

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Institut Ruđer Bošković, Zagreb**

**Poslijediplomski sveučilišni interdisciplinarni specijalistički studij Zaštita
prirode i okoliša**

Sandra Bašić

**PROCJENA RIZIKA ŠTETNOSTI ARSENA PRISUTNOG U VODI ZA PIĆE NA
ZDRAVLJE LJUDI NA PODRUČJU ISTOČNE SLAVONIJE**

Specijalistički rad

Osijek, 2012.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Specijalistički rad

Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Poslijediplomski interdisciplinarni specijalistički studij Zaštita prirode i okoliša

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

PROCJENA RIZIKA ŠTETNOSTI ARSENA PRISUTNOG U VODI ZA PIĆE NA ZDRAVLJE LJUDI NA PODRUČJU ISTOČNE SLAVONIJE

Sandra Bašić, dipl. ing. kemije

Rad je izrađen na Institutu Ruđer Bošković

Mentor: dr. sc. Božena Čosović, znanstvena savjetnica Instituta Ruđer Bošković

Kratki sadržaj specijalističkog rada:

Jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu predstavlja arsen prisutan u vodi za piće.

U Republici Hrvatskoj područje Istočne Hrvatske sadrži povišene koncentracije anorganskog arsena u podzemnim vodama koje koristi za opskrbu stanovništva vodom za piće.

Anorganski arsen je jedan od rijetkih tvari koji dokazano uzrokuju pojavu karcinoma kod ljudi dugotrajnom konzumacijom vode za piće, a istraživanja upućuju da je prosječno potrebno 10 godina da se karcinom razvije. Arsen može uzrokovati karcinom kože, mokraćnog mjehura, pluća, bubrega, jetre i prostate. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) klasificirala je arsen i spojeve arsena kao kancerogene za ljude (grupa 1), što znači da postoji dovoljno dokaza za njihovu kancerogenost za ljude.

Očekivani rezultati procjene rizika za nastajanje štetnih posljedica za zdravlje ljudi koji su na području Istočne Slavonije izloženi povećanoj količini arsena konzumacijom

vode za piće, pokazat će da arsen vjerojatno ne predstavlja značajan rizik ali i da su potrebna detaljnija epidemiološka ispitivanja kojim bi se potvrdila navedena tvrdnja.

Broj stranica: 79

Broj slika: 1

Broj tablica: 6

Broj literaturnih navoda: 165

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: anorganski arsen, kancerogenost, procjena rizika

Datum obrane: 13. srpnja 2012. godine

Stručno povjerenstvo za obranu:

1. doc. dr. sc. Mirna Habuda - Stanić, predsjednica
2. doc. dr. sc. Lidija Jakobek
3. dr. sc. Božena Čosović

Rad je pohranjen u:

u Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu (Hrvatske bratske zajednice bb),
Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici u Osijeku (Europske avenije 24) i Sveučilištu Josipa
Jurja Strossmayera u Osijeku (Trg Sv. Trojstva 3).

University Josip Juraj Strossmayer Osijek
Institute Ruđer Bošković, Zagreb
Environmental Protection and Nature Conservation

Spec. thesis

Scientific Area: Natural Science
Scientific Field: Chemistry

THE RISK ASSESSMENT OF DANGER OF ARSENIC IN DRINKING WATER ON PEOPLE'S HEALTH IN EASTERN SLAVONIA

Sandra Bašić, BSc of chemistry

Thesis performed at Institute Ruđer Bošković, Zagreb

Supervisor: Božena Ćosović Ph.D.

Abstract:

One of the biggest public health problems in the world is arsenic present in drinking water.

In the Republic of Croatia, the region of Eastern Slavonia contains elevated concentrations of inorganic arsenic in its groundwater which is used to supply the population with drinking water.

Inorganic arsenic is one of the rare substances which are proved to cause cancer by lasting consumption of drinking water, and the researches indicate that it takes 10 years on the average for cancer to develop. Arsenic can cause skin, bladder, lung cancer, kidney, liver and prostate cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified arsenic and arsenic compounds as carcinogenic to humans (Group 1), which means that there is sufficient evidence for their carcinogenicity to humans. Expected results of risk assessment for the occurrence of adverse effects on health of people in Eastern Slavonia who are exposed to increased amounts of arsenic ingestion of drinking water, will show that arsenic is probably not a significant risk and that it requires more detailed epidemiological studies to confirm the above assertion.

Number of pages: 79

Number of figures: 1

Number of tables: 6

Number of references: 165

Original in: Croatian

Key words: inorganic arsenic, carcinogenicity, risk assessment

Date of the thesis defence: 13 July 2012

Reviewers:

1. Associate professor Mirna Habuda-Stanić, predsjednica
2. Associate professor Lidija Jakobek
3. Božena Čosović Ph.D.

Thesis deposited in:

National and University Library in Zagreb (Hrvatske bratske zajednice 4); City and University Library in Osijek (Europske avenije 24); Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, (Trg Sv. Trojstva 3).

Sveučilišno vijeće za sveučilišne interdisciplinarne poslijediplomske (specijalističke) studije na 3. sjednici u akademskoj 2011./2012. godini održanoj, 5. ožujka 2012. godine prihvatilo je ocjenu teme specijalističkog rada.

Zahvaljujem Hrvatskoj agenciji za hranu koja je financirala ovaj specijalistički studij.

Cijenjenoj mentorici, dr. sc. Boženi Čosović iskreno zahvaljujem na potpori i razumijevanju, te na nenametljivom načinu usmjeravanja i poticanja prilikom izrade ovog specijalističkog rada.

Predsjednici povjerenstva doc. dr. sc. Mirni Habudi-Stanić zahvaljujem na velikoj podršci i angažmanu prilikom izrade ovog rada, a naročita zahvala jer mi je ona dala potrebne informacije za upisivanje ovog studija.

Zahvala doc. dr. sc. Lidiji Jakobek što je sudjelovala u izradi ovog rada.

Gđi Veri Santo zahvaljujem na podacima monitoringa kao i na svesrdnoj pomoći za razumijevanje svega vezanog uz vodu za piće jer bez tog znanja ovaj rad ne bi bilo moguće izraditi.

Hvala svima koji su na bilo koji način pomogli da ovaj rad bude napisan.

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su me naučili pravim vrijednostima u životu, a naročito mojoj mami koja me drži kao kap vode na dlanu.

Posebna zahvala jednoj za mene posebnoj osobi koja me je naučila što je bitno da bi čovjek bio sretan.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. Procjena rizika.....	2
2.2. Općenito o arsenu.....	9
2.2.1. Prisutnost arsena u okolišu.....	10
2.2.2. Adsorpcija/desorpcija arsena.....	11
2.2.3. Utjecaj željeza na pokretljivost arsena.....	11
2.2.4. Utjecaj mikroorganizama i organske tvari na pokretljivost arsena.....	12
2.2.5. Specijacija i zastupljenost arsena u raznim dijelovima okoliša.....	13
2.2.6. Izloženost ljudi.....	16
3. MATERIJALI I METODE.....	18
3.1. Monitoring vode za piće (2009. i 2010. godina) na području Osječko - baranjske županije.....	19
4. REZULTATI.....	24
4.1. Arsen u istočnoj Hrvatskoj.....	24
4.2. Procjena rizika o štetnosti arsena.....	29
4.2.1. Identifikacija opasnosti.....	29
4.2.2. Procjena utjecaja arsena na zdravlje populacije na osnovu dostupnih podataka istraživanja.....	30
4.2.3. Procjena izloženosti.....	47
4.2.4. Karakterizacija rizika.....	51
5. RASPRAVA.....	52
6. ZAKLJUČAK.....	57
7. LITERATURA:.....	58
8. ŽIVOTOPIS.....	77

Popis oznaka, kratica i simbola:

WHO	World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija
FAO	Food and Agriculture Organization, Organizacija za hranu i poljoprivredu
EFSA	European Food Safety Authority, Europska agencija za sigurnost hrane
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Zajednički FAO/WHO Stručni odbor za prehrambene aditive
U.S. EPA	Environmental Protection Agency, Agencija za zaštitu okoliša
IARC	International Agency for Research on Cancer, Međunarodna agencija za istraživanje raka
IPCS	International Programme on Chemical Safety, Međunarodni program za sigurne kemijske tvari
NRC	National Research Council, Nacionalno istraživačko vijeće
ADI	Acceptable Daily Intake, Prihvatljiv dnevni unos
TI	Tolerable Intake, Tolerantan unos
NOAEL	No observed adverse effect level (Najviša doza bez uočenog štetnog učinka)
LOAEL	Lowest observed adverse effect level, Najniža doza kod koje je uočen štetan učinak
TDI	Tolerable Daily Intake, Tolerantni dnevni unos
RfD	Reference Dose, Referentna doza
UF	Uncertainty factor, Faktor sigurnosti
PTWI	Provisional tolerable weekly intake, Privremeni tolerantni tjedni unos
RSC	Relative Source Contribution, relativni izvor doprinosa
SAF	Source allocation factor, Izvor faktora raspodjele
MMA ^V	Monometilarsenatna kiselina
DMA ^V	Dimetilarsenatna kiselina
SCE	Sister Chromatid Exchanges, Izmjene sestrinskih kromatida
LED	Lowest Effective Dose, Najniža efektivna doza
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene, 7,12-dimetilbenzantracen
STS	Skin tumor susceptible, podložnost tumoru kože
ATP	adenozintrifosfat
SMR	Standardna stopa mortaliteta
PVD	Periferne vaskularne bolesti

DAAC	Bolesti arterija, arteriola i kapilara
CNS	Central nervous system, centralni nervni sustav
OEHHA	California Office of Environmental Health Hazard Assessment, Kalifornijski ured za procjenu opasnosti za zdravlje okoliša

1. UVOD

Pojava povišenih koncentracija arsena u vodi za piće predstavlja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Područja povišenih koncentracija prirodno prisutnog anorganskog arsena u vodonosnicima registrirani su diljem svijeta.

Zdravstveni problemi koje arsen uzrokuje kod ljudi poznati su još od kraja 19. stoljeća, masovni toksični učinak zbog visoke koncentracije arsena u podzemnim vodama dogodio se krajem 20. stoljeća u Zapadnom Bengal i Bangladešu. Detaljnija istraživanja uzroka toga trovanja uslijedila su u periodu između 1995. do 1998. godine. Veliku ulogu u tome imao je i razvoj analitičkih metoda za određivanje arsena (WHO, 2003.).

Na području Istočne Hrvatske, vodonosnici iz kojih se crpi voda koja se koristi za opskrbu stanovništva vodom za piće često sadrži povišene koncentracije anorganskog arsena. Prvi rad koji je ukazao na to objavljen je prije deset godina (Santo, 2002.).

Zbog dokazano štetnih učinaka koje arsen uzrokuje unošenjem u ljudski organizam, Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation) (WHO, 2003.) preporučila je maksimalno dopuštenu koncentraciju za unos arsena putem vode za piće od 0,01 mg/l. U Republici Hrvatskoj to je propisano i zakonskim propisima, Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (MZSS, 2008.) s periodom prilagodbe do 2015. godine. U Istočnoj Slavoniji koncentracije arsena u vodi za piće kreću se u granicama od 0,01 – 0,05 mg/l. Na osnovu pregleda literature i korištenjem podataka iz provedenog monitoringa kakvoće vode za piće na području Osječko-baranjske županije tijekom 2009. i 2010. (Osječko-baranjska županija, 2010., 2011.) godine razmotrit će se rizik za zdravlje ljudi koji konzumiraju vodu za piće u kojoj arsen prekoračuje vrijednosti od 0,01 mg/l arsena u vodi za piće koju je predložila (WHO, 2003.).

2. OPĆI DIO

2.1. Procjena rizika

Ljudi ovise o hrani i vodi. Međutim hrana i voda mogu sadržavati štetne tvari koje mogu biti uzrok bolesti pa čak i smrti. Ove činjenice bile su poznate od davnina jer su i faraoni u drevnom Egiptu imali „procjenitelje rizika“ u obliku kušača hrane. Hebreji su u svoje prvotne zakone uveli kontrolu hrane, kao što su i prvi Europski zakoni o hrani napravljeni da zaštite potrošače od zloporaba. Današnja legislativa temelji se na kontroli hrane na taj način da se zaštite potrošači dok se istovremeno podupire najbolja proizvođačka praksa u prehrambenoj industriji. Prema Zakonu o hrani (Hrv. sabor, 2007.) voda se definira kao hrana.

Legislativa koja se danas primjenjuje u kontroli hrane uvelike se razlikuje od tradicionalnog pristupa. U tradicionalnom pristupu kontroli hrane zahtjevalo se da se prisutnost kemijskih tvari u proizvedenoj hrani svede na nulu. Nove znanstvene spoznaje kao i napredne tehnike ispitivanja dovele su do novog pristupa kontroli hrane koja se bazira na analizi rizika. Te nove spoznaje su 2000. godine ugrađene u Bijelu knjigu o sigurnosti hrane (EC, 2000.), koja je temelj sve današnje legislative u području sigurnosti hrane u Europskoj uniji (EU). Hrvatska kao zemlja kandidat za ulazak u EU imala je obavezu usklađivanja svoje legislative u području sigurnosti hrane s legislativom Europske unije.

Iako analiza rizika, na kojoj se bazira novi pristup kontroli hrane izgleda vrlo jednostavno to nije tako, jer ona podrazumjeva (Tennant, 1997.) ispitivanje mogućeg uzroka štetnog učinka (opasnosti) i procjenu vjerojatnosti štetnosti za ljudsku populaciju i posljedice koje iz toga proizlaze (rizik). Pri tome se u razmatranje uzimaju svi socio – ekonomski faktori te se identificira najprikladniji smjer djelovanja (upravljanje rizikom). U praksi analiza rizika je vrlo kompleksan proces jer je ključne čimbenike teško definirati i često nemoguće izmjeriti, a izlazni rezultati su nesigurni, ponekad kontradiktorni.

Analiza rizika je definirana od strane FAO/WHO Codex Alimentarius Commission kao proces koji se sastoji od tri komponente: upravljanje rizikom, procjena rizika i komunikacije rizikom.

- **Procjena rizika:** znanstveno utemeljeni postupak koji se sastoji od četiri koraka: 1. identifikacije opasnosti, 2. karakterizacije opasnosti, 3. procjena izloženosti, 4. karakterizacija rizika.
- **Upravljanje rizikom:** proces koji se razlikuje od procjene rizika jer u sebi sadrži i uključivanje političkog pristupa, konzultacije sa svim zainteresiranim stranama, razmatranje procjene rizika i drugih relevantnih čimbenika za zaštitu zdravlja potrošača kao i poticanje „fer“ trgovine u praksi, te ukoliko je potrebno odabir, prikladnih preventivnih i kontrolnih mjera.
- **Komunikacija rizikom:** interaktivna razmjena informacija i mišljenja kroz proces analize rizika, faktora vezanih uz rizik i percepciju rizika između procjenitelja rizika, upravljača rizikom, potrošača, industrije, akademske zajednice i drugih zainteresiranih strana, također uključujući objašnjenje procjene rizika i na osnovu svega navedenog, odluke upravljača rizikom.

U procesu analize rizika ključni su pojmovi *opasnost* i *rizik*. U mnogim zemljama razlika između tih dviju riječi nije jasno naglašena. Iz tih razloga definirali su se pojmovi opasnost i rizik kako slijedi:

- *Opasnost* : biološki, kemijski ili fizikalni čimbenici u hrani i hrani za životinje ili stanje hrane i hrane za životinje, s mogućnošću uzrokovanja štetnog učinka na zdravlje.
- *Rizik*: jest funkcija vjerojatnosti štetnog učinka na zdravlje i težine tog učinka koji proizlazi iz opasnosti.

Procjena rizika od kemijskih tvari koje se nalaze u hrani može se opisati kao karakteriziranje potencijalnih opasnosti koje se mogu povezati s rizicima za zdravlje ljudi a rezultat su izloženost ljudi kemijskim tvarima prisutnim u hrani tijekom određenog perioda.

Upravljači rizikom određuju da li je procjena rizika moguća i potrebna. Oni opisuju ciljeve za procjenu rizika i traže odgovore na postavljena pitanja vezana uz sigurnost hrane, usmjeravaju procjenu rizika, postavljaju vrijeme izvršenja, imajući u vidu izvore potrebne za obavljanje procjene rizika.

Procjena rizika sastoji se od četiri koraka: identifikacije opasnosti, karakterizacije opasnosti, procjene izloženosti i karakterizacije rizika.

Identifikacija opasnosti podrazumijeva utvrđivanje vrste i prirode štetnog učinka koje prisutna tvar može uzrokovati u organizmu. Cilj identifikacije opasnosti od kemijske

tvari u hrani je evaluirati težinu dokaza o zdravstvenom učinku, a bazira se na procjeni svih raspoloživih podataka o toksičnosti i načinu djelovanja određene kemijske tvari. Identifikacija opasnosti se bazira na analizi mnoštva podataka, u rasponu od opažanja na ljudima ili životinjama, studijama na laboratorijskim životinjama, *in vitro* laboratorijskim studijama kroz analize odnosa struktura - aktivnost. Od studija, koje su dostupne, do zapažanja, priroda bilo koje toksičnosti ili pojave štetnog zdravstvenog učinka obuhvaća identifikaciju pogođenih organa i tkiva.

Karakterizacija opasnosti podrazumijeva kvalitativni i ako je moguće kvantitativni opis svojstava kemijske tvari ili situacije koje mogu uzrokovati štetan učinak. Ovo bi trebalo, gdje je to moguće, uključiti procjenu odnosa „doza – učinak“ uz prisutnu nesigurnost. Karakterizacija opasnosti opisuje odnos između administrativne doze ili izloženosti kemijskoj tvari i učestalosti pojave štetnog zdravstvenog učinka. Kritični efekt je prvi zapaženi štetan učinak koji se pojavi kod povećane doze ili izloženosti. U slučaju kada je za toksični efekt uspostavljena granica, izrađuju se zdravstveno bazirani vodiči sa vrijednostima prihvatljivog dnevnog unosa (ADI, Acceptable Daily Intake) i tolerantnog unosa (TI, Tolerable Intake).

Procjena izloženosti podrazumijeva kvalitativnu ili kvantitativnu evaluaciju vjerojatnosti unosa kemijske tvari putem hrane kao i iz drugih izvora. U slučaju kemijske tvari, procjena izloženosti putem hrane uzima u obzir pojavnost i koncentraciju kemijske tvari u hrani, potrošnju hrane s određenom kemijskom tvari i vjerojatnost da će potrošači konzumirati veliku količinu navedene hrane.

Karakterizacija rizika podrazumijeva kvalitativno, gdje je moguće, i kvantitativno određivanje, uključujući nesigurnost, vjerojatnost pojave poznatog i potencijalnog štetnog učinka na organizam u određenim uvjetima izloženosti. U karakterizaciji rizika podaci o unosu hrane ili procjeni izloženosti i karakterizacija opasnosti su sastavni dio procjene na osnovu koje upravljači rizikom donose odluke. Karakterizacija rizika daje procjenu potencijalnog rizika na zdravlje ljudi pri različitim scenarijima izloženosti. To uključuje sve ključne pretpostavke i opis prirode, važnost i veličinu bilo kojeg rizika na zdravlje ljudi.

Informacije i davanje savjeta upravljačima rizikom mogu biti kvalitativni ili kvantitativni. Kvalitativne informacije mogu uključivati:

- Izjavu ili dokaz da kemijska tvar nije predmet toksikološke zabrinutosti jer nije toksična čak ni kod velike izloženosti
- Izjava ili dokaz da je kemijska tvar sigurna u kontekstu specifične uporabe

- Preporuke za izbjegavanje, minimiziranje ili smanjenje izloženosti

Kvantitativne informacije mogu uključivati:

- Usporedbu izloženosti putem hrane i zdravstveno baziranih vodiča s navedenim vrijednostima
- Procjena rizika kod različitih razina izloženosti putem hrane
- Rizici kod unosa hrane u minimalnim i maksimalnim količinama
- Margine izloženosti

Izjava za karakterizaciju rizika trebala bi uključivati jasno objašnjenje svih nesigurnosti u procjeni rizika proizašlih iz nedostatka znanstvenih podataka. Također bi trebala uključiti, gdje je relevantno, informacije o osjetljivoj podskupini, uključujući veliku mogućnost izloženosti ili specifične fiziološke predispozicije ili genetičke faktore. Savjet upravljačima rizika može biti u obliku usporedbe relativnosti rizika s opcijama upravljača rizikom.

Izvori nesigurnosti u karakterizaciji opasnosti

Postoje dva izvora nesigurnosti u procjeni rizika. Prva nesigurnost proizlazi iz prirodne varijabilnosti svih sustava. Dobar primjer toga je varijabilnost u tjelesnoj masi i mogućnosti detoksifikacije kemijskih tvari iz organizma. Ova vrsta nesigurnosti je važna za mjerenje stupnja varijabilnosti, kao i to da li su u izračunu upotrijebljene reprezentativne vrijednosti. Potrebno je imati metode koje pri izračunu uključuju višestruke izvore varijabilnosti i pri tome daju realističnu procjenu veće razine rizika.

Drugi izvor nesigurnosti potječe od manjka razumijevanja sustava koji je bio predmet proučavanja i odgovora na pitanja kao što su: Jesu li istraživanja na životinjama odgovarajuća? Jesu li proučene sve relevantne toksikološke točke? Ovu vrstu nesigurnosti je mnogo teže mjeriti i kontrolirati i u nedostatku novih znanja upotrebljavaju se uobičajeni faktori sigurnosti.

Analiza nesigurnosti

Postoji mnogo različitih grupa kemijskih tvari u hrani koje se mogu razmotriti s toksikološke točke gledišta uključujući aditive, prirodne tvari, mikotoksine i endotoksine, procesne kontaminante (kuhanje ili pakiranje), rezidue veterinarskih lijekova i pesticida. U novije vrijeme veliki izazov je i procjena rizika za aditive i namirnice dobivene genetičkim inženjeringom. Proces apsorpcije toksične tvari,

distribucije u tijelu, metabolizam (biotransformacije) i eliminacija se nazivaju toksokinetika, dok je toksodinamika svojstvo kemijske tvari definirane njezinom potencijalnom interakcijom sa stanicom. Većina kemijskih tvari će na tom putu potencijalno stvarati mnoge različite metabolite i s različitim tkivima biti u interakciji. Kod povećane izloženosti određenoj kemijskoj tvari, povećana je i vjerojatnost da će mehanizmi popravka i detoksikacija biti smanjeni i da će prevladati toksično djelovanje. Unutar definicije toksičnosti postoje mnogi mogući efekti uključujući akutne i kronične. Pogođeni organ ili sustav određen je toksokinetičkim svojstvima, npr. tkivo izloženo povećanoj koncentraciji kemijske tvari ili njezinom aktivnom metabolitu, ili toksodinamičnim svojstvima npr. interakcija sa stanicom.

Unutar ove sheme mnogi su subjektivni faktori genetičke kontrole i potencijalni uzrok razlike među vrstama i individuama. Kapacitet metabolizma i mogućnost popravka mogu biti modificirani mnogim drugim faktorima kao što je dob, hormonalni status, bolesti i izloženost drugim kemijskim tvarima putem hrane ili iz okoline. Procjena opasnosti za kemijske tvari u hrani trebala bi biti bazirana na razumljivim i znanstveno relevantnim toksokinetičkim i toksodinamičkim studijama na eksperimentalnim životinjama i *in vitro* sustavima, dopunjenim kontroliranim studijama na volonterima i epidemiološkim istraživanjima. U praksi takva kompletna baza podataka vrlo je rijetko na raspolaganju.

