

KIRSI VÄHÄKANGAS

LKT, toksikologian professori emerita
Itä-Suomen yliopisto,
terveystieteiden tiedekunta,
farmasian laitos/toksikologia

MATTI VILUKSELA

FT, Diplomate of American Board of Toxicology (DABT), professori
Itä-Suomen yliopisto,
terveystieteiden tiedekunta,
farmasian laitos/toksikologia ja
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

KIRJALLISUUTTA

- 1 SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. 2014. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_039.pdf (luettu 27.11.2017).
- 2 Tokar EJ, Boyd WA, Freedman JH, Waalkes MP. Toxic effects of metals. Kirjassa: Klaassen C, toim. Casarett Doull's Toxicology. The basic science of poisons, 8. painos, McGraw-Hill Education 2013;981-1030.
- 3 Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, toim. Handbook on the toxicology of metals. 4. p. Elsevier 2015. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780444594532>
- 4 Lansdown AB. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. Adv Pharmacol Sci 2010;2010:910686.
- 5 Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – a review. Regul Toxicol Pharmacol 2014;68:1-7.

Hopeaveden väärinkäyttö ja sen haitat

- Elimistö ei tarvitse hopeaa mutta sietää sitä pieniä määriä.
- Hopeaveden tehosta sisäisesti nautittuna ei ole näyttöä.
- Hopeaveden tuottajat ja myyjät ovat silti pitäneet yllä virheellistä käsitystä aineen tehosta ja turvallisuudesta sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa.

Hopeavesi on kolloidista vettä, jossa hopea on nanopartikkeleina, isompina partikkeleina ja hopeaioneina. Hopean mikrobeja tuhoavan vaikutuksen takia hopeavettä on käytetty pitkään desinfiointitarkoituksiin ja ulkoisesti mm. haavojen hoitoon tarkoitetuissa sidetaitoksissa.

Hopeavettä ei ole hyväksytty suun kautta annosteltuna lääkinnälliseen käyttöön, eikä se ole sallittu elintarvikkeiden lisäaineena. Sitä kuitenkin markkinoidaan Suomessakin väärillä perusteilla sairauksien hoitoon.

Hopeavettä käyttävät vetoavat mm. antibiootitiresistenssin välttämiseen, kun infektiota hoidetaan hopeavedellä antibioottien sijasta. Kuitenkin myös hopealle voi syntyä resistenssi (1).

Lääkärin on tärkeää olla selvillä veden puhdistukseen tarkoitetun hopeaveden väärinkäytöstä lääkinnällisiin tarkoituksiin ja sen mahdollisista terveyshaitoista.

Metallit elimistössä

Metallit ovat heterogeeninen ryhmä aineita, jotka esiintyvät metallisina alkuaineina, epäorgaanisina ja orgaanisina yhdisteinä sekä nano-

sisältävän tiomersaalin käyttö rokotteiden säilytysaineena on päätynyt Suomessa.

Kulta on yhä rajatusti käytössä reuman hoidossa. Suuret määrät rautaa, elimistön tarvitsemaa hivenainetta, voivat aiheuttaa rautamyrkytyksen, joka pahimmillaan voi johtaa vakaviin maha-suolikanavan, keskushermoston ja maksan vaurioihin. Tämä on hyvä esimerkki siitä, että myös elimistön välttämättä tarvitsemista aineista tulee myrkyllisiä liian suurina annoksina.

Ihmisen elimistö ei tarvitse hopeaa mutta sietää sitä pieniä määriä (4,5). On kuitenkin turhaa ja jopa vaarallista tarkoituksella lisätä elimistöön hopeaa. Liiallinen määrä on elimistölle selkeästi myrkyllistä, eikä pienemmistäkään määristä ole voitu osoittaa mitään terveyshyötyjä. Kyseessä on elimistön kannalta pelkästään myrkyllinen aine (6).

Hopean käyttö

Hopeaa on käytetty lääkkeellisiin tarkoituksiin vielä 1900-luvun alkupuolella ennen antibioottien aikaa (7). Nykyään hopealiuosta käytetään veden puhdistamiseen, mutta hopeavettä ei ole tarkoitettu ihmisille sisäiseen käyttöön (taulukko 1).

Ihmiset kuitenkin väistämättä altistuvat pienille määrille hopeaa myös suun kautta, koska sitä käytetään mm. hedelmämeijerijäätelöiden kirkastamiseen (8). Hopeaa on myös antiseptisenä aineena eri puolilla maailmaa veden puhdistuksessa käytetyissä keraamisissa filtereissä hopeananopartikkeleina tai hopeanitraattina. Sieltä hopeaa voi liueta käyttöveteen.

Koska hopea on antiseptinen, sen suoloja on aiemmin käytetty infektioiden hoitoon ja ehkäisyyn. Sitä käytetään yhä mm. haavataitoissa, luusementissä ja joissakin maissa ruoan lisäaineissa (5). Hopeasulfadiatsiinia käytetään Suomessa palovammojen infektioprofylaksiaan ja hopeanitraattia (lapis) nenäverenvuodon

Ihon värjäytyminen siniharmaaksi hopeakertymien vuoksi on pysyvä haitta.

materiaaleina. Niiden imeytyminen elimistöön ja toksisuus riippuvat olomuodon lisäksi vahvasti altistumistavasta. Toksisuus on yleensä paljon suurempi hengitettynä höyrynä kuin suun kautta saatuna. Osaa on käytetty ja käytetään yhä lääkeaineina (liite 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelo > SLL 32/2018) (2,3).

