



EPISTEMUS 2024; Núm. 36, Vol. 18

DOI: https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339 www.epistemus.unison.mx

La huella del arsénico: usos antiguos y contemporáneos de un elemento peligroso

RENÉ LOREDO-PORTALES¹, RAFAEL EDUARDO DEL RIO SALAS², VERÓNICA MORENO-RODRÍGUEZ³, ANA MARTHA CRUZ AVALOS⁴, DANIEL RAMOS PÉREZ⁵

RESUMEN

Entre los elementos contenidos en la tabla periódica, el arsénico es uno de los más populares: su nombre y símbolo son ampliamente conocidos y, además, tiene una percepción negativa, ya que se asocia comúnmente con efectos negativos a la salud y el medio ambiente. Sin embargo, a través de la historia de la humanidad, el arsénico ha sido empleado con diversos y contrastantes propósitos, que incluyen la fabricación de medicamentos contra diversas enfermedades y padecimientos, y su uso como un agente químico bélico. Este escrito recuenta algunos de los usos más distintivos del arsénico a través de la historia, con el propósito de ofrecer un panorama del papel cambiante que ha jugado desde la antigüedad y hasta el tiempo actual.

Palabras clave: Arsénico, historia, aplicaciones, usos

- 1 Doctor en Química, Instituto de Geología, Estación Regional del Noroeste, Universidad Nacional Autónoma de México, Hermosillo, Sonora, México, <u>rloredop@geologia.unam.mx</u>, ORCID <u>https://orcid.org/0000-0003-0493-4532</u>
- 2 Doctor en Geociencias, Instituto de Geología, Estación Regional del Noroeste, Universidad Nacional Autónoma de México, Hermosillo, Sonora, México, rdelrio@geologia.unam.mx, ORCID https://orcid.org/0000-0002-4474-172X
- 3 Doctora en Ciencias de la Tierra, Ingeniería en Geociencias, Unidad Académica de Hermosillo, Universidad Estatal de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, veronica.moreno@ues.mx, ORCID https://orcid.org/0000-0001-9033-6824
- 4 Doctora en Biociencias, Departamento de Agronomía, División de Ciencias de la Vida, Universidad de Guanajuato, Irapuato, Guanajuato, México, am.cruz@ugto.mx, ORCID https://orcid.org/0000-0003-3950-4241
- 5 Doctor en Ciencias de la Tierra, Instituto de Geología, Estación Regional del Noroeste, Universidad Nacional Autónoma de México, Hermosillo, Sonora, México, <u>danielrampz@guimica.unam.mx</u>, ORCID https://orcid.org/0000-0002-6375-4673

Autor de Correspondencia: Rene Loredo Portales, rloredop@geologia.unam.mx

Recibido: 23 / 11 / 2023 Aceptado: 09 / 09 / 2024 Publicado: 02 / 10 / 2024

Cómo citar este artículo:

Loredo Portales, R., Del Rio Salas, R. E., Moreno Rodríguez, V., Cruz Ávalos, A. M., & Ramos Pérez, D. (2024). La huella del arsénico: usos antiguos y contemporáneos de un elemento peligroso. EPISTEMUS, 18(36). https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339



The arsenic fingerprint: ancient and contemporary uses of a dangerous element

ABSTRACT

Among all the elements contained in the periodic table, arsenic is one of the most popular elements, as its name and symbol are quite well-known. Additionally, it carries a negative perception since it is commonly associated with adverse effects on people's health and the environment. However, throughout human history, arsenic has been used for several and contrasting purposes, including the production of medicines to combat different diseases and ailments, as well as a chemical warfare agent. This article aims to highlight some of the most distinctive uses of arsenic throughout history, with the purpose of providing an overview of the changing role it has played from ancient times to the present.

Key words: Arsenic, history, applications, uses

https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339



EPISTEMUS, Ciencia, Tecnología y Salud. vol. 18, núm. 36, enero - junio de 2024, ISSN 2007-8196. DOI:

El arsénico, con símbolo As, es quizás uno de los elementos más populares de la tabla periódica, pues lo hemos escuchado de forma cotidiana. Su palabra y símbolo pueden generar una sensación de alerta o peligro, ya que se conoce que es un elemento tóxico, y que puede estar presente en casi todo aquello que nos rodea: agua, suelo, aire, polvo e, incluso, en comida. La popularidad del arsénico tiene que ver con su imponente presencia en la historia de la humanidad, desde su descubrimiento hasta el presente, en donde ha jugado diversos papeles.