Svaki korak u procjeni rizika uključuje pretpostavke koje su povezane s nesigurnošću. To može biti povezano s mnogim čimbenicima, od tehničkih aspekata eksperimenata na životinjama upotrijebljenih kao osnovna baza pri odlučivanju, genetske varijabilnosti i vanjskih modificirajućih faktora npr. stil života ljudske populacije, nesigurnost putem unosa i biodostupnost (WHO, 1987a.).

Studije na životinjama

Studije na životinjama provode se s ciljem identifikacije prirode toksičnog učinka određene kemijske tvari i karakterizacije najkritičnijeg efekta kod određene vrijednosti „doza – učinak“. Idealne specije za toksikološka istraživanja su one čija je toksokinetika najsličnija ljudskoj. U stvarnosti to je teško izvedivo i zbog toga se provode istraživanja na glodavcima. Postoji problem kada se rezultati istraživanja na životinjama ekstrapoliraju na ljude jer u nekim područjima kao što je hepatotoksičnost, poznato je da postoji razlika između ljudi i eksperimentalnih životinja. No ipak podaci dobiveni na eksperimentalnim životinjama, razvojem raznih kompjuterski simuliranih modela koji

uzimaju u obzir sve nesigurnosti kao i razlike između vrsta, ekstrapoliraju se kako bi se mogle koristiti i za ljude. Naročito korisno pri određivanju toksičnog učinka na eksperimentalnim životinjama i relevantnosti istog kod ljudske populacije je istraživanje mehanizama toksičnih učinaka, odnosno određivanje da li je toksična kemijska tvar ili njezin metabolit. U praksi su takve detaljne informacije rijetko dostupne (Conning, 1990.).

Vrijednosti najviše doze bez uočenog štetnog učinka (NOAEL, No observed adverse effect level) određuju se na osnovu studija na životinjama, a ako nije moguće odrediti NOAEL primjenjuje se najniža doza kod koje je uočen štetan učinak (LOAEL, Lowest observed adverse effect level). U tu svrhu se određuju doze koje će se koristiti u eksperimentalnim istraživanjima na životinjama, te se iz velikog raspona doza odabere ona doza kod koje je primjećen određen toksičan učinak na životinjama, a potom na osnovi te doze se odredi najniža doza kemijske tvari kojoj ljudi mogu biti izloženi. Vrijednost te doze definira se kao NOAEL. Podaci o tome koliko su vrijednosti za NOAEL blizu vrijednosti razine stvarnog učinka nema, a otuda ni razine granice sigurnosti kod određivanja NOAEL-a.

Crump (1984.) je predložio upotrebu metode koju je nazvao „benchmark doza“, koja predstavlja matematički izračun koji predviđa pojavu određenog učinka pri određenoj dozi.

„Benchmark dozom“ se pokušava razviti zajednički usklađeni način za procjenu podnošljive razine izloženosti i na osnovu toga, da se minimalizira rizik izloženosti opasnim kemijskim tvarima.

Precizno definiranje „benchmark doze“ još nije u potpunosti razrađeno, iako ono uključuje utvrđivanje najniže statističke granice pouzdanosti za dozu koja je odgovorna za specifično povećanje učinka iznad biološke razine, a blizu najniže granice eksperimentalnog nalaza (npr. 1 ili 10 % povećanje učinka). Interval pouzdanosti se računa upotrebom matematičkog modela koji koristi podatke odnosa „doza – učinak“. Faktor sigurnosti ili granica sigurnosti tada se mogu primijeniti kako bi se utvrdila odgovarajuća vrijednost za ADI ili TDI. Ovaj pristup smanjuje nesigurnost u odnosu na NOAEL, ali nije u širokoj upotrebi jer zahtjeva određene validacije i prihvaćanje od nadležnih tijela.

Studije na ljudima

Studije na ljudima mogu biti u obliku volonterskih studija ili epidemioloških istraživanja. Korištenje volonterskih studija u karakterizaciji opasnosti je iznimno ograničeno jer se postavlja pitanje etičnosti.

Epidemiološke studije su korisne jedino kada je štetnoj kemijskoj tvari izložena velika populacija i kada se mogu identificirati pojedinci koji nisu izloženi. Čak i u ovakvim okolnostima malo je vjerojatno da se mogu dobiti dostatne informacija o razinama unosa.

Toksične granice

Općenito je utvrđeno da se toksični učinci pojavljuju samo kada granice izloženosti prelaze granične vrijednosti. Kod niske razine izloženosti procesi metaboličke detoksifikacije i obnavljanje stanica će biti učinkoviti, sve dok se ne dosegne takva razina izloženosti da se obrambeni mehanizmi nadvladaju i tada dolazi do pojave toksičnih učinaka.

Toksične granice za kemijske tvari izražavaju se preko referentne doze (RfD, Reference Dose), prihvatljivog dnevnog unosa (ADI, Acceptable Daily Intake) ili tolerantnog dnevnog unosa (TDI, Tolerable Daily Intake). Referentna doza se izračunava tako da se NOAEL, LOAEL ili „benchmark doza“ podijeli s faktorom sigurnosti (UF, Uncertainty factor).

Faktor sigurnosti (UF) se primjenjuje u procjeni rizika zbog toga što postoje dva osnovna tipa nesigurnosti, koja proizlaze iz manjka znanja što se događa kada se rezultati istraživanja na životinjama ekstrapoliraju na ljude jer postoji varijabilnost između vrsta. Drugi izvor nesigurnosti je zbog varijabilnosti unutar iste vrste koje nastaje uslijed različitosti u metabolizaciji kao i u detoksifikaciji i obnavljanju stanica prilikom izloženosti određenim kemijskim tvarima. Iz tih razloga se primjenjuju faktori sigurnosti za dobivanje RfD, ADI ili TDI. Faktor sigurnosti 10 se uzima za razlike unutar iste vrste (ako postoje istraživanja na ljudima). Dodatni faktor 10 koji se množi s faktorom deset za razliku između iste vrste, se uzima kada su dostupna samo istraživanja na životinjama, što je u većini slučajeva procjene rizika (Barnes and Dourson, 1988.).

Vrijednosti RfD se koriste za kemijske tvari koje ne uzrokuju pojavu karcinoma, dok se ADI ili TDI koriste za kemijske tvari koje uzrokuju kancerogene učinke. Za procjenu rizika za kemijske tvari koje uzrokuju pojavu karcinoma primjenjuju se matematički modeli za ekstrapolaciju mjerljive vrijednosti rizika za pojavu karcinoma kod velikih

doza prema dozama kod kojih je rizik zanemariv. Zanemariva razina rizika smatra se kada imamo pojavnost jednog slučaja karcinoma na 10,000 ispitanika do jednog slučaja karcinoma na 1000,000 slučajeva (obično se izražava 10^{-4} do 10^{-6}). Vrijednosti RfD, ADI-a ili TDI-a postavljaju relevantne svjetske institucije, Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA, European Food Safety Authority) ili Zajednički FAO/WHO stručni odbor za prehrambene aditive (JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Vrijednosti ADI-a ili TDI-a se upotrebljavaju pri izračunavanju izloženosti ljudi i životinja pojedinim toksičnim kemijskim tvarima tijekom života. Njihove vrijednosti su postavljene tako da ako se određena toksična kemijska tvar konzumira tijekom života ispod vrijednosti postavljenih za ADI ili TDI ona neće uzrokovati zdravstvene probleme. Osim ADI-a i TDI-a upotrebljavaju se i privremeni tolerantni tjedni unos (PTWI, Provisional tolerable weekly intake) za kemijske tvari kao što su teški metali, koji se akumuliraju u organizmu tijekom života ili za one kemijske tvari koje će konzumacijom određene hrane u kojoj su te kemijske tvari prisutne sigurno doći do povećane dnevne izloženosti toj kemijskoj tvari tijekom života (WHO, 1972). Iz dobivenih vrijednosti za toksične granice konačno se izračunavaju maksimalno dozvoljene količine (MDK) koje postaju sastavni dijelovi legislative svake zemlje.

2.2. Općenito o arsenu

Toksičnost arsena poznata je još iz antičkog doba. Riječ arsen potječe od grčke riječi arsenikon, što znači zlatni arsenov blistavac ili auripigment (As_2S_3).

U prošlosti se arsen često koristio za ubojstva sve do otkrića Marsh testa. Zbog njegove uporabe prilikom ubojstava od strane vladajuće klase i zbog svoje moći i diskretnosti, arsen je prozvan Otrov kraljeva i Kralj među otrovima.

Vjeruje se da ga je prvi izolirao Albert Magnus 1250. godine, a Johann Schroeder je 1649. godine objavio dva načina dobivanja arsena (Eisler, 1988.).

Arsen je dvadeseti najrasprostranjeniji element u zemljinoj kori. U prirodi se javlja uglavnom u obliku sulfida koji su najčešći pratioci bakrenih ruda. Najvažniji su arsenopirit ($FeAsS$), realgar (As_4S_4) i auripigment (As_2S_3). Najvažnija oksidna ruda je arsenolit (As_4O_6) (WHO, 2001.). Arsen, lat. *arsenium* je metaloid koji pripada V B skupini elemenata periodnog sustava. U prirodi se javlja u četiri oksidacijska stanja kao arsin (-3), arsen (0), arsenit (+3) i arsenat (+5). Rasprostranjen je u atmosferi, tlu, stijinama, vodama i organizmima, a njegov najveći rezervoar je litosfera. (Matschullat,

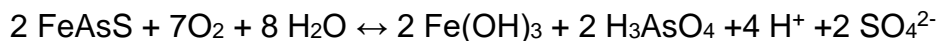
2000.). Arsen i njegovi spojevi su mobilni u okolini. Trošenjem stijena arsenov sulfid prelazi u arsenov trioksid koji ulazi u ciklus arsena u obliku prašine ili otopine s kišom, rijekama i podzemnim vodama. Arsen može ući u prehrambeni lanac uzrokujući široku rasprostranjenost u biljnim i životinjskim vrstama. Ovisno o geološkom, klimatskom i hidrološkom stanju, tlo i sedimenti, površinske vode, podzemne vode i zrak mogu biti obogaćeni arsenom (WHO, 2001.).

2.2.1. Prisutnost arsena u okolišu

U odnosu na druge toksične elemente u prirodi, arsen je vjerojatno najproblematičniji zbog svoje pokretljivosti u širokom području redoks uvjeta.

Danas se smatra da su glavni izvori otpuštanja arsena u okoliš oksidacija arsenopirita (FeAsS) ili pirita (FeS₂) obogaćenih arsenom. Njihova oksidacija nastaje reakcijama s kisikom, trovalentnim željezovim(+3) ionom ili nitratima. Brzina oksidacije arsenopirita sa Fe³⁺ oko deset puta je veća od oksidacije pirita obogaćenog arsenom (Rimstid et al., 1994.).

Oksidacija arsenopirita sa kisikom odvija se prema jednadžbi:



Nakon oksidacije arsenopirita i otpuštanja arsena, najvažniju ulogu u njegovoj pokretljivosti preuzima željezov hidroksid.

U vodonosnicima su od svih metalnih hidroksida najzastupljeniji minerali željeza, najviše željezovi(+3) oksidi (Zachara et al., 2001.). Zbog arsenovog velikog afiniteta prema željezovu hidroksidu, dolazi do adsorpcije arsena na njegovu površinu. Osim vezanja na hidratizirane okside željeza, otopljeni arsen veže se i na ostale minerale s velikom specifičnom površinom, kao što su oksidi mangana i aluminija, minerali glina i organske tvari koji su ujedno i najvažniji u kontroliranju pokretljivost arsena u podzemnim vodama.

Desorpcija arsena s minerala u podzemne vode ovisit će o pH, redoks potencijalu, temperaturi, bakteriskoj aktivnosti, hidrogeološkim i kemijskim uvjetima u vodonosnicima.

Redoks uvjeti koji vladaju u vodonosniku mogu utjecati npr. da pirit otpusti arsen u vodenu fazu ili ga zadrži. Mobilizaciju i imobilizaciju arsena u vodonosnicima gdje

prevladavaju redukcijski uvjeti određuje ravnoteža između količina željeza, sumpora, mangana, aluminija i organskih tvari. Suvišak organske tvari reducira željezove(+3) okside i oslobađa sorbirani arsen u otopinu, nakon toga sumpor kontrolira imobilizaciju arsena mineralima sulfida.

2.2.2. Adsorpcija/desorpcija arsena

Arsenat i arsenit adsorbiraju se na površine različitih aluvijalnih materijala kao što su željezni oksid, aluminij oksid i minerali glina. Reakcije adsorpcije i desorpcije između površine arsenata i željezo oksida naročito su važni za kontroliranje reakcija jer su željezni oksidi široko rasprostranjeni u vodonosnicima kao prevlake na krutim tvarima i zbog jake adsorpcije arsenata na površinu željeznog oksida u kiselom pH području i vrlo blizu neutralnom pH vode. Desorpcija arsenata s površine željezovog oksida dešava se kada pH vrijednost prijeđe u alkalno područje (Dzombak and Morel, 1990; Fuller and Davis, 1989.).

Reakcije adsorpcije arsenata i arsenita ovise o pH. Adsorpcije arsenita slabije su od adsorpcije arsenata na željezne okside. Velika specifična površina željeznog oksida može sadržavati veliku količinu arsenata koji se pri alkalnim vrijednostima podzemnih voda desorbiraju s željeznog oksida i na taj način dolaze u podzemne vode.

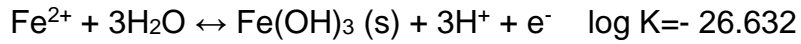
Redoks reakcije mogu kontrolirati koncentraciju arsena u vodi na taj način da utječu na spojeve arsena, npr. redukcija arsenata u arsenit može potaknuti mobilnost arsena jer je adsorpcija arsenita slabija od arsenata. Adsorpcija arsena može biti potaknuta i kompeticijskim ionima. Fosfati i arsenati imaju slično geokemijsko ponašanje i kao takvi natječu se za ista sorpcijska mjesta. Osim fosfata i oksoanioni se mogu natjecati za ista sorpcijska mjesta. Strukturne promjene čvrstih faza na atomskoj razini također utječu na adsorpciju i desorpciju arsena (Hinkle and Polette, 1999.).

2.2.3. Utjecaj željeza na pokretljivost arsena

U podzemnim vodama željezo može postojati u dva oksidacijska stanja divalentno (+2) i trovalentno(+3) (Wilkie and Hering, 1996.). Specije željezovih(2+) iona prisutne u podzemnim vodama su slijedeće: Fe^{2+} ; $\text{Fe}(\text{OH})^{+}$; $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{aq})$ i $\text{Fe}(\text{OH})_3^{-}$. Specije željezova(3+) iona su slijedeće: Fe^{3+} ; $\text{Fe}(\text{OH})^{2+}$; $\text{Fe}(\text{OH})_2^{+}$; $\text{Fe}(\text{OH})_3(\text{aq})$ i $\text{Fe}(\text{OH})_4^{-}$.

Vežanje arsena na površinu željeznih oksida odvija se na više načina: površinskim kompleksiranjem s hidroksilnim grupama, koprecipitacijom s mineralom željeznog oksida i kompleksiranjem s huminskim supstancijama.

Prijelaz željeza između oksidacijskih stanja (+2) i (+3) prikazuje slijedeća jednačba:



Kod podzemne vode koja sadrži visoku koncentraciju željezo(2+) iona i arsen(5+), npr. kod niskog pH i pE očekuju se visoke koncentracije arsen(3+) iona jer se arsen (5+) reducira do arsen(3+) iona. U prisutnosti arsen(5+) i željezo(2+) iona u podzemnim vodama dominantan oblik reakcija su redoks reakcije.

U podzemnim vodama mobilnost arsen(3+) iona veća je od arsen(5+) iona jer je adsorpcija arsen(3+) iona slabija od arsen(5+). Također je uočeno da se redukcija As(+5) u As(+3) u prisutnosti željeza odvija relativno brzo u usporedbi s adsorpcijskim procesom As(+5). Kod vrijednosti pH=7 adsorpcijski optimum je za As(+3), dok je taj optimum za As(+5) kod pH=4,45.

2.2.4. Utjecaj mikroorganizama i organske tvari na pokretljivost arsena

Povezanost između pojedinih mikroorganizama i ciklusa arsena u prirodi uočeno je proučavanjem geokemijskog ponašanja arsena (Fuller et al., 1993.). Bakterije mogu uzrokovati mobilizaciju arsena da reduciraju As(+5) u As(+3) i obrnuto. Uzrok mikrobiološke redukcije As(+5) u As(+3) može biti smanjenje toksičnosti arsena u stanicama, jer je As(+3) pokretljiviji i lakše se izlučuje iz stanica. Navedena mikrobiološka redukcija može se odvijati i u aerobnim i anaerobnim uvjetima. Neki anaerobni organizmi mogu navedenu redukciju arsena koristiti za opskrbu potrebnom energijom za rast i funkcioniranje stanica (Fuller et al., 1993.; Rosen et al., 1994.).

Bakterije mogu mobilizirati arsen u prirodi, osim redukcijom arsena(+5) i otapanjem Fe(+3) oksida (Lovley, 1993.). Pri tome u anaerobnim uvjetima, Fe(+3)-oksid se reducira u Fe(2+) i prelazi u vodonosnik zajedno s arsenom vezanim na željezov mineral.

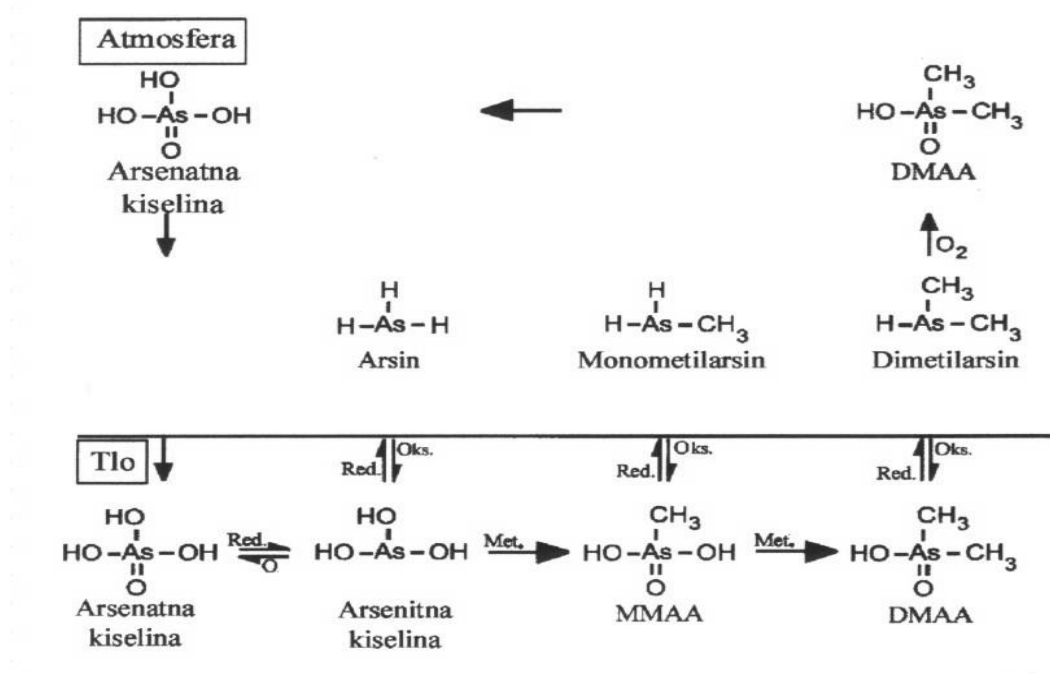
Procesi otpuštanja arsena, redukcija As(+5) u As(+3) i obrnuto i otapanje amorfnih željezovih oksida međusobno su povezani. No ove reakcije mogu se odvijati i

samostalno bez međusobne ovisnosti. Redukcijski uvjeti u vodonosnicima mogu nastati razgradnjom organske tvari određenim biogeokemijskim procesima. U redukcijskim uvjetima može doći do otapanja hidratiziranih željezovih oksida i na taj način otpuštanje arsena sa oksida i organske tvari u vodu. Desorpcija arsena u prisutnosti organske tvari u vodi može se dogoditi uslijed kompeticije za adsorpcijska mjesta na površini adsorbenta (Saada et al., 2003.; Redman et al. 2002.).

2.2.5. Specijacija i zastupljenost arsena u raznim dijelovima okoliša

Mineralni oblici u kojima je arsen prisutan u tlu su 60% arsenata i 20% sulfida i sulfatnih soli, ostatak uključuje 20% arsenida, arsenita, oksida, silikata i elementarnog arsena. Ovi mineralni oblici vremenskim trošenjem prelaze u anorganske vrste arsena topive u vodi. Dva oksidacijska stanja arsena su najzastupljenija u vodenim otopinama, a to su arsen(+3) i arsen(+5). Oni su u vodenim otopinama prisutni kao oksoanioni arsenitne i arsenatne kiseline. U anaerobnim uvjetima mogu biti metilirani bakterijama, kvascima ili gljivicama, u organske komponente: monometilarsenatnu kiselinu (MMAA), dimetilarsenatnu kiselinu (DMAA) i plinovite derivate arsina kao što su monometilarsin (MMA), dimetilarsin (DMA) i trimetilarsin (TMA). U aerobnim uvjetima dolazi do oksidacije metiliranih komponenata u anorganske specije.

Na slici 1. prikazane su biološke transformacije arsena (Pongratz, 1998.)



Slika 1. Biološke transformacije arsena u prirodi.

Tlo i sedimenti

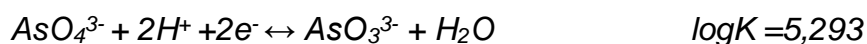
Razine arsena u tlu ovise o ljudskoj aktivnosti. Ljudske aktivnosti uključuju upotrebu pesticida na bazi arsena, rudarenje, taljenje rude, proizvodnju otpada i njegovo odlaganje. Stoljeća rudarske aktivnosti mogu dovesti do iznimno visoke koncentracije arsena u tlima. Koljonen (1992.) je odredio prosječnu globalnu razinu arsena u tlima od 5 mg/kg, ali koncentracije variraju između geografskih regija. Koncentracija arsena u sedimentima rijeka, jezera i potoka u SAD je u rasponu 0,1 do 4000 mg/kg. U velikom broju ušća u jugoistočnoj Aziji, duboke rijeke i ušća sedimentata pleistocena - holocena su akumulirali arsen (do 10 km debljine u Bangladešu) (Nickson et al., 2000.). Regiju Antofagasta na sjeveru Čilea, karakteriziraju vulkani (Queirolo et al., 2000a.). Visoka razina arsena pronađena je u tlu i riječnim sedimentima u toj regiji (Caceres et al., 1992.), zabilježeno je da usjevi (kukuruz i krumpir) koji rastu na tom tlu, imaju visoku razinu arsena koja doseže čak 2 mg/kg u kukuruzu (Queirolo et al., 2000b.).

Podzemne vode

U prirodnim uvjetima, najveći raspon i najviše koncentracije arsena pronađene u podzemnim vodama uslijed jakog utjecaja interakcije stijene - voda i povoljnih fizikalnih i geokemijskih uvjeta vodonosnika za mobilizaciju i akumulaciju arsena. Koncentracije arsena u podzemnim vodama većine zemalja su manje od 0,01 mg/l. Dok vrijednosti citirane u literaturi pokazuju vrlo širok raspon od 0,0005 - 5 mg/l. Visoke razine arsena u podzemnim vodama često su rezultat geološkog sastava tla. U podzemnim vodama arsen egzistira u dva oksidacijska stanja kao trovalentni arsen(+3) i petovalentni arsen(+5).

Pokretljivost arsena, kao i ostalih elemenata u prirodi, određuje pH - vrijednost i redoks - potencijal (Eh ili pE). Oksidacijsko stanje arsena određuje vrijednost pE, a pH određuje raspodjelu arsenovih vrsta.