Elohopeaa käytettiin aiemmin lääkkeenä, mutta sen vakavien haittavaikutusten tultua ilmi lääkekäyttö on loppunut. Myös elohopea

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelo
SLL 32/2018

VERTAISARVIOITU



- 6 Holler JS, Fowler BA, Nordberg GF. Silver. Kirjassa: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, toim. Handbook on the toxicology of metals. 4. painos. Elsevier 2015;1209–16.
- 7 Mirsattari, SM, Hammond, RR, Sharpe MD, Leung FY, Young GB. Myoclonic status epilepticus following repeated oral ingestion of colloidal silver. Neurology 2004;62:1408–10.
- 8 Gaillet S, Rouanet JM. Silver nanoparticles: their potential toxic effects after oral exposure and underlying mechanisms – a review. Food Chem Toxicol 2015;77:58–63.
- 9 Stepien KM, Morris R, Brown S, Taylor A, Morgan L. Unintentional silver intoxication following self-medication: an unusual case of corticobasal degeneration. Ann Clin Biochem 2009;46:520–2.
- 10 Rezk T, Penton J, Stevenson A ym. Pauci immune crescentic glomerulonephritis in a patient with T-cell lymphoma and argyria. BMC Nephrol 2016;17:49.
- 11 Chung IS, Lee MY, Shin DH, Jung HR. Three systemic argyria cases after ingestion of colloidal silver solution. Int J Dermatol 2010;49:1175–7.
- 12 Brandt D, Park B, Hoang M, Jacobs T. Argyria secondary to ingestion of homemade silver solution. J Am Acad Dermatol 2005;53:S105-S107.
- 13 Pelkonen KHO, Heinonen-Tanski H, Hänninen OP. Accumulation of silver from drinking water into cerebellum and musculus soleus in mice. Toxicology 2003;186: 151–7.
- 14 Erma, M, Okuda H, Gamo M, Honda K. A review of reproductive and developmental toxicity of silver nanoparticles in laboratory animals. Reprod Toxicol 2017;67:149–64.
- 15 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific opinion on the re-evaluation of silver (E 174) as food additive. EFSA Journal 2016;14:4364.
- 16 Ahamed M, Alsalthi MS, Siddiqui MK. Silver nanoparticle applications and human health. Clin Chim Acta 2010;411:1841–8.
- 17 Bartłomiejczyk T, Lankoff A, Kruszewski M, Szumiel I. Silver nanoparticles – allies or adversaries. Ann Agric Env Med 2013;20:48–54.
- 18 Gliga AR, Skoglund S, Wallinder IO, Fadeel B, Karlsson HL. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release. Particle Fibre Toxicol 2014;11:11.

TAULUKKO 1.

Hopean eri muodot.

Hopeamuoto	Erityspiirteet	Käyttö ja altistuminen	Toksisuus
Metallinen hopea	Kemiallisesti reagoimaton jalometalli	Korut, pöytähopeat	Ei ole toksista
Hopeanano-partikkelit	1–100 nm; mitä pienempi partikkeli, sitä enemmän irtoaa hopeaioneja	Pieniä määriä mm. hedelmämehuissa ja haavataitoissa. Veden puhdistukseen eri puolilla maailmaa käytetyissä keraamisissa filtereissä	Toksisia ihmisluille
Kolloidinen hopea (hopeavesi)	Sisältää monen kokoisia hopeapartikkeleita, ml. nanopartikkelit	Veden puhdistamiseen käytettävä liuos	Toksista systeemisesti nautittuna
Hopeanitraatti (lapis)	Hopeasuola, joka hajoaa elimistössä	Käytetty aikaisemmin infektioiden ehkäisyyn. Nenäverenvuodon tyrehtämisessä yhä käytössä. Veden puhdistukseen eri puolilla maailmaa käytetyissä keraamisissa filtereissä	Toksista systeemisesti nautittuna
Hopeasulfadiatsiini	Hopeasuola, joka hajoaa elimistössä	Haavoihin tarkoitettussa emulsiovoiteessa (Flamazine)	Toksinen systeemisesti imeytyessään. Allergisoiva

tyrehtyttämiseen. Lapiskynä ei ole enää myynnissä.

Tutkitusta väestöstä riippuen hopean saanti päivää kohti on 0,4–44 µg. Tällaisia annoksia ei aiempien eläinkokeiden perusteella ole pidetty haitallisina. Hopean runsas saanti vahingossa tai tarkoituksella on johtanut usein jopa hengenvaarallisiin myrkytyksiin (7,9–12) (liite 2). Myös uudet kokeelliset tutkimustulokset mahdollisesta perimä- ja lisääntymistoksisuudesta antavat aihetta arvioida aiemmin haitattomiksi ajateltuja pitoisuuksia uudelleen.

Toksikokinetiikka

Hopeavedessä oleva hopea voi läpäistä biologisia kalvoja ja imeytyä elimistöön sekä nanopartikkeleina että hopeaioneina (Ag⁺). Yleisin imeytymisreitti on ruuansulatuskanava.

