

Izloženost arsenu u vodi za piće i njegov utjecaj na zdravlje

Capak, Krunoslav

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:908049>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-13**



image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



image not found or type unknown

**SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET**

Krunoslav Capak

**IZLOŽENOST ARSENU U VODI ZA PIĆE I NJEGOV UTJECAJ NA
ZDRAVLJE**

Doktorski rad

Rijeka, 2012.

Mentor rada: prof.dr.sc. Vladimir Mičović

Doktorski rad obranjen je dana 12.04.2012. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Ira Gjenero Margan
2. prof. dr. sc. Robert Domitrović
3. prof. dr. sc. Tomislav Klačec

Rad ima 117 listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Rad je izrađen u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu.

Na početku želim skupno zahvaliti svima koji su na bilo koji način i u bilo kojoj fazi izrade ovoga rada, od poticaja i razrade ideje, provođenja istraživanja, do nastanka teksta, bili uz mene i pomogli mi.

Zahvaljujem mom dragom prijatelju i mentoru prof. Vladimiru Mičoviću na svekolikoj pomoći u čitavom procesu stjecanja doktorata.

Članovima Povjerenstva za ocjenu disertacije prof. Iri Gjenero Margan, prof. Robertu Domitroviću i prof. Tomislavu Klapac zahvaljujem na savjetima koji su poboljšali konačan izgled rada.

Zahvaljujem svima koji su me poticali da krenem u izradu doktorske disertacije, posebno onima koji su u tome bili najuporniji, prof. Mati Ljubičiću, prim. Željku Baklaiću i prof. Branimiru Čvorišćecu.

Najveću zahvalnost dugujem mojoj dragoj suradnici dr.sc. Magdaleni Ujević-Bošnjak na poticajima, pomoći i nesebičnom ustupanju vlastitih istraživačkih podataka i iskustava koji su poslužili kao temelj ovoga istraživanja.

Velika hvala mojim dragim suradnicima djelatnicima Odjela za vode na čelu s dr.sc. Željkom Dadićem koji su obavili terenska uzorkovanja i laboratorijske analize vode za piće. Hvala Željko, Magdalena, Iva, Ivane, Zorane, Vlado, Jurica, Ljiljana, Ljilja i Jelena.

Veliku zahvalnost dugujem mojim dragim suradnicima i kolegama iz Službe za javno zdravstvo i Službe za kronične nezarazne bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji su pripremili i ustupili epidemiološke podatke nužne za ovo istraživanje. Zahvaljujem Ariani, Ljubici, Ureliji, Tanji, Martini, te posebno Marjanu.

Zahvaljujem cijenjenom kolegi dr.sc. Branku Kolariću na pomoći oko osmišljavanja i provođenja biostatističkih analiza.

Neprocjenjivu pomoć u tehničkoj realizaciji ovoga rada pružili su mi moji dragi prijatelji i suradnici Albert, Joža, Lea, Pavle, Jadranka, te posebno moja kćerka Marina.

Bez podrške i pomoći moje obitelji ovaj rad sasvim sigurno ne bi bilo moguće realizirati.

HVALA VAM !!!

Kruno

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je utvrditi jesu li stanovnici županije Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske izloženi povišenim koncentracijama arsena u vodi za piće i u kojoj mjeri, te jesu li i u kojoj mjeri povišene koncentracije anorganskog arsena utjecale na zdravstveno stanje izložene populacije u pogledu incidencije i smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura, incidencije karcinoma pluća, te pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće, mrtvorodenja i spontanijh pobačaja.

Ispitanici, materijal i metode

Uzorkovana je i na osnovne parametre zdravstvene ispravnosti i koncentraciju arsena analizirana voda za piće iz vodoopskrbnih objekata Vukovarsko-srijemske i Osječko-baranjske županije. Sukladno rezultatima vodoopskrbni objekti i pripadajuće stanovništvo je podijeljeno u skupinu neizloženih arsenu ($<10 \mu\text{g/L}$) i izloženih arsenu ($10-50$ i $>50 \mu\text{g/L}$). Podaci o pobolu dobiveni su iz javnozdravstvenih baza podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, registra za rak, baze umrlih, baze poroda i baze prekida trudnoće.

Rezultati

Od 116 pregledanih uzoraka vode za piće 66 (56,8%) nije odgovaralo standardima. Arsen je u 45 uzoraka bio viši od $10 \mu\text{g/L}$, a u 19 uzoraka viši od $50 \mu\text{g/L}$. Razinama arsena u vodi za piće iznad $10 \mu\text{g/L}$ izloženo je ukupno 220074, a razinama iznad $50 \mu\text{g/L}$ 25283 stanovnika obje županije. Incidencija i smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura su bile više u ispitanika koji su izloženi arsenu, od onih u neizloženih ispitanika, a rezultati logističke regresije upućuju na viši rizik od karcinoma u izloženih i statistički su značajni za incidenciju u dobnim skupinama 60-79 godina, a za smrtnost u žena i ukupno za oba spola u razinama izloženosti $10-50 \mu\text{g/L}$ i u ukupno izloženih $>10 \mu\text{g/L}$. Također je prisutan i rast stopa incidencije i smrtnosti s rastom razine izloženosti arsenu. Razlike u incidenciji karcinoma traheje, bronha i pluća u desetgodišnjem periodu između ispitanika izloženih arsenu u vodi za piće i neizloženih ispitanika su prisutne, ali su male, a rast stopa s rastom izloženosti nekonzistentan. Omjeri šansi za ukupno izložene su, iako u dvije trećine podgrupa veći od 1, niskih vrijednosti (0,96-1,25) i nisu dosegli statističku značajnost niti u jednoj podgrupi. U izloženoj populaciji je također bio i viši rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće, mrtvorodenja i spontanijh abortusa, no omjer šansi nije dosegnuo statističku značajnost, a gradijent rasta stopa s rastom razine izloženosti je prisutan za niže razine izloženosti, a u najvišim razinama je izostao.

Zaključak

Izloženost arsenu u vodi za piće stanovnika Istočne Hrvatske čije se koncentracije kreću do maksimalnih 197 µg/L, a u uzorcima koji prekoračuju 10 µg/L srednja vrijednost je 56,3 µg/L, povezana je s povećanom pojavnosti i smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura, te pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće, mrtvorodenja i spontanih pobačaja. U ovom istraživanju nije dokazan utjecaj arsena u vodi za piće na incidenciju karcinoma pluća.

Ključne riječi: arsen; voda za piće; zdravstveni učinci

SUMMARY

The aim of the study

The aim of this study was to determine whether residents of the County of Osijek –Baranja and Vukovar -Syrmia are exposed to elevated concentrations of arsenic in drinking water and to what extent, and whether and to what extent elevated concentrations of inorganic arsenic affected the health of exposed population in terms of incidence and mortality from urinary bladder cancer, lung cancer and the prevalence of adverse outcomes of pregnancy, stillbirths and miscarriages.

Subjects, materials and methods

Drinking water samples from water supply facilities of Vukovar –Syrmia and Osijek –Baranja County were taken and analyzed for basic health safety parameters and arsenic concentrations. According to the results obtained, water supply facilities and pertaining population were divided into two groups: subjects unexposed to arsenic (<10 µg/L) and those exposed to arsenic (10-50 and >50 µg/L). Morbidity and mortality data were obtained from public health databases of the Croatian National Institute of Public Health: National Cancer Registry, mortality database, birth database and database on abortions.

Results

Sixty six (56.8%) samples of the total of 116 samples examined did not correspond to health safety standards. In 45 samples arsenic concentration was higher than 10µg/L and in 19 samples higher than 50µg/L, with total population of 222 074 and 25 283 from both counties being exposed to those concentrations respectively. Urinary bladder incidence and mortality were higher in subjects exposed to arsenic compared to those unexposed, with logistic regression results indicating higher risk of cancer in exposed population with statistical significance for incidence in the age group 60-79 years, as well as for mortality in women and for both genders exposed to arsenic concentration of 10-50 µg/L and the total number of population exposed to arsenic levels in drinking water higher than 10 µg/L. Furthermore, an increase in incidence and mortality rate correlating the increasing level of exposure to arsenic is found. Differences in the incidence of tracheal, bronchial and lung cancer during ten-year period between subjects exposed to arsenic in drinking water and those unexposed were present, but were not statistically significant, and the increase in rate was inconsistent with the increase of arsenic exposure level. Odds ratio values for total exposed population, although in two-thirds of sub-groups higher than 1, were low (0.96 -1.25) and did not reach statistical significance in any subgroup. Furthermore, in the exposed population a higher risk of adverse

pregnancy outcomes, stillbirths and spontaneous abortions was found, but odds ratio not reaching statistical significance; a gradient in increase in rate in reference to the increased exposure level is recorded for the lower levels of exposure, while in the highest exposure levels such gradient was lacking.

Conclusion

Eastern Croatian population exposure to arsenic in drinking water, whose concentrations range up to a maximum of 197 µg/L, with mean value of 56.3 µg/L for all samples exceeding 10 µg/L, is linked with the increased urinary bladder cancer incidence and mortality, as well as incidence of adverse outcomes of pregnancy, stillbirths and spontaneous abortions. Present study, however, did not find the impact of arsenic in drinking water on the incidence of lung cancer.

Key words: arsenic, drinking water, health effects

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Arsen i izvori arsena	2
1.2. Izloženost arsenu	3
1.3. Kinetika i metabolizam arsena	4
1.3.1. Apsorpcija	4
1.3.1.1. Respiratorna depozicija i apsorpcija	4
1.3.1.2. Gastrointestinalna apsorpcija	4
1.3.1.3. Dermalna apsorpcija	5
1.3.1.4. Placentalni prijenos	5
1.3.2. Distribucija	6
1.3.2.1. Anorganski arsen u krvi	6
1.3.2.2. Distribucija u tkivu	6
1.3.3. Metabolička transformacija	7
1.3.4. Eliminacija i izlučivanje	8
1.3.5. Reakcije s arsenom u organizmu	9
1.4. Zdravstveni učinci arsena	10
1.4.1. Akutni učinci arsena	11
1.4.2. Kronični učinci arsena	12
1.4.2.1. Učinci na krvnim žilama i kardiovaskularne bolesti	12
1.4.2.2. Kancerogenost	13
1.4.2.3. Reprodukativna toksičnost	16
1.4.2.4. Ostali zdravstveni učinci kronične izloženosti arsenu	17
1.5. Arsen u vodi za piće	18
1.6. Arsen u vodi za piće u Hrvatskoj	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	23
2.1. Specifični ciljevi istraživanja	23
3. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE	24
3.1. Ispitanici	24
3.2. Materijali	25
3.3. Metode	27
3.3.1. Razdvajanje arsenovih vrsta pomoću anionskih izmjenjivačkih kolona	28
3.3.2. Određivanje ukupnog i otopljenog arsena te arsenovih vrsta nakon separacije na izmjenjivačkim kolonama	28
3.3.3. Osiguranje kvalitete rezultata analiza voda	29
3.3.4. Korišteni instrumenti i pribor	29
3.3.5. Određivanje izložene i neizložene populacije	30
3.3.6. Etički aspekti istraživanja	30
3.3.7. Statistička obrada podataka	30
4. REZULTATI	32
4.1. Rezultati analiza vode za piće	32
4.2. Stanovništvo izloženo arsenu u vodi za piće	40
4.3. Pojavnost karcinoma mokraćnog mjehura	42
4.4. Smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura	51
4.5. Pojavnost karcinoma pluća	55
4.6. Reprodukativna toksičnost arsena	65

5. RASPRAVA	70
5.1. Osvrt na rezultate analiza zdravstvene ispravnosti vode za piće	71
5.2. Osvrt na izračun izložene populacije	74
5.3. Osvrt na rezultate incidencije i smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura	76
5.4. Osvrt na rezultate vezane uz incidenciju karcinoma pluća	82
5.5. Osvrt na rezultate vezana uz reproduktivnu toksičnost arsena	84
5.6. Ograničenja studije	88
6. ZAKLJUČCI	92
7. LITERATURA	95
8. PRILOZI	108
8.1. Popis skraćenica	108
8.2. Životopis	109