Oblik ili vrsta oksidacijskih stanja (+3) i (+5) u vodenim sustavima su veoma značajni, a prikazane su redoks jednačbom: (Stumm and Morgan, 1996.):

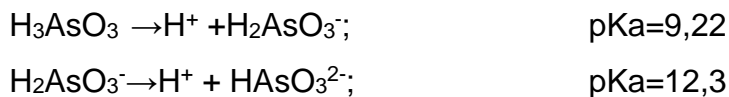


iz koje proizlazi:

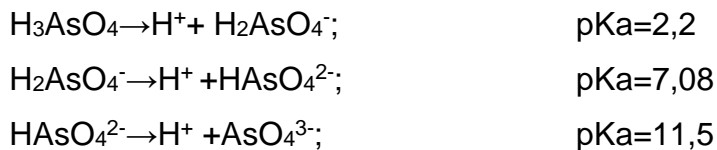
$$\log K = \log \frac{[\text{AsO}_3^{3-}]}{[\text{AsO}_4^{3-}]} + 2pH + 2pE$$

gdje je K konstanta redoks ravnoteže.

U reducirajućim uvjetima (negativni redoks-potencijal) kao što su podzemne vode, zbog anoksičnih uvjeta, arsen (+3) se nalazi u obliku arsenitne kiseline:



Arsen(+5) u vodi je u obliku arsenatne kiseline koja disocira na slijedeći način:



Površinske vode

Matschullat (2000.) je napravio usporedna mjerenja arsena u površinskim vodama. Razine arsena u nekontaminiranim tokovima rijeka su u rasponu od 0,0001 do 0,0017 mg/l, u morskoj vodi su od 0,0015 - 0,0017 mg/l. Koncentracije na otvorenom moru pokazuju male varijacije oko vrijednosti 0,0015 mg/l (Smedley & Kinniburgh, 2002.). Prirodne površinske vode u području Antofagasti, u Čileu, imaju vrlo visoke razine arsena jer su zone mineralizacije povezane s vulkanskim aktivnostima (erupcije, otvori, gejziri i termalni izvori). Iste se vode upotrebljavaju za vodu za piće i navodnjavanje usjeva. Razine arsena u rijekama i kanalima u ovoj regiji dosežu (Queirolo et al., 2000a,b.) 3 mg/l, dok je u mnogim rijekama razina arsena preko 0,1 mg/l.

Zrak

Koncentracije arsena u zraku u rasponu su od 1 do 3 ng/m³, dok koncentracije u gradovima mogu biti i do 100 ng/m³. Arsen u zraku je najčešće mješavina arsenita i

arsenata s organskim spojevima koji su značajni u područjima primjene pesticida ili drugih industrijskih aktivnosti (WHO, 2001.). Izvor arsena u zraku uključuje upotrebu pesticida na bazi arsena, rudarenje, taljenje, proizvodnju i odlaganje otpada. Arsen može doći u atmosferu direktno iz tih procesa, ili može potjecati iz sedimenta i čestice tla koje ulaze u atmosferu, ili proizvodnjom hlapljivih arsenovih metabolita kao što su arsini iz tla (Woolson, 1977.; Turpeinen et al., 2002.). Definiranje prirodnih razina arsena u zraku je teško. Arsen je detektiran u kišnici u koncentracijama od 0,000005 do 0,045 mg/l, s većim razinama u kontaminiranim područjima.

Hrana

Arsen prisutan u hrani može biti anorganskog ili organskog porijekla. On se u hrani izražava kao ukupan arsen jer ga je teško analitički odvojiti kao organski ili anorganski. Morski organizmi i morska hrana sadrže arsen u ukupnoj količini od 2 - 60 mg arsena/kg suhe mase, od toga količina anorganskog arsena koji je toksičniji od organskog je <0.2 mg arsena/kg suhe mase. Većina spojeva sadrži arsenobetain kao glavni spoj arsena. Ljudi ne metaboliziraju arsenobetain i vjeruje se da ima nisku ili zanemarivu toksičnost. Postoji iznimka jedino za neke morske alge koje mogu sadržavati anorganski arsen u količinama većim od 60 mg/kg i plave dagnje koje mogu sadržavati anorganski arsen do 30 mg/kg suhe mase.

Anorganske vrste arsena su dominantne u kemiji arsena kopnenih biljaka (Francesconi & Kuehnelt, 2002.). Zbog povećane kontaminacije vode arsenom, u pšenici i povrću mogu se naći povećane koncentracije arsena koje mogu biti relevantne za ljudsko zdravlje. U Bangladešu kontaminacija poljoprivrednih tala dugo vremena navodnjavanih s podzemnom vodom bogatom arsenom dovela je do fitoakumulacije u usjevima. Visoke koncentracije arsena pronađene su u voću, povrću, žitaricama i mesu u kontaminiranim regijama, dok je slučaj u Rusiji pokazao kontaminaciju biljaka industrijskim gnojivom (Zakharova et al., 2002).

2.2.6. Izloženost ljudi

Zdravstveni rizici povezani s ljudskom izloženošću kontaminantima iz vode za piće su određeni njihovom svojstvenom toksičnošću i opsegu izloženosti (Howd and Fan, 2008.). Izloženost u ovom kontekstu odnosi se na kontakt između pojedinca ili

populacije i kontaminanata iz vode za piće. Procjena izloženosti mora uzeti u obzir intenzitet, trajanje, učestalost kontakta za svaki put izloženosti i izvor.

Tri pristupa se često upotrebljavaju za izvođenje kvantitativne procjene izloženosti: 1.) direktna mjerenja

2.) scenarij izloženosti

3.) biomonitoring

Direktna mjerenja uključuju mjerenja kemijske tvari na mjestu kontakta i integrirana mjerenja tijekom vremena. Scenarij izloženosti uključuje određivanje ili predviđanje koncentracije kemijske tvari u mediju kojem su izloženi i povezivanje ovih informacija s drugim relevantnim podacima za pojedince ili populaciju (aktivnost uzorka, trajanje i opseg kontakta, tjelesna masa) za procjenu izloženosti. Biomonitoring ili biološki monitoring uključuje mjerenje kemijske tvari u roditeljskom obrascu ili u drugom obliku (metaboliti) u biološkom matriksu (urin, udisani zrak, krv, itd.) i upotreba tih informacija za zaključak o izloženosti do koje je došlo. Ove metode omogućavaju izračun izloženosti dozi, ovisno o raspoloživim podacima i potrebom za procjenom rizika.

Izvor izloženosti kemijskim tvarima iz vode za piće može biti jedan ili višestruk. Pri definiranju preporučenih vrijednosti za nekancerogene kemijske tvari iz vode za piće, udio dnevne doze koja proizlazi iz potrošnje vode za piće otpada na korištenje relativnog izvora doprinosa (RSC, Relative Source Contribution) ili izvora faktora raspodjele (SAF, Source allocation factor).

$$\text{Preporučena vrijednost} = \frac{\text{tolerantni dnevni unos} * \text{tjelesna masa} * \text{RSC}}{\text{potrošnja vode}}$$

Izvori izloženosti kao i učestalost izlaganja su različiti i višestruki, ne potječu samo od vode već i od hrane, tla, zraka i potrošačkih proizvoda. Prema tome RSC predstavlja dio dnevne doze koja proizlazi iz konzumiranja vode za piće. Ako je voda za piće jedini izvor izloženosti kemijskoj tvari, relativno je jednostavno uzeti u obzir ovaj aspekt u procesu procjene rizika (RSC=1), drugi relativni doprinos vode za piće u ukupnoj dozi treba biti poznat ili pretpostavljen, (U.S. EPA (1993., 2000.) upotrebljava zadanu RSC vrijednost od 0,2 u odsutnosti adekvatnih podataka. Ovako zadani RSC faktor implicira da izloženost preko drugih izvora (npr. hrana, tlo, zrak i potrošački proizvodi) je vjerojatno 80%. Obrnuto, kada je izloženost preko vode za piće glavni put izloženosti Agencija za zaštitu okoliša (EPA, Environmental Protection Agency) uzima RSC 0,8.

Upotreba 0,8 RSC predstavlja krajnju vrijednost koja je dovoljno niska da se osigura zaštita ljudi koji ostatak doze primaju preko drugih izvora i on nije zanemariv (U.S. EPA 2000.). Isto tako vrijednost od 0,2 se upotrebljava kada se smatra da je izloženost dnevnoj dozi preko vode za piće od 0 - 20%. U Europskoj uniji se vrijednost za RSC uzima 10% za vodu za piće.

Izloženost arsenu je najveća putem vode za piće iz podzemnih izvora. Ona se izražava putem prosječno primljene dnevne doze po osobi gutanjem i izračunava se na slijedeći način:

$$\text{Doza } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}} \right) = \frac{\text{kemijska tvar u vodi} \cdot \text{dnevna potrošnja vode}}{\text{tjelesna masa osobe}}$$

3. MATERIJALI I METODE

Za procjenu rizika štetnosti arsena prisutnog u vodi za piće na zdravlje ljudi na području istočne Slavonije korišteni su:

1. Podaci do sada provedenih istraživanja o prostornoj rasprostranjenosti i pojavnim oblicima arsena u podzemnim vodama u istočnoj Hrvatskoj te podaci o koncentracijama arsena iz monitoringa vode za piće (2009. i 2010. godine) koje provodi Zavod za javno zdravstvo Osječko - baranjske županije.
2. Primijenjena je metoda procjene rizika kako je opisano u uvodnom dijelu s posebnim osvrtom na: identifikaciju opasnosti, procjenu utjecaja arsena na zdravlje populacije na osnovu dostupnih podataka istraživanja, te procjenu izloženosti populacije.

3.1. Monitoring vode za piće (2009. i 2010. godina) na području Osječko -

baranjske županije

Prema Informacijama o stanju i kvaliteti vode, te izvorima onečišćenja voda na području Osječko-baranjske županije koje su pripremile Hrvatske vode i Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije u suradnji s Upravnim odjelom za poljoprivredu i gospodarstvo Osječko-baranjske županije, površinske vode ne sadrže arsen (Osječko-baranjska županija, 2010., 2011.).

Za vodoopskrbu stanovništva u istočnoj Hrvatskoj koriste se podzemne vode. Prema Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (MZSS, 2008.), maksimalno dozvoljena koncentracija (MDK) iznosi 0,01 mg/l arsena, s periodom prilagodbe tehnologije obrade vode za piće do 2015. godine. Konvencionalnim tehnologijama, koje se danas primjenjuju u cilju pripreme vode za piće u većini vodoopskrbnih sustava na području istočne Hrvatske (oko 130,000 ljudi), moguće je ukloniti značajne udjele arsena, no koncentracije se i dalje kreću u rasponu od 0,033 mg/l do 0,04 mg/l.

Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije od 2009. godine provodi monitoring vode za piće koja se koristi za vodoopskrbu u Osječko-baranjskoj županiji.

Stanovnici Županije opskrbljuju se vodom za piće iz javnih ili individualnih objekata. Od ukupno 330,000 stanovnika Županije (prema popisu stanovništva iz 2001. godine) privatne vodoopskrbne objekte koristi 43,425 ili 14% žitelja.

Stanovnici Osječko-baranjske županije opskrbljuju se vodom za piće na 3 različita načina:

1. Putem priključenja na javni vodoopskrbni sustav:

„Vodovod - Osijek“ d.o.o. – Osijek ima jedinstvenu mrežu i pokriva najveći dio grada, te prigradska naselja.

„Dvorac“ d.o.o. – Valpovo za područje grada Valpova i okolnih naselja.

„Kombel“ d.o.o. – Belišće za područje grada Belišća i 8 prigradskih naselja, te dio općine Marijanci.

„Park“ d.o.o. – Donji Miholjac za područje grada Donji Miholjac i okolna naselja.

„Baranjski vodovod“ d.o.o. – Beli Manastir za područje grada Belog Manastira i okolna naselja.

„Vodoopskrba“ d.o.o. – Darda za područje Darde i okolna naselja.

„Urednost“ d.o.o. – Čepin za područje Čepina i okolna naselja.

„Čvorkovac“ d.o.o. – Dalj za područje Dalja, Erduta, Aljmaša i Bijelog Brda.

„Đakovački vodovod“ d.o.o. – Đakovo – na ovom području su vodocrpilišta prilično disperzirana što otežava njihovo spajanje u jedinstveni vodovodni sustav Đakovštine.

2. Putem lokalnih vodovoda i drugih javnih vodoopskrbnih objekata kako ih definira Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće i koji nisu uključeni u sustav organizirane komunalne djelatnosti prema Zakonu o komunalnom gospodarstvu.

3. Putem individualne vodoopskrbe sa različitim načinima zahvaćanja vode (kopani zdenci, zabijene pumpe, kaptirani ili nekaptirani izvori) na vlastitom zemljištu i za osobne potrebe domaćinstva.

Opskrbljenost vodom iz javnih vodoopskrbnih sustava u Županiji različita je za pojedina gradska središta ili općine. Uglavnom javnom vodoopskrbom nisu pokriveni rubni dijelovi gradova te dijelovi pojedinih općina.

Na području Županije prema evidenciji Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije ima 22 lokalna vodovoda od kojih 14 nisu u sustavu javne vodoopskrbe. Svi oni izgrađeni su prije više desetaka godina, uglavnom na inicijativu tadašnjih Mjesnih zajednica, samodoprinosom, na zemljištima koja su većinom u privatnom vlasništvu građana.

Služba za zdravstvenu ekologiju Zavoda za javno zdravstvo, kao ovlašteni laboratorij, kontinuirano provodi potrebne analitičke postupke radi utvrđivanja zdravstvene ispravnosti vode za piće na području Osječko-baranjske županije iz javnih vodoopskrbnih objekata na zahtjev sanitarne inspekcije, vlasnika vodoopskrbnih objekata, epidemiološke službe Zavoda ili građana.

Kontrola zdravstvene ispravnosti vode za piće iz privatnih vodoopskrbnih objekata nije predviđena Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće ("Narodne novine" broj 47/08.). Ona se može provesti u izvanrednim prilikama.

U 2009. godini monitoring vode za piće (provjera poštivanja maksimalno dopuštene koncentracije nadzirane stalnim praćenjem) proveden je u skladu s Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. Planom programa monitoringa vode za piće za 2009. godinu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske od 7. siječnja 2009. godine, te Programom mjera sanitarnog nadzora namirnica i vode na području Osječko-baranjske županije u 2009. godini koje je donijelo Poglavarstvo županije 2. travnja 2009. godine.

Monitoringom vode za piće u 2009. godini uzorkovano je 669 uzoraka, za koje je napravljena „A“ analiza i 157 uzoraka „B“ analize tj. ukupno 826 uzoraka, a sukladno Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće trebalo je analizirati 1752 uzoraka „A“ analize i 324 uzoraka „B“ analize, tj. ukupno 2076 uzoraka. Monitoring je proporcionalno ostvaren s 39,79 %.

Od 826 analiziranih uzoraka, broj neispravnih uzoraka u Osječko-baranjskoj županiji je 234 ili 28 % od toga je bilo 157 uzoraka ili 19% neispravnih na kemijske parametre, a 103 uzorka ili 12,5% na mikrobiološke parametre.

Kod velikih vodovoda neispravnost uzoraka se kreće od 4 do 16% („Park“ Donji Miholjac - 4%; „Kombel“ Belišće - 6%; „Vodovod“ Osijek - 9,2%; „Vodopskrba“ Darda - 12%; „Baranjski vodovod“ Beli Manastir - 12,9%; „Našički“ vodovod - 16%).

Koncentracije arsena prelaze MDK vrijednosti u uzorcima „Urednost“ Čepin (max = 0,220 mg/l); lokalnom vodovodu „Silaš“ (max = 0,150 mg/l); lokalnom vodovodu „Čokadinci“ (max= 0,09 mg/l) i lokalnom vodovodu „Petrova Slatina“ (max= 0,070 mg/l).

Koncentracije arsena u pojedinim vodovodima su u granicama do 0,05 mg/l što je za sada dopuštena vrijednosti za prijelazno razdoblje koje se primjenjuju do 2015. godine. Kod komunalnog poduzeća „Čvorkovac“ koncentracije arsena kreću se u granicama: od 0,059 mg/l do 0,0169 mg/l, u lokalnom vodovodu „Novo Nevesinje“ zabilježena je vrijednost arsena od 0,028 mg/l, podsustavu s pročišćavanjem „Đakovačkog“ vodovoda Semeljci koncentracije arsena kreću se od 0,092 mg/l do 0,0107 mg/l, a u lokalnim vodovodima Palača i Ada zabilježene su prosječne koncentracije arsena od 0,0326 mg/l i 0,0355 mg/l.

Koncentracije arsena u vodovodima u kojima se provodi dearsenizacija je različita. U nekim vodovodima kao npr. „Park“ Donji Miholjac, koncentracija arsena kreće se u granicama od 0,0061 mg/l do 0,0253 mg/l, s prosječnom vrijednošću od 0,0093 mg/l

(samo 1 od 10 uzoraka prelazi MDK vrijednost od 0,010 mg/l arsena koja će se primjenjivati od 2015. godine). Kod uzoraka vode za piće „Vodovoda – Osijek“ koncentracije arsena se kreću u granicama od 0,027 mg/l do 0,0481 mg/l; srednja vrijednost 0,0346 mg/l, dakle ne prelaze vrijednosti od 0,05 mg/l ali prelaze vrijednosti od 0,01 mg/l koje će se primjenjivati od 2015. godine. Nakon toga morat će se uvesti nova tehnologija uklanjanja arsena. Slična situacija je kod „Dvorca“ Valpovo gdje se koncentracije arsena kreću u granicama od 0,00003 mg/l do 0,0473 mg/l; srednja vrijednost je 0,0298 mg/l.

Tijekom 2010. godine na području Osječko-baranjske županije provodio se monitoring vode za piće na 3 različita načina:

1. Putem priključenja na javni vodoopskrbni sustav:

„Vodovod – Osijek“ d.o.o – Grad Osijek ima riješenu opskrbu vodom sa crpilišta podzemne vode Vinogradi ali i zahvata iz rijeke Drave na lokaciji Pampas (rezervno crpilište). Obrada vode je na lokaciji „Nebo“ pustara, unutar grada. U okviru ovog sustava su i prigradska naselja, a u tijeku je i širenje distribucijske mreže.

Grad Valpovo i grad Belišće imaju dijelom zajednički vodoopskrbni sustav koji se bazira na zahvatu i obradi vode iz rijeke Drave unutar pogona „Belišće“ d.d., te distribucijskoj mreži koja obuhvaća i ruralni dio ovog područja. U fazi nadogradnje je i novi zahvat podzemne vode na crpilištu Jarčevac koji bi opskrbljivao vodom područje Valpovštine.

„Park“ d.o.o. – Grad Donji Miholjac ima zahvat i obradu vode na crpilištu Donji Miholjac, te distribucijsku mrežu koja je u fazi proširenja u pravcu Našica.

„Baranjski“ Vodovod d.o.o. – Grad Beli Manastir ima zahvat podzemne vode na crpilištu „Livade“ sa kojeg se direktno opskrbljuje Beli Manastir i okolna naselja.

„Našički vodovod“ d.o.o. – Grad Našice zahvaća podzemnu vodu na crpilištu Velimirovac, koja se nakon obrade distribuira u Našice i okolna naselja, te i u susjedne vodoopskrbne sustave (sustav Valpovo, na lokaciji Jelisavac i sustav Đurđenovac na lokacijama Lilia – ribnjak i Vučjak feričanački).

„Rad“ Đurđenovac – općina Đurđenovac zahvaća podzemnu vodu unutar pogona „Rad“ Đurđenovac d.o.o..

„Vodoopskrba“ d.o.o. – Naselja Darda, Bilje i Mece imaju skupni vodoopskrbni sustav koji zahvaća podzemnu vodu na crpilištu Konkološ, te je distribuira u vlastiti vodoopskrbni sustav koji je povezan s naseljima Općine Kneževi Vinogradi.

„Urednost“ d.o.o. –Naselje Čepin zahvaća podzemnu vodu na crpilištu Čepin, te je nakon obrade distribuira u naselje Čepin i okolna naselja, a u tijeku je spajanje na „Vodovod – Osijek“.

„Čvorkovac“ d.o.o. – Vodoopskrbni sustav Dalj ima zahvat podzemne vode na crpilištu Dalj gdje se voda obrađuje i distribuira u naselja Dalj, aljmaš i Erdut.

„Đakovački vodovod“ d.o.o. – Grad Đakovo zahvaća vodu na crpilištu Trslana koju direktno isporučuje gradu Đakovu i ostalim naseljima.

2. Putem lokalnih vodovoda i drugih javnih vodoopskrbnih objekata kako ih definira Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće i koji nisu uključeni u sustav organizirane komunalne djelatnosti prema Zakonu o komunalnom gospodarstvu.

3. Putem individualne vodoopskrbe sa različitim načinima zahvaćanja vode (kopani zdenci, zabijene pumpe, kaptirani ili nekaptirani izvori) na vlastitom zemljištu i za osobne potrebe domaćinstva.

Prosječna godišnja količina potrošene vode iz javnih vodoopskrbnih sustava iznosi 14 000 000 m², od toga zahvaćene podzemne vode čine 96%, dok su površinske vode zastupljene s 4%.

Srednja dnevna potrošnja vode iz javnih vodoopskrbnih sustava iznosi 750 l/s. U ukupnoj potrošnji vode, potrošnja stanovništva čini 70 - 80%, dok je potrošnja gospodarstva 20 - 30% ukupne potrošnje.

Gotovo sve zahvaćene vode za javne vodovode potrebno je obraditi prije distribucije u javni vodoopskrbni sustav. Osnovna obrada ovih voda podrazumjeva postupke uklanjanja željeza, mangana, arsena, organskih tvari, nitrata i amonijaka.

Monitoringom vode za piće u 2010. godini na području Osječko-baranjske županije uzorkovano je ukupno 688 uzoraka, od toga je na 570 uzoraka načinjena „A“ analiza i na 118 uzoraka „B“ analiza, a sukladno Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće trebalo je uzorkovati 1752 uzoraka „A“ analize i 324 uzoraka „B“ analize, tj. ukupno 2076 uzoraka. Monitoring je proporcionalno ostvaren s 33,14%.

Od 688 uzoraka broj ukupno neispravnih bio je 187 ili 27%, od toga je 139 uzoraka ili 20% neispravno na kemijske parametre, a 79 uzoraka ili 11,5% na mikrobiološke parametre.

Kod većih vodovoda neispravnost uzoraka se kreće od 2,5 do 17,5% („Park“ Donji Miholjac - 2,5%; „Baranjski vodovod“ Beli Manastir - 8,3%; „Vodovod – Osijek“ - 9,4%; „Našički vodovod“ - 12,5%; „Kombel“ Belišće 17,5%; Vodoopskrba Darda -17,5%).

Visok postotak neispravnosti je kod Čepinskog vodovoda, uzrok neispravnosti uzoraka je povišena koncentracija željeza, mangana i arsena (od 0,151 mg/l do 0,1954 mg/l).

Koncentracije arsena prelaze vrijednosti MDK u komunalnom poduzeću „Čvorkovac“ (od 0,01177 mg/l do 0,01498 mg/l). U lokalnom vodovodu „Novo Nevesinje“ zabilježena je vrijednost arsena od 0,024 mg/l, podsustavu s pročišćavanjem „Đakovačkog vodovoda“, Semeljci koncentracije arsena se kreću u granicama: od 0,095 mg/l do 0,012 mg/l, a u lokalnom vodovodu „Palača“ i Ada koncentracije arsena su od 0,03175 mg/l do 0,03154 mg/l.