De acuerdo con los documentos históricos, el As, fue descubierto o, más bien, aislado por Alberto Magno, un alquimista, alrededor del año 1250, aunque en algunos documentos se registra su uso terapéutico desde hace casi 2,400 años [1]. El As ha recibido muchos nombres, como oropimente, que ahora se utiliza para llamar a un mineral de sulfuro de arsénico (As₂S₃) y que proviene del latín *auripigmentum*, en alusión al color dorado vivo de este compuesto. El nombre actual *arsénico* tiene origen en la palabra persa *zarnikh* que significa oropimente amarillo o color dorado, y que fue posteriormente adaptada al griego como *arsenikon*, del *arsen* que significa varón o masculino, que hace referencia a algo que supera al varón o que es potente, en alusión a sus propiedades tóxicas [1], [2].

La principal fuente del As en la naturaleza son los minerales primarios como arsenopirita (FeAsS), rejalgar (As₄S₄), oropimente (As₂S₃), duranusita (As₄S), dimorfita (As₄S₃), uzonita (As₄S₅), alacranita (As₈S₉) y wakabayashilita ((As, Sb)₆As₄S₁₄). De manera rudimentaria, para extraer As, se calentaban rocas en recipientes; el arsénico pasaba de estado sólido al gaseoso (proceso que se conoce como sublimación), de tal forma que el gas generado se quedaba adherido a las paredes del recipiente, lo que facilitaba su obtención. Otra técnica para obtener As consistía en raspar o fraccionar rocas, con lo que se liberaban sus minerales. Los minerales secundarios (que





se han formado a partir de la descomposición natural de minerales primarios) más empleados en la antigüedad incluyen la arsenolita (As₂O₃) y el pararealgar (AsS); de estos últimos se sintetizaron muchos más compuestos orgánicos y organometálicos, que posteriormente se emplearon para diversos fines [3].

El As ha tenido diferentes funciones a través del tiempo. Por ejemplo, se ha usado como (1) agente terapéutico, ya que se le atribuyeron efectos benéficos para enfermedades como la malaria o la sífilis; (2) agente mortífero, ya que se utilizó popularmente como un veneno "silencioso" en la Edad Media; (3) elemento artístico, ya que se empleó desde la antigüedad en pinturas rupestres y papiros egipcios, así como en obras artísticas de pinturas en el renacimiento (Figura 1), entre otros usos.



Figura 1. Pintura de Ramsés II en la tumba del sacerdote Nakhtamon en Tebas (Egipto), en donde se han detectado restos de As en los pigmentos dorados y cafés. Tomada de Martínez et al., 2023 [4].

El arsénico terapéutico

https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339

El As se empleó en la preparación de productos terapéuticos por personajes históricos famosos como Hipócrates y Dioscórides alrededor de 2,400 años atrás. Estos productos, que contenían ingredientes como rejalgar y oropimente, se recetaban para el tratamiento de algunas enfermedades. También se han encontrado registros antiguos del uso del arsénico en la cultura

EPISTEMUS, Ciencia, Tecnología y Salud. vol. 18, núm. 36, enero - junio de 2024, ISSN 2007-8196. DOI:

egipcia como medicamento o pigmento. La popularidad del As como agente terapéutico llegó a su cúspide a principios y mediados de los años 1900, y en general, se utilizaba para tratar padecimientos diversos que iban desde las enfermedades venéreas, como la sífilis, pasando por la diabetes, hasta ser recetados como tónicos (vigorizantes), fortificantes y elíxires (remedios mágicos) [1].