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Voda je neophodna za život, te je osiguranje dovoljnih količina zdravstveno ispravne vode za piće osnovni preduvjet zdravlja i kvalitete života. Voda za piće opterećena kontaminantima prirodnog ili antropogenog porijekla može biti izvor opasnosti za zdravlje ljudi koji je piju. Na razini Svijeta kritični problem javnog zdravstva vezan uz vodu za piće je mikrobiološko onečišćenje, te Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je mikrobiološko onečišćenje vode za piće jedan od najznačajnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta, naročito u nerazvijenim zemljama. Drugi, ne manje značajan aspekt predstavlja opterećenje vode kemijskim tvarima prirodnog i antropogenog porijekla koji sa stajališta tehnologije pročišćavanja vode i vodoopskrbe u većini slučajeva predstavlja veći problem od mikrobiološkog onečišćenja. Značajan udio u navedenom problemu predstavlja prisutnost arsena u vodi za piće koja je registrirana u mnogim područjima svijeta, a koja je zadnjih godina postala česta i važna tema znanstvenih istraživanja i izazvala veliku pažnju javnoga zdravstva (1). Značajan broj ljudi diljem svijeta izložen je povećanim koncentracijama arsena u vodi za piće, a najugroženija područja su Bangladeš i Indija. Međunarodna agencija za istraživanje raka utvrdila je da postoji dovoljno dokaza da je anorganski arsen uzrok raka kože osim melanoma, te raka pluća i mokraćnog mjehura, a brojna znanstvena istraživanja sugeriraju povezanost izloženosti arsenu s drugim karcinomima unutarnjih organa, te s brojnim drugim bolestima: hiperpigmentacija, palmoplantarna hiperkeratoza, kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, dijabetes, periferna neuropatija, te negativan utjecaj na ishod trudnoće i intrauterini razvoj djeteta (2).

Kao rezultat navedenih istraživanja i evaluacija promijenjeni su standardi koncentracije arsena u vodi za piće s prijašnjih 50 µg/l na 10 µg/l.

Podzemne vode Istočne Slavonije i Baranje koji pripadaju Dunavskom bazenu opterećene su arsenom prirodnog porijekla. Regija je smještena na aluvijalnom bazenu ograničenom rijekama Dunavom, Savom i Dravom. Na površini se nalaze kvartarne naslage Holocena i Mlađeg Pleistocena koji sadrže sulfidne minerale i okside željeza koji mogu sadržavati arsen koji se u određenim biogeokemijskim uvjetima mogu oslobađati u vodu kojom su naslage natopljene, a koje se koriste kao izvori vode za piće (3).

Utvrđeno je da je maksimalna dopuštena koncentracija arsena u vodi za piće prekoračena u mnogim vodoopskrbnim objektima ovoga područja koji koriste duboku podzemnu vodu kao sirovinu za vodu za piće (4,5). Veliki javni vodoopskrbni objekti pročišćavaju vodu različitim tehnologijama, te smanjuju razinu arsena, ali nedovoljno

učinkovito da bi smanjili koncentraciju ispod razine novog Europskog standarda od 10 µg/l, a brojni mali lokalni vodoopskrbni objekti uopće ne pročišćavaju vodu te su u njih razine arsena često i iznad 100 µg/l. Na ovome području također su istraživani i biološki markeri izloženosti arsenu u vodi za piće, te su u kosi izloženih osoba determinirane povišene vrijednosti arsena (6). Također, u novije vrijeme istraživani su prevalencija i serumske razine markera kardiovaskularnih bolesti u 34 ispitanika iz ruralne populacije istočne Slavonije koji su izloženi visokim razinama arsena u vodi za piće, te rezultati ukazuju na povezanost izloženosti arsenu s kardiovaskularnim bolestima (7).

Drugi zdravstveni učinci dugotrajnog unosa arsenom opterećene vode za piće kod nas nisu do sada istraživani. Također, do sada nije u većoj mjeri rađena ni specijacija arsena u vodi koja je u vodovodnoj mreži, što zbog veće toksičnosti trovalentnog anorganskog arsena od drugih specija može biti od izuzetnog značaja za procjenu potencijalnih zdravstvenih učinaka.

Ovim se istraživanjem nastojalo utvrditi jesu li stanovnici županija Osječko-baranjske i Vukovarsko - srijemske izloženi povećanim koncentracijama arsena u vodi za piće i u kojoj mjeri, te jesu li i u kojoj mjeri povišene koncentracije anorganskog arsena utjecale na zdravstveno stanje izložene populacije, posebno u pogledu incidencije i smrtnosti od karcinoma, te pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće - spontanih pobačaja i mrtvorodenja. U tu svrhu u dvije najistočnije županije provedeni su uzorkovanje i analize vode koju stanovnici koriste kao vodu za piće, te su u ekološkom dizajnu studije provedene analize razlika u zdravstvenim pokazateljima pobola i mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura i nepovoljnih ishoda trudnoće, spontanih pobačaja i mrtvorodenja.

1.1. Arsen i izvori arsena

Arsen je kemijski element koji u periodnom sustavu elemenata nosi simbol As, pripada 15. skupini elemenata periodnog sustava, atomski (redni) broj mu je 33, a atomska masa mu iznosi 74,92160. Arsen je 20. najčešći element zemljine kore, konstituent je 245 vrsta minerala, ubikvitaran je, njegovi se spojevi nalaze u zemlji, stijenama, vodi, zraku, kao i u biološkim supstratima, biljkama, životinjama i ljudima. Ponašanje arsena u okolišu, njegova bioraspodjelivost i toksičnost znatno ovise o kemijskom obliku u kojem se arsen nalazi. Spojevi arsena se u nekim aspektima ponašaju kao fosfor, koji zauzima isti stupac u periodnom sustavu elemenata. Postoje u prirodi organski i anorganski oblici arsena. Anorganske forme arsenit (III) i arsenat (V) su toksičniji od organskih, dok je trovalentna forma arsenita toksičnija od peterovalentne arsenata. Iako arsen u vodu za piće može dospjeti

i zbog antropogenog (industrijskog) onečišćenja, ipak najčešće u vodu dospijeva ispiranjem stijena u dubokim geološkim strukturama, pri čemu je važno napomenuti da neki geološki uvjeti podzemlja tome posebno pogoduju (8). U prirodne izvore arsena možemo ubrojiti i vulkanske aktivnosti i šumske požare. Antropogeni izvori arsena su taljenje ruda (bakar, cink, zlato), sagorijevanje fosilnih goriva, industrija i korištenje pesticida na bazi arsena, farmaceutska industrija, industrija drva i stakla, te zbrinjavanje industrijskog otpada. Malo je poznato da se arsen koristi kao lijek. Još u Hipokratovo doba koristio se kao lijek za liječenje furunkula, kasnije kao roborans, tonik i antibiotik. Od 18. su se stoljeća Fowlerova otopina i Salvarsan, oboje bazirani na arsenu, koristili za liječenje malarije i sifilisa, a danas je arsenov trioksid registriran kao lijek za akutnu promijelocitnu leukemiju (9).

1.2. Izloženost arsenu

Čovjek je izložen arsenu preko zraka, vode, tla i hrane. Zrak se sa stajališta izloženosti i doze smatra beznačajnim izvorom arsena ($<1 \mu\text{g/L}$), a tlo može biti značajniji izvor kod djece koja stavljaju predmete i prljave ruke u usta, te kod nekih psiholoških poremećaja. Pušenje je također izvor arsena, no u odnosu na hranu i vodu svi ostali izvori imaju malo značenje. Izloženost arsenu iz hrane znatno varira ovisno o načinu prehrane jer najveće koncentracije nalazimo u ribi i plodovima mora ($0,4 - 118 \text{ mg/kg}$), mesu i peradi (do $0,44 \text{ mg/kg}$) te nekim morskim algama koje se koriste u prehrani stanovništva dalekog istoka (10). Većina podataka o unosu arsena putem hrane odnosi se na ukupni arsen, čime se ne izražavaju varijacije u prisutnosti toksičnijih anorganskih specija arsena, a prisustvo istih se procjenjuje na prosječno 25%, te značajno ovisi o vrsti hrane. Prema američkoj Agenciji za hranu i lijekove prosječni dnevni unos ukupnog arsena iz hrane za odraslu osobu je $53 \mu\text{g}$ od čega je 20% anorganski ($13 \mu\text{g}$). U Hrvatskoj je unos arsena putem hrane i niži od navedenih obzirom na mali udio plodova mora u prehrani, a procijenjen je na $81,9 \mu\text{g/osobi/tjedan}$, što iznosi manje od 10% PTWI (11). Prosječni dnevni unos arsena iz vode za piće je općenito manji od $10 \mu\text{g}$ dnevno. Pri tome je važno napomenuti da se arsen u vodi za piće nalazi češće i više u anorganskoj formi dok je kod hrane suprotno. Budući je procijenjen unos anorganskog arsena iz hrane $13 \mu\text{g/dnevno}$, već uobičajena konzumacija 2 litre vode dnevno s dopuštenom koncentracijom od $10 \mu\text{g/l}$ govori nam da je voda za piće najznačajniji izvor arsena. Ukoliko je voda za piće opterećena većim količinama arsena od dopuštenih, dakako, voda kao izvor arsena apsolutno dominira nad ostalim okolišnim medijima s kojima je čovjek u kontaktu (8).

1.3. Kinetika i metabolizam arsena

Arsen je metaloid koji se u različitim organskim i anorganskim oblicima nalazi u svim medijima okoliša bilo kao posljedica prirodnih procesa, bilo zbog antropogenih aktivnosti. Ljudi su izloženi različitim oblicima arsena dolazeći u doticaj s raznim medijima okoliša, zrakom, tlom, hranom i vodom. Istraživanja kinetike i metabolizma arsena kod ljudi i životinja vrlo su kompleksna zbog razlika u fizikalno kemijskim svojstvima i bioraspoloživosti pojedinih oblika arsena (12). Metabolizam arsena također je karakteriziran razlikama među pojedinim specijama arsena. Treba reći da se u slučaju ingestije elementarnog arsena, takav arsen slabo apsorbira i eliminira se uvelike nepromijenjen (8). Budući arsen u vodi dolazi pretežno u anorganskom obliku, istraživanje će se fokusirati na ovaj oblik arsena. Metabolizam i dispozicija arsena može ovisiti o valenciji, naročito kod visokih doza. Arsenit, ali ne i arsenat, postoji uglavnom u neioniziranom obliku kod fiziološke pH vrijednosti.

1.3.1. Apsorpcija

1.3.1.1. Respiratorna depozicija i apsorpcija

Izloženost arsenu respiratornim putem može nastati profesionalno kao posljedica industrijske aktivnosti (taljenja rude) ili kod proizvodnje električne energije fosilnim gorivima, naročito ugljenom, kao i tijekom pušenja. Arsen u zraku vezan je na čestice i zato se respiratorna apsorpcija odvija u procesu koji ima dva stupnja, depoziciju čestice na površini dišnih puteva i pluća, a zatim slijedi apsorpcija arsena iz deponirane čestice. Opseg depozicije udahnutog arsena će jako ovisiti o veličini inhaliranih čestica, a apsorpcija deponiranog arsena je visoko ovisna o topljivosti i kemijskom obliku arsena. Kvantifikacija relativne količine arsena koji se prenosi zrakom i deponira u različitim dijelovima respiratornog trakta nije moguća zbog manjka takvih studija na životinjama. Dostupni podaci koji se tiču radne izloženosti ljudi ukazuju da je izlučivanje arsena urinom u respiratorno izloženih radnika povećano (13-17). Studije pokazuju da se arsen apsorbira iz respiratornog trakta, ali ne donose dovoljno informacija za kvantitativnu procjenu apsorpcije.

