the management of acute promyelocytic leukemia and other hematologic malignancies with arsenic trioxide. *Oncologist*; **7**(suppl 1):1-13.

- SMITH, AH., GOYCOLEA, M., HAQUE, R., BIGGS, ML. (1998). Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* **147**(7): 660-669.
- SMITH, CJ., LIVINGSTON, SD., DOOLITTLE, DJ. (1997). An international literature survey of "IARC group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* **35**(10-11):1107-1130.
- SMITH, TJ., CRECELIUS, EA., READING, JC. (1977). Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ Health Perspect* **19**: 89-93
- SMITH, AH., LINGAS, EO., RAHMAN, M (2000), Contamination of drinking water by arsenic in Bangladesh: A public health emergency, *Bull. World Health Organ.*, **78**, 1093–1103.
- SOBEL, W., BOND, GG., BALDWIN, CL., DUCOMMUN, DJ. (1988). An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am J Ind Med* **13**:263-270.
- SOIGNET, S., FLEISCHAUER, A., POLYAK, T., ET AL. (1997) All-trans retinoic acid significantly increased 5-year survival in patients with acute promyelocytic leukemia: long-term follow up of New York study. *Cancer Chemother Pharmacol.*; **40** (suppl):S25-9.
- SOIGNET, SL., FRANKEL, SR., DOUER, D. ET AL. (2001) United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* **19**:3852-60.
- SOIGNET, SL., FRANKEL, SR., DOUER, D. ET AL. (2001) United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* **19**:3852-60.
- SOIGNET, SL., MASLAK, P., WANG, ZG. ET AL. (1998) Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med.*; **339**:1341-8.
- SOMMERS, SC., MCMANUS, RG. (1953). Multiple arsenical cancers of the skin and internal organs. *Cancer* **6**: 347-359
- SRIVASTAVA, A.K., HASAN, S.K. and SRIVASTAVA, R.C. (2002) Arsenicism in India: dermal lesions and hair levels, *Environ. Int.* **27**, 597-604
- STEINMAUS, C., YUAN, Y., BATES, MN., SMITH, AH. (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol* **158**(12): 1193-1201
- STEVENS, JT., HALL, LL., FARMER, JD., DIPASQUALE, LC., CHERNOFF, N., DURHAM, WF. (1977). Disposition of ¹⁴C and/or ⁷⁴As-cacodylic acid in rats after intravenous, intratracheal or peroral administration. *Environ Health Perspect* **19**: 151-157.

- STRINGER, C. S and ATTREP, JR. M. (1979) Comparison of digestion methods for determination of organoarsenicals in wastewater, *Anal Chem* **51**: 731-734
- SZINICZ, L., FORTH, W. (1988). Effect of As₂O₃ on gluconeogenesis. *Arch Toxicol* **61**: 444-449.
- SZULER, IM., WILLIAMS, CN., HINDMARSH, JT., PARK-DINCISOY H. (1979). Massive variceal hemorrhage secondary to presinusoidal portal hypertension due to arsenic poisoning. *Can Med Assoc J* **120**: 168-171.
- TAKAHASHI, K., YAMAUCHI, H., YAMATO, N., YAMAMURA, Y. (1988). Methylation of arsenic trioxide in hamsters with liver damage induced by long-term administration of carbon tetrachloride. *Appl Organomet Chem* **2**: 309-314.
- TALLMAN, MS., NABHAN, C., FEUSNER, JH. ET AL. (2002) Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. **99**:759-67.
- TAM, GKH., CHARBONNEAU, SM., BRYCE, F., POMROY, C., SANDI, E. (1979). Metabolism of inorganic arsenic (⁷⁴As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* **50**: 319-322.
- TAPIO, S. & GROSCHE, B. (2006) Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutation Research*, **612**, 215-246.
- TAY, C., SEAH, C. (1975). Arsenic poisoning from anti-asthmatic herbal preparations. *Med J Aust* **2**: 424-428
- TAYLOR, PR., QIAO, YL., SCHATZKIN, A., YAO, SX., LUBIN, J., MAO, BL., RAO, JY., MCADAMS, M., XUAN, XZ., LI, JY. (1989). Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province. *Br J Ind Med* **46**: 881-886
- TCHOUNWOU, PB., PATLOLLA, AK., CENTENO, JA. (2003) Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure — a critical review. *Toxicol Pathol* **31**:575–88. NRC (2001)
- THOMAS, DJ., LI, J., WATERS, SB., XING, W., ADAIR, BM., DROBNA, Z., DEVESA, V., STYBLO, M. (2007). Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the methylation of arsenicals. *Exp Biol Med* **232**(1): 3-13.
- THOMAS, DJ., WATERS, SB., STYBLO, M. (2004). Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol Appl Pharmacol* **198**(3): 319-326
- THOMAS, G. (2000) Hydride Generation Atomic Absorption Spectroscopy Erişim [<http://www.shsu.edu/~chemistry/primers/HGAAS.html>] November 27, 2008
- THORNTON, I. (1999). Arsenic in the global environment: looking towards the millennium. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. Arsenic exposure and health effects. 1st ed. Oxford, UK: Elsevier.
- TOKUNAGA, H., ROYCHOWDHURY, T., CHANDRASKARAN, N., UCHINO, T., ANDO, M. (2002) Urinary arsenic species in an arsenic-affected area of West Bengal, India. *Appl Organomet Chem* **16**: 406-414.