Koncentracije arsena u vodovodima u kojima se vrši dearsenizacija je različita. U „Parku“ Donji Miholjac koncentracije arsena se kreću u granicama od 0,0769 mg/l do 0,0102 mg/l (samo 1 od 5 uzoraka prelazi MDK vrijednost od 0,01 mg/l. Kod uzoraka „Vodovoda – Osijek“ koncentracije arsena se kreću od 0,02079 mg/l do 0,03558 mg/l. Slična situacija je kod „Dvorca“ Valpovo gdje se koncentracije arsena kreću od 0,089 mg/l do 0,05845 mg/l.

4. REZULTATI

4.1. Arsen u istočnoj Hrvatskoj

Poznato je da područje Istočne Hrvatske u podzemnim vodama sadrži povišene koncentracije arsena. Prvi podaci o količinama arsena prisutnima u vodi za piće u Osječko-baranjskoj županiji objavljeni su 2002. godine (Santo i sur., 2002.).

Istraživanja provedena na podzemnim vodama u Istočnoj Hrvatskoj utvrdila su njegovu prostornu rasprostranjenost kao i pojavne oblike.

Istraživanje koje je provela u sklopu svog doktorskog rada Željka Romić (2009.), bilo je utvrđivanje prostorne rasprostranjenosti arsena u podzemnim vodama Istočne Hrvatske kao i pojavni oblici prisutnog arsena. U tu svrhu provela je ispitivanje koje je obuhvatilo uzorke iz 18 zdenaca na crpilištu „Vinogradi“ i 23 piezometra sa raznih

udaljenosti i dubina oko osječčkog vodocrpilišta koje se koristi za opskrbu stanovništva vodom za piće.

Na crpilištu zahvaćeni vodonosni slojevi bili su u dubinskom intervalu od 40 do 176 m. Vodonosni slojevi izgrađeni su prvenstveno od sitno do srednje zrnatog jednoličnog pijeska, a polupropusni međuslojevi izgrađeni su od praha i gline. Laboratorijskom analizom sirove, neprerađene vode utvrđeno je da ona prelazi maksimalno dozvoljene koncentracije za željezo, mangan, amonijak, organske tvari i arsen. Iz tog razloga podzemna voda prije distribucije u vodovodnu mrežu prolazi odgovarajući tehnološki postupak. Također u sklopu ovog ispitivanja provelo se određivanje koncentracije ukupnog i trovalentnog arsena prisutnog u podzemnim vodama.

Za uklanjanje arsena iz vode za piće u „Vodovod – Osijek“ primjenjuje se metoda koagulacijske - flokulacije s filtracijom.

Arsen je u podzemnoj vodi svih bunara na crpilištu Vinogradi prelazio maksimalno dozvoljene koncentracije. Srednja vrijednost koncentracije arsena u neprerađenoj vodi iznosila je 0,239 mg As/l, minimalna koncentracija iznosila je 0,145 mg As/l, a maksimalna 0,358 mg As/l. Također je uočena i povezanost dubine bunara i koncentracije ukupnog arsena. Plići bunari sadrže nižu koncentraciju arsena. Dominantan oblik arsena prisutan u podzemnoj vodi je trovalentni arsen As(+3).

Koncentracije ukupnog arsena i arsena(+3) u piezometarskim bušotinama crpilišta Vinogradi su u korelaciji, tj. što je koncentracija ukupnog arsena manja to je manja i koncentracija As(+3). U nekim piezometrima As(+3) nije detektiran. U piezometrima dubine do 50 m odnos između koncentracije ukupnog arsena i As(+3) iznosi od 70 - 85%, dok u dubljim piezometrima taj odnos iznosi od 85 - 98% As(+3).

Pregledom koncentracija ukupnog arsena u odnosu na dubinu piezometara zamjećuju se dvije grupe rezultata. Prvu grupu čine piezometri dubine do 100 m u kojima su koncentracije ukupnog arsena od 0,010 do 0,025 mg As/l, a druga grupa su piezometri dubine od 100 m s koncentracijama ukupnog arsena od 0,080 - 0,215 mg As/l. Analizirajući koncentracije arsena i dubinu piezometara uočavaju se visoke varijacije od 0,010 - 0,215 mg As/l.

Definiranje porijekla arsena i predlaganje mogućih biogeokemijskih mehanizama koji kontroliraju pokretljivost arsena u vodonosnicima tj. prijenos arsena iz čvrste (sedimenti) u tekuću fazu (podzemne vode) istražila je u svom doktorskom radu Magdalena Ujević (2010.). Postojala su mišljenja kako je prisutnost arsena u

podzemnim vodama Istočne Hrvatske posljedica ljudskog utjecaja (npr. upotreba pesticida na bazi arsena).

Za definiranje porijekla arsena i predlaganje biogeokemijskih mehanizama provela je ispitivanje na uzorcima iz 56 zdenaca koji se koriste za potrebe javne vodoopskrbe. Zdeneci iz kojih su se uzimali uzorci za navedeno istraživanje obuhvatili su istočne dijelove Slavonije i Baranje. Ispitivanim područjem dominiraju tri rijeke Sava, Drava i Dunav. Prema geografskom porijeklu taj dio Hrvatske pripada istočnohrvatskoj ravnici, a tektonski pripada Dravskoj depresiji na sjeveru i Slavonsko-srijemskoj na jugu.

Arsen i njegove vrste u podzemnim vodama detektirane su u 46 od 56 ispitanih zdenaca, a masena koncentracija ukupnog arsena kretala se od 0,0013 do 0,491 mg/l. Dominantan oblik arsena je As(+3), tj. on predstavlja više od 80% ukupnog arsena u podzemnim vodama. Koncentracije otopljenog i ukupnog arsena razlikuju se unutar 10% što ukazuje na to da je arsen prisutan uglavnom u otopljenom obliku.

Prisutnost povišenih masenih koncentracija željezova(+2) iona ukazuje na to da u vodonosnicima vladaju redukcijski uvjeti što je u skladu s dobivenim rezultatima određivanja arsenovih oblika koji su pokazali da reducirani oblik, As(+3) predstavlja više od 80% ukupnog arsena u podzemnim vodama. Nadalje, sumporovodik (H_2S) je bio prisutan u većini uzoraka što ukazuje na redukciju sulfata. Relativno visoke masene koncentracije amonijevog iona i ukupnog organskog ugljika ukazuju da su redukcijski uvjeti postignuti mikrobiološkom razgradnjom organske tvari.

Prostorna raspodjela arsena u podzemnim vodama na navedenom području također varira. Najveće koncentracije arsena u podzemnim vodama nađene su u unutrašnjim dijelovima Dravske i Savske depresije. Prostorna raspodjela arsena u analiziranim uzorcima podzemnih voda upućuje na povezanost pojavnosti arsena u vodonosnicima Istočne Hrvatske s fluvijalnim donosom materijala u depresije iz područja Alpa (Dravska depresija) i bosanskih planina (Savska depresija) tijekom srednjeg i gornjeg pleistocena.

Arsen prisutan u Istočnoj Hrvatskoj vjerojatno je vezan uz:

- Otpuštanje arsena, željeza i drugih metala u gornjim dijelovima izvorišnih predjela trošenjem primarnih minerala kao što su arsenopirit, arsenom obogaćen pirit ili drugi sulfidi kao i različitih silikata koji mogu sadržavati arsen;
- Fluvijalni transport arsena i njegova adsorpcija na površini amorfnih željezovih oksida;

- Taloženje transportiranog materijala pri čemu se arsen može nastaviti inkorporirati na precipitate željezovih, manganovih i aluminijevih oksida i silikata adsorpcijom ili drugim procesima;
- Tonjenje sedimenata i formiranje redukcijskih uvjeta biorazgradnjom organske tvari. Uspostavljanje redukcijskih uvjeta uzrokuje otpuštanje arsena s željezovih hidroksida/oksida ili glina i drugih silikatnih minerala (otapanjem i/ili desorpcijom). Otpuštanje arsena može biti potaknuto i prisutnim kompetirajućim anionima kao i redukcijom As(+5) u As(+3) izazvanom bilo mikrobiloškom aktivnošću bilo abiotičkim reakcijama. Vrijeme zadržavanja vode ima značajnu ulogu na kemijske karakteristike podzemnih voda; tako je na primjer trošenje aluminosilikata izraženije s dužim vremenom kontakta voda - sediment i može uzrokovati porast pH vrijednosti koja pogoduje desorpcijskim procesima. Koji će mehanizam prevladavati ovisi o uvjetima koji vladaju u vodonosniku kao što su pH, redoks potencijal, prisutnost kompetirajućih aniona, bakterijska aktivnost kao i karakteristike sedimenata tj. prisutni minerali, specifična površina, sadržaj organske tvari. Osim do otpuštanja arsena može doći i do njegove imobilizacije kao i imobilizacije željeza u SO_4^{2-} redukcijskim uvjetima u kojima je pirit čest autigeni mineral i sposoban je inkorporirati arsen.

Grupa autora provela je istraživanje o odnosu između koncentracije arsena u vodi za piće u korelaciji s koncentracijom arsena u kosi na području Istočne Hrvatske (Čavar i sur., 2005.). Rezultati istraživanja su pokazali korelaciju između unosa arsena vodom za piće i njegove koncentracije u kosi ispitanih stanovnika.

Značajne i jasne razlike postoje između mjesta u kojima je određivan sadržaj arsena u vodi za piće i kosi stanovnika. Koncentracije arsena u kosi stanovnika upućuje na dugotrajnu izloženost arsenu. Uzorci vode za piće uzeti su iz domova stanovnika gradova Osijeka i Našica, te sela Andrijaševci i Čepin. U tim mjestima uzeti su uzorci kose od 62 odrasle osobe koje su nepušači i čija kosa nije kemijski tretirana. Broj ispitanika u Osijeku bio je 17, Čepinu 11, 23 u Andrijaševcima i 11 ispitanika u Našicama. Uzorci kose uzeti su s potiljka i njihova dužina nije bila veća od 3 cm. Svaki ispitanik kojem je uzet uzorak kose, ispunio je i kratki upitnik s osnovnim informacijama o utvrđivanju izvora i učestalosti potrošnje vode za piće, kao i ribe i morskih plodova. Rezultati istraživanja razine arsena u vodi za piće i njegovoj koncentraciji u kosi ispitanika nalaze se u tablici 1.

Tablica 1. Arsen prisutan u vodi za piće i u kosi stanovnika ispitanih u četiri mjesta u Istočnoj Hrvatskoj (Čavar i sur., 2005.)

Mjesto	As u vodi za piće (mg/l)	As u kosi (mg/g)
Našice	0,00014 ±0,00005	0,00007 ±0,00007
Osijek	0,03788 ±0,0048	0,00026 ±0,0004
Čepin	0,1716 ±0,00293	0,00174 ±0,00065
Andrijaševci	0,61189 ±0,01006	0,00431 ±0,00313

Mjesta Čepin i Andrijaševci imali su količinu arsena u vodi za piće tri do deset puta veću nego što je dozvoljeno Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, dok su koncentracije arsena u uzorcima u Osijeku četiri puta veća nego što preporučuje WHO (WHO, 2003.). Prema neobjavljenim podacima iz nedavno provedene prehrambene studije, moglo se procijeniti da oko 85% stanovnika na tom području koristi vodu iz slavine iz javnog sustava vodoopskrbe. Oko 100,000 stanovnika Osijeka, 13,000 u Čepinu i 4,000 u Andrijaševcima izloženo je koncentracijama arsena u vodi za piće većoj od 0,01 mg/l. Svi opskrbljivači na ispitanim područjima koriste podzemnu vodu, a samo se u Osijeku primjenjuje tehnologija obrade podzemne vode prije distribucije krajnjem korisniku. Razina arsena u podzemnim vodama u Našicama su niske, za razliku od ostale tri lokacije.

Srednje vrijednosti koncentracije arsena u kosi stanovnika u Našicama i Osijeku kreću se od 0,00008-0,00025 mg/g, što se smatra normalnim. Ispitanici iz Čepina i Andrijaševaca imaju koncentracije arsena u kosi slične onima kod ljudi s povišenom izloženošću. Prema već navedenim istraživanjima izloženost arsena iz okoline ili putem pesticida je zanemariva isto kao i konzumacijom putem morske hrane. Glavna izloženost arsenu je putem vode za piće.

4.2. Procjena rizika o štetnosti arsena

4.2.1. Identifikacija opasnosti

Anorganski arsen iz vode za piće predstavlja najveću prijetnju zdravlju ljudi. Problem arsena u vodi za piće i njegovo intenzivno istraživanje dogodilo se nakon masovnog trovanja stanovništva u Bangladešu upotrebom podzemne vode za vodu za piće u kojoj je prirodno bio prisutan anorganski arsen. To je najveće masovno trovanje stanovništva u povijesti (Lokuge et al., 2004.). Anorganski arsen je prirodno prisutan u visokoj količini u podzemnim vodama brojnih zemalja kao što su Argentina, Čile, Kina, Indija, Bangladeš, Meksiko, SAD, Mađarska, Rumunjska, Slovačka, Španjolska, Srbija, Makedonija, Bosna i Hercegovina i Hrvatska. Skorašnjim pregledom Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC, 2004.) identificirana su navedena područja u svijetu s problemom arsena u vodi za piće iz podzemnih voda.

Bangladeš i Bengal predstavljaju najveće krizno žarište u svijetu, gdje prema procjenama dnevno više od 40 milijuna ljudi svakodnevno konzumira vodu sa koncentracijama arsena između 0,05 i 3,2 mg/l. Istraživanja diljem svijeta zabilježila su koncentracije arsena u podzemnim vodama Sjeverne Amerike između 0,001 i 48,0 mg/l (Welch et al., 1988.; Ryu et al., 2002.; Kim et al., 2002.; Erickson and Barnes, 2005.; Haque and Johannesson, 2006.; Peters and Burkert 2008.), Južne Amerike između 0,008 i 3,81 mg/l (Smedley & Kinniburgh, 2002.; Del Razo et al., 1990.; Bech et al., 1997; Bhattacharya et al., 2006.) i Azije između 0,001 i 23,08 mg/l (Anawar et al., 2003.; Mandal et al., 1996.; Ning et al., 2007.; Sun, 2004.; Nguyen et al. 2009.; Martin et al. 2004.; Roychowdhury, 2010.). Na području Europe također se bilježe visoke koncentracije arsena u podzemnim vodama (Aiuppa et al., 2003.; Kouras et al., 2007.; Katsoyiannis et al., 2007.; Heinrichs and Udluft, 1999.; Kurttio et al., 1999.; Hiller et al., 2009.; Medrano et al., 2010.). Najviša koncentracija arsena od 1,84 mg/l zabilježena je u podzemnim vodama na sjeveru Grčke u području Chalkidiki (Roychowdhury, 2010.). U Finskoj, Rumunjskoj, Švicarskoj i Velikoj Britaniji također postoji problem arsena u vodi za piće (Tablica 2) (IARC, 2004.).

Najnovija istraživanja podzemnih voda na području Panonskog bazena (Rumunjska, Mađarska, Srbija i Hrvatska) pokazala su da su vodonosnici značajno opterećeni prirodnim spojevima arsena. Najviše zabilježene koncentracije ukupnog arsena u

vodonosnicima pojedinih država kreću se od 0,21 mg/l (Mađarska), 0,24 mg/l (Rumunjska) 0,35 mg/l (Srbija) do 0,612 mg/l (Hrvatska) (Rowland et al., 2011.; Vidović i sur., 2006.; Ujević, 2010.).

Tablica 2. Koncentracije arsena u vodi za piće u Europi

Zemlja	Populacija	Godina istraživanja	Uzorci	Razina arsena (µg/l)	Izvor arsena	Reference
Finska		1993-94	Podzemne vode	17-980	Prirodni	Kurttio et al. (1998.) Kurttio et al. (1999.)
		1996	Bunari	< 0.05-64		
Španjolska	Madrid	1998	Opskrba vodom	74% < 10	Prirodni	Aragones Sanz et al. (2001.)
			Bunari (< 2% populacije)	23% 10-50 3.7% > 50		
Rumunjska Transilvanija	Bihor i Arad	1992-95	Voda za piće	0-176	Prirodni	Gurzau & Gurzau (2001.)
Švicarska	Grisons kanton	1998	Javna opskrba vodom	<10-170	Prirodni	Pfeifer & Zobrist (2002.)
	Valais kanton		14 000 ljudi	12-50		
Velika Britanija	Jug-zapad		Privatna opskrba vodom	11-80		Farago et al. (1997.)

4.2.2. Procjena utjecaja arsena na zdravlje populacije na osnovu dostupnih

podataka istraživanja

Topljiv anorganski arsen može uzrokovati akutnu toksičnost. Unos anorganskog arsena tijekom dugog razdoblja može dovesti do kroničnog trovanja arsenom. Kronični učinci mogu rezultirati ovisno o razini izloženosti slijedećim zdravstvenim problemima: kožnim lezijama, perifernom neuropatijom, gastrointestinalnim simptomima, dijabetesom, problemima s bubrezima, kardiovaskularnim bolestima i karcinomima. Organski arsen koji se nalazi u morskim organizmima je manje štetan za zdravlje i brzo se eliminira iz tijela (IPCS, 2001.).

Ljudska izloženost povišenim razinama anorganskog arsena dolazi uglavnom potrošnjom podzemnih voda koje sadrže prirodno visoku razinu anorganskog arsena, hranom pripremljenom s tom vodom i usjevima navodnjavanim s vodom koja sadrži visoku razinu arsena (WHO, 2010.).

Izvori izloženosti arsenu kroz atmosferu i vodu:

- prirodnim aktivnostima kao što je vulkanska, otapanjem minerala naročito u podzemnim vodama, izlučivanje iz vegetacije i vjetrom nošena prašina;
- ljudskom aktivnošću kao što je rudarenje, taljenje metala, izgaranje fosilnih goriva, upotreba i proizvodnja pesticida u poljoprivredi i tretman za zaštitu drva;
- ponovna mobilizacija povijesnih izvora kao što je odvodnja vode iz rudnika;
- mobilizacija u podzemnu vodu iz geoloških izvora bušenjem bunara.

Učinci dugotrajne izloženosti

- Tijekom dugotrajnog izlaganja visokim razinama anorganskog arsena (npr. putem vode za piće), prve promjene se obično vide na koži: promjena pigmentacije, a zatim lezije na koži i mrlje na dlanovima i tabanima;
- Ostali učinci dugotrajnog izlaganja visokim razinama anorganskog arsena uključuju perifernu neuropatiju, gastrointestinalne simptome, konjuktivitis, dijabetes, probleme s bubrežima, povećanu jetru, uništavanje koštane srži, razaranje eritrocita, visoki krvni tlak i kardiovaskularne bolesti;
- Anorganski arsen je jedan od rijetkih tvari koji dokazano uzrokuju pojavu karcinoma kod ljudi dugotrajnom konzumacijom vode za piće, a istraživanja upućuju da je prosječno potrebno 10 godina da se karcinom razvije. Arsen može uzrokovati karcinom kože, mokraćnog mjehura i pluća, te može uzrokovati karcinom bubrega, jetre i prostate (IARC, 2009.). Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC, International Agency for Research on Cancer) klasificirala je arsen i spojeve arsena kao kancerogene za ljude (grupa 1), što znači da postoji dovoljno dokaza za njihovu kancerogenost za ljude (IARC, 1987.). Organski spojevi arsena monometilarsenatna i dimetilarsenatna kiselina su aktivni sastojci nekih herbicida i metaboliti anorganskog arsena. Na osnovu dovoljno dokaza o karcinomu u eksperimentalnih životinja i jer monometilarsenatna kiselina metabolizira u dimetilarsenatnu kiselinu, oba spoja se klasificiraju kao mogući kancerogeni za ljude (Grupa 2B). Arsenobetain i drugi organski spojevi se ne metaboliziraju kod ljudi i

nisu klasificirani kao njihovi kancerogeni (grupa 3). Nadalje, IARC je izjavio da je arsen u vodi za piće kancerogen za ljude (grupa 1) (IARC, 2004.);

- Arsen može proći kroz posteljicu. Trudnice kronično izložene vodi kontaminiranoj arsenom imaju povećani rizik za spontani pobačaj, mrtvorodenče i prijevremeni porod. Izloženost arsenu u maternici i tijekom rane faze razvoja povezano je s razvojem raka pluća i bronhija kasnije u životu.

Arsen se nakon unošenja vodom za piće, apsorbira putem gastrointestinalnog trakta i nakon toga krv ga raznosi do organa. Osobe izložene arsenu, najveće količine arsena akumuliraju u noktima i kosi (Čavar i sur, 2005.; Schoen et al., 2004.). Arsen se iz tijela uklanja putem urina, a manje preko kože i znoja.

Morske alge kao i druga morska hrana sadrži organske spojeve arsena, ali nije poznato da kod ljudi izazivaju neke štetne zdravstvene efekte, čak suprotno, nađeno je da vrlo male količine ovih spojeva stimuliraju metaboličke procese (Pongratz, 1998.).

U tablici 3. navedeni su najtoksičniji spojevi arsena i njihove smrtonosne doze (McKenzie et al. 1979.).

Tablica 3. Toksični spojevi arsena i njihove smrtonosne doze

Spoj	smrtonosna doza / (mg/kg) osim za AsH₃/(mg/m³)	vrijeme /h osim za AsH₃/(min)
AsH₃ (g)	250	30
As₂O₃	34,5	< 48
NaAsO₂	4,5	< 48
NaAsO₄	14	< 48
MMAA*	1800	< 48
DMAA*	1200	< 48

TMA*	8000	< 48
------	------	------

*MMMA = monometilarsenatna kiselina, DMAA = dimetilarsenatna kiselina, TMA = trimetilarsin

4.2.2.1. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje arsena

Apsorpcija

Arsen iz vode za piće se lako apsorbira putem gastrointestinalnog trakta. Oko 70 -90% jedne doze otopljenog arsenita ili arsenata se apsorbira gastrointestinalnim traktom ljudi i eksperimentalnih životinja (Pomroy et al., 1980.; Vahter&Norin, 1980.; Freeman et al., 1995.). Visoka apsorpcija putem gastrointestinalnog trakta je podržana činjenicom da ljudi koji uglavnom unose tekućinu u organizam putem vode za piće u kojoj se nalazi povišena koncentracija arsena imaju u urinu povišene koncentracije arsena. Prema nekoliko eksperimentalnih studija apsorpcija arsena putem kože je vrlo niska. Niski stupanj apsorpcije putem kože anorganskog arsena dokazana je i studijom u kojoj su ljudi u Fairbanksu (Aljaska) koristili vodu za piće iz boce, a za tuširanje vodu koja sadrži 0,345 mg/L arsena. Koncentracije arsenovih metabolita u urinu bile su niske. Koncentracija arsena u kosi bila je povišena kod ljudi koji su bili izloženi većoj koncentraciji arsena u vodi za piće iz boce (0,00574 mg/g u usporedbi s 0,00043 mg/g u nisko izloženoj grupi), što pokazuje da se arsen veže na kosu i vjerojatno na kožu tijekom tuširanja s vodom kontaminiranom arsenom (IARC, 2004.).