Suun kautta saadusta hopeasta imeytyy ihmisellä alle 10–18 %, muilla eläimillä vähemmän (2,5). Se jakaantuu kaikkiin kudoksiin. Suurimpia pitoisuuksia keräävät kudokset vaihtelevat eri tutkimuksissa hiukan. Suomalaisessa tutkimuksessa suurimmat pitoisuudet olivat lihaksissa (myös sydänlihas), pikkuaivoissa, pernasissa ja suolessa, kun hiiret joivat hopeavettä 1–2 viikkoa (hopeaa 0,03 mg/l) (13).

Muista kudoksista on mainittu maksa, munuaiset, kivekset ja iho. Hopea pääsee veri-aivoesteen läpi aivoihin, veri-kivesesteen läpi kiveksiin ja istukan läpi sikiöön. Sikiössä hopea kertyy mm. munuaisiin, keuhkoihin, maksaan, pernaan ja aivoihin (14).

Hopeanano-partikkeleita on todettu myös siittiöissä. Eläinkokeissa on havaittu, että naarasiin kertyy suurempia pitoisuuksia kuin urokseen. Havainto on tärkeä lisääntymistoksisuuden kannalta.

Kroonisen altistumisen seurauksena voi kehittyä argyria, jossa hopea kertyy hopeaselenidiniä ja hopeasulfidina erityisesti dermiksens papillaarikerroksen sidekudokseen ja varastoituu soluissa pysyvästi lysosomeihin (4). Argyrialle on tyypillistä ihon ja joskus myös sisäelinten värjäytyminen pysyvästi siniharmaaksi. Muutos näkyy yleensä selvimmin auringonvalolle altistuvilla ihoalueilla.

Argyroosissa hopea kertyy silmän sarveis- ja sidekalvoille. Kertymistä on todettu myös glomeruluksiin ja munuaistubuluksiin. Niistäkin elimistä, joista hopea eliminoituu, se eliminoituu varsin hitaasti. Puoliintumisajaksi mainitaan n. 50 vrk (6). Erityisen hidasta eliminoituminen on aivoista, kiveksistä ja pernasta.

- 19 Karlsson HL, Toprak MS, Fadeel B. Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles. Kirjassa: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, toim. Handbook on the toxicology of metals. 4. p. Elsevier 2015;75–112.
- 20 Sharma HS, Sharma A. Neurotoxicity of engineered nanoparticles from metals. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;11:65–80.
- 21 Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front Microbiol* 2016;7:1831.
- 22 Wells PG, McCallum GP, Chen CS ym. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol Sci* 2009;108:4–18.
- 23 Kim S, Ryu DY. Silver nanoparticle-induced oxidative stress, genotoxicity and apoptosis in cultured cells and animal tissues. *J Appl Toxicol* 2013;33:78–89.
- 24 Ahamed M, Karns M, Goodson M ym. DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:404–10.
- 25 Fewtrell L, Majuru B, Hunter PR. Re-assessment of the safety of silver in household water treatment: rapid systematic review of mammalian in vivo genotoxicity studies. *Environ Health* 2017;16:66.
- 26 Aktepe N, Kocuyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biol Trace Elem Res* 2015;164:185–91.
- 27 Sleiman HK, Romano RM, de Oliveira CA, Romano MA. Effects of prepubertal exposure to silver nanoparticles on reproductive parameters in adult male Wistar rats. *J Toxicol Environ Health A* 2013;76:1023–32.
- 28 Mathias FT, Romano RM, Kizys MM ym. Daily exposure to silver nanoparticles during prepubertal development decreases adult sperm and reproductive parameters. *Nanotoxicology* 2015;9:64–70.
- 29 Thakur M, Gupta H, Singh D ym. Histopathological and ultra structural effects of nanoparticles on rat testis following 90 days (Chronic study) of repeated oral administration. *J Nanobiotechnol* 2014;12:42.
- 30 Wick P, Malek A, Manser P ym. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. *Environ Health Perspect* 2010;118:432–6.
- 31 Drake PL, Hazelwood KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *Ann Occup Hyg* 2005;49:575–85.

Suurin osa systeemisesti imeytyneestä hopeasta erittyy sapen kautta ulosteisiin ja vain pieni osa virtsaan. Virtsan hopeapitoisuus ei siten anna selvää kuvaa elimistön hopeapitoisuudesta. Eläinkokeissa hopean on kuvattu erittyvän myös maitoon (15).

Toksisuuden mekanismit

Hopean toksisuuden mekanismit ovat vielä osittain epäselviä. In vitro -töissä sen on kuitenkin havaittu vaikuttavan toksisesti mm. solun endoplasmiseen kalvoverkoston, mitokondrioihin ja geneettiseen materiaaliin (kuva 1) (16,17).

Metallisen hopean ja hopeasuolojen vapauttama Ag⁺-ioni sitoutuu vahvasti rikkivetyryhmiin ja muihin anionisiin ryhmiin solujen proteiineissa. Hopeananopartikkelit lisäävät myös reaktiivisten happiradikaalien määrää soluissa. Ohjelmoitu solukuolema lisääntyy näiden mekanismien seurauksena, ja voi syntyä DNA-vaurioita.