- TSAI, M., CHIEN, R., HSIEH, S., HUNG, CF., CHEN, TC., SHEEN, IS. (1998) Primary hepatic angiosarcoma: Report of a case involving environmental arsenic exposure. *Chang Keng I Hsueh Tsa Chih* **21**(4): 469-474
- TSAI, SM., WANG, TN., KO, YC. (1999). Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* **54**(3): 186-193.
- TSENG, CH., CHONG, CK., TSENG, CP., HSUEH, YM., CHIOU, HY., TSENG, CC., CHEN, CJ. (2003). Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett* **137**(1-2): 15-21.
- TSENG, W. (1977). EFFECTS AND DOSE-RESPONSE relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* **19**: 109-119.
- TSENG, WP., CHU, HM., HOW, SWi, FONG, JM., LIN, CS., YEH, S. (1968). Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* **40**: 453-463.
- TUZEN, M., CİTAK, D., MENDİL, D., SOYLAK, M (2009). Arsenic speciation in natural water samples by coprecipitation–hydride generation atomic absorption spectrometry combination. *Talanta*; **78**:52–6.
- UEDE, K., FURUKAWA, F. (2003). Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. *Br J Dermatol* **149**(4): 757-762.
- USGS (2006a). Arsenic. 2005 Minerals yearbook. U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey :7.1-7.4, tables 1-3. Erişim: [http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/arsenic/arsenmyb05.pdf] Sept. 12, 2006
- USGS (2006b). Arsenic. Mineral commodity studies. U.S. Geological Survey, 26-27. Erişim:[http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/arsenic/arsenmcs06.pdf.] Sept. 12, 2006.
- UZUNÖREN, N. (1987) Ağır metallerle kirlenmiş sulardan toplanan midyeler ve benzeri deniz ürünlerinde ağır metallerden arsenik ve türevleri ile kirlenme düzeylerinin saptanması *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi*
- VAHTER, M. (1981). Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res* **25**: 286-293.
- VAHTER, M. (1986). Environmental and occupational exposure to inorganic arsenic. *Acta Pharmacol Toxicol* **59**: 31-34.
- VAHTER, M. (2002). Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* **181-182**:211-217.
- VAHTER, M., ENVALL, J. (1983). *In vivo* reduction of arsenate in mice and rabbits. *Environ Res* **32**: 14-24.
- VAHTER, M., FRIBERG, L., RAHNSTER, B., NYGREN, A., NOLINDER, P. (1986). Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* **57**: 79-91