Distribucija

Nakon apsorpcije, arsenat se vrlo brzo reducira u arsenit i distribucija njegovih metabolita u tijelu je vrlo slična onima nakon izlaganja arsenitu. Studije na miševima su pokazale da intravenoznim ubrizgavanjem arsenita ili arsenata (0,4 mg/kg tjelesne mase) u želucu i crijevima se nalazi više arsenita nego arsenata, dok se u kosti ugradila veća količina arsenata (Lindgren et al.,1982.). U eksperimentalnim studijama na sisavcima izloženih anorganskom arsenu, tkiva s najdužim zadržavanjem arsena, ovisno o spojevima arsena su, koža, kosa, jetra, bubrezi, krv, pločasti epitel od gornjeg dijela probavnog trakta, epididimis, štitnjača, kostur i leća. Arsen ne prelazi lako krvno-

moždanu barijeru, te su koncentracije u mozgu vrlo niske u usporedbi s većinom drugih tkiva (Lindgren, Vahter&Dencker, 1982.; Lindgren et al., 1984.; Yamauchi & Yamamura, 1985.). Ljudi kronično izloženi arsenu iz okoliša, u kosi i noktima općenito imaju najveće koncentracije arsena (0,02 - 10 mg/kg suhe mase; Hindmarsh, 2002.). Čini se da se arsen pojavljuje u tkivima s visokim sadržajem cisteina u proteinima. U području Zapadnog Bengala i Bangladeša koji imaju visoke koncentracije arsena u vodi za piće, koncentracije arsena u kosi, noktima i koži prelaze 40 mg/kg (Guha Mazumder et al., 1988.; Chowdhury et al., 2001.; Basu et al., 2002.). Vrlo mali broj studija se bavio raspodjelom arsena u tkivima. Obdukcijom i analizom ljudskog tkiva potvrđeno je da je arsen široko distribuiran u tijelu nakon dugotrajnog izlaganja s najvišim koncentracijama u koži i plućima (0.01 - 1 mg/kg suhe mase), te kosi i noktima (Liebscher & Smith, 1968.; Dang et al., 1983.). Dang et al., (1983.) koristili su analizu neutronsom aktivacijom za mjerenje ukupnog arsena u tkivima ljudi (dob i spol nisu navedeni) poginulih u nesrećama u Mumbajiju, (Indija). Koncentracije u mozgu su bile niske u usporedbi s drugim tkivima. Znakovito je da postoje velike varijacije u koncentracijama arsena u tkivima između pojedinaca, slične onima zabilježene u ranijim studijama (Liebscher & Smith, 1968.; Larsen et al., 1974.).

Metabolizam

Poznato je da se anorganski arsen metabolizira putem metilacije u mikroorganizmima, vodenim organizmima, pticama i sisavcima. Metilacija se događa kroz izmjenične oksidativne i reduktivne reakcije metilacije, tj. redukcijom petovalentnog u trivalentni arsen uz vezanje metilne skupine. Glavni metaboliti izlučeni u urinu ljudi izloženih anorganskom arsenu su mono i dimetil arsenatna kiselina zajedno s nekim ne metaboliziranim anorganskim arsenom. Glavni urinarni metilirani metaboliti arsena su MMA^v i DMA^v, s arsenom u njegovom petovalentnom oksidacijskom stanju. Mehanizam metilacije arsena u ljudi nije razjašnjen, ali se čini da je S - adenzilmetionin glavni metil donor. Brojne studije su pokazale da je prosječna relativna raspodjela metabolita arsena u ljudskom urinu 10 - 30% anorganskog arsena, 10 - 20% MMA i 60 - 70% DMA (National Research Council, NRC, 1999) te postoje velike razlike među pojedincima. Ovo ukazuje da je utjecaj genetskog polimorfizma važniji od čimbenika okoliša za varijacije u metilaciji arsena.

Izlučivanje

Kod ljudi, glavni put izlučivanja većine spojeva arsena je urin. Poluvrijeme izlučivanja anorganskog arsena je oko 4 dana, nešto je kraće nakon izloženosti arsenatu nego arsenitu (Crecilius, 1977.; Yamauchi & Yamamura, 1979.; Tam et al., 1979.; Pomroy et al., 1980.; Buchet et al., 1981.).

Utjecaj arsena na zdravlje proučava se provođenjem studija na životinjama i ljudima.

4.2.2.2. Ispitivanja na životinjama

Cilj studije na životinjama je identificirati prirodu toksičnog učinka određene kemijske tvari i karakterizirati najkritičniji učinak kod određene vrijednosti odnosa „doza – učinak“ (Howd and Fan, 2008.).

Akutna i subkronična toksičnost

Akutni učinci uočeni kod životinja nakon oralnog unosa slični su učincima uočenim kod ljudi, mada ti učinci nisu tako opsežno dokumentirani kao kod ljudi (U.S. EPA, 1984.). Subakutna i subkronična izloženost arsenu pogađa iste organe ili sustave kao i kod akutne izloženosti. Najviše pogođeni organi su oni uključeni za apsorpciju, akumulaciju i/ili izlučivanje (gastrointestinalni trakt, cirkulatorni sistem, koža, jetra i bubrezi). Drugi organi naročito osjetljivi na arsen su živčani sustav i srce.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

Informacije o toksičnosti anorganskog arsena na razvoj i reprodukciju uglavnom su dostupne iz studija na životinjama načinjene upotrebom soli arsenita i arsenata te arsen(+3) oksid. Efekti uočeni na životinjama su malformacije, zaostajanje u rastu i smrt hrčaka, štakora, miševa i zečeva.

Genetska toksičnost

Za As(3+) IARC baza podataka sadrži podatke o genetskoj toksičnosti na životinjama, biljkama ili putem mikrobnih test sustava. Ovi podaci sadrže podatke o kromosomskoj aberaciji *in vitro* i *in vivo*, indukciji mikronukleusa kod miševa *in vivo*, SCE u stanicama sisavaca, transformaciju stanice *in vitro*. Za petovalentni arsen, IARC baza podataka sadrži podatke o kromosomskoj aberaciji *in vitro*, SCE *in vitro*, transformaciji stanica *in vitro*. Općenito najniža efektivna doza (LED) za As(3+) *in vitro* je od 1 do 10 μM dok je za As(5+) LED obično od 10 do 50 μM .

Imunotoksičnost

Jednim udahom As(3+) (0.94 mg As/m³) dolazi do povećane osjetljivosti na bakterijski patogen respiratornog sustava, očito preko oštećenja alveolarne makrofage. Nema dokaza o imunosupresiji na miševima izloženim arsenatu oralnim putem (doza 20 mg As/kgd). Arsenati i arseniti su jako toksični za miševe peritonealno ili alveolarnim makrofazima *in vitro*. Arsenati i arseniti uzrokuju više nekroza (80%) nego apoptoza (20%).

Neurotoksičnost

Neurološki efekti nisu zabilježeni u studijama na psima ili majmunima kronično izloženim arsenatu ili arsenitu oralnim putem. Neki organski spojevi arsena kao fenil arsenati mogu biti neurotoksični kod velikih doza. U svinja, subkronična oralna izloženost roxarsonu (od 0,87 do 5,8 mg As/kg dnevno tijekom jednog mjeseca) uzrokuje podrhtavanje mišića, djelomičnu paralizu i napade. Chattopadhyay et al., 2002.) je promatrao arsenom inducirane promjene u rastu, razvoju i smrti moždanih stanica u mozgu novorođenčadi i kod odraslih *in vivo* i u kulturi tkiva. Velike doze arsenita kod štakora dovele su do 20% prekida trudnoće i 25% novorođenačke smrti.

Kronična toksičnost

Većina studija na životinjama fokusirana je na pojavu karcinoma. Byron et al (1967.) su proveli istraživanje na štakorima koje su hranili s natrij arsenatom (0; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250 mg/kg) i natrij arsenitom (0; 31,25; 62,5; 125; 250 i 400 mg/kg). Povećanje smrtnosti primijećeno je tijekom prve godine kod štakora izloženih visokim dozama natrij arsenata i natrij arsenita. Kod koncentracije od 31, 25 mg/kg uočeno je kod ženki sniženje tjelesne mase. U muških štakora sniženje tjelesne mase uočeno je kod koncentracija iznad 62,5 mg/kg arsenita i 125 mg/kg arsenata. Na osnovu gubitka tjelesne mase kronični LOAEL određen za arsenat je 1,5 mg As(5+)/kg dnevno, a kronični NOAEL za arsenit je 1,5 mg As(3+)/kg dnevno. Psi bigl korišteni su za istraživanje kronične toksičnosti i hranjeni su s hranom u koju je dodan natrij arsenat i natrij arsenit u količini od (0; 5; 25; 50 ili 125 mg/kg) tijekom dvije godine. Kod najviše doze natrij arsenita četiri psa su umrli nakon 3 do 9 mjeseci, jedan nakon 19 mjeseci a preostali psi su pronađeni na umoru. Visoke doze arsena dovele su do gubitka težine

od 44 do 61%. Na osnovu gubitka mase i smrtnosti uočenih ovom studijom kronični NOAEL za arsenat je 1,25 mg As(5+)/kg) i za arsenit 1,25 mg As(3+)/kg.

Kancerogenost

Kancerogene aktivnosti ispitane su za razne spojeve arsena: arsen oksid (As_2O_3), kalij arsenit (KAsO_2), natrij arsenit (NaAsO_2), natrij arsenat ($\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) i olovo arsenat (PbHAsO_4). Dva organska spoja arsena također su bila ispitana: arsanilinska kiselina ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{AsO}(\text{OH}_2)$) i dimetilarsinska kiselina ($\text{C}_2\text{H}_6\text{AsO}_2\text{H}$).

Kancerogenost arsenova oksida proučavana je u četiri studije na miševima i štakorima. Hueper i Payne (1962.) nisu primijetili pojavu karcinoma bez obzira da li su arsenov oksid davali miševima ili štakorima, oralno ili dermalno. Knoth (1966.) je izvijestio o pojavi karcinoma tretiranih životinja. Miševima je jednom tjedno oralno davana 1 kap lijeka (Psor-Intern ili Fowlerova otopina) koja je sadržavala arsenov oksid jednom tjedno tijekom pet mjeseci. Autor je izračunao da je ukupno primljena doza po životinji iznosila 7 mg As_2O_3 . Nakon 14 mjeseci zabilježena je veća učestalost benignih tumora kože, pluća i limfnih čvorova. Međutim, opis, izrada studije, analize i rezultati bili su veoma sažeti i nekompletni.

Natrijev arsenit (NaAsO_2) je najopsežnije istraživani spoj arsena. Natrij arsenit ne pokazuje kancerogeno djelovanje kada se nalazi u vodi za piće ili hrani u količini od 0,05 mg/kg do 6,25 mg/kg arsena. Učestalost pojave tumora je zapravo smanjena u odnosu na kontrolnu grupu miševa koja je primila od 0,125 mg/kg do 0,25 mg/kg arsena. Waalkers et al (2003.) su opisali transplacentalni test kancerogenosti za anorganski arsen. Grupa od 10 trudnih mišica primila je 0; 42,5 i 85 mg/kg arsenita u vodi za piće tijekom trudnoće 8 do 18 dana. Nakon toga su potomci promatrani preko izloženosti majke arsenu. Opstanak muških miševa i tjelesna masa su ovisili o izloženošću arsenu i zbog toga je studija bila ograničena na 74 tjedna. Ženke su bile manje pogođene i studija je trajala 90 tjedana. Završena studija je pokazala da u muških miševa izloženost većim dozama dovodi do povećanja karcinoma jetre (kontrolna grupa, 12% povećanje karcinoma; 42,5 mg/kg, 38%; 85 mg/kg, 61%) i multiplicira se karcinom jetre (karcinomi/jetra 5 - 6 puta više kod grupe koja je primila 85 mg/kg). Povećanje karcinoma ovisno o dozi pokazalo se i kod nadbubrežne žlijezde, multiplicira se do 2,2 puta (kontrolna grupa 38%; 42,5 mg/kg 67%; 85 mg/kg, 91%). Kod ženki, povećanje pojave karcinoma ovisno o dozi pokazalo se za karcinom jajnika (kontrolna 8%; 42,5 mg/kg 26% i 85 mg/kg 38%) i proliferativne lezije maternice

(kontrolna 16%; 42,5 mg/kg 56%; 85 mg/kg 62%). Karcinom pluća zamijećen je kod ženskih potomaka (kontrolna 0%; 42,5 mg/kg 4% i 85 mg/kg 21%). Proliferativne lezije maternice u ženskih potomaka su primjećene (4, 13 i 29%). Istraživane su kancerogene aktivnosti dva oblika organskog arsena. Arsanilinska kiselina je bila proučavana u kombinaciji s DMBA i uljem krotona u STS mišu. Pojava papiloma i karcinoma nije se značajno razlikovala od izloženosti ili ne arsanilinskoj kiselini. Dimetil arsinska kiselina je bila proučavana na miševima koji su bili izloženi njezinu djelovanju od sedmog dana života do 18 mjeseci. Nisu uočeni znakovi pojave karcinoma. Yamamoto et al (1995.) su uočili da unos DMA povećava pojavu karcinoma mokraćnog mjehura, bubrega, jetre i štitnjače u štakora prethodno liječenih s pet lijekova za karcinom. Wei et al (1999.) su provodili dvogodišnje testove s DMA u štakora. Muški štakori su u vodi za piće tijekom 104 tjedna primali slijedeće koncentracije DMA (0; 12,5; 50 ili 200 mg/kg). Uočena je značajna pojava tumora mokraćnog mjehura i preneoplastične lezije i papilarne ili nodularne hiperplazije, kod srednjih i visokih doza. Općenito, anorganski ili organski arsen ne izazivaju značajne kancerogene aktivnosti kada se daju oralno štakorima. Jedina iznimka je Knoth studija (1966.). Međutim opis i izvedba studije, analize i rezultati su bili nekompletni tako da je kritičnu procjenu studije teško napraviti. Ishinishi et al (1983.) i Pershagen et al (1984.) pokazali su da je pojava karcinoma pluća u hrčaka kojima je davan arsen oksid mala. Huff et al (2000.) su zabilježili da je drugih 10 tipova karcinoma s ograničenim dokazima ili bez dokaza o kancerogenosti na životinjskim biotestovima.

Studije o djelovanju arsena provedene na životinjama teško je interpretirati na ljudima zbog značajne razlike u djelovanju na životinjama i ljudima.

4.2.2.3. Ispitivanja na ljudima

Akutna i subkronična toksičnost: Procjenjuje se da je smrtonosna doza za arsenov trioksid kod ljudi između 70 i 180 mg, iako se 120 mg uobičajeno navodi kao smrtonosna doza. Trovalentni oblik arsena je oko četiri puta toksičniji od petovalentnog oblika. Akutno trovanje se javlja kada žrtva uzme veliku količinu arsena na prazan želudac i u roku od nekoliko sati može doći do smrti usred zatajenja rada srca. Tipični slučajevi uključuju unošenje manje količine arsena, prvi znakovi trovanja pojavljuju se nakon pola sata. Znakovi započinju sužavanjem grla, metalnim okusom u ustima, dah se osjeti na bijeli luk, slijede akutni probavni efekti koji uključuju

bolove u trbuhu, povraćanje i proljev uz grčenje mišića i glavobolju. Nakon 24 sata do nekoliko dana nakon početne izloženosti dolazi do vaskularnog kolapsa koji dovodi do šoka, kome i smrti.

Kod relativno niske izloženosti arsenu može doći do probavnih problema.

Genetska toksičnost

In vitro studije. Natrijev arsenit je procjenjivan u brojnim testovima na genetsku toksičnost. U limfocitima periferne krvi efekt uključuje kromosomsku aberaciju i SCE, aneugeni i mitotski zastoje, indukciju mikronukleusa. Minimalna efektivna koncentracija bila je 1 μM ili manje. U fibroblastima uočen je efekt indukcije mikronukleusa, oštećenje DNA, mutacija gena, kromosomske aberacije i abnormalne stanice, općenito od 5 μM ili manje. Mure et al (2003.) su pronašli da arsenit kod niskih koncentracija (0,0125 do 0,1 μM) uzrokuje osteosarkom. Kligerman et al (2003.) su našli da su MMA^{III} i DMA^{III} najklastogeniji od svih šest arsenovih spojeva testiranih u ljudskim limfocitima. Nijedan od šest testiranih arsenovih spojeva ne uzrokuje mutaciju gena.

In vivo studije. Kromosomska aberacija i SCE razina bila je ocjenjivana na ljudima koji su bili izloženi arsenu. Lerda et al (1994.) su proučavali izloženost ljudi putem vode za piće koja je sadržavala 0,13 mg/l arsena tijekom 20 godina. Kontrolna grupa od 155 ljudi bila je izložena arsenu (0,02 mg/l) iz vode za piće više od 20 godina. Izložena grupa imala je značajno povišene SCE limfocite u krvi. Također je u mokraći količina arsena u izloženoj grupi bila značajno veća nego u kontrolnoj grupi.

Dulout et al (1996.) su procjenjivali kromosomsku aberaciju u limfocitima periferne krvi kod 22 žene i djece iz područja Anda (Argentina) izložene arsenu u vodi za piće od 0,2 mg/l. Usporedbom s kontrolnom grupom koja je bila izložena vrlo niskim koncentracijama arsena u vodi za piće, izložena grupa je imala značajno povećanje učestalosti mikronukleusa i trisomije u limfocitima.

Gonseblatt et al (1997.) su evaluirali dvije populacije u Meksiku na citogenetički efekt u krvnim limfocitima vezano uz arsen u njihovoj vodi za piće. Grupa od 30 stanovnika bila je izložena koncentracijama arsena od 0,03 mg/l ili 0,48 mg/l. Prosječno jedna trećina ispitanika od svake grupe sastojala se od pušača. Pojava kromosomske aberacije bila je značajno viša u visoko izloženoj grupi. Izložene individue pokazuju značajno povećanje u učestalosti kromatida i izokromatidne delecije u limfocitima i MN (mikronukleus) u usnim i mokraćnim epitelnim stanicama. Muškarci su bili više

pogođeni nego žene. Promatrane vrste genetskog oštećenja pružaju dodatne dokaze da je arsen klastogen i aneugen genotoksikant.

Maki-Paakkanen et al (1998.) su opisali povezanost između strukturnih kromosomskih aberacija u limfocitima periferne krvi i izloženosti arsenu preko bunarske vode za piće kod 42 čovjeka u Finskoj. Srednja koncentracija arsena u bunarskoj vodi bila je 0,41 mg/l, u urinu ukupan arsen iznosio je 0,18 mg/l i u kosi 0,0013 mg/g. Kontrolna grupa sastojala se od osam individua koje su konzumirale vodu s manje od 0,001 mg/l arsena. Povećanje izloženosti arsenu pokazuje povećanje spojeva arsena (As, MMA, DMA) u urinu.

Slijedeći općeniti zaključci mogu se izvući iz provedenih genotoksičnih studija:

- arsen je genotoksičan za stanice sisavaca
- arsen uzrokuje mutaciju gena u nekim sustavima, ali su one vjerojatno smrtonosne i u većini slučajeva nenadoknadive
- arsen ne oštećuje DNA direktno osim možda kod visokih citotoksičnih razina
- arsen uzrokuje kromosomske aberacije (uključujući mikronukleus i aneuploidije) i SCE
- arsen povećava oksidativni stres i utječe na proizvodnju dušikovog oksida
- arsen utječe na metilaciju DNA u tumor-supresorskim genima
- arsen uzrokuje stvaranje brojnih kopija gena (amplifikaciju)
- arsen inhibira sintezu DNA i popravak
- arsen djeluje kao ko-mutagen
- metilirani i dimetilirani arsen se lakše izlučuju *in vivo*, također pokazuju genotoksičnost iako kod većih razina izloženosti
- arsen uzrokuje mitotski zastoj, vjerojatno reakcijom s tubulinom

Razvojna i reproduktivna toksičnost

U ekološkoj studiji provedenoj na mađarskoj populaciji, istražena je pojava spontanih pobačaja i mrtvorodenčadi s obzirom na izloženost arsenu putem vode za piće (Borzonyi et al 1992.). Podaci su skupljani više od osam godina i uspoređeni su s populacijom koja je bila izložena maloj količini arsena. Populacija izložena povećanim količinama arsena imala je veću učestalost pojave hiperpigmentacije i hiperkeratoza. Postojale su neke naznake o povezanosti izloženosti arsenu sa spontanim pobačajima i još jača povezanost s pojavom mrtvorodenčadi; oba efekta bila su statistički značajna.

Hopenhayn-Rich et al (2000.) su proveli naknadnu ekološku studiju o kroničnoj izloženosti arsenu i riziku od smrtnosti dojenčadi u dvama područjima Čilea: Antofagasta s povijesnim dokumentima o arsenom kontaminiranoj vodi i Valparaiso grad s malom izloženosti arsenu. Između 1950 i 1996, stopa smrtnosti dojenčadi i fetusa bila je u opadanju u oba grada, kao i u ostalim dijelovima Latinske Amerike. Unatoč ukupnom padu, stopa smrtnosti cijele populacije bila je veća u Antofagastu tijekom 1958-1961 i pala je nakon toga, početno povećanje podudara se s periodom visoke izloženosti arsenu putem vode za piće (0,86 mg As/l). Rezultati analize Poissonovom regresijom od stope kasne fetalne, neonatalne i postnatalne smrtnosti pokazuje povećani relativni rizik za visoku izloženost arsenu povezanu sa svakom od tri smrtna ishoda. Povezanost između izloženosti arsenu i kasnije smrti fetusa je najizraženija. Ova saznanja osiguravaju sugestivne dokaze o tome da je arsen razvojni toksikant.

Povezanost između kvocijenta inteligencije (IQ, Intelligence quotient) i izloženosti arsenu putem vode za piće proučavano je na Tajlandu (Siripitayakunkit et al 1999.). U dobi od 6 do 9 godina bilo je proučavano 529 djece, koja su izabrana slučajnim odabirom iz 15 škola. Odnos djevojčica i dječaka bio je podjednak. Istraživač je naveo da je istraživanje bilo usmjereno na rođene u periodu kroničnog trovanja arsenom i da je ta skupina djece bila izložena arsenu kontinuirano od rođenja. Količina arsena prisutnog u kosi je bila upotrijebljena da se procijeni izloženost arsenu, a Wechsler test inteligencije je primijenjen na djeci da se odredi IQ. Srednja vrijednost arsena u kosi iznosila je 0,00352 mg/g, samo 8,3% posto djece imalo je normalnu razinu arsenu u kosi tj. manju od 0,001 mg/g. Vrijednost IQ u prosjeku je bila 90,44 (od 54 do 123). Postotak djece sa srednjim IQ smanjuje se značajno s povećanjem izloženosti arsenu (57 do 40%), a postotak u grupi s nižim IQ povećava se s povećanjem arsena (23 do 38%) i s vrlo niskim IQ (0 do 6%). Usporedba djece s IQ između izloženosti arsenu većoj od 2 mg/l i manjoj od 2 mg/l, varijanca od 14% u rezultatima IQ objašnjena je nakon kontrole očevog zanimanja, majčine inteligencije i obiteljskih prihoda. Studija je imala nedostatak zbog malog broja djece izložene niskoj koncentraciji arsena.

Neurotoksičnost

Periferna neuropatija počinje s gubitkom osjetljivosti i razvojem paralize i atrofije mišića u bolesnika 10 dana do tri tjedna nakon akutne izloženosti arsenu (Chuttani et al, 1967.; Hay i McCormack 1987.). Ovi slučajevi se često dijagnosticiraju kao Guillain –

Barre sindrom. Odrasli koji imaju teške gastrointestinalne reakcije na arsen rijetko izbjegavaju navedene komplikacije (Jenkins, 1966.). Šest do dvanaest mjeseci nakon akutne izloženosti arsenu, ovi znakovi trovanja mogu postepeno nestati.

U Japanu 12 000 djece bilo je slučajno otrovano s mlijekom kontaminiranim anorganskim arsenom. Doza je procijenjena s oko 3,5 mg/dnevno u 30 dana. Anemija, oštećenje bubrega i jetre bilo je zamijećeno kao i 130 smrtnih slučajeva (Hamamoto, 1955.; Nakagawa i Ibuchi 1970.). Kod preživjelih su bili zabilježeni poremećaji funkcije CNS petnaest godina nakon izloženosti, uključujući gubitak sluha u 18% od 415 proučavane djece i elektroencefalografnih abnormalnosti. Uočen je patološki efekt na očima, uključujući slučaj bilateralne atrofije. Umjereni gubitak sluha radi oštećenja srednjeg uha, bio je primijećen kod djece od deset godina koja su živjela u blizini postrojenja na ugljen koja su emitirala velike količine arsena.