Hopeaveden toksisuus voi johtua sekä nanopartikkeleista että hopeaioneista, mutta in vitro -tutkimuksissa hopeananopartikkeleista vapautuvilla hopeaioneilla on ratkaiseva merkitys (1,5,18,19). Metallisen hopean vapauttamien hopeaionien määrä on suhteessa hopeapartikkelien pinta-alaan. Nanopartikkelit voivat vapauttaa huomattavasti enemmän hopeaa kuin vastaavan painoinen määrä suurempia partikkeleita (4). Nanopartikkelit ovat yleisesti toksisempia kuin isommat partikkelit, mutta myös niiden koostumuksella on merkitystä. Hopeananopartikkelit ovatkin toksisempia kuin esim. alumiininanopartikkelit (20).

Hopean bakteriosidinen teho perustuu moiniin mekanismeihin bakteerisoluihin, mm. toksisuuteen mitokondrioissa, reaktiivisten happiradikaalien muodostumiseen ja genotoksisuuteen (21). Ihmissoluille aiheutuvan toksisuuden taustalla näyttävät olevan samat mekanismit. Viljelyissä ihmisen keuhkosoluissa hopeananopartikkelit aiheuttavat DNA-katkoksia eli ovat genotoksisia (18,19).

Genotoksisen vaikutuksen tiedetään voivan johtaa suurentuneeseen syöpäriskiin ja haittoihin sikiölle (22). Oksidatiivinen stressi ja reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostuminen seurauksena hopeananopartikkeleille altistumisesta on osoitettu pitävästi monissa in vitro - ja in vivo -tutkimuksissa (23).

Happiradikaalien tiedetään voivan vahingoittaa DNA:ta, ja DNA- ja kromosomikatkoksia

onkin toistuvasti havaittu eri tutkimusasetelmissä. Toisaalta happiradikaalit eivät näytä olevan hopean genotoksisuuden ainoa perusta: hopeananopartikkeleille altistetuissa ihmisen keuhkosoluissa on havaittu DNA-katkoksia, vaikka reaktiiviset happiradikaalit eivät ole lisääntyneet (18). Havainnot genotoksisuuteen liittyvistä vasteista solun puolustusmekanismeissa vahvistavat em. havaintoja (23,24).

Jyrsijöillä hopeananopartikkelit lisäävät DNA-katkosten ja mikrotumien määrää mm. kiveksissä ja luuytimessä (25). Ainoassa toistaiseksi julkaistussa in vivo -ihmistutkimuksessa Aktepe ym. (26) osoittivat hopeasepillä olevan enemmän DNA-katkoksia kuin verrokeilla.

Toksiset vaikutukset

Eläintutkimukset

Suun kautta annettu hopea aiheuttaa aikuisille koe-eläimille annoksesta riippuen toksisia vaikutuksia: painon laskua, aktiivisuuden vähenemistä, muutoksia hermoston välittäjäaineiden pitoisuuksissa ja maksaentsyymien aktiivisuuksissa, maksanekroosia, anemiamia ja muita veriarvojen muutoksia, sydämen laajentumista ja kammiohypertrofiaa, immunologisia vaikutuksia, sikiötoksisuutta ja pahimmillaan sikiökuolemia (5,6).

Suurin osa niistä havaittiin annoksilla, jotka olivat kymmenistä satoihin milligrammoinhin/painokilo/vrk. Annokset olivat siten selvästi yli normaaliväestön tausta-altistumistason, mutta myrkytystapausten kannalta merkityksellisiä.

Herkin hopeananopartikkelien aiheuttama immunologinen vaste oli hiirillä 28 vrk:n koeksessa todettu plasman sytokiiniipitoisuuksien suureneminen annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Se on muita em. vaikutuksia selvästi herkempi.

Sikiöaikana yksilö on paljon herkempi kemiallisten aineiden toksisille vaikutuksille kuin myöhemmin elämässä. Hopean sikiövaikutuksista on näyttöä koe-eläimillä. Kantaville emoille annettujen, pääasiassa ihmisen tausta-altistumistasoja selvästi suurempien hopeananopartikkelianosten on todettu aiheuttavan alkiokuolleisuutta ja perimätoksisuutta sikiöissä.

Suurentunutta sikiökuolleisuutta on havaittu myös pienemmällä annoksilla (kerta-annos 10 mg/kg) (14). Jälkeläisten aivoissa on kuvattu hermosolujen rappeutumista ja kuolemaa oksidatiivisen stressin seurauksena. Käyttätymistutkimuksissa on raportoitu poikkeamia normaalista käyttäytymisestä.

32 US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Silver, 1987 (luettu 27.11.2017). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=99

33 NIH, NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health), Pub No. D209, Update April 2017.

34 Läkemedelsverket. Läkemedelsverket förbjuder försäljning av Ionosil Kolloidalt Silver med olika påståenden om läkemedelseffekt. 2015. <https://lakemedelsverket.se>

Viime vuosina on kuvattu erityisesti hopean nanopartikkelien lisääntymis- ja kehitystoksisia vaikutuksia. Hopean on osoitettu kiveksissä häiritsevän spermatogeneesiä ja suuremmilla annoksilla myös testosteronin tuotantoa sekä aiheuttavan histopatologisia ja elektronimikroskopiassa havaittavia muutoksia (14).