- VAHTER, M., MARAFANTE, E. (1983). Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact* **47**: 29-44.
- VAHTER, M., MARAFANTE, E. (1985). Reduction and binding of arsenate in Marmoset monkeys. *Arch Toxicol* **57**: 119-124
- VAHTER, M., MARAFANTE, E. (1987). Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Lett* **37**: 41-46.
- VAHTER, M., MARAFANTE, E., DENCKER, L. (1983). Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci Total Environ*, **30**: 197-211.
- VAHTER, M., MARAFANTE, E., DENCKER, L. (1984). Tissue distribution and retention of ⁷⁴As-dimethylarsinic acid in mice and rats. *Arch Environ Contam Toxicol* **13**: 259-264.
- VAHTER, M., MARAFANTE, E., LINDGREN, A., DENCKER, L. (1982). Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in Marmoset monkeys after injection of ⁷⁴As-arsenite. *Arch Toxicol* **51**: 65-77.
- VAHTER, M., NORIN, H. (1980). Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ Res* **21**: 446-457.
- VALLEE, BL., ULMER, DD., WACKER, WE. (1960). Arsenic toxicology and biochemistry. *Arch Ind Health* **21**:132-151.
- VAN GEEN, A., ET AL. (2003), Spatial variability of arsenic in 6000 tube wells in a 25 km² area, *Water Resour. Res.*, **39**(5), 1140
- VANTROYEN, B., HEILIER, JF., MEULEMANS, A., MICHELS, A., BUCHET, JP., VANDERSCHUEREN, S., HAUFROID, V., SABBE, M. (2004). Survival after a lethal dose of arsenic trioxide. *J Toxicol Clin Toxicol* **42**(6): 889-895.
- VARIAN BASIC ATOMIC ABSORPTION THEORY AUSTRALIA PTY LTD (A.C.N. 004 559 540)1997
- VIREN, J., SILVERS, A. (1999). Nonlinearity in the lung cancer dose-response for airborne arsenic: Apparent confounding by year of hire in evaluating lung cancer risks from arsenic exposure in Tacoma smelter workers. *Regul Toxicol Pharmacol* **30**:117-129.
- WAALKES, MP., HARVEY, MJ., KLAASSEN, CD. (1984) Relative *in vitro* affinity of hepatic metallothionein for metals. *Toxicol Lett* **20**: 33-39.
- WAGNER, SL., MALINER, JS., MORTON, WE., BRAMAN, RS. (1979) Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch Dermatol* **115**: 1205-1207.
- WALL, S. (1980). Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epidemiol* **9**(1): 73-87

- WANG, CH., JENG, JS., YIP, PK., CHEN, CL., HSU, LI., HSUEH, YM., CHIOU, HY., WU, MM., CHEN, CJ. (2002). Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* **105**: 1804-1809.
- WANG, SL., CHIOU, JM., CHEN, CJ., TSENG, CH., CHOU, WL., WANG, CC., WU, TN., CHANG, LW. (2003). Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect* **111**(2): 155-59.
- WANG, ZY. (2001). Arsenic compounds as anticancer agents. *Cancer Chemother Pharmacol* **48**(Suppl 1): S72-S76.
- WANG, ZY. (2001). Arsenic compounds as anticancer agents. *Cancer Chemother Pharmacol* **48**(Suppl 1): S72-S76.
- WAX, P. M., and THORNTON, C. A. (2000) Recovery from severe arsenic-induced peripheral neuropathy with 2,3-dimercapto-1-propanesulphonic acid. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **38**, 777-780.
- WELCH, K., HIGGINS, I., OH, M., BURCHFIEL, C. (1982). Arsenic exposure, smoking and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health* **37**(6): 325-335.
- WELZ, B. and MELCHER, M. (1983) Investigations on atomization mechanisms of volatile hydride-forming elements in a heated quartz cell, *Analyst* **108**: 213±224.
- WESTER, RC., MAIBACH, HI., SEDIK, L., MELENDRES, J., WADE, M. (1993). *In vivo* and *in vitro* percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. *Fundam Appl Toxicol* **20**(3):336-340.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANISATION). (1983) Arsenic. In: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO food additives series 18. WHO's Office of Public Information, Geneva,; **176–202**.
- WOLFSPERGER, M., HAUSER, G., GOSSLER, W., SCHLAGENHAUFEN, C. (1994) Heavy metals in human hair samples from Austria and Italy: influence of sex and smoking habits. *Sci Total Environ*; **156**: 235– 42.
- WOODS, JS., SOUTHERN, MR. (1989). Studies on the etiology of trace metal-induced porphyria: Effects of porphyrinogenic metals on coproporphyrinogen oxidase in rat liver and kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* **97**: 183-190.
- XUAN, XZ., LUBIN, JH., LI, JY., et al. (1993). A cohort study in southern China of tin miners exposed to radon and radon decay products. *Health Phys* **64**(2): 120-131.
- YAMAUCHI, H., TAKAHASHI, K., MASHIKO, M., YAMAMURA, Y. (1989). Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide and inorganic arsenic exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J*; **50**: 606– 12.
- YAMAUCHI, H., YAMAMURA, Y. (1984). Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* **74**:134-140.