Hematotoksičnost

Izloženost arsenu može dovesti do anemije i leukopenije, jer arsen može izazvati supresiju koštane srži. Akutna izloženost može dovesti do smanjenja hematokrita i intravaskularne hemolize. Winski i Carter (1998.) su evaluirali toksičnost arsenata za ljudske eritrocite i njihovu moguću ulogu u vaskularnim bolestima. Ljudske eritrocite su inkubirali *in vitro* s natrijevim arsenatom As(5+) ili natrijevim arsenitom As(3+) i procijenili oštećenja. Nakon pet sati od inkubacije s 10 mM As(5+) ili As(3+), značajna smrt stanice (hemoliza) dogodila se samo u As(5+) tretiranim stanicama. Morfološke promjene su bile uočene skeniranjem elektrona i svjetlosnom mikroskopijom. Značajne ehinocitne formacije su bile primijećene kod najniže koncentracije arsenata 0,1 mM. Sferoidni ehinociti su se značajno povećali kod 5mM i više. Oštećene stanice izložene su osiromašenju staničnog ATP, koje postaje statistički značajno nakon pet sati izloženosti 0,01mM arsenata. Posljedice trošenja ATP za crvene krvne stanice mogu biti teške. ATP se koristi za održavanje membranskog oblika, deformabilnosti i osmotske stabilnosti. Trošenje ATP smanjuje filtrabilnost i deformabilnost i povećava viskozitet krvi. Takve promjene mogu doprinijeti mikrovaskularnim okluzijama, miokardu lokalnog tkiva i kao posljedicu imati oštećenje tkiva.

Vaskularne bolesti

Vaskularne bolesti su veoma dugo evidentirane i povezane s kroničnom izloženošću arsenu među njemačkim radnicima u vinogradima i stanovnicima Antofagaste (Čile).

Periferne vaskularne bolesti povezane su s pojavom arsena u bunarskim vodama prema izvještajima iz Tajvana. Wu et al (1989.) su uočili značajne trendove smrtnosti štakora od perifernih vaskularnih bolesti i kardiovaskularnih bolesti povezanih s bunarskim vodama koje su sadržavale arsen. Engel i Smith (1994.) su evaluirali arsen u vodi za piće i smrtnost od vaskularnih bolesti u 30 zemalja Sjedinjenih američkih država od 1968 do 1984. Srednja vrijednost količine arsena kretala se od 0,0054 do 0,0915 mg/l. Standardna stopa mortaliteta (SMR) za bolesti arterija, arteriola i kapilara (DAAC) za zemlje gdje je količina arsena prelazila 0,02 mg/l bila je 1,9 za žene i 1,6 za muškarce. Tseng et al (1996.) su proučavali odnos doze i perifernih vaskularnih bolesti (PVD) unošenjem anorganskog arsena u Tajvanskim selima gdje je bolest crnih stopala endemična. Studija je pokazala da korelacija između PVD i konzumiranje arsena nije u korelaciji s abnormalnim profilom lipida.

Chen et al (1995) su proučavali povezanost između dugotrajne izloženosti anorganskom arsenu i rasprostranjenosti hipertenzije. Ukupno je ispitano 382 muškarca i 516 žena u selima u kojima je postojala bolest arsenoza. Hipertenzija je definirana kao sistolički krvni tlak od 160 mmHg ili više. Dugotrajna izloženost arsenu je izračunata iz potrošnje vode iz povijesnih arteških bunara, dobivena kroz upitnik i mjerenjem koncentracije arsena u bunarima. Stanovnici izloženi arsenu imali su povećanu rasprostranjenost hipertenzije od 1,5 puta po dobi i prema spolu u odnosu na područja bez arsena. Potrošnja bunarske vode s arsenom i kumulativna izloženost arsenu pokazuju značajnu povezanost s hipertenzijom.

Dijabetes

Kronična izloženost arsenu povezuje se s pojavom dijabetesa tipa 2 u nekoliko studija. Rahman et al (1998.) su na osnovu studije provedene u zapadnom Bangladešu procijenili povezanost između izloženosti arsenu i rizika za dijabetes u pregledu 163 osoba s keratozama, tj. izloženih arsenu u odnosu na 854 osobe koje nisu bile izložene. Ova studija potvrdila je povezanost između izloženosti arsenu i pojave dijabetesa.

Efekti na koži

Tseng et al (1968.) su ispitali 40,421 stanovnika iz 37 sela u jugozapadnom Tajvanu gdje arteški bunari sadrže visoke koncentracije arsena. Ispitivanje je posebnu pozornost stavilo na kožne lezije, periferne vaskularne bolesti i karcinome. Uzimani su

uzorci bunarske vode u selima u kojima se još takva voda koristi i uzorci su označeni s niskom, srednjom i visokom koncentracijom arsena. Sveukupno bilo je 7418 slučajeva hiperpigmentacije, 2868 keratoza, 428 karcinoma kože i 360 bolest crnih stopala. U kontrolnoj populaciji od 7500 osoba izloženih arsenu manje od 0,017 mg/l u bunarskoj vodi niti jedan slučaj tih poremećaja nije zabilježen. Mazumder et al (1998.) su povezali pojavu keratoza s izloženošću arsenu. Pojavljivanje keratoza pri unosu As manjim od 0,05 mg/l nije bilo dok je kod koncentracija većih od 0,8 mg/l pojava keratoza bila je uočena kod 8,3% izloženih žena i 10,7% kod muškaraca. Slična povezanost u odnosu na unos arsena pokazana je i za hiperpigmentaciju.

Bolesti dišnog sustava

Nekancerogene bolesti pluća povezane su s unosom arsena. Studije u Čileu, Argentini, Indiji i Bangladešu podržale su tu poveznicu. Godine 1976 napravljen je nadzor u Antofagasti (Čile), na 144 školske djece s lezijama kože izazvane arsenom, istraživanje je pokazalo da se bolest pluća pojavila 2,5 puta češće u djece s lezijama kože nego kod djece s zdravom kožom. U Zapadnom Bengalu, simptomi kašlja zamijećeni su u 89 od 156 pacijenata koji su imali lezije kože uzrokovane arsenom, 17 od tih pacijenata pokazalo je određene bolesti testiranjem funkcije pluća.

Milton et al (2001.) su izvijestili o povezanosti između kroničnog unosa anorganskog arsena i kroničnog bronhitisa nakon provedene studije u Bangladešu na 94 osobe s lezijama kože uzrokovane arsenom. Srednja koncentracija arsena u vodi za piće bila je 0,614 mg/l (raspon od 0,136 do 1 mg/l). Studija je uključivala 124 osobe koje nisu bile izložene arsenu. Svi ispitanici su bili nepušači. Kronični bronhitis bio je zabilježen u 14 izloženih muškaraca arsenu od ukupno 40 i u 11 neizloženih muškaraca arsenu od ukupno 50, te 15 slučajeva kod izloženih žena od ukupno 54 i 2 žene koje nisu bile izložene u odnosu na ukupno 74 ispitanice.

Uzrok svih smrtnosti

Tsai et al (1999.) su usporedili smrtnost svih uzroka u području Tajvana s visokom izloženošću arsenu u vodi za piće. Od 1971. do 1994. godine, standardna stopa smrtnosti (SMR, Standardized mortality ratios) prema spolu za ne kancerogene i kancerogene bolesti, izračunala se u odnosu na lokalnu i nacionalnu referentnu populaciju. Za muškarce s lokalnom referentnom populacijom, značajna SMR je bila

uočena za dijabetes, ishemiju srca, cerebrovaskularne bolesti, vaskularne bolesti, bronhitis, astmu, cirozu jetre i nefritis.

U usporedbi s nacionalnom referentnom populacijom rezultati pokazuju značajnu SMR za ishemiju srca, bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti, vaskularne bolesti, bronhitis, cirozu jetre i nefritis. Za žene s lokalnom referentnom populacijom, značajna SMR uočena je za dijabetes, hipertenziju, ishemiju srca, cerebrovaskularne bolesti, vaskularne bolesti, bronhitis, cirozu jetre i nefritis. Slične vrijednosti dobivene su i za nacionalnu referentnu populaciju izuzev hipertenzije i nefritisa.

SMR za sve zloćudne karcinome u muškaraca su značajne i za lokalnu i za nacionalnu referentnu populaciju i to za crijeva, pluća, kožu, prostatu, mokraćni mjehur, bubrege i limfom. Značajni pojedini karcinomi SMR u obje referentne grupe uključuju karcinom ždrijela, rektuma, pluća, kože, bubrega, mjehura i limfoma. Ova studija uspoređuje smrtnost, međutim nisu sve bolesti fatalne, brojke imaju tendenciju da podcjenjuju rizik od ozbiljnih štetnih zdravstvenih posljedica. Također treba imati na umu da SMR za ne kancerogene nije puno niži nego za zloćudne kancerogene.

Srećom, nekoliko studija je osiguralo pogodne podatke za kvantitativnu procjenu rizika značajnu za nekancerogene ishode, uključujući cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, dijabetes i keratoze kože.

Kancerogenost

Arsen je dugo poznat kao kancerogen za ljude. Prve dokumentirane podatke načinio je Hutchinson (1887.; 1888.), u kojima je izvijestio o karcinomu kože kod pacijenata tretiranih s lijekovima koji sadrže arsen. Nekoliko epidemioloških studija potvrdilo je da se unošenjem arsena oralno može doći do karcinoma kože i udisanjem do karcinoma pluća (IARC, 1980.; 1987). Rani dokazi o tome da se oralnim unošenjem arsena pojavljuju razni oblici karcinoma a ne samo karcinom kože uglavnom su dobiveni studijama s Tajvana, te iz dvije studije u Japanu. Više studija potvrdilo je da oralno unošenje arsena uzrokuje karcinome mokraćnog mjehura i pluća.

Tseng et al (1968.; 1977.) su korelirali rizik od karcinoma kože i izloženost arsenu velikog broja populacije (više od 100,000 ljudi) u jugozapadnom Tajvanu. Količina arsena u arteškim bunarima za vodu za piće kretala se od 0,001 do 1,82 mg/l, s prosječnom količinom od 0,4 do 0,6 mg/l. Medicinskim nadzorom po kućanstvima promatrano je 40,421 osoba radi povezivanja pojave karcinoma kože i koncentracije arsena u vodi za piće kao i trajanje unosa vode s tim količinama arsena. Ukupno je od

karcinoma kože bilo 10,6 oboljelih na 1000 stanovnika, od hiperkeratoza 71 i hiperpigmentacije 183,5 oboljelih na 1000 stanovnika. Najmlađi pacijent s hiperpigmentacijom imao je tri godine, najmlađi s hiperkeratozom imao je 4 godine i najmlađi s karcinomom kože imao je 24 godine. Pojava karcinoma kože općenito se smatra manje problematičnom u odnosu na karcinome unutrašnjih organa, kao što su pluća ili mjehur jer karcinomi unutrašnjih organa ugrožavaju život za razliku od većine karcinoma kože (NRC 2001.).

Chen et al (1988b.) su ukratko opisali odnos „doza - odgovor“ u odnosu između količine arsena u arteškim bunarima u 42 sela s endemskim područjima bolesti crnih stopala u jugozapadnom Tajvanu i stope karcinoma mjehura, pluća, bubrega i kože, te prostate kod muškaraca. Studija se izvodila u periodu od 1973. - 1986. godine u koju je bilo uključeno 899,811 ljudi a pratila je izloženost arsenu kroz tri kategorije. Prva kategorija bila je manje od 0,3 mg/l izloženosti arsenu, druga kategorija od 0,3 do 0,59 mg/l i treća kategorija da je izloženost arsenu veća ili jednaka od 0,6 mg/l u vodi za piće. Stopa smrtnosti prema dobi računala se prema radno sposobnoj populaciji iz 1976. godine kao standard. Za sve karcinome u muškaraca stopa smrtnosti na 100,000 osoba bila je: 128 u kontrolnoj grupi; 154 u grupi manjoj od 0,3 mg/l; 258,9 u grupi od 0,3 - 0,59 mg/l i 434,7 u grupi većoj ili jednako 0,6 mg/l arsena u vodi za piće. Za žene te vrijednosti su bile nešto manje 85,5; 113,3; 182,6 i 369,4.

Chen i Wang (1990.) su istraživali smrtnost od karcinoma u endemskim područjima Tajvana s visokom količinom unosa arsena, te ju uspoređivali s smrtnosti u ostalim područjima zemlje, proširena Chen analiza (1988b.). Analizirana je voda za piće na prisutnost arsena u periodu od 1974 . -1976. godine u 83,656 bunara. Zabilježeno je da je 18,7% imalo koncentracije arsena veće od 0,05 mg/l, 2,7% uzoraka imalo je koncentracije arsena veće od 0,35 mg/l. Indeks urbanizacije i industrijalizacije je bio uključen u analizu radi prilagođavanja mogućeg zbunjujućeg socioekonomskog statusa. Podaci o smrtnosti od 1972. - 1983. godine bili su upotrijebljeni za evaluaciju 21 zloćudnog karcinoma, upotrebom korelacijske analize veličine rizika za pojedinca prema starosnoj dobi. Nekoliko oblika karcinoma bilo je povezano s količinom arsena u vodi za piće i to karcinom mokraćnog mjehura, pluća, jetre, bubrega, kože i nosne šupljine za muškarce i žene te karcinom prostate za muškarce. Multivarijantna analiza pokazuje povećanje smrtnosti na 100,000 od 0,4 za nosnu šupljinu kod žena i smrtnost od 6,8/100,000 za karcinom jetre kod muškaraca za svakih 0,1 mg/l povećanja arsena u vodi za piće. Glavno ograničenje ove studije je njezino izvođenje, u kojoj su

uspoređivane grupe a ne pojedinci, te prosječna izloženost u odnosu na postotak obolijevanja od karcinoma. Ipak rezultati su u skladu s drugim studijama iz tog područja. Chiou et al (1995.) su proučavali odnos između karcinoma unutrašnjih organa i arsena, u odnosu na bolest crnog stopala. Studijom su sedam godina praćena 263 pacijenta, 2293 zdrave osobe kao kontrolna grupa i svi stanovnici endemskih područja jugozapadnog Tajvana. Nakon nadzora utjecaja dobi, spola i pušenja regresijskom analizom, odnos „doza - učinak“ je promatran putem izloženosti arsenu iz vode za piće i pojave karcinoma mjehura i pluća. Pacijenti s bolesti crnog stopala imali su značajno povećanje rizika u usporedbi s kontrolnom grupom nakon korekcije za kumulativnu izloženost arsenu.

Chiou et al (2001.) studija proučavala je pojavu karcinoma urinarnog trakta između 8102 stanovnika endemskih područja s arsenom u vodi u sjeveroistočnom Tajvanu. Količina arsena u vodi za piće kretala se od 0,00015 mg/l (nije moguće detektirati) do 3,59 mg/l. Izloženost arsenu je određena pomoću koncentracija arsena mjerene u bunarima tijekom studije. Pojava karcinoma urinarnog trakta (bubrezi i mjehur) su bili značajno povećani u odnosu na opću populaciju Tajvana. Zaključke u pogledu „doza-učinak“ teško je definirati jer je izloženost procijenjivana samo tijekom studije. Smith et al (1998.) su istraživali smrtnost od karcinoma u populaciji od oko 400,000 ljudi u području sjevernog Čilea gdje postoji izloženost visokim koncentracijama arsena u vodi za piće. Prosječna koncentracija arsena između 1955. - 1969. bila je 0,57 mg/l i smanjena je na manje od 0,1 mg/l do 1980. godine. Smrtnost od karcinoma proučavana je od 1989. kroz 1993. u području s visokom izloženošću arsenu u usporedbi s ostatkom Čilea. Rezultati upućuju na povećanje smrtnosti od karcinoma mjehura, bubrega, pluća i kože u područjima s visokom izloženošću arsenu. Ova studija je pokazala značajno povećanje stope smrtnosti za iste vrste karcinoma kao i u studijama na Tajvanu izuzev za karcinom jetre.

4.2.3. Procjena izloženosti

Nekancerogeni efekti

OEHHA (2004.) je primijenila kriterije za procjenu rizika za brojne nekancerogene toksične ishode. Rezultati su prikazani u Tablici 4. Pripadajući faktori nesigurnosti su izraženi, a bazirani su na NOAEL, LOAEL ili „benchmark“ dozi (najniža doza kod koje

dolazi do određene razine učinka od 5% ili 1%, temeljenoj na dnevnoj bioraznolikosti a izraženoj kao LED₀₅ (najniža efektivna doza) ili LED₀₁).

Studije na ljudima analizirane metodologijom „benchmark“ odaziva (BMR) daju najbolju osnovu za određivanje zdravstveno - zaštitne koncentracije za arsen u vodi za piće. To je zato što je uključena metodologija „doza – učinak“ koja koristi više raspoloživih podataka i analizira zdravstvene efekte iz studija koje predstavljaju brigu za javno zdravstvo.

Tablica 4. Procjena zaštitno - zdravstvene koncentracije arsena u vodi za piće, bazirane na nekancerogenoj toksičnosti

Vrste studija i autori	Krajnji učinak toksičnosti	Kriterij za „doza - učinak“	Doza	UF/rizik	Koncentracija za zaštitu zdravlja (mg/l)
1. Cvrčci Hanlon and Ferm 1986.	Fetalne malformacije	LOAEL, PBPK	2,8 mg/kg dnevno	1000	0,017
2. Psi Byron et al. 1967.	Smrt, anoreksija, sluh, gubitak težine, lagana do umjerena anemija	NOAEL	1,25 mg/kg dnevno	100	0,088
3. Štakori Byron et al. 1967.	Smanjenje preživljavanja, gubitak težine, povećani žučni kanali	NOAEL	3,12 mg/kg dnevno	100	0,22
4. Rezus majmuni Heywood and Sortwell, 1979.	Iznenadna smrt bez drugih jasnih kliničkih znakova, moguć CNS efekt	LOAEL	2,8 mg/kg dnevno	1000	0,02
5. Ljudi	Hiperpigmentacija kože i keratoze	RfD U.S. EPA	0,3 µg/kg dnevno	3	0,0021

Tseng et al., 1968.; Tseng, 1977. Mazumder et al., 1998.	Keratoze kože	LED ₀₁ LED ₀₅	50 µg/l 9,4 µg/kg dnevno	10; 1x10 ⁻⁴ 10; 1x10 ⁻⁴	0,0010 0,0005 0,0066 0,0007
6. Ljudi Chiou et al. 1997.	Moždani infarkt Cerebrovaskularne bolesti	LED ₀₁ LED ₀₁ LED ₀₁ LED ₀₁	166 µg/l 3,5 mg/l godišnje 189 µg/l 3,0 mg/l godišnje	30 1x10 ⁻⁴ 30; 1x10 ⁻⁴ 10; 1x10 ⁻⁴ 10; 1x10 ⁻⁴	0,011 0,0016 0,00033; 0,0024 0,0038 0,0019 0,00086 0,0021
7. Ljudi Chen et al. 1996.	Ishemične bolesti srca Smrtnost	LED ₀₁	5,5 mg/l godišnje	30; 1x10 ⁻⁴	0,00052 0,00078
8. Ljudi Chen et al. 1995.	Hipertenzija	LED ₁₀	7,2 mg/l godišnje	10; 1x10 ⁻⁴	0,002 0,00010
9. Ljudi Rahman et al. 1999.	Hipertenzija	LED ₁₀	5,8 mg/l godišnje	10; 1x10 ⁻⁴	0,0016 0,00008
10. Ljudi Lai et al. 1994.	Dijabetes	LED ₀₅	8,8 mg/l godišnje	10; 1x10 ⁻⁴	0,0025 0,00025
11. Ljudi Rahman et al. 1998.	Dijabetes	LED ₀₅	0,21 mg/l	10; 1x10 ⁻⁴	0,0042 0,00042
12. Ljudi Wang et al. 2002.	Karotidna arteroskleroza	LOAEL estimacija	20 mg/l godišnje	10	0,006
13. Ljudi Siripitayakunkit et al. 1999.	Razvojna neurotoksičnosti, smanjenje IQ kod djece	LOAEL estimacija i LED ₀₅	30 µg/l po lq gubitak	30 1x10 ⁻²	0,0002 0,0003
14. Ljudi Tsai et al. 2003.	Razvojna neurotoksičnost, prebacivanje pažnje kod djece	LED ₀₅	7 µg/dnevno	30	0,0002
15. Ljudi Wasserman et al. 2004.	Razvojna neurotoksičnost, deficit intelektualnih	LOAEL estimacija, postavljeni nagib,	10 µg/l -0,44 µg/l	30 30	0,0003 7,6x10 ⁻⁵

	funkcija u djece, sveobuhvatni neobrađeni pokazatelj $\mu\text{g As/l}$	egzaktno podešeno $r^2=1$			
--	--	------------------------------	--	--	--

Kancerogeni efekti

Mehanizmi nastajanja kancerogenih učinaka arsena su nepoznati. Arsen ne uzrokuje mutacije u eksperimentalnim sustavima, dok neki istraživači imaju pretpostavke koje su u skladu s teorijom o linearnosti za odnos „doza – učinak“. Međutim, zaključak o linearnosti iz toksikoloških razmatranja je u najboljem slučaju spekulativan bez podrške mehanističkih ili empirijskih podataka. Kao i kod drugih glavnih uzroka karcinoma kod ljudi, nije vjerojatno da mehanističke teorije dopuštaju valjano predviđanje odnosa „doza – učinak“ za male količine arsena, njih treba identificirati u bliskoj budućnosti. Mehanističke teorije ne predviđaju zašto su uočene tako visoke stope karcinoma mjehura i pluća kod ljudi izloženih razinama arsena koje nisu puno veće od trenutnih maksimalno dopuštenih razina u vodi za piće. Zbog toga je uzaludno koristiti takve teorije za pretpostavke što bi se moglo događati kod niskih ali još uvijek mjerljivih koncentracija i njihovog efekta na ljude. Ne želi se reći da mehanistička istraživanja nisu važna; međutim naše sadašnje razumijevanje toksičnosti arsena je prilično nedostatno. Važno je istaknuti da su za mnoge utvrđene uzroke karcinoma kod ljudi, odnos „doza – učinak“ u epidemiološkim studijama linearani, bez obzira da li su ili ne uključeni pojedini agensi koji uzrokuju mutacije (npr. azbest, krom (VI) berilij i nikal sulfid (OEHHA, 1999.)). Kvantitativna procjena rizika za pojavu karcinoma uzrokovanog unošenjem arsena vodom za piće bazirala se na podacima o karcinomu mjehura i pluća s Tajvana ili kombinacijom podataka iz Tajvana, Čilea i Argentine. OEHHA (2004.) je procjenom rizika izračunala da je rizik od arsena zanemariv ako je koncentracija arsena 4 ng/l u vodi za piće a bazira se na jedinici rizika od $2,7 \times 10^{-4} (\mu\text{g/l})^{-1}$ i teoretskoj vrijednosti rizika za pojavu karcinoma tijekom ljudskog vijeka 1×10^{-6} . Jedinica rizika bazirana je na linearnoj regresiji i analizi podataka o smrtnosti od karcinoma pluća i mokraćnog mjehura iz epidemioloških studija na Tajvanu, Čileu i Argentini i stope smrtnosti od ove vrste karcinoma u USA. Druga procjena jedinice rizika uključuje $2,6 \times 10^{-4} (\mu\text{g/l})^{-1}$ na osnovu stope smrtnosti u Kaliforniji; $3,1 \times 10^{-4} (\mu\text{g/l})^{-1}$ na osnovu zbroja stope smrtnosti od karcinoma pluća, mjehura, kože i bubrega; i $5,9 \times 10^{-4} (\mu\text{g/l})^{-1}$ na incidenciji radije nego na smrtnosti od karcinoma pluća i mjehura.