1.3.1.2. Gastrointestinalna apsorpcija

Arsen može biti apsorbiran iz gastrointestinalnog trakta nakon ingestije hrane, vode, pića ili lijekova kontaminiranih arsenom ili kao rezultat inhalacija i prijenosa čestica s vezanim arsenom iz respiratornog trakta mukocilijarnom aktivnosti sluznice u gastrointestinalni trakt. Bioraspoloživost progutanog arsena ovisiti će o matriksu u kojem je

progutan (voda, piće, hrana, tlo), topljivosti samih spojeva arsena kao i prisutnosti drugih sastojaka hrane i hranjivih tvari u gastrointestinalnom traktu.

Topljivi arsenati i arseniti su brzo i opsežno apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta laboratorijskih životinja. Podaci istraživanja na miševima pokazuju da je arsenit opsežnije apsorbiran iz gastrointestinalnog trakta od arsenata pri nižim dozama, dok se obrnuto događa pri višim dozama (18). U istoj studiji opažen je približno isti postotak fekalne eliminacije nakon iste doze koja je dana oralno ili subkutano, što ukazuje na gotovo potpunu gastrointestinalnu apsorpciju.

Studije kontrolirane ingestije provedene u ljudi, slično animalnim studijama, ukazuju da se trovalentni i peterovalentni anorganski arsen dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. U studiji Pomroya iz 1980. godine vidljivo je da su zdravi muški dobrovoljci izlučivali $62,3 \pm 4,0\%$ od $0,06$ ng arsena u urinu tijekom perioda od 7 dana, dok je $6,1 \pm 2,8\%$ doze izlučeno u fecesu (19).

1.3.1.3. Dermalna apsorpcija

Iako je apsorpcija arsena putem kože također ovisna o topljivosti i kemijskoj formi, općenito se može reći da je apsorpcija niska. Jedna od studija proučavala je perkutanu apsorpciju arsenatne kiseline (H_3AsO_4) iz vode i tla *in vivo* korištenjem rezus majmuna i *in vitro* korištenjem ljudske kože (20). Perkutana apsorpcija arsenatne kiseline *in vivo* na rezus majmunima bila je niska i iz vode i iz tla, te se ne razlikuje značajno pri aplikaciji različitih doza. Ljudska koža je pri niskim dozama apsorbirala $1,9\%$ iz vode i $0,8\%$ iz tla tijekom 24 satnog perioda.

1.3.1.4. Placentalni prijenos

Starije i novije studije dokumentirale su sposobnost trovalentnog i peterovalentnog anorganskog arsena da prijeđe placentarnu barijeru u laboratorijskih životinja. Studija Lindgren iz 1984. godine izvijestila je da u trudnih mišica koje su dobile jednokratnu intravenoznu injekciju (4 mg/kg As) natrijeva arsenata ili natrijeva arsenita, obje forme lako prelaze placentu i to približno u istom opsegu (21). Studija koju je proveo Hood 1987. godine govori o uspoređivanju prelaska placentarne barijere natrijeva arsenata i arsenita nakon oralne (40 mg/kg) ili intraperitonealne (20 mg/kg) administracije nosećim mišicama (22,23). Miševi kojima je arsen injiciran dosegli su visoke i fetalne i placentarne razine brže nego miševi koji su dozirani oralno. Obje valentne forme slijedile su slične vremenske trendove u fetusima nakon oralne administracije.

U izvještajima o slučajevima trovanja arsenom kod trudnih žena koji su rezultirali smrću fetusa, nalazi su popraćeni toksičnim razinama arsena u tkivima i organima fetusa, te ukazuju da arsenit (As_2O_3) lako prolazi kroz placentu (24,25). U novijim studijama izvijestilo se o tome da je koncentracija arsena bila slična u krvi iz pupkovine i krvi majke ($\sim 9 \mu\text{g/l}$) kod parova majke-djeca izloženih vodi za piće kontaminiranoj visokim razinama arsena ($\sim 200 \mu\text{g/l}$)(26). Također, studija u neizloženoj populaciji južnog SAD-a izvijestila je da su koncentracije arsena u krvi iz pupkovine i krvi majke (oko $2 \mu\text{g/L}$) bile vrlo slične, što sugerira da arsen uspješno prelazi placentarnu barijeru (27).

1.3.2. Distribucija

1.3.2.1. Anorganski arsen u krvi

Anorganski arsen se brzo izlučuje iz krvi kod najčešćih laboratorijskih životinja uključivši miševе, zečeve i hrčke (18,28,29,30). Iako je izlučivanje arsenata i arsenita iz krvi brzo, opažene su razlike ovisne o valentnom stanju i dozi.

U studijama na ljudima, slično kao kod laboratorijskih životinja, pokazalo se da arsen brzo izlazi iz krvi. Studije također sugeriraju da je kinetika uklanjanja arsena iz plazme i eritrocita slična, iako razina u eritrocitima teži tome da bude približno tri puta viša nekoliko sati nakon izloženosti (31).

1.3.2.2. Distribucija u tkivu

Studije u laboratorijskih životinja pokazuju da se arsen primijenjen oralno ili parenteralno, bilo u trovalentnoj ili peterovalentnoj formi, brzo distribuira po cijelom tijelu (28,30,32,33,34). Neke od ovih studija koristile su radioaktivni arsen, te je bitno istaknuti da je radioaktivnost porijeklom iz arsena bila općenito prisutna u svim ispitanim tkivima (28,29,32,33,34). Mnogobrojne studije ukazuju da koža, kosa i druga tkiva bogata pločastim epitelom (sluznica usne šupljine, jednjaka, želuca i tankog crijeva) imaju jaku tendenciju nakupljanja i zadržavanja visokih razina arsena (30,32). Navedeno se tumači vezanjem arsena za keratin u tim tkivima (32). Arsen može prijeći krvno-moždanu barijeru jer je pronađen u tkivima mozga nakon oralne ili parenteralne administracije trovalentnog ili peterovalentnog anorganskog arsena u svim proučavanim vrstama, iako su razine niske u odnosu na druga tkiva (28,29,30,32,33,34,35). Relativno malo studija istraživale su distribuciju metabolita arsena u tkivima zbog ograničenja u dostupnosti adekvatne analitičke tehnike, zbog zahtjevnog tretmana potrebnog za ekstrakciju arsena iz tkiva i zbog lakoće kojom se arsenat i arsenit međusobno pretvaraju jedan u drugi.

U studijama provedenim na ljudima, slično kao i kod eksperimentalnih životinja, postmortem analizom tkiva pokazalo se da je arsen široko rasprostranjen u tijelu pri različitim uvjetima izloženosti, odnosno u uvjetima kada se radi o dugotrajnoj izloženosti malim dozama, kao i nakon akutnog trovanja velikim dozama arsena (36,37,38). Upotrebom metode analize aktivacijom neutrona (NAA) mjereno je ukupni arsen u raznim tkivima pojedinaca koji su stradali u nesrećama u području Bombaya, Indija (36). Rezultati iz ove studije pokazuju da je koncentracija arsena niska u krvi i mozgu u odnosu na druga tkiva, te da je koncentracija arsena u bilo kojem tkivu različita. U drugoj studiji izvršena je i analiza atomskom apsorpcijskom spektrometrijom - hidridnom tehnikom (HGAAS) razina ukupnog arsena i glavnih metabolita arsena u raznim ljudskim tkivima dobivenih kod odraslih pacijenata od 36 do 79 godina koji su umrli od moždanog krvarenja, upale pluća ili raka u Kawasakiju, Japan (39). Nisu opažene nikakve razlike u sadržaju arsena u tkivima između muškaraca i žena, nadalje anorganski arsen je bio prevladavajući oblik u tkivima, a slijedile su ga organske forme DMA, dok su razine MMA bile ujednačeno niske i prisutne samo u jetri i bubrezima. Daljnja studija relevantna za opis distribucije arsena u tkivima je studija Raie iz 1996. godine u kojoj je upotrijebljena metoda analize arsena aktivacijom neutrona (NAA) da bi se usporedile razine arsena kod dojenčadi (1 dan do 5 mjeseci) i odraslih u području Glasgowa, Škotska, Ujedinjeno Kraljevstvo (38). Prosječne razine arsena u jetrima, plućima i slezeni djece bile su daleko niže nego kod odraslih, što sugerira da se arsen akumulira u tkivu s godinama, što je konzistentno s opažanjima kod laboratorijskih životinja (28). Druge studije izvijestile su o tome da su razine arsena u serumu značajno povišene kod pacijenata s kroničnim renalnom sindromom, i to 5-6 puta, bili oni na dijalizi ili ne.

1.3.3. Metabolička transformacija

Metabolizam arsena je karakteriziran s dvije glavne vrste reakcija: 1. redukcijom pterovalentnog u trovalentni oblik, i 2. reakcijama oksidativne metilacije u kojima se trovalentni oblici arsena sekvencijski metiliraju i stvaraju mono-, di- i trimetilirane produkte koristeći S-adenozil metionin (SAM) kao donora metil skupine i glutation (GSH) kao esencijalni kofaktor. Jedna od neuobičajenih značajki metabolizma arsena je taj da postoje ekstremne kvalitativne i kvantitativne razlike u metilaciji među različitim biološkim vrstama, do te krajnosti da neke biološke vrste uopće ne mogu metilirati arsen (40,41).

Studije provedene u ljudi s kontroliranom ingestijom arsena pokazuju da se i arsenat i arsenit opsežno metiliraju, kao što je opaženo i kod većine laboratorijskih životinja, u DMA koji je glavni metabolit koji se izlučuje urinom. Razlika koju treba istaknuti između ljudi i

laboratorijskih životinja je ta da se MMA izlučuje u ljudskom urinu u većem obimu. Biološka osnova za ovu razliku je nepoznata, ali je dosljedna s velikom razlikom u metilaciji arsena među vrstama laboratorijskih životinja. Također, analizirajući podatke iz većeg broja studija različitih ljudskih populacija, proporcija MMA koji se izlučuje u ljudskom urinu je vrlo varijabilna (42). Studije koje su bile usredotočene na populaciju koja je visoko izložena arsenu u vodi za piće pokazuju da obrasci metilacije nisu visoko korelirani s razinom izloženosti, ali postoji visoka razina varijabilnosti među pojedincima (43,44). U drugoj studiji bili su uspoređeni obrasci metilacije u populaciji iz sjevernog Čilea (n=73) (svaki subjekt je služio kao svoja osobna kontrola) prije i poslije promjena vode za piće kontaminirane visokim (600 µg/l) do niskim (45 µg/l) razinama arsena (45). Postojao je mali, ali značajan pad u anorganskom arsenu u urinu (od 17.8% do 14.1%). Autori su zabilježili postojanje velikih varijacija među pojedincima u profilu metilacije, te da su faktori kao što su pušenje, spol, dob, godine prebivališta i etnicitet činili samo ~20% promatranih varijacija. Nadalje, autori su nagađali da se opažene varijacije među pojedincima mogu protumačiti genetskim razlikama u aktivnosti metilacijskih enzima i povezanim kofaktorima. Podaci iz studija koje su provedene u Čileu i Tajvanu sugeriraju razlike među spolovima u metabolizmu arsena (44,46). U obe studije relativno više DMA izlučeno je u žena nego u muškaraca. Za metabolizam anorganskog arsena poznato je da na njega utječe bolest jetre kod ljudi. Istraživači su usporedili izlučivanje anorganskog arsena i njegovih metiliranih metabolita kod normalnih ljudskih subjekata i pacijenata s raznim bolestima jetre nakon intravenozne injekcije 7.14 µg As/kg kao natrij arsenita. Bolest jetre nije imala efekta na ukupnu količinu arsena izlučenog unutar 24 sata, ali je dramatično promijenila proporciju MMA i DMA izlučenog u urinu (47). Postotak arsena izlučenog kao MMA pao je kod pacijenata s bolesti jetre u usporedbi s kontrolnom skupinom (6.1 ± 0.7 nasuprot 12.8 ± 0.7), a postotak DMA se povećao. Slični pronalasci utvrđeni su u pacijenata s cirozom jetre (48).