Es importante aclarar que en la antigüedad las propiedades terapéuticas que se atribuían a los compuestos de As (así como a otras sustancias en los medicamentos), se asignaban de manera empírica o con poca rigurosidad científica (eso sí, con buena fe) y las dosis estaban sujetas a la tolerancia de los pacientes o la manifestación de signos o síntomas indeseables. Además, las formas de administración eran diversas y dependían del padecimiento y de la localización de las lesiones. Incluían, por ejemplo, el uso de ungüentos vía tópica a través de fricciones; ovocones o supositorios de la sustancia disuelta en aceites, administrados por vía rectal; algunos tónicos; y hasta pastillas medidas y fabricadas en partes en peso.

Quizá uno de los usos médicos más trascendentales fue en el tratamiento de la sífilis, que se conoció como la solución de Fowler, que introdujo en 1786 el físico Thomas Fowler. Esta fórmula estaba indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia y tuvo popularidad para tratar la sífilis hasta más o menos 1909. Esta solución, también llamada *liquor mineralis*, se componía de arsenito de potasio (KAsO₂) al 1%. Más tarde se utilizó el medicamento *magic bullet*, también llamado *Salvarsán* o *compuesto 606* (Figura 2); este consistía en un compuesto orgánico del As denominado arsfenamina (C₁₂H₁₃N₂ClO₂As₂), introducido por el físico Paul Ehrlich en 1910 como medicamento para la sífilis y la tripanosomiasis. Se empleó hasta más o menos 1940, cuando se reemplazó por la penicilina.





Figura 2. Botella de Salvarsán inyectable manufacturada en Londres, Inglaterra, en el periodo del 1909 al 1914.

El uso del As como agente terapéutico se redujo con la evidencia cada vez más contundente sobre sus efectos carcinogénicos, es decir, que tiene la capacidad de causar cáncer. Por ejemplo, se observó el desarrollo de neoplasmas cutáneos (lesiones cancerosas) en ganado expuesto accidentalmente a gases de As en 1822 [1], ya que el As induce alteraciones a nivel del ADN. Otros estudios más serios de la época reportaban casos de cáncer de piel por exposición a medicación cutánea con preparados de As en 1888. En estos reportes se presentaban lesiones en la piel, que son características de la exposición aguda o crónica (por cortos o largos periodos) a los compuestos de As; esta condición fue conocida posteriormente como "arsenicismo" [1]. Lo irónico, quizá, es que en algún momento una preparación de As como pasta fue publicitada como un remedio definitivo para todos los cánceres" en 1774 por Monsieur Lefébure [5].

El arsénico artístico

https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339

El As también tomó un papel importante en las artes, ya que su combinación con otros elementos muestra todos los colores básicos, con elementos como el hierro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni),



EPISTEMUS, Ciencia, Tecnología y Salud. vol. 18, núm. 36, enero - junio de 2024, ISSN 2007-8196. DOI:

cadmio (Cd), cobre (Cu), plata (Ag), oro (Au) y plomo (Pb) [2]. No es de sorprender que el pigmento más popular en la antigüedad era obtenido con compuestos sulfurados de arsénico, como el oropimente, si recordamos que su nombre mismo hace alusión a su parecido con el oro.

Así, por ejemplo, los tonos amarillos o dorados se obtenían con preparados de oropimente, mientras que los tonos amarillos o naranjas se obtenían con el rejalgar. Los preparados consistían en una mezcla de polvos de estos minerales con agua, aceites animales o vegetales, y otras sustancias aglutinantes (sustancias adhesivas) [3]. Las pinturas más antiguas con estos pigmentos datan del año 1275 en Noruega, en donde se aprovechaba su parecido con el color del oro; también se combinaba con índigo (un colorante vegetal que se obtenía de plantas principalmente de la India) para producir un verde oscuro. El oropimente fue utilizado de manera generalizada entre los años de 1500 a 1800 en Europa para resaltar los detalles en oro de joyas y vestimenta, y también del brillo de las estrellas, como se usa en la pintura "El origen de la vía láctea" de Jacopo Tintoretto (Figura 3). En esta forma, el As también está presente en obras de Katsushika Hokusai en impresos que datan entre 1833 y 1834. Los pigmentos amarillos-naranjas derivados del As fueron eventualmente reemplazados por compuestos cromados sintéticos en los años 1900.



Figura 3. Pintura al óleo de Jacopo Tintoretto "Origine della Via Lattea".