Nacionalni istraživački odbor (NRC) SAD-a u njihovom izvješću „Arsen u vodi za piće“; ažuriranom 2001. godine zaključilo je da se podešavanjem Poisson-ov modela za aditive s linearnim izrazom za doze na osnovu podataka iz jugozapadnog Tajvana kod kojih dolazi do pojave karcinoma pluća i mokraćnog mjehura i estimiranim ED₀₁ vrijednostima kod specifičnih razina arsena (npr. 0,003, 0,005, 0,01 i 0,02 mg/l), daje prednost analitičkom pristupu za procjenu rizika pojave karcinoma kod ljudi. Oni su procijenili povećani rizik tijekom života na 10,000 ljudi izloženih 0,01 mg As/l od 14 do 18 godina za karcinom pluća i 23 do 12 godina za karcinom mjehura kod žena i muškaraca.

U.S. EPA (2001.) je u konačnoj odluci o prisutnosti arsena u vodi za piće pretpostavila prosječnu potrošnju vode od 1 do 1,2 L/dnevno za vodu iz slavine i ukupno vodu od 2,1 do 2,3 L/dnevno. Za rizik od karcinoma Agencija je koristila procjenu rizika za pluća i mjehur od Morales et al (2000.). Ova procjena ima sličan pristup kao NRC procjena opisana gore.

4.2.4 Karakterizacija rizika

Kod 0,01 mg As/l, U.S. EPA (2001.) je procjenila da srednja vrijednost rizika od karcinoma populacije je $2,41 \times 10^{-4}$ do $2,99 \times 10^{-4}$ i gornja granica od $5,23 \times 10^{-4}$ do $6,09 \times 10^{-4}$. Pod pretpostavkom linearnosti „doza – učinak“ pri niskim dozama, te vrijednosti bi odgovarale jedinici rizika od $2,41 \times 10^{-5}$ do $6,1 \times 10^{-5}$ ($\mu\text{g/l}$)⁻¹, ekvivalent zanemarivom riziku od koncentracije arsena od 16 do 40 ng/l u vodi za piće. U.S. EPA je estimirala rizik da je 4 do 10 puta manji nego Kalifornijski OEHA ili NRC.

5. RASPRAVA

Zbog dokazano štetnih učinaka koje arsen uzrokuje unošenjem u ljudski organizam, Svjetska zdravstvena organizacija preporučila je maksimalno dopuštenu koncentraciju za unos arsena od 0,01 mg/l u vodi za piće. U Republici Hrvatskoj ista koncentracija propisana je Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće s periodom prilagodbe do 2015. godine (MZSS, 2008.).

Otopljeni anorganski arsen može uzrokovati akutnu toksičnost. Unos anorganskog arsena tijekom dugog razdoblja može dovesti do kroničnog trovanja arsenom. Kronični učinci mogu rezultirati ovisno o razini izloženosti slijedećim zdravstvenim problemima: kožnim lezijama, perifernom neuropatijom, gastrointestinalnim simptomima, dijabetesom, problemima s bubrezima, kardiovaskularnim bolestima i karcinomima (IPCS, 2001.).

Anorganski arsen je jedan od rijetkih tvari koji dokazano uzrokuju pojavu karcinoma kod ljudi dugotrajnom konzumacijom vode za piće, a istraživanja upućuju da je prosječno potrebno 10 godina da se karcinom razvije. Arsen može uzrokovati karcinom kože, mokraćnog mjehura i pluća, a tu su i ograničeni dokazi da može uzrokovati karcinom bubrega, jetre i prostate. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) klasificirala je arsen i spojeve arsena kao kancerogene za ljude (grupa 1), što znači da postoji dovoljno dokaza za njihovu kancerogenost za ljude (IARC, 1987.).

U Istočnoj Slavoniji koncentracije arsena u vodi za piće kreću se u granicama od 0,01 – 0,05 mg/l. Na osnovu pregleda literature i korištenjem podataka iz provedenog

monitoringa kakvoće vode za piće na području Osječko-baranjske županije tijekom 2009. i 2010. godine (Osječko-baranjska županija, 2009.; 2010.) razmotran je rizik za zdravlje ljudi koji konzumiraju vodu za piće u kojoj arsen prekoračuje vrijednosti od 0,010 mg/l u vodi za piće koju je postavila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2003.) .

Voda za piće koja sadrži koncentracije arsena veće od 0,05 mg/l, što je slučaj u pojedinim mjestima Istočne Hrvatske, proglašava se zdravstveno neispravnom i ne koristi se kao voda za piće.

Dnevna doza arsena kojoj je izložen čovjek u Istočnoj Slavoniji od 70 kg koji konzumira 2 l dnevno vode za piće u kojoj se nalazi arsen koncentracije od (prosječna vrijednost za 2009. godinu iz rezultata monitoringa) 0,035 mg/l i (prosječna vrijednost za 2010. godinu iz rezultata monitoringa) 0,02819 mg/l je:

$$\text{Doza} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}} \right) = \frac{\text{konc. As} \cdot \text{dnevna potroš. vode}}{\text{tjelesna masa}}$$

Prosječna doza u 2009. godini:

$$\text{Doza} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}} \right) = \frac{0,035 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 2\text{l}}{70 \text{ kg}} = 0,001 \text{ mg/kg}$$

Prosječna doza u 2010. godini:

$$\text{Doza} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}} \right) = \frac{0,029 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \cdot 2\text{l}}{70 \text{ kg}} = 0,00083 \text{ mg/kg}$$

Toksikološke referentne vrijednosti koje su predložene od referentnih međunarodnih institucija su slijedeće (AFSSA, 2005.):

- Za nekancerogene kožne efekte

U.S. EPA je predložila referentnu dozu (RfD) od 0,0003 mg/kg tjelesne mase/dnevno (1993), odnosno 1,5 (mg/kg)/dnevno za „oralni slope factor“. Predložene vrijednosti definirane su na osnovu provedenih studija (Tseng, 1977., Tseng et al., 1968. in ATSDR 2000.)

- Za kancerogene kožne efekte

U.S. EPA postavila je toksikološku referentnu vrijednost za kancerogene efekte na koži koja je jednaka $1,5 \times 10^{-3}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}$ tjelesne mase/dnevno za potrošnju od 2 l vode dnevno)⁻¹, jedinica rizika je 5×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{l}$)⁻¹. Ova vrijednost postavljena je na osnovu U.S. EPA izvještaja iz 1988. godine. Vrijednosti su također postavljene na osnovu studija (Tseng et al. 1968. in ATSDR 2000.; Tseng 1977. in ATSDR 2000.).

- **Za druge kancerogene efekte**

U novim preporukama WHO (2003) je navela da postoji mnogo nesigurnosti povezanih s rizikom za niske koncentracije. Prema NRC (2001.) nije moguće osigurati biološku bazu za upotrebu bilo linearnog ili nelinearnog modela.

Gore navedene procjene sadrže nekoliko razina nesigurnosti. Procjena izloženosti uglavnom je rezultat studije provedene na populaciji u Tajvanu, gdje voda za piće može sadržavati i druge tvari koje u sinergiji s arsenom mogu dovesti do karcinoma. Ekstrapolacija krivulje „doza – odgovor“ na niskim razinama iz linearnog modela vjerojatno nije prikladna za arsen (IRIS, 1998.). Nedavna studija (Bates et al. 2004.) pokazuje odsutnost bilo kakve veze između potrošnje vode za piće (za 40 godina) koja sadrži arsen i razvoja karcinoma mjehura u Argentini. Međutim, unatoč tim ograničenjima U.S. EPA je postavila toksikološke referentne vrijednosti za karcinom kože.

Procjena razine rizika za slučaj kada se dnevno konzumiraju vrijednosti arsena veće od 0,01 mg/l u vodi za piće, kao što je slučaj u Istočnoj Hrvatskoj:

Bazirano na jedinici rizika od $1,5 \times 10^{-3}$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ tjelesne mase/dnevno, predloženo od strane U.S. EPA i također WHO, za karcinom kože, razina rizika povezana s konzumacijom vode za piće od 0,01 mg/l, trebalo bi biti u području od 6×10^{-4} tijekom života čovjeka (2l, 70 kg, 70 godina).

Bazirano na drugom pristupu predloženom od strane U.S. EPA (2003.) treba uzeti u obzir osjetljivost djece i dojenčadi:

- Razina rizika povezana s konzumacijom vode za piće s koncentracijom arsena od 0,01 mg/l, trebala bi biti u području od 2×10^{-3} tijekom života
- Tablica 5. predstavlja procjenu rizika koja se odnosi na prekoračenje koncentracije arsena od 0,01 mg/l u navedenim vremenskim periodima.

Tablica 5. Procjena rizika povezana s izloženošću povišenim koncentracijama arsena u vodi za piće za dani period (u obzir su uzeti osjetljivost djece i dojenčadi)

Koncentracija arsena (mg/l)	Vremenski period		
	3 godine	6 godina	9 godina
0,015	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$
0,02	$2,8 \times 10^{-3}$	3×10^{-3}	$3,2 \times 10^{-3}$
0,03	$3,6 \times 10^{-3}$	4×10^{-3}	$4,4 \times 10^{-3}$
0,04	$4,4 \times 10^{-3}$	5×10^{-3}	$5,6 \times 10^{-3}$
0,05	$5,1 \times 10^{-3}$	6×10^{-3}	$6,8 \times 10^{-3}$

U tablici 5. prikazane su koncentracije arsena u vodi za piće koje prelaze vrijednost od 0,01 mg/l i razina rizika za štetne zdravstvene učinke tijekom 3, 6 i 9 godina. Povećanjem koncentracije arsena značajno se povećava i razina rizika.

Procjena rizika po zdravlje ljudi tijekom života koji konzumacijom vode za piće dnevno unose koncentracije arsena veće od 0,01 mg/l.

Uzimajući u obzir sve navedene toksikološke vrijednosti koje preporučuju relevantne svjetske organizacije i na osnovu rezultata monitoringa provedenog na području Osječko-baranjske županije tijekom 2009. i 2010. godine u tablici 6. biti će prikazani indeksi opasnosti i rizik od karcinoma, konzumacijom vode za piće koje sadrže različite

koncentracije arsena. Izračun će biti napravljen na osnovu pretpostavljene potrošnje vode od 2 l/dnevno, za čovjeka tjelesne težine od 70 kg, tijekom 70 godina života.

Indeks opasnosti (HI) računa se prema slijedećoj jednadžbi:

$$HI = \frac{\text{doza}}{RfD}$$

ako je njegova vrijednost ispod 1 znači da ne postoji značajan rizik za nekancerogene učinke tijekom života.

Rizik za karcinom računa se prema slijedećoj jednadžbi:

$$\text{Rizik za karcinom} = \text{doza} \times \text{oralni slope factor}$$

Smatra se da ako je vrijednost između 10^{-4} i 10^{-6} da je rizik prihvatljiv.

Tablica 6. Indeks opasnosti i rizik za karcinom tijekom života pri izloženosti ljudi različitim koncentracijama arsena tijekom života:

c (koncentracija arsena mg/l)	HI	Rizik za karcinom
0,001	0,10	$4,29 \times 10^{-5}$
0,002	0,19	$8,57 \times 10^{-5}$
0,01	0,95	$4,29 \times 10^{-4}$
0,02	1,90	$8,57 \times 10^{-4}$
0,03	2,86	$1,29 \times 10^{-3}$
0,035	3,33	$1,529 \times 10^{-3}$
0,04	3,81	$1,71 \times 10^{-3}$
0,05	4,76	$2,14 \times 10^{-3}$

Iz tablice 6. može se zaključiti da konzumacijom vode koja sadrži arsen iznad 0,01 mg/l povećava se rizik za nekancerogene učinke kao i za kancerogene učinke.

Međutim postoje epidemiološka istraživanja koja govore da u određenim regijama u kojima koncentracije anorganskog arsena u vodi za piće prelaze 0,05 – 0,1 mg/l, ima dokaza o štetnim učincima. U područjima u kojima se koncentracije anorganskog

arsena u vodi za piće kreću od 0,01 – 0,05 mg/l, štetne učinke teško je otkriti u epidemiološkim studijama (WHO, 2011.).

Mehanizam nastanka karcinoma uzrokovanog arsenom nije otkriven. Mnoge zemlje imaju problem postizanja niskih koncentracija arsena i zbog toga se odredila maksimalno dopuštena količina arsena od 0,01 mg/l na osnovu trenutne mogućnosti snižavanja koncentracije arsena tehnološkom obradom kao i zbog laboratorijskih tehnika detekcije.

6. ZAKLJUČAK

Područje Istočne Hrvatske u podzemnim vodama sadrži povišenu koncentraciju anorganskog arsena. Podzemne vode služe za vodoopskrbu stanovništva u tom dijelu Hrvatske. U novije vrijeme provedena su istraživanja da bi se utvrdila njegova prostorna rasprostranjenost, dominantan oblik arsena prisutan u podzemnim vodama kao i njegovo porijeklo. Dominantan oblik arsena prisutan u podzemnim vodama je As(+3). Povišene koncentracije arsena u podzemnim vodama nalaze se u unutrašnjim dijelovima Dravske i Savske depresije, s tim da što je veća dubina to je detektirana i veća koncentracija prisutnog arsena. Također tim istraživanjima se potvrdilo da je arsen prirodno prisutan u podzemnim vodama i da nije rezultat antropogenog utjecaja. Dominantan mehanizam otpuštanja arsena u podzemne vode u većem dijelu Dravske depresije moglo bi biti reduktivno otapanje željezovih oksida/hidroksida praćeno s naknadnom precipitacijom željeza u obliku sekundarnih faza. Mobilizacija arsena u jugoistočnom dijelu Dravske i dijelovima Savske depresije može biti pokrenuta pri višim pH vrijednostima desorpcijom arsena sa željezovih oksida/hidroksida.

Važnost utvrđivanja prostorne rasprostranjenosti i dominantnog oblika arsena višestruko je značajno. Značajno je zbog toga da se pronađe najpogodnija tehnologija uklanjanja arsena iz vode za piće da bi se koncentracije arsena svele na što manju moguću mjeru jer konzumacijom vode za piće koja sadrži anorganski arsen tijekom života dolazi do razvoja niza bolesti a jedna je i od rijetkih tvari koje dokazano uzrokuju karcinom kod ljudi. Trenutno svjetska i europska legislativa kao i WHO (Svjetska

zdravstvena organizacija) preporučuju privremenu vrijednost arsena u vodi za piće od 0,01 mg/l. Mnoge zemlje imaju problem da snize koncentraciju arsena i zbog toga se odredila maksimalno dopuštena koncentracija arsena od 0,01 mg/l na osnovu trenutne mogućnosti snižavanja koncentracije arsena tehnološkom obradom kao i zbog laboratorijskih tehnika detekcije.

Većina dobivenih rezultata bazirala se na matematičkim modelima. Upotrijebljeni modeli uključuju veliki broj nesigurnosti i iz tih razloga potrebno je pratiti najnovija istraživanja vezana za arsen i njegov štetan učinak na zdravlje ljudi te na osnovu toga dati preporuke stanovništvu koje je izloženo povišenim koncentracijama arsena u vodi za piće. Također potrebno je razvijati i metode obrade vode za piće s ciljem da se arsen u vodi za piće svede na najmanju moguću mjeru.

7. LITERATURA:

Znanstveni rad:

Aiuppa A., D'Alessandro W., Federic C. o, Palumbo B., Valenza M. 2003. The aquatic geochemistry of arsenic in volcanic groundwaters from southern Italy. *Applied Geochemistry* 18:1283–1296.

Anawar H.M., Akai J., Komaki K., Terao H., Yoshioka T., Ishizuka T., Safiullah S., Kato K. 2003. Geochemical occurrence of arsenic in groundwater of Bangladesh: sources and mobilization processes. *Journal of Geochemical Exploration* 77: 109–131.

Aragones Sanz, N., Palacios Diez, M., Avello de Miguel, A., Gomez Rodriguez, P., Martinez Cortes, M. & Rodriguez Bernabeu, M.J. 2001. [Nivel de arsenico en abastecimientos de agua de consumo de origen subterraneo en la comunidad de Madrid.] *Rev. esp. Salud. publica* 75:421–432 (in Spanish)

Barnes D.G. and Dourson M. 1988. Reference dose (RfD) for the establishment of an acceptable daily intake. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 8: 471-486.

Basu, G.K., Chanda, C.R., Saha, K.C., Mukherjee, S.C., Roy, S., Das, R., Kaies, I., Barua, A.K., Palit, S.K., Quamruzzaman, Q. & Chakraborti, D. 2001. Groundwater

arsenic contamination and human suffering in West Bengal, India and Bangladesh. *Environmental Science* 8:393–415.

Basu A., Mahata, J., Roy A.K., Sarkar J.N., Poddar G., Nandy A.K., Sarkar P.K., Dutta P.K., Banerjee A., Das M., Ray, K., Roychaudhury S., Natarajan A.T., Nilsson R. & Giri, A.K. 2002. Enhanced frequency of micronuclei in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutation Research* 516:29–40.

Bates Michael N., Rey Omar A., Biggs Mary L., Hopenhayn Claudia, Moore Lee E., Kalman David, Steinmaus Craig, and Smith Allan H. 2004. Case-Control Study of Bladder Cancer and Exposure to Arsenic in Argentina. *American Journal of Epidemiology* 159 No. 4.

Bech J., Poschenrieder C., Llugany M., Barceló J., Tume P., Tobias F.J., Barranzuela J.L., Vásquez E.R. 1997. Arsenic and heavy metal contamination of soil and vegetation around a copper mine in Northern Peru. *Science Total Environment*, 203: 83-91.

Bhattacharya P., Claesson M., Bundschuh J., Sracek O., Fagerberg J., Jacks G., Martin R.A., Storniolo A.R., Thir J.M. 2006. Distribution and mobility of arsenic in the Río Dulce alluvial aquifers in Santiago del Estero Province, Argentina. *Science Total Environment* 358: 97-120.

Borzonyi M, Bereczky A, Rudnai P, Csnady M, Horvath A. 1992. Epidemiologic studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in south east Hungary. *Archives of Toxicology* 66: 77-78.

Buchet J.P., Lauwerys R. & Roels H. 1981. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite, monomethylarsonate or dimethylarsinate in man. *International Archives of Occupational Environmental Health* 48:71–79.

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. *Toxicology and Applied Pharmacology* 10: 132-147.

Caceres, L., Gruttner E., Contreras R. 1992. Water recycling in arid regions - Chilean case. *Ambio*, 21: 138–144.

Chattopadhyay S., Bhaumik S., Chaudhury A.N., Gupta S.D. 2002. Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells in vivo and in tissue culture. *Toxicology Letters* 128: 73-84.

Chen C.J., Wu M.M., Lee S.S., Wang J.D., Cheng S.H., Wu H.Y. 1988a. Altherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: multiple risk and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arterioclerosis* 8: 452-460.

Chen C.J., Kuo T.L., Wu M.M. 1988b. Arsenic and cancers. *The Lancet* 1:414.

Chen C.J., Wang C.J. 1990. Ecological correlation between arsenic level in well water and age adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Research* 50: 5470-5474.

Chen C.J., Hsueh Y.M., Lai M.S., Shyu M.P., Chen S.Y., Wu M.M., Kuo T.L., Tai T.Y. 1995. Increased prevalence of hypertension and long term arsenic exposure. *Hypertension* 25:53-60.

Chen C.J., Chiou H.Y., Chiang M.H., Lin L.J., Tai T.Y. 1996. Dose - response relationship between ischemic heart disease mortality and long term arsenic exposure. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 16:504-510.

Chiou H.Y., Hsueh Y.M., Liaw K.F., Horng S.F., Chiang M.H., Pu Y.S., Lin J.S., Huang C.H., Chen C.J. 1995. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven year follow up study in Taiwan. *Cancer Research* 55: 1296-1300.

Chiou H.Y., Huang Y.I., Su C.L., Chang S.F., et al. 1997. Dose - response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 28:1717-1723.

Chiou H-Y, Chiou S-T, Hsu Y-H, Chou Y-L, Tseng CH, Wei M-L, Chen C-J. 2001. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis - endemic area in northeastern Taiwan. *American Journal of Epidemiology* 153: 411-418.

Chowdhury U.K., Rahman M.M., Mondal B.K., Paul K., Lodh D., Biswas B.K., Basu G.K., Chanda C.R., Saha K.C., Mukherjee S.C., Roy S., Das R., Kaies I., Barua A.K., Palit S.K., Quamruzzaman Q. & Chakraborti D. 2001. Groundwater arsenic contamination and human suffering in West Bengal, India and Bangladesh. *Environmental Science*, 8, 393–415.

Chuttani P.H., Chawla L.S., Sharma T.D. 1967. Arsenical neuropathy. *Neurology* 17: 269-274.

Conning D.M. 1990. Strategies for toxicity testing of food chemicals and components, *Food and Chemicals Toxicology*, 28.: 735-738.

Crecelius E.A. 1977. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environmental Health Perspective* 19:147–150.

Crump K.S. 1984. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundamentals in Applied Toxicology*, 4: 854-871.

Čavar S., Klapac T., Jurišić - Grubešić R., Valek M. 2005. High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Science Total Environment* 339: 277–282.

Dang H.S., Jaiswal D.D. & Somasundaram S. 1983. Distribution of arsenic in human tissues and milk. *Science Total Environment* 29:171–175.

Dulout F.N., Grillo C.A., Seoane A.I., Maderna C.R., Nilsson R., Vahter M., Darroudi F., Natarajan A.T. 1996. Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from native Andean women and children from northwestern Argentina exposed to arsenic in drinking water. *Mutation Research* 370: 151-158.

Eisler R. 1988. Arsenic, Hazards to Fish, Wildlife and Invertebrates: A Synoptic Review, *Contaminant Hazard Reviews*, 12: 92-99.

Engel R.R., Smith A.H. 1994. Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 U.S. counties. *Archives of Environmental Health* 49: 418-427.

Erickson M.L., Barnes R.J. 2005. Glacial Sediment Causing Regional-Scale Elevated Arsenic in Drinking Water. *Ground Water*, 43:796–805.

Freeman G.B., Schoof R.A., Ruby M.V., Davis A.O., Dill J.A., Liao S.C., Lapin C.A. & Bergstrom P.D. 1995. Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in cynomolgus monkeys. *Fundamental and Applied Toxicology* 28:215–222.

Fuller C.C., and Davis J. A. 1989. Influence of coupling of sorption and photosynthetic processes on trace element cycles in natural waters. *Nature* 340:52-57.

Fuller C. C., Davis J. A., Waychunas G. A. 1993. Surface chemistry of ferrihydrite: Part 2. Kinetics of arsenate adsorption and co-precipitation. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 57:2271-2282.

Gonseblatt M.E., Vega L., Salazar A.M., Montero R., Guzman P., Blas J., Del Razo L.M., Gaecia - Vargas G., Albores A., Cebrian M.E., Kelsh M., Ostrosky - Wegman P. 1997. Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutation Research* 386: 210-228.

Hamamoto E. 1955. Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Nihon Iji Shimpo* 1649: 3-12.

Hanlon D.P., Ferm V.H., 1986. Teratogen concentration changes as the basis of the heat stress enhancement of arsenate teratogenesis in hamsters. *Teratology* 34:189:193.

Haque S., Johannesson K.H. 2006. Arsenic concentrations and speciation along a groundwater flow path: The Carrizo Sand aquifer, Texas, USA. *Chemical Geology* 228: 57–71.

Hay R., McCormack J.G. 1987. Arsenic poisoning and peripheral neuropathy. *Australian Family Physician* 16: 287-289.

Heywood R., Sortwell R.J., 1979. Arsenic intoxication in the rhesus monkey. *Toxicology Letter* 3:137-144.