Niitä havaittiin mm. kolmessa eri tutkimuksessa, joissa nuorille urosrotille annosteltiin suun kautta päivittäin hopeananopartikkeleita 30–90 vrk:n ajan (27–29). Tutkimuksissa todettiin mm. siementiehyiden epiteelin rappeutumista ja solukuolemaa, siittiötuotannon vähenemistä, epänormaaleja siittiöitä, mitokondrioiden aktiivisuuden vähenemistä ja puberteetin viivästyistä. Muutosten merkitystä riskinarvioinnin kannalta lisää se, että niitä todettiin erittäin pienillä annoksilla (15–50 µg/kg/vrk). Niihin perustuva ihmisen turvamarginaali olisi erittäin pieni ja ylitettäisiin jo tausta-altistumistasoilla.

Naarasrotilla ja hiirillä hopeananopartikkelien (30 mg/kg/vrk) on kuvattu aiheuttaneen munasarjoissa tulehdusta, follikkelien rappeutumista, solukuolemaa ja vähentäneen steroidogeneesiin osallistuvien geenien aktiivisuutta (14).

Nanopartikkelit kulkeutuvat istukan läpi sikiöön myös ihmisellä (30). Vaikka niitä ei vielä ole juuri tutkittu, ei ole syytä olettaa, etteikö ihmisiikiökin altistuisi äidin veressä oleville hopeananopartikkeleille. Tuoreen yleiskatsauksen (14) mukaan varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, koska tutkimukset eläimillä todetuista lisääntymiseen liittyvistä sikiöhaitoista ovat toistaiseksi riittämättömiä. Havaitut haitat ovat kuitenkin olleet vakavia: toksisuus sekä uros- että naarasjälkeläisten sukusoluille ja fyysisen kehityksen ja kognition häiriöt.

Toksisuus ihmisillä

Ihmisillä on kuvattu moninaisia terveysvaikutuksia (liite 2). Kuolemaan johtaneita akuutteja myrkytystapauksia on kuvattu viime vuosisadan alkupuolella hopeavalmisteen laskimonsisäisen lääkekäytön yhteydessä, kun annos oli 50 mg tai suurempi (6).

Hopeaveden toistuvaan käyttöön suun kautta itselääkinnällisissä uskomushoidoissa liittyy useita tapausselostuksia. Argyriatapauksissa liukoisen hopean kokonaisannokset ovat olleet 1–30 gramman suuruusluokkaa. Ihmisillä on kuvattu myös muita myrkytysoireita ja elinvaurioita (7,9,31). Hopeaveden toistuvaa käyttöä seuranneet myrkytystapaukset ovat johtaneet joissakin tapauksissa myös kuolemaan (liite 2).

Pharmaca Fennicassa on yksi hopeavalmiste: palovammojen infektiohyönteisiin tarkoitettu hopeasulfadiatsiinia sisältävä emulsiivoide. Tuoteselosteessa kerrotaan hopean tunnetuista haittavaikutuksista (mm. argyrian vaara), jos hoito on pitkäaikainen tai hoidetaan suuria määriä, jolloin systeeminen imeytyminen on todennäköistä.

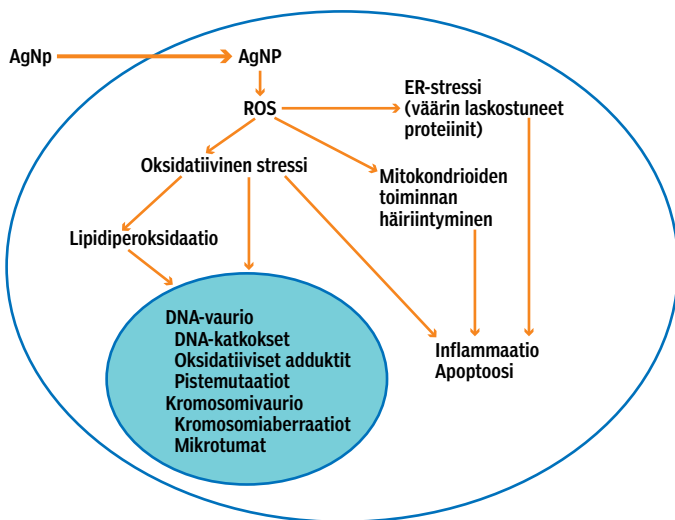
Terveysriskin arviointia

Normaaliväestön altistumisesta hopealle ei ole saatavissa tarkkoja tietoja, mutta altistumisen ravinnon kautta on arvioitu olevan suuruusluokkaa 0,4–44 µg/vrk (= 0,007–0,73 µg/painokilo/vrk 60 kg painavalle henkilölle) (5,6). Altistumista voi tapahtua jonkin verran myös ympäristöstä, kuten hiilivoimaloiden savukaasuista ja työperäisesti metalliteollisuudessa.

KUVIO 1.

Hopeananopartikkelien sytotoksisuuden mekanismit (17).

AgNP = hopeananopartikkelit; ROS = reaktiiviset happiradikaalit; ER = endoplasminen kalvoverkosto



Normaaliväestön keskimääräinen altistuminen ravinnosta ja muista lähteistä jää selvästi Maailman terveysjärjestön (WHO) ja Yhdysvaltain ympäristöviraston (EPA) ehdottamien argyriaan perustuvien raja-arvojen alle (5 µg/kg/vrk) (32). WHO:lla ei ole virallista ohjearvoa juomaveden hopealle, mutta v. 2011 myös se päättyi argyriaan aiheuttaneiden pitoisuuksien perusteella siihen, että 0,1 mg/l on todennäköisesti vaaraton (25). Jos ihminen kuluttaa tällaista juomavettä 3 litraa päivässä, se johtaa samaan määrään painokiloa kohti päivässä kuin EPA:n raja-arvo.