1.3.4. Eliminacija i izlučivanje

Urin je primarni put za eliminaciju peterovalentnih i trovalentnih anorganskih spojeva arsena. S izuzetkom štakora, koji pokazuju sporiju ukupnu eliminaciju arsena, 50% ili više arsena eliminirano je u urinu unutar 48 sati nakon pojedinačne oralne doze. Uspoređujući eliminaciju putem urina i fecesa kod miševa koji su dobili istu dozu arsena oralnim i parenteralnim putem, vidi se da je samo ~ 4-8% doze eliminirano u fecesu bez obzira na put administracije (18), što sugerira da je i za arsenat i arsenit eliminacija putem žuči kod miševa

niska i da je većina arsena koji se pojavljuje u fecesu nakon oralnog doziranja bio neapsorbiran iz gastrointestinalnog trakta.

Anorganski arsen u ljudi se eliminira primarno putem bubrega kao i kod laboratorijskih životinja. Studije kod odraslih muškaraca koji su voljno progutali poznatu količinu trovalentnog ili peterovalentnog arsena pokazuju da je 45-75% doze izlučeno u urinu tijekom nekoliko dana do jednog tjedna. Relativno malo studija u dobrovoljaca uključilo je mjerenja arsena i u urinu i u fecesu. Primjerice, izviješteno je da je $6,1\% \pm 2,8\%$ pojedinačne oralne doze arsenične kiseline (As(V)) bilo izlučeno u fecesu tijekom perioda od 7 dana uspoređujući s $62,3\% \pm 4,0\%$ doze izlučene u urinu (19). Treba naglasiti da su istraživači upotrijebili radioaktivni arsenat, koji je omogućio razlikovanje između progutanog arsena i arsena iz hrane i vode. Nema dostupnih kvantitativnih podataka o bilijarnoj ekskreciji trovalentnog ili peterovalentnog arsena u ljudi.

Arsen se izlučuje i drugim putevima osim samo urinom i fecesom, ali generalno gledajući ti putevi izlučivanja su kvantitativno manji. Tako je, na primjer, zabilježeno da se arsen izlučuje u znoju (49). Zbog sposobnosti arsena da se akumulira u tkivima koja sadrže keratin, koža, kosa i nokti mogu također biti smatrani potencijalnim putevima izlučivanja arsena. Arsen može biti u manjoj mjeri izlučen i u majčinom mlijeku.

Proučavana je retencija arsena koji je administriran jednom oralno zdravim muškim dobrovoljcima (19). Iako su podaci o prosječnom odstranjivanju arsena bili opisani kao troeksponezijski model, treba napomenuti da su varijacije među pojedincima bile vrlo visoke. Izvijestilo se da je 65.9% doze bilo odstranjeno s poluživotom od 2.09 dana, 30.4% s poluživotom od 9.5 dana i 3.7% sa poluživotom od 38.4 dana.

1.3.5. Reakcije s arsenom u organizmu

Brojne studije dokumentirale su razlike u interakciji trovalentnog i peterovalentnog anorganskog arsena s komponentama tijela i to je važna determinanta u opaženim razlikama u distribuciji istih u tkiva. Peterovalentni anorganski arsen može se ponašati kao analog fosfata. Na molekularnom nivou to znači da se arsenat može natjecati s fosforom za procese aktivnog transporta. To je objašnjenje zašto dodatak fosfata može smanjiti intestinalnu apsorpciju i renalnu tubularnu reapsorpciju arsenata (50,51). Arsenat također može zamijeniti fosfat u hidroksiapatitnom kristalu kostiju, te se na taj način više nakupljati u kostima od arsenita (32). Na biokemijskom nivou arsenat može zaustaviti oksidativnu fosforilaciju u mitohondrijima zamijenivši anorganski fosfat u sintezi ATP-a (52). Arsenat može zamijeniti fosfor u DNA čime može inhibirati reparacijske mehanizme DNA. Također može inhibirati glikolizu

natječući se s fosfatom da bi stvorio disfunkcionalni spoj 1-arsen-3-fosfoglicerat, umjesto 1,3-difosfoglicerat (53).

Arsen lako reagira s obližnjim sulfidrilnim skupinama raznih esencijalnih enzima i proteina. Enzimi koji produciraju staničnu energiju u ciklusu limunske kiseline na taj način, vezanjem s arsenom postaju trajno oštećeni. Afinitet arsenita za sulfhidrilne skupine uzrokuje njegovu akumulaciju u keratinom bogatim tkivima kao što su koža, kosa i nokti. Arsenit također reagira s ubikvitarnim celularnim tripeptidom glutationom (GSH) na različitim razinama metilacije. To uključuje, ali ne mora biti limitirano na redukciju arsena od peterovalentnog do trovalentnog nakon dodavanja metilne grupe i formaciju kompleksa s trovalentnim spojevima arsena koji može biti podloga za metilaciju (54).

1.4. Zdravstveni učinci arsena

Arsen je poznati otrov i u povijesti se pokazao pogodnim sredstvom za ubojstva i samoubojstva trovanjem, poglavito zbog svoje učinkovitosti, a i zbog činjenice da je arsen trioksid bez boje, mirisa i okusa pa se teško prepoznaje i otkriva. Dugo vremena poznate su činjenice o akutnoj i kroničnoj toksičnosti arsena, a prve indikacije i saznanja o tome potječu od njegove uporabe u medicinske svrhe, odnosno za liječenje brojnih bolesti i stanja, tijekom čega su se javljali i simptomi trovanja. Tijekom 20. stoljeća počela su rasti naša saznanja o prisustvu arsena u vodi za piće kao i o njegovom utjecaju na zdravlje, ponajprije o utjecaju na kožu (12). Arsen utječe na različite organske sustave ljudskog organizma. Uzrokuje ozbiljne učinke kod ljudi nakon oralne ili rijetko neke druge ekspozicije, ima mnogo ciljnih organa ili organskih sustava, a izloženost arsenu, poglavito preko vode za piće, raširena je u čitavom svijetu. Posebnost je epidemioloških dokaza o karcinogenosti arsena ta da podaci dolaze uglavnom iz iskustva sa izloženim ljudima, te uglavnom iz ekoloških studija, a rijetko iz slučaj-kontrola ili kohortnih studija. Zdravstveni učinci arsena su recenzirani i evaluirani od strane mnogih nacionalnih i internacionalnih organizacija i agencija (IARC; IPCS; ATSDR; NRC; EFSA, itd). Međunarodna agencija za istraživanje raka 2004. godine u reevaluaciji kancerogenosti arsena proglasila je anorganski arsen humanim kancerogenom s dovoljno dokaza da je isti uzrok nemelanomskog karcinoma kože, karcinoma pluća i karcinoma mokraćnog mjehura (2).

1.4.1. Akutni učinci arsena

Izvještaji o akutnim trovanjima arsenom govore nam da gotovo svi organski sustavi mogu biti oštećeni, a najčešće su to gastrointestinalni, kardiovaskularni, urinarni i neurološki sustav, a u manjoj mjeri to mogu biti respiratorni i hematološki sustav, te koža. Letalne doze kreću se od 100 – 300 mg, odnosno 1,5 mg / kg tjelesne težine za diarsen trioksid do 500 mg / kg za dimetilarsiničnu kiselinu (DMA). U literaturi su zabilježene i letalne doze arsena iz vode za piće i iste se kreću od 1,2 – 21 mg/litru (55). Akutna toksičnost se manifestira gastrointestinalnim lezijama, edemom lica, srčanim smetnjama i posljedičnim šokom. Ingestija većih količina arsena dovodi do akutnih simptoma unutar 30-60 minuta, ali efekti mogu biti odgođeni kada je arsen uzet s hranom. Akutni gastrointestinalni sindrom je najuobičajena prezentacija akutnog trovanja arsenom. Ovaj sindrom počinje s metalnim okusom ili okusom češnjaka u ustima, te sa suhoćom usta, gorućim usnama i disfagijom. Može doći do jakog povraćanja i posljedične hematemeze. Gastrointestinalni učinci uzrokovani paralizom kontrole kapilara u intestinalnom traktu manifestiraju se nadalje grčevima i profuznim krvavim proljevima nalik na koleru, a mogu dovesti do hipovolemije, niskog krvnog tlaka i elektrolitskog disbalansa. Nakon početnih gastrointestinalnih problema, može se dogoditi otkazivanje više organa, uključivši zatajenje bubrega, zatajenje disanja, zatajenje funkcija mozga i vitalnih kardiovaskularnih funkcija, te smrt. Osobe koje prežive akutno trovanje često razvijaju supresiju koštane srži (anemija i leukopenija), hemolizu, hepatomegaliju, melanozu i polineuropatiju uzrokovanu oštećenjem perifernog živčanog sustava (49). Fatalna trovanja arsenom opisana su nakon oralne izloženosti procijenjenoj dozi od 2 g, 8 g i 21 g (56,57,58). Također, opisana su i teška trovanja u kojima nije bilo smrtnog ishoda (obično nakon tretmana i često s trajnim neurološkim posljedicama) nakon oralne doze od 1 - 4 g sve do 8 - 16 g (59-63). Opisani su i incidenti subakutne oralne izloženosti (stalne ili ponovljene) arsenu tijekom kraćeg perioda vremena. Nakon pijenja vode koja je sadržavala 108 mg As/l za jedan tjedan dvoje od 9 izloženih osoba je umrlo, četvero je razvilo encefalopatiju, a osmero gastrointestinalne simptome (64). Simptome gastrointestinalnog trakta i kože razvilo je 220 ljudi od ukupno 447 koji su bili izloženi arsenu u umaku od soje u razini od 100 mg/l u razdoblju od 2-3 tjedna s procijenjenom dnevnom dozom od 3 mg arsena (65). U masovnom trovanju u Japanu, gdje je 12 000 dojenčadi bilo hranjeno mlijekom u prahu koje je bilo nehotice kontaminirano arsenom u količini od 15 – 24 mg/kg, što je dovelo do procijenjene dnevne doze od 1.3 – 3.6 mg za razdoblje različitog trajanja, 130 dojenčadi je umrlo (66).

1.4.2. Kronični učinci arsena

Učinci kronične izloženosti arsenu vrlo su širokog spektra, od dermalnih lezija, periferne neuropatije, vaskularnih lezija, do karcinoma kože i unutarnjih organa pluća i mokraćnog mjehura (67). Dermalne lezije su najčešći simptomi kronične izloženosti arsenu, a nastaju poslije minimalnog perioda izloženosti od 5 godina, te se manifestiraju kao hiperpigmentacija kože, te palmoplantarna hiperkeratoza i karcinom kože. Studije provedene na populacijama izloženim arsenu dokazuju jasnu povezanost izloženosti, doze i zdravstvenih posljedica vezano uz navedene dermalne lezije. U studijama provedenim na istim područjima dokazana je povezanost između kardiovaskularnih poremećaja, *diabetes mellitus*, te spontanih pobačaja i izloženosti arsenu (2,68).

1.4.2.1. Učinci na krvnim žilama i kardiovaskularne bolesti

Izloženost arsenu povezana je s nekoliko različitih vaskularnih učinaka, u velikim i malim krvnim žilama. Većina ranih radova o arsenu i vaskularnim bolestima vezana je uz učinke na malim krvnim žilama, dok su kasnija istraživanja prvenstveno usmjerena na učinke u velikim krvnim žilama, kao što su koronarne i cerebralne arterije. Neki od radova također su istraživali povezanost između izloženosti arsenu i čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su: hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija.