Heinrichs G., Udluft P. 1999. Natural arsenic in Triassic rocks: a source of drinking - water contamination in Bavaria, Germany. *Hydrogeology Journal* 7:468–476.

Hiller E., Jurkovic L., Kordík J., Slaninka I., Jankulár M., Majzlan J., Göttlicher J., Steininger R. 2009. Arsenic mobility from anthropogenic impoundment sediments – Consequences of contamination to biota, water and sediments, Poša, Eastern Slovakia. *Applied Geochemistry* 24:2175-2185.

Hindmarsh, J.T. 2002. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. *Clinical Biochemistry* 35:1–11.

Hopenhayn-Rich C., Browning S.R., Hertz-Picciotto I., Ferreccio C., Peralia C., Gibb H. 2000. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environmental Health Perspective* 108: 667-673.

Hueper W.C., Payne W.W. 1962. Experimental studies in metal carcinogenesis. *Archives of Environmental Health* 5: 445-462.

Huff J., Chan P., Nyska A. 2000. Is the human carcinogen arsenic carcinogenic to laboratory animals? *Toxicological Sciences* 55: 17-23.

Hutchinson J. 1887. Arsenic cancer. *British Medical Journal* 2: 1280-1281.

Hutchinson J. 1888. On some examples of arsenic-keratosis of the skin and of arsenic-cancer. *Trans Pathol Soc Lond* 39: 352-363.

Ishinishi N., Yamamoto A., Hisanaga A., Imanasu T. 1983. Tumorigenicity of arsenic trioxide to the lung in Syrian golden hamster by intermittent instillations. *Cancer letters* 21: 141-147.

Jenkins R.B. 1966. Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain* 89: 479-498.

Kligerman A.D., Doerr C.L., Tennant A.H., Harrington - Brock K., Allen J.W., Winkfield E., Poorman - Allen P., Kundu B., Funasaka K., Roop B.C., Mass M.J., DeMarini D.M. 2003. Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 42: 192-205.

Katsoyiannis I.A., Hug S.J., Ammann A., Zikoudi A., Hatziliontos C. 2007. Arsenic speciation and uranium concentrations in drinking water supply wells in Northern Greece: Correlations with redox indicative parameters and implications for groundwater treatment. *Science Total Environment* 383:128-140.

Kim M.J., Nriagu J., Haack S. 2002. Arsenic species and chemistry in groundwater of southeast Michigan. *Environmental Pollution* 120: 379–390.

Knoth W. 1966. Arsenic treatment. *Arch Klin Exp Dermatol* 227: 228-234.

Koljonen T. 1992. The Geochemical Atlas of Finland, Part 2: Till. 218 pp. *Geological Survey of Finland*, Espoo.

Kouras A., Katsoyiannis I., Voutsas D. 2007. Distribution of arsenic in groundwater in the area of Chalkidiki, Northern Greece. *Journal of Hazardous Materials* 147:890–899.

Kurtio P., Komulainen H., Hakala E., Kahelin H. & Pekkanen J. 1998. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 34:297–305.

Kurttio P., Pukkala E., Kahelin H., Auvinen A. and Pekkanen J. 1999. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environmental Health Perspectives* 107:705-710.

Larsen N.A., Nielsen B., Pakkenberg H., Christoffersen P., Damogarrd E. & Heydorn K. 1974. The concentrations of arsenic, manganese and selenium in organs from normal and uremic persons determined by activation analysis. *Ugeskrift for Laeger* 136: 2586–2590.

Lai M.S., Hsueh Y.M., Chen C.J., Shyu M.P., Chen S.Y., Kuo T.L., Wu M.M., Tai T.Y., 1994. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *American Journal of Epidemiology* 139:484-492.

Lerda D. 1994. Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutation Research* 312: 111-120.

Liebscher K. & Smith H. 1968. Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Archives of Environmental Health* 17:881–890.

Lindgren A., Vahter M. & Dencker L. 1982. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamster administered ⁷⁴As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 51:253–265.

Lindgren A., Danielsson B.R.G., Dencker L. & Vahter M. 1984. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: Distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 54:311–320.

Lokuge K. M., Smith W., Caldwell K., Dear&Milton A. H. 2004. The effect of arsenic mitigation interventions on disease burden in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* 112(11):172.

Lovley D. R. 1993. Dissimilatory Metal Reduction. *Annual Review Of Microbiology* 47: 263-290.

Maki-Paakkanen J., Kurttio P., Paldy A., Pekkanen J. 1998. Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 32: 301-313.

Mandal B.K., Chowdhury T.R., Samanta G., Basu G.K., Chowdhury P.P., Chanda C.R., Lodh D., Karan N.K., Dhar R.K., Tamili D.K., Das D., Saha K.C., Chakraborti D. 1996. Arsenic in groundwater in seven districts of West Bengal, India - the biggest arsenic calamity in the world. *Current Science* 70:976–986.

Matin A.K., Bhattacharya P., Hasan M.A., S.H Akhter., Alam S.M., Bhuyian M.A.H., . Imam M.B, Khan A.A., Sracek O. 2004. Arsenic enrichment in groundwater of the alluvial aquifers in Bangladesh: An overview. *Applied Geochemistry* 19:181–200.

Matschullat J. 2000. Arsenic in the geosphere - a Review, *The Science of the Total Environment* 249: 297-312.

Mazumder D.N.G., Haque R., Ghosh N., De B.K., Santra A., Chakraborty D., Smith A.H. 1998. Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *International Journal of Epidemiology* 27: 871-877,

McKenzie F. T., Lantzy R. J., Paterson V. 1979. Global Trace Metal Cycles and Predictions. *Journal of the International Association for Mathematical Geology* 11.

Medrano José M., Boix R., Pastor-Barriuso R., Palau M., Damián J., Ramis R., Barrio del J.L., Navas-Acien A. 2010. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environmental Research* 110:448-454.

Milton A.H., Hasan Z., Rahman M. 2001. Chronic arsenic poisoning and respiratory effects in Bangladesh. *Journal of Occupational Health* 43: 136-140.

Morales K.H., Ryan L., Kuo T.L., Wu M.M., Chen C.J. 2000. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives* 108: 655-661.

Mure K., Uddin A.N., Lopez L.C., Styblo M., Rossman T.G. 2003. Arsenite induces delayed mutagenesis and transformation in human osteosarcoma cells at extremely low concentrations. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 41: 332-331.

Nakagawa Y., Ibuchi Y. 1970. On the follow up investigation of Morinaga milk arsenic poisoning. *Igaku no Ayumi* 74: 1-3.

Nickson R.T., McArthur J.M., Ravenscroft P., Burgess W.G. & Ahmed K.M 2000. Mechanism of arsenic release to groundwater, Bangladesh and West Bengal. *Applied Geochemistry* 15: 403–413.

Ning Z., Lobdell D.T., R Kwok.K., Liu Z., SZhan. g, Ma C., Riediker M., Mumford J.L. 2007. Residential exposure to drinking water arsenic in Inner Mongolia, China. *Toxicology and Applied Pharmacology* 222: 351-356.

Nguyen V.A., Bang S., Viet P.H., Kim K.W. 2009. Contamination of groundwater and risk assessment for arsenic exposure in Ha Nam province, Vietnam. *Environment International* 35: 466-472.

Pershagen G., Nordberg G., Bjorklund N.E. 1984a. Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo(a)pyrene by the pulmonary route. *Environmental Research* 34: 227-241.

Peters S.C., Burkert L. 2008. The occurrence and geochemistry of arsenic in groundwaters of the Newark basin of Pennsylvania. *Applied Geochemistry* 23:85-98.

Pomroy C., Charbonneau S.M., McCullough R.S. & Tam, G.K.H. 1980. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicology and Applied Pharmacology* 53: 550–556.

Pongratz R. 1998. Arsenic Speciation in Environmental Samples of Contaminated Soil. *Science of The Total Environment* 224: 133-141.

Queirolo F. Stegen S., Mondaca J., Cortés R., Rojas R., Contreras C., Munoz L., Schwuger M.J. & Ostapczuk P. 2000a. Total arsenic, lead, cadmium, copper, and zinc

in some salt rivers in the northern Andes of Antofagasta, Chile. *Science of the Total Environment*, 255: 85–95.

Queirolo F., Stegen S., Restovic M., Paz M., Ostapczuk P., Schwuger M.J. & Muñoz L. 2000b. Total arsenic, lead and cadmium levels in vegetables cultivated at the Andean villages of northern Chile. *Science of the Total Environment* 255: 75–84.

Rahman M., Tondel M., Ahmad S.A., Axelson O. 1998. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology* 148: 198-203.

Rahman M., Tondel M., Ahmad S.A., Chowdhury I.A., Faruque M.H., Axelson O., 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 33:74-78.

Del Razo L.M., Arellano M.A., Cebrián M.E. 1990. The oxidation states of arsenic in well-water from a chronic arsenicism area of northern Mexico. *Environmental Pollution* 64: 143-153.

Redman A.D. , Macalady D. L. and Ahmann D. 2002. Natural organic matter affects arsenic speciation and adsorption onto hematite, *Environmental Science & Technology* 36(13): 2889 – 2896.

Rowland H.A.L., Omoregie E.O., Millot R., Jimenez C., Mirtens J., Bactu C., Hug S.J., Berg M. 2011. Geochemistry and arsenic behaviour in groundwater resources of the Pannonian Basin (Hungary and Romania). *Applied Geochemistry* 26:1-17.

Roychowdhury T. 2010. Groundwater arsenic contamination in one of the 107 arsenic - affected blocks in West Bengal, India: Status, distribution, health effects and factors responsible for arsenic poisoning. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 213: 414-427.

Ryu J.I., Gao S., Dahlgren R.A., Zierenberg R.A. 2002. Arsenic distribution, speciation and solubility in shallow groundwater of Owens Dry Lake, California. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 66: 2981–2994.

Saada A., Breeze D., Crouzet C., Cornu S., Baranger P. 2003. Adsorption of arsenic (V) on kaolinite and on kaolinite - humic acid complexes - Role of humic acid nitrogen groups. *Chemosphere* 51: 757-763.

Schoen A., Beck B., Sharma R., Dubé E. 2004. Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198: 253-267.

Smedley, P.L. & Kinniburgh, D.G. 2002. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied Geochemistry* 17: 517–568.

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. *American Journal of Epidemiology* 147: 660-669.

Sun G. 2004. Arsenic contamination and arsenicosis in China. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198: 268-271.

Tam G.K.H., Charbonneau S.M., Bryce F., Pomroy C. & Sandi E. 1979. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicology and Applied Pharmacology* 50:319–322.

Tsai S.M., Wang T.N., Ko Y.C. 1999. Mortality for certain disease in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Archives of Environmental Health* 54: 186-193.

Tsai S.Y., Chou H.Y., The H.W., Chen C.M., Chen C.J. 2003. The effect of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 24:747-753.

Tseng W.P., Chu H.M., How S.W., Fong J.M., Lin C.S., Yeh S. 1968. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute* 40: 453-463.

Tseng W.P. 1977. Effects and dose - response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environmental Health Perspective* 19: 109-11.

Tseng C.H., Chong C.K., Chen C.J., Tai T.Y. 1996. Dose - response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis* 120: 125-133.

Turpeinen R., Pansar - Kallio M. & Kairesalo T. 2002. Role of microbes in controlling the speciation of arsenic and production of arsines in contaminated soils. *Science total Environmental* 285:133–145.

Vahter M. & Norin H. 1980. Metabolism of ⁷⁴As - labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environmental Research* 21:446–457.

Waalkers M.P., Ward J.M., Liu J., Diwan B.A. 2003. Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 186: 7-17.

Waaserman G.A., Liu X., Parvez F., Ahsan H., Factor - Litvak P., van Geen A., Slavkovich V., Lolocono N.J., Cheng Z., Hussain I., Momotaj H., Graziano J.H., 2004. Water arsenic exposure and children's function in Arahazar, Bangladesh. *Environmental Health Perspective* 112:1329-1333.

Wang C.H., Jeng J.S., Yip P.K., Chen C.L., Hsu L.I., Hsueh Y.M., Chiou H.Y., Wu M.M., Chen C.J., 2002. Biological gradient between long term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 105:1804:1809.

Wei M., Wanibuchi H., Yamamoto S., Li W., Fukushima S. 1999. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsenic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis* 20:1873-1876.

Welch A.H., Lico M.S., Hughes J.L. 1988. Arsenic in ground water of the western United States. *Ground Water* 26(3): 333–347.

Wilkie J. A., Hering J. G. 1996. Adsorption of arsenic onto hydrous ferric oxide: effects of adsorbate/adsorbent ratios and co-occurring solutes : *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering aspects* 107:97-110.

Winski S.L., Carter D.E. 1998. Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 53: 345-355.

Woolson E.A. 1977. Generation of alkylarsines from soil. *Weed Science* 25: 412–416.

Wu M.M., Kuo T.L., Hwang Y.H., Chen C.J. 1989. Dose - response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *American Journal of Epidemiology* 130: 1123-1132.

Yamamoto S., Konishi Y., Matsuda T., Murai T., Shibata M.A., Matsui - Yuasa I., Otani S., Kuroda K., Endo G., Fukushima S. 1995. Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsenic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens, *Cancer Research* 55: 1271-1286.

Yamauchi H. & Yamamura Y. 1979. Urinary inorganic arsenic and methylarsenic excretion following arsenate rich seaweed ingestion (author's transl). *Sangyo Igaku* 21:47–54 (in Japanese).

Yamauchi H. & Yamamura Y. 1985. Metabolism and excretion of orally administrated arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology* 34:113–121.

Zachara J. M., Fredrickson J. K., Smith S. C., Gassman P. L. 2001. Solubilization of Fe(III) oxide-bound trace metals by a dissimilatory Fe(III) reducing bacterium. *Geochimica et Cosmochimica* 65:75-93.

Zakharova T., Tatano F. & Menshikov V. 2002. Health cancer risk assessment for arsenic exposure in potentially contaminated areas by fertilizer plants: A possible regulatory approach applied to a case study in Moscow Region, Russia. *Regul. Toxicology and Pharmacology* 36:22–33.

Knjiga:

Dzombak D. A., and Morel F.M.M. 1990. *Surface complexation modeling--Hydrous ferric oxide*: John Wiley & Sons, New York, 393 p.

Farago M.E., Thornton I., Kavanagh P., Elliott P. & Leonardi G.S. 1997. *Health aspects of human exposure to high arsenic concentrations in soil in south-west England*. In: Abernathy, C.O., Calderon, R.L. & Chappell, W.R., eds, *Arsenic Exposure and Health Effects*, New York, Chapman & Hall, pp. 210–226.

Francesconi K.A. & Kuehnelt D. 2002. *Arsenic compounds in the environment*. In: Frankenberger W.T., Jr, ed., *Environmental Chemistry of Arsenic*, New York, Marcel Dekker, pp. 51–94.

Guha Mazumder, D.N., Chakraborty A.K., Ghose A., Gupta J.D., Chakraborty D.P., Dey S.B. & Chattopadhyay N. 1988. *Chronic arsenic toxicity from drinking tubewell water in rural West Bengal*. *Bull. World Health Organization* 66:499–506.

Gurzau E.S. & Gurzau A.E. 2001. *Arsenic in drinking water from groundwater in Transylvania, Romania: An overview*. In: Chappell W.R., Abernathy C.O. & Calderon R.L., eds, *Arsenic Exposure and Health Effects IV*, New York, Elsevier Science, pp. 181–184.

Howd R.A., Fan A.M. 2008. *Risk assessment for chemicals in drinking water*. John Wiley & Sons, New Jersey, str.67-69.

IARC (International Agency for Research on Cancer)1980. *Some Metals and Metallic Compounds* IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man:, Vol 23. Lyon, France.

IARC (International Agency for Research on Cancer) - Summaries & evaluations 1987. *Arsenic and arsenic compounds (Group 1)*, IARC Monographs on the

Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7;
<http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/arsenic.html>), Lyon, France.

IARC (International Agency for Research on Cancer) 1987. *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*, Vol. 1 to 42, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl 7., Lyon, France.

IARC (International Agency for Research on Cancer) 2004. *Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic*, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 84., Lyon, France.

IARC (International Agency for Research on Cancer) - Summaries & evaluations 2004. *Arsenic in drinking-water (Group 1)*, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 84., Lyon, France.

IARC (International Agency for Research on Cancer) March 2009. *A Review of Human Carcinogens*. Part C: Metals, arsenic, dusts, and fibres, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100, Lyon, France.

NRC (National Research Council) 1999. *Arsenic in Drinking Water*, Washington DC, National Academy Press, pp. 27–82.

NRC (National Research Council). 2001. *Arsenic in Drinking Water: 2001. Update*. National Academies Press, Washington, DC.

Pfeifer H.R. & Zobrist J. 2002. *Arsenic in drinking water —Also a problem in Switzerland?* EAWAG News 53:15–17

Rimstidt J.D., Chermak J.A., Gagen P.M. 1994. *Rates of reaction of galena, sphalerite, chalcopyrite and arsenopyrite with Fe (III) in acidic solutions*. In Alpers, C.N., Bowes, D.W. (eds.). *Environmental geochemistry of sulphide oxidation*. American Chemical Symposium Series 550, Washington, D.C., 2-13.

Rosen B. P., Silver S., Gladysheva T. B., Ji G. Y., Oden K. L., Jagannathan S., Shi W., Chen Y., Wu J. 1994. *The arsenite oxyanion-translocating ATPase:*

bioenergetics, functions, and regulation. Torriani-Gorini A., Yagil E., Silver S. (Ed.): Phosphate in Microorganisms, American Society for Microbiology, 97–107, Washington, DC.

Siripitayakunkit U., Visudhiphan P., Pradipasen M., Vorapongsathro T. 1999. *Accociation between chronic arsenic exposure and children's intelligence in Thailand*. In: Arsenic Exposure and Health Effects. Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, eds. Elsevier Science, amsterdam, The Netherlands, pp. 141-149.

Stumm W., Morgan J.J. 1996. *Aquatic Chemistry, Chemical Equilibria and Rates in Natural Waters*, 3 rd ed. Wiley, New York.

Tennant R. David 1997. *Food chemical Risk Analysis*. Blackie Academic&Professional, First Edition, str. 10., London, UK.

Stručni rad:

Santo V., Grgić J., Laslavić B., Mandić D., Valek M. 2002. Koncentracija arsena, mangana i željeza u vodi za piće Osječko-baranjske županije, in: E. Lovrić (Ed.): Zbornik radova 6. znanstveno-stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, str. 69–77

Vidović M., Nikić Z., Milovanović B. 2006. Water quality of the North Banat basal aquifer system. *Geograph Pannon* 10:43–46.

Ostalo:

AFSSA (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety). 2005. Assessment of the health risks from noncompliance with drinking water parametric values: Dostupno na:

<http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Ra-LimitesRefEN.pdf>

California OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). 1999. Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II, Technical Support

Document for Describing Available Cancer Potency Factors. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA.

California OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). 2004. Public Health Goal for Arsenic in Drinking Water. California Environmental Protection Agency, Sacramento, CA.

EC (Commission of the European communities). 12 January 2000. White paper on food safety, Dostupno na:

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/pub/pub06_en.pdf, Brussels.

Hinkle R.S. and Polette J.D. 1999. Arsenic in Groundwater of the Willamette Basin, Oregon. Water-Resources Investigations Report 98–4205; Portland, Oregon.

Hrvatski sabor 2007. Zakon o hrani, Narodne novine 46/07.

IRIS (Integrated Risk Information System) – US Environmental protection agency: Arsenic, inorganic (last update: 1998),

<http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>

IPCS (International Programme on Chemical Safety) 2001. Arsenic and arsenic compounds, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 224, Dostupno na: http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_224.pdf).

MZSS (Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi). 2008. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, Narodne novine 47/08.

Osječko-baranjska županija, skupština, Republika Hrvatska 2010. Informacije o stanju i kvaliteti voda, te izvorima onečišćenja voda na području Osječko-baranjske županije, str. 22-24, Dostupno na:

<http://www.obz.hr/hr/pdf/prostor/2010/Informacija%20o%20stanju%20i%20kvaliteti%20voda,%20te%20izvorima%20one%C4%8Di%C5%A1%C4%87enja%20voda%20n>

[a%20podru%C4%8Dju%20Osje%C4%8Dko-baranjske%20%C5%BEupanije.pdf](http://www.obz.hr/hr/pdf/2011/21%20sjednica/15.pdf),

Osijek.

Osječko-baranjska županija, skupština, Republika Hrvatska 2011. Informacije o stanju i kvaliteti voda, te izvorima onečišćenja voda na području Osječko-baranjske županije, str. 19-22, Dostupno na:

<http://www.obz.hr/hr/pdf/2011/21%20sjednica/15.pdf>, Osijek.

Romić Ž. 2009. *Arsen u podzemnoj vodi osječkog vodocrpilišta i oksidacija arsenita pri kondicioniranju vode*. Doktorska disertacija, Prehrambeno-tehnološki fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek.

Ujević M. 2010. *Biogeokemijski ciklus arsena u podzemnim vodama*. Doktorska disertacija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. Health Assessment Document for Inorganic Arsenic, EPA/600/8-83/021F, U.S. EPA, Washington, DC.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1993. Health Advisories for Drinking Water Contaminants, Lewis Publishers (CRC Press), Boca Raton, FL.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 2000. Methodology for Deriving Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health, EPA/822/B-00/004, Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. EPA, Washington, DC.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). January 22, 2001. National primary drinking water regulations; Arsenic and Clarifications to Compliance and New Source Contaminants Monitoring: Federal Register: (Volume 66, Number 14) 66:6975-7066, Federal Register on line, via GPO Access (wais.access.gpo.gov).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). February 2003. Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens, External Review Draft,

www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm.

WHO (World Health Organization). 1972. Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead and cadmium, Technical Report Series No. 505. World Health Organization, Geneva.

WHO (World Health Organization). 1987a. Principle for the safety assessment of food additives and contaminants in food, Environmental Health Criteria 70, World Health Organization, Geneva.

WHO (World Health Organization). 2001. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and Arsenic Compounds, II edit., World Health Organization, Geneva.

WHO (World Health Organization). 2003. Guidelines for Drinking-water Quality. Third Edition, World Health Organization, Geneva.

WHO (World Health Organization). 2010. Public Health and Environment. Exposure to arsenic a major public health concern, World Health Organisation, Geneva.

WHO (World Health Organization). 2011. Arsenic in Drinking –water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, World Health Organisation, Geneva.

8. ŽIVOTOPIS

Sandra Bašić
Ante Starčevića 9
31 550 Valpovo

Rođena je u Bačko Palanci 24. rujna 1971. godine. Osnovnu školu kao i srednju Prirodoslovno – matematičku školu, smjer matematičko-informatički završila je u Valpovu. Po završetku srednje škole upisala je Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, odsjek kemijski; smjer diplomirani inženjer kemije.

Pripravnički staž odradila je u tvrtki „Ecochem“ d.d., Osijek. Nakon pripravničkog staža zapošljava se u tvornici crijepa „Dilj“ d.d. Vinkovci, člana „Nexe“ grupe iz Našica.

U Hrvatskoj agenciji za hranu zaposlena je od 2005. godine, na poslovima koji se odnose na procjenu rizika u hrani. Imenovana je 2009. godine ispred Hrvatske agencije za hranu kao EFSA (Europska agencija za sigurnost hrane) Focal Point za Hrvatsku, čime je omogućeno aktivno uključivanje Republike Hrvatske u razmjenu informacija s institucijama koje djeluju u području sigurnosti hrane u Europskoj uniji. Također imenovana je ispred Hrvatske i u Stručnu grupu za pojavnost kemikalija pri Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA).

Sudjelovala je na nizu radionica, konferencija, stručnih skupova i sastanaka u organizaciji EFSA-e, kao i na radionicama u FAO organizaciji.