Argyria ei ole hopean herkin toksinen vaste. Uudempien tutkimusten perusteella on siksi ehdotettu tiukempia päivittäisen siedettävän saannin arvoja, kuten rottien sikiötoksisuuteen perustuva 2,6 µg/kg/vrk (vrt. 15) ja hopeananopartikkelien aiheuttamaan sytokiiniivasteeseen hiirillä perustuva 2,5 µg/kg/vrk (vrt. 5).

EU:n biosididirektiivin mukaiseen, vielä meilläkin olevaan arviointityöhön liittyen EU harmitsee turvallisen saannin raja-arvoksi 0,3 µg/aa/kg/vrk. Se perustuu 2 vuoden toksisuuskokeessa rotilla havaittuihin toksisiin vasteisiin (1).

Tällöin raja-arvo olisi nykyisellä tausta-altistumisalueella 0,4–44 µg/vrk. Koska näissä raja-arvoissa ei ole huomioitu äskettäin raportoituja rotan kivesvaikutuksia annoksilla 15–20 µg/kg/vrk (27–29), on todennäköistä, että mahdollisten haittavaikutusten riski voi kasvaa tausta-altistuksen jo vähänkin ylittävillä annoksilla. In vitro -tutkimuksissa jo 0,01 mg/l on aiheuttanut genotoksisuutta ihmisen bronkiaaliepiteelisoluisissa. Määrä on kymmenesosa WHO:n turvallisenä pitämästä pitoisuudesta juomavedessä.

Internetissä markkinoitavien hopeavesituotteiden hopeapitoisuudeksi ilmoitetaan 10–30 mg litrassa (= 10–30 µg/ml). EPA:n turvallisenä pitämä raja ylittyy, jos hopeavettä, jonka hopeapitoisuus on 30 µg/ml, juodaan 10 ml/vrk tai hopeavettä, jonka hopeapitoisuus on 10 µg/ml, juodaan 30 ml/vrk.

Siten jo muutaman ruokalusikallisen annos (n. 15 ml) hopeavettä vuorokaudessa ylittää selvästi vanhimman ja suurimman turvallisenä pidetyn saannin rajan 5 µg/kg/vrk (32). Jotkut hopeaveden käyttäjät kertovat käyttävänsä usein suurempiakin määriä, jopa satoja millilitroja vuorokaudessa. Olisi perusteltua selvittää tarkemmin tällaisten henkilöiden altistuminen analysoimalla seerumin hopeapitoisuus ja tutkia terveysvaikutukset.

Markkinointi

Hopeaa internetissä markkinoivat yritykset eivät saa mainostaa hopeavettä käytettäväksi suun kautta lääkinnällisiin tai preventiivisiin tarkoituksiin. Näin ne ovat kuitenkin tehneet mainoksissaan, joissa on myös luettu erilaisia tiloja ja sairauksia, joihin hopeavesi on oletettavasti vaikuttanut. Lääketieteellistä näyttöä tällaisista hoidoista ei ole. Oletukset perustuvat yksittäisten ihmisten kertomuksiin, kuten uskomushoidoissa muutenkin. Hopeavettä markkinoivat yritykset ovat sanoutuneet irti kaikesta vastuusta.

Eri maiden viranomaiset ovat puuttuneet hopeaveden luvattomaan lääkinnälliseen ravintolisäkäyttöön. Yhdysvaltain kansallinen terveysinstituutti NIH varoittaa kolloidisen hopean käytöstä (33). Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen EFSA:n mukaan hopean lisäainekäytön turvallisuutta ei pystytä arvioimaan, koska ei ole tietoa, kuinka paljon hopeaioneja irtoaa lisäaineena käytetystä hopeasta (E 174) (15). Hopeavettä (kolloidista hopeaa) ei saa myydä sisäiseen käyttöön, ja Ruotsissa Läke-medelsverket on puuttunut tällaiseen käyttöön (34). Suomessa Evira on puuttunut hopeaveden luvattomaan markkinointiin ravintolisänä ja Fimea sen markkinointiin lääkkeellisiin tarkoituksiin.

Lopuksi

Hopean lääkinnällisestä tai sairauksia ehkäisevästä vaikutuksesta ei ole tieteellistä näyttöä. Haitoista on sen sijaan runsaasti näyttöä koeläintutkimuksista ja ihmisillä. Argyria, ihon ja sisäelinten värjäytyminen sinisen harmaaksi hopeakertymien vuoksi, on hyvin tunnettu, ikävä ja pysyvä haitta.

Vaikutusmekanismien ja pitkän puoliintumisaajan perusteella näyttää siltä, että varsinkin hopeananopartikkeleilla on ominaisuuksia, jotka ovat tyypillisiä syöpää ja kehityshäiriöitä aiheuttavilla sekä syövän promootiota ja progressiota ylläpitävillä kemiallisilla aineilla. Asiaa olisi tärkeä selvittää epidemiologisilla tutkimuksilla.