- YAMAUCHI, H., YAMATO, N., YAMAMURA, Y. (1988). Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered methylarsonic acid in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol* **40**: 280-286.
- YANG, C., ZHANG, X. (1991) Incidence survey of leukemia in China. *Chin. Med. Sci. J.* **6**, 65–70
- YANG, L., WANG, W., HOU, S., et al, (2002) Effects of selenium supplementation on arsenism: an intervention trial in inner mongolia, *Environ. Geochem. Health* **24**, 359-374
- YOSHIDA, K., INOUE, Y., KURODA, K., CHEN, H., WANIBUCHI, H., FUKUSHIMA, S., ENDO G. (1998). Urinary excretion of arsenic metabolites after long-term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J Toxicol Environ Health A* **54**: 179-192.
- YOSHIDA, K., KURODA, K., INOUE, Y., CHEN, H., DATE, Y., WANIBUCHI, H., FUKUSHIMA, S., ENDO, G. (2001) Metabolism of dimethylarsinic acid in rats: Production of unidentified metabolites *in vivo*. *Appl Organomet Chem* **15**: 539-547.
- YU, W. H., C. M. HARVEY, AND C. F. HARVEY (2003) Arsenic in groundwater in Bangladesh: a geostatistical and epidemiological framework for evaluating health effects, and potential remedies, *Water Resour. Res.*, **39**(6), 1146
- YILDIZ, A., GENÇ, Ö., BEKTAŞ, S. (1993) Enstrumental Analiz Yöntemleri *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*
- YÜKSEL, B., MERGEN, G., SÖYLEMEZOĞLU, T. (2010) Assesment of arsenic levels in human hair by hydride generation atomic absorption spectroscopy Assessment of Arsenic Levels in Human Hair by Hydride Generation Atomic Absorption Spectrometry: A Toxicological Application *Atomic Spectroscopy* Vol. **31**(1), Jan./Feb. 2
- YÜKSEL, B., MERGEN, G., SÖYLEMEZOĞLU, T. (2009) Assessment of Arsenic Levels in Hair Samples of Residents in Ankara *Toxicology Letters* Volume **189**, Supplement 1, 13 September 2009, Page S222
- ZAKHARYAN, R. A., and APOSHIAN, H. V. (1999) Arsenite methylation by methylvitamin B12 and glutathione does not require an enzyme. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **154**: 287-291.
- ZAKHARYAN, RA., WILDFANG, E., APOSHIAN, HV. (1996). Enzymatic methylation of arsenic compounds. III. The marmoset and tamarin, but not the Rhesus, monkeys are deficient in methyltransferases that methylate inorganic arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* **140**(1): 77-84.
- ZALDÍVAR, R. (1974). Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol* **151**: 384-400.
- ZALDÍVAR, R., GUILLIER, A. (1977). Environmental and clinical investigations on endemic chronic arsenic poisoning in infants and children. *Zentralbl Bakteriol Hyg* **165**: 226-234.

- ZALDÍVAR, R., PRUNÉS, L., GHAI, G. (1981). Arsenic dose in patients with cutaneous carcinomata and hepatic haemangio-endothelioma after environmental and occupational exposure. *Arch Toxicol* **47**: 145-154.
- ZHANG, P. (1999) The use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *J Biol Regul Homeost Agents.*; **13**:195-200.
- ZHANG, P., WANG, SY., HU, LH. ET AL. (1996) Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* **2**:58
- ZHANG, TD. (1984) [Treatment of acute granulocytic leukemia with “Ai ling no. 1”—clinical analysis and experimental research.] *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.*; **4**:19-20. In Chinese.
- ZHANG, TD. (1985) Leukemia treatment in traditional Chinese medicine. *J Tradit Chin Med.*; **10**:13-4.
- ZHENG, Y., M. STUTE, A. VAN GEEN, I. GAVRIELI, R. DHAR, H. J. SIMPSON, P. SCHLOSSER, AND K. M. AHMED (2004) redox control of arsenic mobilization in Bangladesh groundwater, *Appl. Geochem.*, **19**, 201–214,
- ZHENG, Y., WU, J., NG, JC., WANG, G., LIAN, W. (2002) The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* **133**(1): 77-82.
- ZHUANG, G.S., WANG, Y.S., TAN, M.G., ZHI, M., PAN W.Q., and CHENG, Y.D (1989) Preliminary Study of the Distribution of the Toxic Elements As, Cd, and Hg in Human Hair and Tissues by RNAA *Biol Trace Elem Res.*; **26-27**: 729-36