Serijska studija koja je provedena u Tajvanu pokazala je da je izloženost arsenu u vodi za piće povezana s razvojem bolesti crnih nogu *Blackfoot disease* (BCS) koja je ekstremni oblik periferne vaskularne bolesti (69,70). Bolest je opisana i dovedena u vezu s arsenom još 1920. godine upravo u Tajvanu gdje je endemična. Bolest karakterizira podmukao napad hladnoće i ukočenosti u jednoj ili obje noge, a s napredovanjem bolesti javlja se ulceracija, crna boja kože i suha gangrena. Postoje dva glavna patološka supstrata u nastanku ove bolesti: *thromboangiitis obliterans* i *arteriosklerosis obliterans*. U studiji slučaj-kontrola s 241 slučajem BCS, utvrđena je značajna povezanost bolesti s povećanim trajanjem prebivališta na području arsenom kontaminiranih arteških bunara (69). Kako ekstremna forma i visoka incidencija BCS utvrđena u Tajvanu nije nađena nigdje drugdje na svijetu, vjerojatno je da i drugi čimbenici, kao npr. pothranjenost i manjak proteina igraju ulogu u nastanku ove bolesti. Dokazana je i povezanost izloženosti arsenu s drugim oblicima periferne vaskularne bolesti kao što je Raynaudov sindrom.

Provedene su i mnoge studije koje dovode u vezu izloženost arsenu i morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Kohorte od 789 pacijenata oboljelih od BCS praćena je tijekom 15 godina, te je ustanovljeno da je među njima došlo do

značajnog porasta mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, ali ne i cerebrovaskularnih, u usporedbi s općom populacijom Tajvana i sa stanovnicima endemskog područja za BCS. (69). Nalaz povećanog rizika smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti također je pronađen u ekološkoj studiji od 42 naselja u endemskom području jugozapadnog Tajvana (70). To je istraživanje pokazalo da standardizirane stope smrtnosti za sve vaskularne bolesti rastu s medijanom koncentracije arsena u vodi za piće. Chen i sur. su 1996. godine procjenjivali povezanost između mortaliteta od ishemične bolesti srca (IBS) i dugoročne izloženosti arsenu, koristeći dva različita dizajna studija (71). Prvo je provedena ekološka studija, kojom su ispitane stope smrtnosti od ishemične bolesti srca u 60 naselja koje se nalazi u području endemičnom za BCS u Tajvanu. Utvrđen je jasan biološki gradijent povezanosti između izloženosti arsenu iz arteških bunara i mortaliteta od IBS u tim naseljima. Drugi dio ove studije je bila kohortna studija od 263 bolesnika od BCS i 2293 osobe bez ove bolesti regrutiranih iz tri naselja s najvišom prevalencijom BCS u Tajvanu. Ova kohorta je praćena u prosječnom razdoblju od 5 godina i utvrđena je povezanost doza-odgovor između kumulativnog unosa arsena i smrtnosti od IHD (71).

Dokazi koji govore u prilog povezanosti između izloženosti arsenu i pojavnosti hipertenzije ograničeni su na svega nekoliko studija. Presječna studija koju je proveo Chen 1995. godine ispitala je povezanost između dugoročnog izlaganja anorganskom arsenu i prevalencije hipertenzije (72). Hipertenzija je bila definirana kao sistolički krvni tlak veći od 160 mmHg ili dijastolički krvni tlak veći od 95 mmHg, ili povijest bolesti s hipertenzijom redovito liječenom antihipertenzivima. Istraživači su proučavali ukupno 382 muškarca i 516 žena koji žive u naseljima endemskim za BCS u Tajvanu, što predstavlja 83% onih pozvanih. Dugoročna izloženosti arsenu izračunata je iz intervjuom dobivenih podataka o potrošnji vode i koncentracijama arsena u bunarima dobivenim iz prethodnih studija. Stanovnici u endemskom području za BCS imali su značajno veću prevalenciju hipertenzije standardiziranu za dob i spol u odnosu na stanovnike ne-endemskih područja (73). U studiji među skupinom od 40 danskih radnika profesionalno izloženih arsenu (prosječna razina arsena u mokraći, tri puta veći od referentnog), utvrđeno je da je sistolički krvni tlak bio 8 mmHg viši nego u referentnoj skupini (74).

1.4.2.2. Kancerogenost

Najranije indikacije i saznanja o povezanosti izloženosti arsenu kroz liječenje arsenskim preparatima, s hiperpigmentacijom, hiperkeratozom i karcinomom kože sežu još u 19. stoljeće. U prvoj polovici 20. stoljeća dokazi o povezanosti arsena i karcinoma vezani su

uglavnom uz profesionalnu izloženost. Tako je utvrđena povišena stopa smrtnosti od raka u radnika u proizvodnji natrij arsenita, zatim povišena stopa smrtnosti od raka pluća u rudara u rudnicima zlata u Južnoafričkoj republici, te također da je u vinogradara koji su imali znakove trovanja arsenom prilikom obdukcije vrlo čest nalaz višestrukih karcinoma kože i pluća (75). Što se tiče raka zbog izloženosti arsenu u vodi za piće, prva provedena ekološka studija pratila je smrtnost od raka u 84 zajednice u četiri općine na jugo-zapadnoj obali Tajvana od 1968. do 1982. godine i usporedila je dobno standardizirane stope smrtnosti s onima za cijeli Tajvan (72). Podaci su dobiveni iz službene statistike, odnosno temeljem standardiziranih potvrda o smrti, a 85% svih smrti od raka, osim smrti od raka jetre, potvrđeno je histološkom ili citološkom analizom. Mortalitet od raka pluća, jetre, bubrega, mjehura i raka kože bio je značajno povišen u endemskom području za BCS. Također utvrđeno je i umjereno povećanje smrtnosti od raka debelog crijeva, a povećanje smrtnosti od raka nazofarinksa, jednjaka, želuca, tankog crijeva, rektuma i leukemija nije utvrđena (72). Druga ekološka studija u istom području jugozapadnog Tajvana istraživala je smrtnost od 1973.-1986. godine od vaskularnih bolesti i raka stanovnika u 42 naselja endemskog područja, s time da su također izmjerene koncentracije arsena u bunarima (76). Naselja su svrstana u tri kategorije na temelju medijana koncentracije arsena u vodi u bunarima (77). Dobno standardizirane stope smrtnosti od raka pluća, jetre, bubrega i raka mokraćnog mjehura, kao i onih od raka kože, pokazale su povezanost s medijanom koncentracije arsena u bunarima u naselju stanovanja za oba spola. Daljnja ekološka studija istraživala je 1990. godine koncentraciju arsena u vodi za piće i mortalitet od malignih neoplazmi od 1972. do 1983. godine u 314 područja i općina u Tajvanu. Multivarijatna analiza, uzimajući u obzir indekse urbanizacije i industrijalizacije, pokazala je statistički značajnu povezanost između razine arsena u bunarima i mortaliteta od raka pluća, jetre, bubrega, mjehura, kože, prostate i nazofarinksa. Smrtnost od raka jetre bila je tri puta viša za muškarce nego za žene (78).

Studija iz 1995. godine proučavala je incidenciju raka tijekom 7-godišnjeg razdoblja u endemskom području jugozapadnog Tajvana među 263 osobe s BCS i 2293 zdravih osoba iz tog područja (79). Incidencija raka praćena je iz godišnjeg zdravstvenog pregleda, kućnih posjeta, registracije kućanstva, potvrda o smrti i nacionalnog registra za rak. Ova studija proučavala je populaciju nezavisnu od ranijih studija na Tajvanu, jer su analizirane smrti od 1986. do 1993. godine. Valja napomenuti da je tijekom godina praćenja u 7 zdravih kontrola dijagnosticirana BCS. Povijest stanovanja, korištenje arteških bunara za vodu za piće, navika pušenja duhana i drugi mogući čimbenici od važnosti za područje istraživanja analizirani su iz upitnika. Osobna izloženost arsenu procijenjena je iz povijesti prebivališta, korištenja arteških

bunara, i medijana koncentracije arsena definiranih mjerenjima 1960. godine. Dob, status obolijevanja od BCS (bolestan ili ne), koncentracija arsena u vodi za piće, trajanje izloženosti vodi za piće iz arteških bunara, procijenjena kumulativna izloženost arsenu pijenjem vode iz arteških bunara (koncentracija \times godine), statistički su značajno povezani s rizikom od raka pluća i raka mokraćnog mjehura u multivarijantnoj analizi. Dodatno, pušenje duhana bilo je povezano s rizikom od raka pluća, ali ne i s rakom mjehura.

U ekološkoj studiji iz 1997. godine u Tajvanu o incidenciji raka mokraćnog mjehura u 243 naselja s prethodno izmjerenom visokom koncentracijom arsena u vodi za piće, izloženost arsenu je proučavana kao determinanta incidencije raka mokraćnog mjehura od 1980. do 1987. godine (80). Korištenje vode za piće iz bunara u najvišoj kategoriji izloženosti arsenu ($> 640 \mu\text{g/l}$) bilo je značajno povezano s incidencijom karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura, uretre i bubrega, te adenokarcinoma mokraćnog mjehura, ali ne i s karcinomom pločastih stanica mjehura ili drugim vrstama karcinoma.

Povezanost između arsena u vodi za piće i mortaliteta od nekoliko sijela raka u Cordobi (Argentina) proučavana je od 1986. do 1991. u ekološkoj studiji (81,82). Stope mortaliteta u ovom području uspoređivane su sa očekivanim brojkama temeljenima na podacima iz 1991. godine za cijelu Argentinu. Županije su bile stratificirane u tri grupe sukladno izloženosti arsenu procijenjeno na temelju ograničenog broja mjerenja i izvješća o kožnim manifestacijama izloženosti arsenu (83). U svrhu kontrole potencijalnog kofaunding učinka pušenja, također je procijenjen mortalitet od kronične opstruktivne plućne bolesti. Smrtnost od raka pluća, bubrega i mokraćnog mjehura bila je najniža u županijama s procijenjenom najnižom koncentracijom arsena u vodi za piće, srednja u srednje izloženim županijama, te visoka u visoko izloženim županijama. Relativni rizik od kronične opstruktivne plućne bolesti odnosio se obrnuto proporcionalno s razinom izloženosti arsenu. Smrtnost od raka želuca, jetre i kože nije pokazala jasnu povezanost s pretpostavljenom izloženošću arsenu.

Kohortno istraživanje provedeno je među stanovnicima u području zagađenom arsenom u Japanu, gdje je zagađenje proisteklo iz tvornice za proizvodnju arsen trisulfida, čije su otpadne vode onečistile podzemne vode (84,85,86,87). Identificirani su i praćeni stanovnici koji su živjeli u neposrednoj blizini tvornice. Analiza uzroka specifične smrtnosti provedena je na 443 stanovnika koji su koristili vodu iz bunara u kojima je utvrđen povišeni sadržaj arsena. Utvrđeni mortalitet uspoređen je s istim iz Niigata prefektore u kojoj je živjela populacija od oko 2,5 milijuna stanovnika. Statistički značajno povišena smrtnost od raka pluća opažena je kod grupe s najvećom izloženosti arsenu. Također, u grupi s najvećom

izloženosti arsenu uočena je viša stopa karcinoma mokraćnog mjehura nego što je iznosila očekivana stopa na osnovu procjene za populaciju Japana.

U studiji slučaj-kontrola provedenoj na temelju bolesničkih kartona jedne bolnice u sjevernom Čileu, izloženost arsenu u vodi za piće uspoređena je između 151 oboljelog od raka pluća i 419 kontrola (167 s rakom i 242 s drugim bolestima) (88,89). Koncentracija arsena u vodi za piće procijenjena je iz evidencije komunalnih poduzeća opskrbljivača vodom i informacijama o prebivalištu, zdravlju i povijesti zapošljavanja iz individualnog upitnika. Omjer šansi za karcinom pluća, standardiziran za dob, spol i pušenje, bio je povezan s razinom arsena u vodi za piće, te je dosegao statističku značajnost u grupi s najvećom izloženosti.