Hopeavesi ei ole turvallista. Lapset ja varsinkin sikiöt ovat herkempiä kuin aikuiset. Siksi aiemmin asetettuja turvallisenä pidettyjä raja-arvoja pitää tarkastella uudestaan. Varsinkin lisääntymisjärjestelmä näyttää olevan erityisen herkkä. Raskaana olevien, lasten ja nuorten hopean saanti pitäisi sen tähden minimoida. ●

Kiitämme professoreita Olavi Pelkonen ja Markku Pasanen artikkelin kriittisestä lukemisesta ja rakentavista kommentteista.

English summary

www.laakarilehti.fi
in english
Misuse and adverse effects of silver water

KIRSI VÄHÄKANGAS
M.D., Ph.D., Professor of
Toxicology, University of Eastern
Finland, Faculty of Health
Sciences, School of Pharmacy /
Toxicology

MATTI VILUKSELA

Misuse and adverse effects of silver water

The human body does not need silver but can tolerate it in small amounts. Although there are no data about its effectiveness in oral use, companies producing and selling silver water keep promoting it as an effective and safe product in prevention and treatment of diseases.

LIITE 1.

Terveysten kannalta välttämättömiä ja toksisia metalleja (2,3).

Toksiset annokset ja pitoisuudet ihmistutkimuksista.

Metalli	Hivenaine	Lääkekäyttö, indikaatio	Toksinen annos	Toksiset vaikutukset
Rauta	On	Raudanpuuteanemia	Suun kautta: GI-ärsytys > 20 mg/kg Vakava myrkytys > 60 mg/kg Letaali > 100 mg/kg	Akuutti: GI-oireet, verioksenus, sokki, maksavaurio, GI-obstruktio Krooninen: Hemokromatoosi, johon liittyy lisääntynyt syöpäriski; hengitettynä keuhkofibroosi; kardiomyopatia; arterioskleroosi, neurodegeneratiiviset sairaudet
Magnesium	On	Antasidi; lihaskouristukset	Toksinen munuaisvauriopotilailla	Hengitettynä (magnesiumoksidi) metallikuume
Mangaani	On	MRI-kuvantamisessa	Akuutti myrkytys hyvin harvinainen Krooninen: Inhalaatio > 0,027 mg/m ³ ; suun kautta > 1,8 ppm	Neurotoksisuus (manganismi); hengitettynä keuhkoärsytys ja -inflammaatio; muutokset verenkiertoelimistössä; intrahepaattinen kolestaasi, hepaattinen enkefalopatia
Koboltti	On	Sirppisoluanemia	Inhalaatio > 0,02 mg/m ³ : 3 mg/kg lapsilla aiheuttanut struuman	Hengitystieärsytys; allerginen dermatiitti; struuma; hermovaurio; mahdollisesti karsinogeeninen
Kupari	On	Ei	Suun kautta > 10 mg/p	GI-oireet Kuparisulfaatti: suuri yliannos voi johtaa maksanekroosiin; hemolyyysi
Kulta	Ei	Reuma	> 50 mg/kg johtaa kertymiin silmissä ja ihossa	Orgaaniset suolat: välitön yliherkkyys (kontaktidermatiitti, stomatiitti), viivästynyt yliherkkyys (granuloomat mm. ihossa, ekseema, glomerulonefriitti) Kulta-nanopartikkelit: inflammaatio
Hopea	Ei	Bakteriosidinen paikalliskäyttö	AgNP > 20 mg/kg laskimoon.	Argyria (ihon pysyvä värjäytyminen harmaaksi), argyroosi (silmien värjäytyminen), keuhko-, maksa- ja munuaisvaurio, arterioskleroosi
Kadmium	Ei	Ei	Munuaispitoisuus > 50 µg voi johtaa munuaisvaurioon; työterveydessä raja-arvot 2-50 µg/m ³	Hengitettynä akuutti pneumoniitti ja keuhkoödeema; krooninen altistus: COPD, keuhkosityypä, munuaistoksisuus, osteoporoosi, sydän- ja verisuonitauti
Elohopea	Ei	Ei	EPA:n referenssi-annos (pitäisi olla turvallinen) 0,1µg/kg/p tai 5,8 µg/l napaveressä	Elohopeahöyry: keskushermosto-oireet (vapina, muistamattomuus, unettomuus, depression) Epäorgaaninen elohopea: munuaistoksisuus Metyylielohopea: neurotoksisuus, sikiötoksisuus
Lyijy	Ei	Ei	< 50 µg/l veressä aiheuttaa kognitiivisia häiriöitä lapsilla: ei turvallista annosta; aikuisilla > 300 µg/l neurotoksinen	Neurotoksisuus; nefropatia, hypertensio; GI-, immuuni-, luusto- ja lisääntymisjärjestelmien häiriöt, anemia (estää hemoglobiinin synteesiä) vain vaikeissa kroonisissa myrkytyksissä

NP = nanopartikkeli, EPA = Yhdysvaltain ympäristövirasto

LIITE 2.

Hopeamyrkytyksiin liittyviä tapausselostuksia.

Toksiset annokset ja pitoisuudet ihmistutkimuksista.