EKLER

BİLGİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU*	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11-345-12	Tarih: 25 Haziran 2012		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği amaç, yükümlülük ve yöntemleri ile bilgilendirilmiş gönüllü olur formu incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. NOT: "Yapılacak Testler" bölümünde yer alan "gen polimerleştirilmesinin gerçekleştirilmesi" cümlesi yeniden düzenlenmiştir.			
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mehmet MELLİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilgili	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	T. Yurdaydın
Prof.Dr.Ahmet DEMİRKAZIK	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	A. Demirkazık
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	T. Özçelikay
Prof.Dr.Nihan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	N. Puralı
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	C. Atbaşoğlu
Prof.Dr.Hakan UNCU	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	H. Uncu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	S. Öztürk
Prof.Dr.Senap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Sivri
Prof.Dr.Muhammed ÖZEN	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Özen
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	B. Çakır
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tabii Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	N. Kutlay
Yrd.Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	D. Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	V. Kavas
Göktem ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	G. Aslan

* Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

B A S V U R U B İ L G İ L E R İ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ALIŞ	Metal maruziyeti olduğu bilinen bireylerin biyolojik örneklerinde arsenik ve diğer metallerin düzeylerinin belirlenmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADRES/ŞEYADİ	Prof. Dr. Tulin Söylemezoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Toksikoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer iş beliriniz: Prospektif Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	



07 Ocak 2012

GELİ GİBİDİR

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Bayram
Soyadı : Yüksel
Doğum Yeri ve Tarihi : Görele 19 / 09 / 1983
Askerlik Durumu : Terhis Tarihi: 30.09.2009 (Jandarma Dispanser Baştabipliği Karşıyaka/İzmir)
İletişim Adresi : A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü Dikimevi/ANKARA +90 (312) 3192734
E-Posta : bayramyüksel83@gmail.com

II- Eğitimi

2007-2009 Ankara Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Disiplinlerarası Adli Tıp, Adli Kimya ve Adli Toksikoloji (Yüksek Lisans)-Ankara
2004-2007 Abant İzzet Baysal Üniversitesi- Eğitim Fakültesi- İngilizce Öğretmenliği Sertifika Programı (Pedagojik Formasyon)- Bolu
2001-2006 Abant İzzet Baysal Üniversitesi- Fen Edebiyat Fakültesi- Kimya Bölümü (Lisans)-Bolu
1997-2000 Eryaman Lisesi– Ankara
Yabancı Dil İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

2012- Ankara Kriminal Polis Laboratuvarı, Polis Memuru/ Kimyager
2008-2009 Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Proje Destek Uzmanı (BİYEP Görevlisi) / Kimyager

IV- Bilimsel İlgi Alanları

- Biyolojik materyallerde toksik ve esansiyel metal tayinleri
- Biyolojik materyallerde uyuşturucu madde analizleri
- Atış artıkları ve atış mesafesi analizleri
- Yangın kalıntıları ve patlayıcı madde analizleri

V- Uluslararası Yayınlar ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiriler:

- YÜKSEL, B., MERGEN, G., SÖYLEMEZOĞLU, T. (2010) Assessment of Arsenic Levels in Human Hair by Hydride Generation Atomic Absorption Spectrometry: A Toxicological Application *Atomic Spectroscopy* Vol. **31**(1), Jan./Feb. 2
- YÜKSEL, B., MERGEN, G., SÖYLEMEZOĞLU, T. (2009) Assessment of Arsenic Levels in Hair Samples of Residents in Ankara *Toxicology Letters* Volume **189**, Supplement 1, 13 September 2009, Page S222