U nedavno provedenoj studiji u Finskoj, proučavana je povezanost između vode za piće i incidencije raka bubrega i mokraćnog mjehura u periodu od 1981.-1995. godine u kohorti ljudi koji su koristili vodu iz bušenih bunara za piće od 1967. do 1980. godine (90). Razine arsena u vodi za piće su bile su niske (medijan 0,14 $\mu\text{g} / \text{l}$, raspon <0,05-64 $\mu\text{g}/\text{l}$), pri čemu su slučajevi raka mjehura većinom imali višu izloženost arsenu tijekom 3 do 9 godina prije postavljanja dijagnoze. To je doseglo statističku značajnost u grupi s najvišom dozom ukoliko je koncentracija arsena iz vode bunara korištena kao pokazatelj izloženosti arsenu, ali ne kada je procijenjena kumulativna doza arsena korištena u izračunu. Studija govori u prilog povezanosti izloženosti arsenu i pojavnosti karcinoma mokraćnog mjehura.

1.4.2.3. Reproductivna toksičnost arsena

Izloženost arsenu također se povezuje s nepovoljnim ishodima trudnoće, te su brojne studije nastojale s više ili manje uspjeha istražiti ovu povezanost, a rezultati sugeriraju da postoji povećani fetalni, neonatalni i postnatalni mortalitet, te povećana pojavnost niske porođajne težine, spontanih pobačaja, mrtvorodenja, preeklampsije i kongenitalnih malformacija u žena koje su tijekom trudnoće i prije trudnoće izložene povišenim koncentracijama arsena. Nordstrom je sa suradnicima 1978. godine istraživao podatke o 4427 trudnoća žena koje su rođene iza 1930. i živjele su na četiri područja različito udaljena od topionice bakra u Ronnskaru u Švedskoj, a kao kontrolna skupina uzete su 4544 trudnoće u gradiću Umea, udaljenom od područja izloženosti. Postojala je jasna povezanost doza-odgovor između pojavnosti spontanih pobačaja i blizine topionice. U kasnijoj studiji istog autora prošireno je ispitivanje na 662 poroda žena koje su bile zaposlene u topionici ili su živjele u neposrednoj blizini, a kao kontrola je ponovo uzeta Umea kao udaljeni neizloženi grad. Prosječna porođajna težina djece rođene od izloženih žena bila je statistički značajno

niža od djece rođene u Umei. Dodatno, porođajna težina je bila najniža u najviše izloženoj kategoriji žena koje su radile neposredno na taljenju ili čišćenju dijela pogona u kojem se tali. Najveći deficit u porođajnoj težini nađen je u kategoriji trećeg ili svakog iza rođenog djeteta, što su autori protumačili većom kumulativnom izloženosti. Spontani pobačaji su bili češći u slučajevima kada je majka bila zaposlena tijekom trudnoće ili neposredno prije trudnoće ili je živjela u neposrednoj blizini talionice (91). U kategoriji zaposlenih u talionici najviša pojavnost spontanih pobačaja bila je vezana uz radna mjesta s najvišom ekspozicijom. Studije provedene od strane Nordstroma i suradnika bile su ekološkog dizajna i ne može se isključiti utjecaj bakra ili olova, kao ni drugih važnih konfundirajućih faktora kao što je dob majki.

Na području nama susjedne Mađarske provedena je studija o povezanosti izloženosti arsenu iz vode za piće sa stopama spontanih pobačaja i mrtvorodenja za razdoblje 1980.-1987. (92). Uspoređivane su dvije populacije; jedna u kojoj je korištena voda za piće s koncentracijom arsena većom od 100 µg/l (N = 25 648), te kontrolna populacija s niskim razinama arsena (N = 20 836) Pojavnost oba istraživana nepovoljna ishoda trudnoće bila je značajno viša u izloženoj grupi, s 1,4 puta većom učestalošću spontanih pobačaja i 2,8 puta većom učestalošću mrtvorodenja. Iako se za obe populacije izvijestilo da su slične u većini relevantnih karakteristika kao što su pušenje, zanimanje i socioekonomski status, u studiji nema informacija o tome, te također nisu uzeti u obzir drugi važni čimbenici, kao što su pušenje, druge izloženosti u okolišu i životna dob majke. U studiji provedenoj u Bostonu 1976. do 1978. istraživana je povezanost arsena u vodi za piće i pojavnosti spontanih pobačaja, na način da su razine arsena u vodi za piće žena s spontanim pobačajima uspoređivane s razinama arsena u vodi koju su pile žene koje su rodile živorođenu djecu. Razine arsena su dobivene iz podataka o rutinskim analizama vode u područjima gdje su žene boravile tijekom trudnoće. Povećanje pojavnosti spontanih pobačaja bilo je povezano s detektabilnim razinama arsena, visokim razinama arsena, kalija i silikata. Žene koje su bile izložene visokim razinama arsena u vodi za piće imale su povećanu pojavnost spontanih pobačaja tijekom prvog i drugog trimestra (93). U Čileu, Južna Amerika, istraživana je utjecaj arsena u vodi za piće na nepovoljne ishode trudnoće, perinatalnu smrtnost dojenčadi i porođajnu težinu na način da su uspoređivani navedeni indikatori u populaciji grada Antofagasta, s povišenim razinama arsena u vodi za piće, s podacima grada Valparaiso, gdje arsena nema. Rezultati ukazuju da arsen u vodi za piće ima utjecaja na pogoršanje. Utvrđeno je da arsen u vodi za piće utječe na povećanje pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće i smanjenu porođajnu težinu (94).

1.4.2.4. Ostali zdravstveni učinci kronične izloženosti arsenu

Što se tiče ostalih zdravstvenih učinaka kronične izloženosti arsenu, vrijedilo bi spomenuti istraživanja kojima se nastojalo dovesti u vezu izloženost arsenu i *diabetes mellitus*. 1994. godine ocjenjivana je povezanost između unosa anorganskog arsena i prevalencije šećerne bolesti u 891 odrasle osobe s prebivalištem u južnom Tajvanu (95). Dijagnoza dijabetesa je postavljena kroz oralni test tolerancije na glukozu ili povijest bolesti s dijagnosticiranim dijabetesom redovito liječenim preparatima sulfonilureje ili inzulinom. Prevalencija dijabetesa među 891 ispitanikom iz endemičnog područja je bila dvostruko veća nego u stanovnika u Taipeiu i u cijeloj populaciji Tajvana, nakon prilagodbe za dob i spol. Autori su također procjenjivali kumulativnu izloženost arsenu iz podataka o adresama prebivališta i dužine korištenja vode iz arteških bunara, oboje dobiveno putem osobnih intervjua i standardiziranih upitnika. Prevalencija za dijabetes, nakon prilagodbe za dob, spol, BMI i razinu tjelesne aktivnosti, povećavala se s rastom kumulativne izloženosti arsenu. Druge studije provedene na tom endemskom području također upućuju na povezanost arsena i šećerne bolesti (96). U studiji provedenoj u Bangladešu, osobe s hiperkeratozom kože u šest okruga u kojima se koristila voda za piće onečišćena arsenom izabrani su kao ispitanici, a isti su zatim podijeljeni u tri podgrupe prema koncentraciji arsena u vodi za piće (97). Ova studija ukazala je na povišen rizik za dijabetes u ispitanika koji su bili izloženi arsenu u vodi za piće u usporedbi s neizloženima. Utvrđena je također povezanost doza-odgovor za tri podgrupe s razinama izloženosti.

Nadalje, važno je spomenuti i učinke arsena na neurološki sustav. Poznato je da akutna trovanja uzrokuju neurološke učinke, posebno perifernog živčanog sustava, dok je pitanje kronične izloženosti manjim dozama arsena i utjecaja na neurološki sustav do sada nedovoljno istraženo. Procjenjivan je učinak konzumacije vode za piće s visokim koncentracijama arsena na elektromiografske abnormalnosti kao pokazatelja oštećenja motornih živaca (98). Utvrđena je pozitivna asocijacija između elektromiografskih abnormalnosti i razina arsena u vodi za piće, te također i razina arsena u kosi stanovnika Veverley-a u Kanadi.

1.5. Arsen u vodi za piće

Voda može biti onečišćena arsenom zbog prirodne kontaminacije i/ili zbog aktivnosti čovjeka. Prirodna kontaminacija posljedica je geološkog sastava tla. U vodenom mediju arsen može biti prisutan u obliku anorganskih i organometalnih spojeva (99). Anorganski spojevi su

prisutni u obliku oksoaniona arsenitne i arsenatne kiseline u kojima je arsen prisutan u dva oksidacijska stanja; u redukcijskim uvjetima prevladavaju arseniti, spojevi arsena u oksidacijskom stanju (+3), a u oksidacijskim uvjetima prevladavaju arsenati – spojevi u oksidacijskom stanju (+5). Mikroorganizmi pri anaerobnim uvjetima mogu metilirati anorganske spojeve arsena u organske – monometilarsenatnu kiselinu (MMA), dimetilarsenatnu kiselinu (DMA) i plinovite derivate arsina. U slučajevima kada se radi o antropogenim onečišćenjima, arsen u vodi može biti prisutan u najrazličitijim kemijskim oblicima. Zadnjih godina, ingestija anorganskog arsena iz vode za piće pojavila se kao važno znanstveno pitanje i javnozdravstveni problem (100). Zagađenje podzemnih voda arsenom ozbiljna je prijetnja, vrlo raširena diljem svijeta, te su milijuni ljudi u mnogim zemljama izloženi količinama arsena za koje je utvrđeno da su štetne za zdravlje.

Podzemne vode prirodno onečišćene arsenom pronađene su uglavnom u aluvijalnim naslagama kvartarne starosti kao što su primjerice područja velikih azijskih rijeka Ganges i Brahmaputre. Primjeri drugih geoloških formacija koji mogu sadržavati arsen su aluvijalno jezerski vodonosnici u Kini, vodonosnici u frakturiranim kristaliničnim stijinama u SAD-u, te područja sjevernog Čilea, Argentine i Nevade u SAD-u gdje su izvori arsena geotermalna aktivnost i sedimenti iz magmatskih stijena vulkana (2).

U Europi su podzemne vode onečišćene arsenom pronađene u aluvijalnim vodonosnicima Panonskog bazena – južna Mađarska, zapadna Rumunjska, Vojvodina, istočna Hrvatska, u aluvijalnim naslagama rijeke Aksios i u krškim vodonosnicima Kalikratije u Grčkoj, u Duero kenozojskom bazenu središnje Španjolske, u Slovačkoj i u Švicarskoj. U središnjoj Bosni i Hercegovini, Srbiji i Makedoniji duboke mineralne vode prirodno sadrže povišene koncentracije arsena, a u Makedoniji je zabilježeno i onečišćenje voda koje su namijenjene javnoj vodoopskrbi (101).

U području Bangladeša i zapadnog Bengala gdje je izloženost arsenu uzrokovala velike javnozdravstvene probleme i zabrinutosti, arsen se nalazi u plitkim vodonosnicima i potiče od donosa materijala bogatih željezovim i arsenovim sulfidima s Himalaja.

Značajna prekomjerna izloženost ljudi zbog pretjeranog sadržaja arsena u vodi za piće determinirana je u mnogim zemljama svijeta. Čini se da je broj izloženih najveći u Bangladešu i zapadnom Bengal. Ova dva područja skupa s Tajvanom u Kini, najčešće su istraživana područja kako za hidrogeokemijska istraživanja prisustva arsena u vodama, tako i za epidemiološka istraživanja metabolizma arsena i njegova utjecaja na zdravlje. Druga područja prekomjerne izloženosti arsenu su Antofagasta u Čileu, Južna Amerika, gdje je stanovništvo bilo izloženo visokim koncentracijama arsena iz voda rijeke Tokance, zatim

pokrajina Cordoba u Argentini gdje oko 10 000 stanovnika živi u endemičnom području. Ostala područja Svijeta s manjim brojem izloženih su Kina, sjeverni Meksiko, Nepal, Tajland, Vijetnam, Gana, Japan, Australija, dijelovi SAD-a; Kalifornija, Nevada, Aljaska, Michigan, Novi Meksiko i Utah, a u Europi Finska, Mađarska, Rumunjska, Španjolska, Švicarska, Ujedinjeno kraljevstvo (102,103).