El arsénico también se empleaba para producir otros pigmentos cuando se encontraba en combinación con otros elementos; por ejemplo, para producir tonos azules se utilizaban minerales como la cobaltita (CoAsS), y para crear tonos verdes se utilizaban preparados con conicalcita (CaCu(AsO₄)(OH). Un tono especial de verde tuvo gran popularidad alrededor de los 1800, al que se le llamó por muchos nombres: verde de París, verde de Schweinfurt's, verde de Scheele, verde esmeralda, loro verde, verde imperial, verde vienna o verde suave. Este pigmento, descubierto por el químico sueco Karl Scheele en 1778, se refería a un compuesto de As conocido como acetoarsenito de cobre (Cu₃As₂O₃Cu(C₂H₃O₂)₂, CuCl). Su popularidad fue tanta que se empleó de manera común en juguetes, telas, velas y pintura para el papel tapiz de viviendas [3]; también fue utilizado por pintores como Claude Monet en su obra "Bathers at La Grenouillère" (Bañistas en Grenouillere) o Vincent van Gogh en su obra "La Berceuse" (retrato de Madame Augustine Roulin) en 1889 (Figura 4). Este color se popularizó principalmente en Inglaterra en los años de 1900, y era común escuchar la expresión "Inglaterra se bañó en verde de Scheele". Sin embargo, las sospechas de su relación con la enfermedad y la muerte ya habían comenzado desde 1839, cuando se detectaban olores extraños a ajo en las habitaciones con color verde de Scheele, y los niños enfermaban sin explicación aparente.



Figura 4. Pintura al óleo de Vincent van Gogh "La Berceuse", en donde se emplearon pigmentos de "Verde esmeralda".

Este pigmento también tenía propiedades insecticidas conocidas (por lo que es seguro que el deterioro de las famosas pinturas no tuvo que ver con los insectos), e incluso se utilizó como agente contra la malaria. Hoy se sabe que los pigmentos derivados del As (incluido el verde esmeralda) no son estables con el tiempo y suelen producir cambios de coloración o perder el color completamente por exposición a la luz, por lo que muchas de las pinturas con estos pigmentos han palidecido con el tiempo [6].

A finales de los 1800, cuando se acumularon muchos casos de muerte y enfermedad (que incluían a algunos pintores) relacionados a los productos de uso cotidiano que contenían pigmentos de As, poco a poco se limitó su uso [6].

El arsénico venenoso

Como se comentó antes, eran comunes las muertes accidentales por el uso de compuestos de As como los agentes terapéuticos o por el uso de artículos domésticos con sus pigmentos. Sin embargo, el conocimiento de la relación del arsénico con la muerte también generó, por otro lado, un uso más oscuro [7].

Para inicios y mediados de 1800, los reportes de envenenamiento intencional con compuestos de As comenzaron a acumularse. La vía principal para cometer el crimen era la ingesta, a través de la comida y la bebida, ya que el arsénico inorgánico (compuestos de arsénico que no contienen carbono) generalmente carece de olor y sabor [4], [6]. Como se mencionó antes, el As podía obtenerse fácilmente calentando minerales que los contenían y que producían compuestos cristalinos de As traslúcidos (como el trióxido de arsénico; As₂O₃), por lo que podían confundirse sin problema con algún condimento en la comida o solubilizarse en el agua [6].

Bajísimas concentraciones de As eran suficientes para causar el golpe fatal (del orden de miligramos), lo que lo hacía prácticamente indetectable, incluso en las autopsias. Además, los síntomas iniciales se asemejan a una intoxicación por alimentos cualquiera; por lo que se utilizó como un arma mortal en las grandes esferas de la monarquía, para deshacerse de los enemigos. Por ello, fue llamado *el veneno de los reyes* o *el rey de los venenos* [7]. Entre la sociedad general, estos crímenes también eran populares: incluso había envenenadores profesionales durante la época del Renacimiento, y hacían de esto su trabajo diario. Por mencionar algunos profesionales de este maligno oficio, se encuentran la familia Borgia, una familia de nobles que resolvía sus conflictos con el uso de *Acquetta di Perugia* (agua de Perugia), una mezcla de arsénico con vísceras de cerdo secas, que asemejaba al azúcar; también Giulia Toffana, una mujer italiana, quien mezclaba compuestos de As para fabricar *acqua Tofana* (Agua tofana), la cual vertía en agua o vino [8].