Pääoireet (viite)	Altistuminen ja mitatut pitoisuudet	Tarkempi kuvaus
Status epilepticus, myokloonista nykimistä, paralyysi, kooma, kuolema (7)	Päivittäin vähintään n. 30 ml itse valmistettua hopeavettä (hopeapitoisuus ehkä 10 mg/l) 4 kk ajan. Annos > 0,3 mg, kokonaisannos > 37 mg. Plasman hopeapitoisuus 41,4 nmol/l = 4,5 µg/l (normaalipitoisuus < 2,3 nmol/l), aivo-selkäydinnesteessä 2,1 nmol/l (norm. 0 nmol/l). Plasmafereesin (6 vrk) jälkeen plasmassa 1,9 nmol/l, aivo-selkäydinnesteessä 1,04 nmol/l. Aivoissa 0,068 µg/g tuorepainoa (kontrollilla 0,029 µg/g).	71-vuotias mies sai myokloonisen status epilepticuksen, joka ei asettunut antikonvulsiveilla. Pitkä kooma, vegetatiivinen tila, tehohoidossa 50 vrk, kuolema 5,5 kk:n kuluttua pneumoniaan. Aivojen histopatologiassa Alzheimer-tyyppi 2 astrosytoosi ja mikroglia-aktivaatio.
Myoklooniset kouristukset, kuume, alempien hengitysteiden infektio (9)	Epäsäännöllisesti max. 4 kertaa päivässä useita lusikallisia itse valmistettua kolloidista hopeaa (pitoisuus 477 µmol/l = 51,4 mg/l) 4:n viime vuoden ajan. Arvioitu päivittäinen annos ¹ 7 mg, kokonaisannos 10,2 g. Seerumin hopeapitoisuus viikko sairaalaan tulon jälkeen 628,3 nmol/l = 67,7 µg/l (normaalipitoisuus < 2,8 nmol/l). Seerumin hopeapitoisuus 10 kk kuluttua vielä 111,4 nmol/l = 12,01 µg/l.	75-vuotias mies, jolla oli kuumetta ja myokloonisia kouristuksia. Progressiivisia neurodegeneratiivisia oireita, epäsymmetristä parkinsonismia ja myokloonisia nykäyksiä 4 vuoden ajan. Kortikobasaalinen degeneraatio. Potilas 2 kk sairaalassa, sitten hoitokotiin.
Glomerulonefriitti, argyria (10)	Lääketieteellisen hoidon sijaan kolloidaalista hopeaa. Seerumin hopeapitoisuus 127,1 nmol/l (normaalipitoisuus < 2,8 nmol/l).	47-vuotias nainen, T-solulyymfooma, kieltäytynyt kemoterapiasta. Perifeerinen ödeema, kutiseva, pigmentoitunut ihottuma, argyria, proteinuria, hematuria, hengenahdistus, uneliaisuus. Munuaisbiopsia: glomerulonefriitti, glomerulokissa pieniä tummia granuloita, jotka EM/EDAX-analyysin mukaan sisälsivät hopeaa ja seleeniä.
Systeeminen argyria (11)	Tapaus 1: Päivittäin 1 000 ml kolloidaalista hopeaa (hopeapitoisuus 11,8 mg/l) 2 vuoden ajan. Veren hopeapitoisuus 71 µg/l. Arvioitu päivittäinen annos 11,8 mg, kokonaisannos 8,9 g. Tapaus 2: Päivittäin 800 ml kolloidaalista hopeaa (hopeapitoisuus 8 mg/l) 3 vuoden ajan. Veren hopeapitoisuus 368 µg/l. Arvioitu päivittäinen annos 6,4 mg, kokonaisannos 7 g. Tapaus 3: Päivittäin 1 000 ml kolloidaalista hopeaa (hopeapitoisuus 7,2 mg/l) suun kautta ja suihkuttamalla sitä kasvoihin ja silmiin 18 kk ajan. Veren hopeapitoisuus 313 µg/l. Arvioitu päivittäinen annos 7,2 mg, kokonaisannos 4,4 g.	Tapaus 1: 53-vuotias nainen; rintasyöpä ja maksametastaasit, joihin käyttänyt kolloidaalista hopeaa. Kasvojen, niskan ja käsien värjäytyminen harmaaksi. Paksusuolen biopsiassa ruskeita granuloita limakalvon tyvikalvolla. Tapaus 2: 68-vuotias nainen, vatsavaivoihin kolloidaalista hopeaa. Kasvojen ja sidekalvojen värjäytyminen siniharmaaksi. Kasvojen ihon biopsiassa mustia granuloita karvafollikkelien tyvikalvoilla. Tapaus 3: 55-vuotias mies, kolloidaalista hopeaa terveyden edistämiseksi. Silmien, kasvojen ja niskan värjäytyminen siniharmaaksi. Mustanruskeita granuloita mahalaukun limakalvon biopsiassa lamina propriaa ja kasvojen ihon biopsiassa verisuonten intiman alla.
Systeeminen argyria (12)	Itse tehtyä kolloidaalista hopeaa 240 ml 13 kertaa päivässä 4 vuorokauden ajan.	58-vuotias mies, kolloidaalista hopeaa homeopaattisena hoitona oletettuun munuaisinfektioon. Ihon silmiinpistävä, diffuusi ja laaja värjäytyminen siniharmaaksi erityisesti auringolle altistuneilla alueilla, myös silmissä ja suun limakalvoilla. Kyynärvarren ihon biopsiassa ruskeita-mustia pieniä granuloita.

¹ 51,4 mg/l x (3 x 3 x 0,015 l) = 7 mg/vrk

EM = elektronimikroskopia, EDAX = EDS-röntgenanalyysijärjestelmä