Za koncentracije determinirane u Europi karakteristično je da nisu ekstremno visoke (do maksimalno 1000 µg/L) kao na Dalekom istoku i Južnoj i Sjevernoj Americi gdje se kreću i do 2500 µg/L (Bangladeš) 3200 µg/L (Bengal), 5000 µg/L (Tajland), 7550 µg/L (Argentina) (2).

Sukladno razvoju znanja o toksičnosti arsena u povijesti su se mijenjali primarni i sekundarni zdravstveni standardi. U SAD je Public Health Service još 1942. donio propis o maksimalnoj dopuštenoj koncentraciji arsena u vodi za piće od 50 µg/L. Standard je promijenjen 1962. kada je preporučeno da se „teži“ pronalaženju izvora s koncentracijom nižom od 10 µg/L što je kao obvezujući standard donijela EPA (Environmental Protection Agency) 2002. godine (100). Svjetska zdravstvena organizacija je također u drugom izdanju publikacije Smjernice za kvalitetu vode za piće iz 1993. donijela provizornu vrijednost od 10 µg/l zbog ograničenih dokaza o štetnosti i visokog faktora nesigurnosti pri izračunu primarnog zdravstvenog standarda (104). U Europskoj uniji se također primjenjuje standard od 10 µg/l, te je i Hrvatska u procesu pridruživanja preuzela taj standard, te je u Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće iz 2004. godine maksimalna dopuštena količina arsena smanjena s 50 na 10 µg/l. Po uzoru na susjednu Mađarsku, Hrvatska u pregovorima s Europskom unijom traži odgodu primjene ovoga standarda za određene vodoopskrbne objekte do 2015. godine, s obrazloženjem nedostatka financijskih sredstava za uvođenje tehnologije pročišćavanja visoke učinkovitosti (105). Granice sigurnosti za unos arsena, odnosno primarni zdravstveni standard za arsen također se mijenjao kroz povijest, a današnje važeće vrijednosti su 0,3 µg/kg tjelesne težine na dan prema USEPA kao referentna vrijednost ili 128 µg/dan prema JECFA kao PTDI.

Bazirano na evaluaciji iz 1987. godine IARC (International Agency on Research of Cancer) je na temelju dovoljnih dokaza kancerogenosti u ljudi i ograničenih dokaza o kancerogenosti u životinja klasificirao anorganski arsen u grupu I (kancerogen za ljude). Reevaluacijom epidemioloških podataka o učincima arsena, provedenom 2002. godine, ista agencija donijela je zaključak da je arsen u vodi za piće uzrok raka mokraćnog mjehura, pluća i kože, te ga klasificirala u grupu I (2).

1.6. Arsen u vodi za piće u Hrvatskoj

Voda za piće Istočne Slavonije i Baranje koji pripadaju Dunavskom bazenu, opterećena je arsenom prirodnog porijekla. Regija je smještena na aluvijalnom bazenu ograničenom rijekama Dunavom, Savom i Dravom. Na površini se nalaze kvartarne naslage Holocena i Mlađeg Pleistocena koji sadrže sulfidne minerale i okside željeza koji sadrže arsen koji se u određenim biogeokemijskim uvjetima oslobađa u vodu kojom su naslage natopljene, a koje se koriste kao izvori vode za piće (3). Santo i suradnici 2002. godine ocjenjivali su kvalitetu vode za piće u Županiji Osječko-baranjskoj. Na području županije provedeno je ispitivanje koncentracije arsena, mangana i željeza u vodi za piće. Rezultati su pokazali da na području županije svega 33% naselja i 77,5% stanovnika ima riješenu vodoopskrbu. Zbog specifičnog geološkog sastava tla situacija sa sadržajem arsena, mangana i željeza u vodi za piće je nezadovoljavajuća. Vode u bunarima koji opskrbljuju Osijek i okolicu opterećene su arsenom dok su sirove vode Baranje opterećene željezom i manganom. Zapadni dio županije nije suočen s tim problemom, kao ni bunarske vode Našičkog vodoopskrbnog sustava. Osječki vodovod dodatnom obradom vode uspijeva sniziti koncentraciju arsena unutar dopuštenih granica ($<50 \mu\text{g/L}$), dok većina malih vodovodnih sustava nije u mogućnosti provesti takvu obradu. Maksimalna dopuštena koncentracija arsena u vodi za piće propisana direktivom EU ($10 \mu\text{g/L}$) prekoračena je u mnogim vodoopskrbnim objektima ovoga područja- Osijek $38 \mu\text{g/L}$, Čepin $172 \mu\text{g/L}$ i Andrijaševci $612 \mu\text{g/L}$ (4).

U Hrvatskoj se zadnjih godina intenzivno radi na uklanjanju arsena iz vode. Procesi obrade voda koji uključuju uglavnom oksidaciju i filtraciju, a neki i koagulaciju, kao i razrjeđivanje s vodom koja ne sadrži arsen koriste se u nekoliko vodoopskrbnih sustava ovoga područja uključujući Donji Miholjac, Valpovo, Osijek, Dalj, Klisa, Semeljci, Vukovar, Vinkovci, Gradište itd. Neki od vodoopskrbnih sustava iskoristili su mogućnost priključivanja na regionalne vodoopskrbne sustave koji nisu opterećeni arsenom, kao Vinkovci, Andrijaševci i Cerna koji su se priključili na regionalni vodovod Sikirevci. Stručnjaci u Hrvatskoj intenzivno se bave tehnologijama pročišćavanja vode kojima se uspješno uklanja arsen, Sipos oksidacijom, filtracijom i koagulacijom, Košutić i Mijatović membranskom filtracijom, a upotrebom zeolita u uklanjanju arsena bave se Šiljeg i Habuda Stanić, a Romić se bavi upotrebom procesa oksidacije (106-111).

Specijacija arsena u vodi za piće nije provedena u većoj mjeri, a naročito ne u vodi za piće u vodovodnoj mreži, odnosno u onoj vodi koju korisnici piju. Prema Romić i koautorima koji su 2009. ispitivali koncentraciju i specije arsena u podzemnim vodama u okolini Osijeka

(zdenci i piezometri) sekularni trend u koncentracijama nije uočen iako postoje sezonske varijacije, a koncentracija je bila prosječno 240 µg/L. Dominantna forma bio je trovalentni arsen s 85% udjelom u vodama iz piezometara i 93% udjelom u vodi zdenaca. Koncentracije su se pokazale višima u dubljim slojevima nego u plićim (112).

2008. godine pregledani su uzorci podzemnih voda u 56 zdenaca županija Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske. Arsen je utvrđen u 46 uzoraka, a koncentracije su se kretale od 1,3 do 491 µg/L. Masena koncentracija arsena veća od 10 µg/L utvrđena je u 64% uzoraka. Dominirali su anorganski oblici arsena, a dominantna arsenova vrsta je bio As(+3) (113). Istraživani su i biološki markeri izloženosti arsenu u vodi za piće, odnosno arsen u kosi, na području Osječko-baranjske županije. Istraživan je odnos između koncentracije arsena u vodi za piće u četiri naselja istočne Slavonije i pripadajuće koncentracije arsena u kosi njihovih stanovnika. U analizu su uzeti Osijek, Čepin i Andrijaševci gdje se koncentracija arsena u vodi za piće kreće od 37 µg/L u Osijeku do 611 µg/L u Andrijaševcima, a kao kontrola je uzeto naselje Našice u kojem je koncentracija arsena u vodi za piće 0,14 µg/L. Rezultati ukazuju da je koncentracija arsena u kosi stanovnika izloženih arsenu viša od koncentracije u neizloženih ispitanika i da sukcesivno raste sukladno koncentraciji arsena u vodi za piće (6). Zdravstveni učinci dugotrajnog unosa arsenom opterećene vode za piće do sada nisu kod nas u većoj mjeri istraživani. Bošnjak je sa suradnicima 2008. istraživala prevalenciju i serumske razine markera kardiovaskularnih bolesti u 34 ispitanika iz ruralne populacije istočne slavonije izloženih visokim razinama arsena u vodi za piće od 611 µg/L, te su utvrđene povišene vrijednosti markera u izloženoj populaciji, što je u skladu s hipotezom o povezanosti izloženosti arsena s pojavnosti kardiovaskularnih bolesti (7).

Također je važno napomenuti da do sada nisu u potpunosti istraženi svi potencijalno arsenom opterećeni vodoopskrbni objekti, što se naročito odnosi na objekte vodoopskrbe koji nisu bili predmet zdravstvenog nadzora nad vodom za piće (mali vodovodi, individualni objekti).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U nekim područjima Dunavskog bazena, unutar Županija Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske stanovništvo je dugi niz godina putem vode za piće izloženo koncentracijama arsena višim od važećih standarda propisanih za vodu za piće. Ovim se istraživanjem nastojalo utvrditi jesu li stanovnici Županija Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske izloženi povećanim koncentracijama arsena u vodi za piće i u kojoj mjeri, te da li su i u kojoj mjeri povišene koncentracije anorganskog arsena utjecale na zdravstveno stanje izložene populacije posebno u pogledu incidencije i smrtnosti od karcinoma, te pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće - spontanijih pobačaja i mrtvorodenja.

2.1 Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati zdravstvenu ispravnost, te prisutnost i koncentraciju arsena u vodi za piće na području dvije najistočnije županije Republike Hrvatske, Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj.
2. Specijacijom arsena u vodi za piće utvrditi specije, te količine anorganskog arsena, posebno toksičnijeg As^{3+} .
3. Temeljem dobivenih rezultata identificirati vodoopskrbne objekte u kojima je prisutan problem prekomjernog sadržaja arsena u vodi u distribucijskoj mreži, te prema distribucijskim područjima odrediti i pripadajuću izloženu populaciju po razinama izloženosti. Utvrditi da li postoje razlike u morbiditetu i mortalitetu izložene populacije na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije u odnosu na neizloženu populaciju istih županija, a vezano uz pojavu bolesti/stanja uzrokovanih štetnim učincima arsena:
 - incidencija i smrtnost od malignih bolesti, karcinoma mokraćnog mjehura i karcinoma traheje, bronha i pluća
 - incidencija nepovoljnih ishoda trudnoće - spontanijih pobačaja i mrtvorodenja.

3. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su stanovnici Osječko-baranjske županije kojih je prema popisu stanovništva 2001. bilo 330 506 (158 677 muških i 171 829 ženskih), te Vukovarsko-srijemske županije kojih je prema popisu stanovništva 2001. godine bilo 204 768 (98 470 muških i 106 298 ženskih), što ukupno čini 535 274 stanovnika, odnosno 257 147 muških i 278 127 ženskih. Stanovnici Osječko-baranjske županije žive u 263 naselja, a Vukovarsko-srijemske u 85 naselja. Podaci o broju stanovnika po naseljima koji su korišteni u izračunu za izloženu i neizloženu populaciju službeni su podaci Državnog zavoda za statistiku iz popisa stanovnika 2001. godine (114).

Za istraživanje pobola i smrtnosti od bolesti povezanih s štetnim djelovanjem arsena na području navedenih županija korišteni su desetgodišnji podaci iz javnozdravstvenih baza podataka Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo: Registra za rak RH, baze poroda iz zdravstvenih ustanova RH, baze prekida trudnoća iz zdravstvenih ustanova RH, te mortalitetne statistike Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Državnoga zavoda za statistiku.