EPISTEMUS, Ciencia, Tecnología y Salud. vol. 18, núm. 36, enero - junio de 2024, ISSN 2007-8196. DOI:

https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339

El uso del As como veneno perduró durante años: incluso se utilizó como arma química. Durante el auge de la Primera Guerra Mundial, se sintetizaron compuestos más sofisticados de As, que se emplearían durante la Segunda Guerra Mundial. Por ejemplo, se usó clorovinilo de dicloroarsina (CICH:CHAsCl₂), llamado *Lewisita*, *agente L* o *agente M-1*, cuyos efectos eran irritantes para los ojos e inducían el vómito [8].

Para los años 1900, el uso de arsénico con fines bélicos disminuyó notablemente. James Marsh y Jöns Jacob Berzelius desarrollaron en 1836 métodos efectivos para la detección *postmortem* de As, por lo que perdió su ventaja de ser indetectable. Además, las armas químicas con As demostraron ser menos efectivas que otros agentes [8].

Perspectiva actual y regulaciones

Actualmente, el As se utiliza ampliamente en la industria, por ejemplo, para la fabricación de semiconductores, pesticidas, aleaciones, adhesivos, vidrios, entre otros. Por ello, el As se ha hecho presente en el medio ambiente en concentraciones por encima de las que se consideran naturales: tanto, que la exposición de la población al As es un problema actual de salud mundial. A diferencia del pasado, en el que la exposición al As ocurría por consumo accidental o intencional en grandes cantidades, en la actualidad la exposición al As es crónica. Es decir, ocurre durante un largo tiempo y en cantidades pequeñas (del orden de algunos microgramos por litro o kilogramo), contenidas en el agua y en los alimentos contaminados. Con el paso de los años, esto ocasiona signos y síntomas característicos, como la hiperqueratosis arsenical (lesiones oscuras en la piel) (Figura 5) [8], [9].







Figura 5. Fotografía de una mujer que presenta lesiones en las manos derivadas del envenenamiento por arsénico.

La contaminación del agua y los alimentos con As no ocurre solamente por causa de procesos antropogénicos (aquellos derivados de las actividades humanas), sino también por causas naturales, como cuando el As pasa de los minerales del subsuelo a las aguas subterráneas. Esto tiene relevancia, ya que las aguas subterráneas son la principal fuente para el consumo de la población y, en un mundo en donde la industria y la población crecen, la exposición al As por al agua de consumo crece también [10].

De manera global se han tomado acciones para disminuir la exposición de la población al As y para removerlo del medio ambiente. Algunos ejemplos de límites para As que se han establecido son los siguientes: en agua para consumo humano de 10 microgramos por litro, en carnes y huevos de 0.5 a 2 miligramos por kilogramo y en el aire de lugares de trabajo de 10 microgramos por metro cúbico [11]. Sin embargo, existe evidencia de que el As puede ser un micronutriente necesario para que los organismos tanto vegetales como animales completen su ciclo vital. Es decir, forma parte de las reacciones bioquímicas que el cuerpo realiza de manera cotidiana, específicamente en el metabolismo de aminoácidos [12].

EPISTEMUS, Ciencia, Tecnología y Salud. vol. 18, núm. 36, enero - junio de 2024, ISSN 2007-8196. DOI:

https://doi.org/10.36790/epistemus.v18i36.339

En la actualidad, el uso del As ha disminuido considerablemente debido a sus propiedades tóxicas, y su uso se limita a la industria para la fabricación de vidrios y componentes electrónicos. Sin embargo, se vislumbra su aplicación en el área de la tecnología y nanotecnología para la fabricación de semiconductores. Además, desde el punto de vista médico, ha demostrado ser una opción en el tratamiento del cáncer y contra patógenos emergentes y resistentes (esta vez bajo ensayos clínicos rigurosos), lo que le devuelve un futuro prometedor en el campo de la medicina [13], [14].

Referencias

- [1] B. Gontijo and F. Bittencourt, "Arsenic A historical review," Brazilian Dermatology Annals, vol. 80 (1), pp. 91-95, February 2005. DOI: https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100001
- [2] K. Moffitt, "Orpiment in Colonial Williamsburg: Challenges with the Identification of Yellow Arsenic Sulphides in Historic Housepaints", Microscopy and Microanalysis, vol 27(S1), pp. 3012-3013, July 2021. DOI: https://doi:10.1017/S1431927621010461
- [3] E. Gliozzo and L. Burgio, "Pigments Arsenic-based yellows and reds," Archaelogical and Antropological Sciences, vol. 14(4), pp. 1-37, December 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s12520-021-01431-z
- [4] P. Martinez, M. Alfeld, C. Defeyt, H. Elleithy, H. Glanville, M. Hartwig, F.P. Hocquet, M. Jaber, P. Martinetto, D. Strivay, P. Walter: Hidden mysteries in ancient Egyptian paintings from the Theban Necropolis observed by in-situ XRF mapping. Plos one, vol. 18 (7), pp. 1-12, June 2023. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287647
- [5] R.H. Kretsinger, V.N. Uversky, E.A. Permyakov: Arsenic in Therapy en Encyclopedia of metalloproteins, Springer, vol. 1, pp. 131-135, 2013. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_492





- [6] M.F. Hughes, B.D. Beck, Y. Chen, A.S. Lewis and D.J. Thomas, "Arsenic exposure and toxicology. A historical perspective," Toxicological Sciences, vol. 123(2), pp. 305-332, July 2011. DOI: http://doi:10.1093/toxsci/kfr184
- [7] R. Afshari, "The Chronicle of Arsenic Poisoning in the 19th Century," Asia Pacific Journal of Medical Toxicology, vol. 5, pp. 36-41, June 2016. DOI: https://doi.org/10.22038/apjmt.2016.7405
- [8] P. Ghandi and R.K. Ingole, "Arsenicals review: Posion Vis-a-vis Medicine," International Journal of Ayurveda and Pharma Research, vol. 11(1), pp. 73-81, January 2023. DOI: https://doi.org/10.47070/ijapr.v11i1.2625
- [9] S. Prakash and A.K. Verma, "Arsenic: it's toxicity and impact on human health", International Journal of Biological Innovations, vol. 3(1), pp. 38-47, March 2021. DOI: https://doi.org/10.46505/IJBI.2021.3102
- [10] E. Shaji, M. Santosh, K.V. Sarath, P. Prakash, V. Deepchand and B.V. Divya. "Arsenic contamination of groundwater: A global synopsis with focus on the Indian Peninsula", Geoscience frontiers, vol. 12(3), pp. 1-18, May 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gsf.2020.08.015
- [11] ATSDR, "Arsenic Toxicity Cover": Agency for Toxic Substances and Disease Registry, vol. 1. pp 1-109. May 2023. Webpage: https://www.atsdr.cdc.gov/csem/arsenic/standards.html.
- [12] P. Hunter, "A toxic brew we cannot live without: micronutrients give insights into the interplay between geochemistry and evolutionary biology": EMBO reports, vol. 9(1), pp. 15-18, January 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401148
- [13] C.Gurnari, E. De Bellis, M. Divona, T. Ottone, S. Lavorgna, S., and M.T. Voso," When poisons cure: the case of arsenic in acute promyelocytic leukemia", Chemotherapy, vol. 64(5-6), pp. 238-247, July 2020. DOI: https://doi.org/10.1159/000507805
- [14] X. Wang, L. Cao, J. Wu, G. Zhu, X. Zhu, X. Zhang, D. Han, N. Shui, B. Ni and J. Li, "Exploring the mechanisms of arsenic trioxide (pishuang) in hepatocellular carcinoma based on network pharmacology". Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2021, pp. 1-9, November 2021. DOI: https://doi.org/10.1155/2021/5773802

Cómo citar este artículo:

Loredo Portales, R., Del Rio Salas, R. E., Moreno Rodríguez, V., Cruz Ávalos, A. M., & Ramos Pérez, D. (2024). La huella del arsénico: usos antiguos y contemporáneos de un elemento peligroso. EPISTEMUS, 18(36). https://doi.org/10.36790/epistemus.v189i36.339