Za analizu spontanih prekida trudnoće korištena je javnozdravstvena baza podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o prekidima trudnoće koja se formira iz prijave prekida trudnoće, obrasca koji se ispunjava za žene hospitalizirane zbog svake trudnoće završene pobačajem do navršenog 28. tjedna trudnoće. U trudnoću završenu pobačajem ubraja se izvanmaternična trudnoća, hidatidna mola, ostali abnormalni produkti začeća, spontani pobačaji, legalno induciran pobačaj, neuspjao pokušaj pobačaja, te komplikacije nakon pobačaja izvanmaternične i molarne trudnoće. U ovome istraživanju za analizu utjecaja arsena na pojavnost spontanih pobačaja koristili su se samo podaci spontanih pobačaja, jer na ostale pobačaje faktori okoliša, kao niti arsen, vjerojatno nemaju značajnog utjecaja.

Za analizu utjecaja izloženosti arsenu na pojavnost mrtvorodenja korišteni su podaci iz javnozdravstvene baze podataka o porodima koja se formira iz prijave poroda. Za svaki porod obavljen uz stručnu pomoć ispunjava se obrazac pod nazivom „prijava poroda“ bez obzira na to da li se radi o živorođenom ili mrtvorodenom djetetu. Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. revizija, koja se koristi u Hrvatskoj, definicije poroda i mrtvorodenja su (115) :

- *porod* je rođenje živorođenog djeteta neovisno o porodnoj težini ili trajanju gestacije ili mrtvorodenog fetusa s više od 22 tjedna gestacije i porodne težine najmanje 500 grama

- *mrtvorodenje* ili fetalna smrt je smrt prije potpunog istiskivanja ili vađenja ploda začeca iz majke, bez obzira na trajanje trudnoće. Na smrt upućuje činjenica da nakon odvajanja od majke fetus ne diše niti pokazuje bilo kakve druge znakove života. Na prijavi poroda registriraju se mrtvorodeni fetusi prema odgovarajućim kriterijima za porodnu težinu (500 grama i više) ili gestacijsku dob (22 navršena tjedna).

Podaci o novooboljelima od karcinoma dobiveni su iz registra za rak Hrvatske koji je poimenični popis osoba oboljelih od raka skupa sa svim drugim podacima važnim za identifikaciju osobe, postavljanje dijagnoze i epidemiološko praćenje i istraživanje. Registar postoji pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo od 1959. godine kada su se prikupljali podaci samo o umrlima, a od 1962. godine obrađuju se podaci i o novooboljelima od raka. Izvor podataka za Registar za rak je prijava bolnice za otpuštene bolesnike bolesničko-statistički listić onko tip i vanbolnička prijava maligne neoplazme. Prema programu statističkih istraživanja te prijave šalju zdravstvene ustanove i zdravstveni djelatnici privatne prakse. Prijava se ispunjava nakon postavljanja dijagnoze.

Za analizu smrtnosti od karcinoma korišteni su podaci mortalitetne javnozdravstvene baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koja se formira na osnovi Zakona o državnoj statistici temeljem kojeg je glavni nositelj istraživanja o umrlim osobama Državni zavod za statistiku, a podaci se prikupljaju temeljem prijave i potvrde o smrti koji ispunjava liječnik ili drugi zdravstveni stručnjak ovlašten za utvrđivanje smrti. Klinički kriteriji pretraživanja baze podataka Registra za rak i mortalitetne baze bila je dijagnoza C67-C67.9 za karcinom mokraćnog mjehura, te dijagnoze C33-C34.9 za karcinom traheje bronha i pluća prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti. Kako se radi o malim brojevima događaja u jednoj godini, istraživanjem je obuhvaćeno deset godina, za incidenciju raka 1999.-2008. (zadnja dostupna godina), za mortalitet 2000-2009., dok je za nepovoljne ishode trudnoća uzet devetgodišnji period 2001.- 2009. godine, iz razloga što je 2009. godina zadnja dostupna godina, a 2001. godina je prva godina implemetacije novih preporuka WHO i Svjetskog udruženja ginekologa i porodničara o tome da se u vitalnu statistiku uvodi uvrštavanje mrtvorodenih od najmanje 22 navršena tjedna trudnoće i više od 500 grama porodne težine, za razliku od ranije kada je to bilo 28 tjedana i 1000 grama porodne težine, te je metodološki pravilnije koristiti jednu godinu manje s istovrsnim kriterijima prijavljivanja.

3. 2. Materijali

Za ispitivanje zdravstvene ispravnosti vode za piće, te prisustva i koncentracije arsena u istoj, uzimani su uzorci vode za piće iz svih javnih vodoopskrbnih objekata, lokalnih vodovoda, te također iz individualnih vodoopskrbnih objekata (zdenci) iz kojih se voda koristi kao voda za piće, na području Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije. Uzorci vode uzimani su jednokratno na izljevnim mjestima (voda koju ljudi piju), i to za velike javne vodoopskrbne objekte više uzoraka na različitim dijelovima mreže, a za lokalne po mogućnosti dva uzorka. Precizan broj individualnih vodoopskrbnih objekata koji se koriste kao izvor vode za piće nije poznat i osim toga se često mijenja. Za identifikaciju vodoopskrbnih objekata zatražen je popis vodoopskrbnih objekata po naseljima od Županijskih zavoda za javno zdravstvo, pregledani su izvještaji o monitoringu izvorišta i vode za piće u vodovodnoj mreži koje županijski zavodi dostavljaju Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo svake godine sukladno Članku 10. Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (116), te je konzultirana Studija o definiranju stanja malih vodoopskrbnih sustava koji nisu uključeni u sustav javne vodoopskrbe (5). Na taj je način dobiven popis od devet javnih vodoopskrbnih objekata, pedeset i tri lokalna vodovoda, te popis naselja u kojima se voda za piće koristi iz individualnih objekata, plitkih kopanih zdenaca i zabijenih pumpi. Komunikacijom sa stručnjacima koji rade na ispitivanju i praćenju zdravstvene ispravnosti vode za piće u dvije najistočnije županije u Hrvatskoj dobivena je i informacija da individualni vodoopskrbni objekti (koji nisu predmet monitoringa definiranog Pravilnikom niti predmet javnozdravstvenog nadzora) ne sadrže arsen jer se radi o plitkim zdencima i zabijenim pumpama koji po svojoj dubini ne dosežu podzemne slojeve u kojima je voda opterećena arsenom. Zbog toga se odustalo od šire kontrole zdravstvene ispravnosti individualnih objekata, te su uzorci uzimani samo na mjestima gdje se individualni objekt nalazio na putu prema identificiranim lokalnim i javnim vodovodima. Stanovnici naselja u kojima se koriste individualni vodoopskrbni objekti koji nisu pregledani, svrstani su u neizloženu populaciju. U identifikaciji objekata s povišenim koncentracijama arsena koristili su se i službeni podaci ranijih ispitivanja izvršenih od strane ovlaštenih laboratorija. Ispitivanja su ponovljena uključujući specijaciju te su objekt i pripadajući korisnici klasificirani prema sadašnjem stanju, izuzev u slučaju kada je na vodoopskrbnom objektu implementirana neka tehnologija pročišćavanja, a postoje relevantni dokazi da je u periodu za koji se evaluiraju zdravstveni učinci i prije toga, koncentracija arsena u vodi korištenoj za piće bila iznad dopuštene. Takav je slučaj vodovod Vinkovci, zatim vodovod Andrijaševci, Rokovci, Blace, te vodovod Cerna, koji su krajem 2008. godine priključeni na regionalni

vodovod Sikirevci u čijoj vodi nema arsena, a do priključenja su koncentracije arsena u korištenoj vodi bile Vinkovci 10-50 µg/L, Andrijaševci, Rokovci, Blace >50 µg/L (do 611 µg/L), te Cerna 10-50 µg/L. Stanovnici korisnici tih vodoopskrbnih objekata ubrojili su se u izloženu populaciju, odnosno odgovarajuću kategoriju izloženosti (dopis Vinkovački vodovod i kanalizacija d.o.o.). Prema podacima Županijskog zavoda za javno zdravstvo u Osijeku, voda iz vodovoda Dvorac-Valpovo koji opskrbljuje vodom za piće naselja Valpovo, Petrijevci, Satnica, Samatovci, Bizovac, Marjančaci, Šag, Cret, Brođanci, Habjanovci, Zelčin, Ivanovci, Harkanovci, Narđ i Novaki (više od 7000 stanovnika) sadrži arsen u koncentracijama koji bi korisnike klasificirao u grupu izloženih arsenu. Laboratorijske analize provedene nakon prvog uzorkovanja u travnju 2011. u dijelu naselja koje taj vodovod opskrbljuje, pokazale su da arsena nema. Zatražena su dodatna objašnjenja i uzorkovanje je ponovljeno na više lokacija vodoopskrbne mreže tijekom lipnja 2011., te se ispostavilo da vodovod koristi podzemnu vodu vodocrpilišta Jarčevac koja sadrži arsen i vodu iz Drave koja ne sadrži, te se one miješaju u mreži pa je moguće da je koncentracija arsena različita u različitim dijelovima široke mreže, što su rezultati naknadnog uzorkovanja i potvrdili, no budući su stanovnici izloženi arsenu klasificiralo ih se u odgovarajuću skupinu. Uzorkovanje vode obavljali su tehničari i inženjeri Odjela za vode Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo sukladno pravilima struke, uz puštanje vode da teče prije uzorkovanja, uz opaljivanje izljevno mjesto i grla posebno pripremljene i sterilne bočice, a na taj način uzorci pohranjivali su se u umjerene terenske hladnjake, te su na temperaturi od 4 °C transportirani do laboratorija.

3.3. Metode

Analize zdravstvene ispravnosti vode za piće obavljene su sukladno Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (116) u obimu analize A iz Tablice 1. Priloga II - Redovita ispitivanja zdravstvene ispravnosti vode (osnovni mikrobiološki parametri *E. coli*, ukupni koliformi, enterokoki i broj kolonija na temperaturi 22°C i 37°C), te od fizikalno-kemijskih parametara amonij, boja, vodljivost, pH vrijednost, miris, mutnoća, nitrit, okus, klorid, nitrat, utrošak KMnO₄, temperatura). Analize su obavljene su normiranim i akreditiranim metodama u ovlaštenom laboratoriju Odjela za vode Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji je akreditiran za obavljanje analiza vode za piće i mineralnih izvorskih i stolnih voda sukladno međunarodnoj normi HRN EN ISO/IEC 17 025. Dodatno su obavljane analize arsena u vodi u istom laboratoriju prema modificiranoj metodi HRN EN ISO 11885:1998. tehnikom HG-ICP-OES (generiranje hidrida-induktivno spregnuta plasma-optičke emisijske

spektroskopije). Razdvajanje specija arsena obavljeno je in-situ koristeći ionsko-izmjenjivačke kolone prije mjerenja navedenom tehnikom.

Tablica 1. Parametri određivani u uzorcima voda, korištene metode i referentne vrijednosti

PARAMETAR	METODA	JEDINICA	MDK VRIJEDNOST
Boja	HRN EN ISO 7887:2001	mg/L Pt/Co skale	<20
Okus	HRN EN 1622:2002	-	Bez
Miris	HRN EN 1622:2002	-	Bez
Mutnoća	HRN EN ISO 7027:2001	NTU jedinica	<4
pH	HRN ISO 10523:2009	pH jedinica	6,5-9,5
Elektrovodljivost	HRN EN 27888:2008	μScm^{-1} pri 20°C	<2500
KMnO ₄	HRN EN ISO 8467:2001	mg/L O ₂	<5
Amonij	HRN ISO 7150-1:1998	mg/L NH ₄ ⁺	<0,5
Nitriti	HRN EN 26777:1998	mg/L NO ₂ ⁻	<0,5
Nitrati	HRN EN ISO 10304-1:2009	mg/L NO ₃ ⁻	<50
Kloridi	HRN EN ISO 10304-1:2009	mg/L Cl ⁻	<250
As ukupni	Vlastita metoda, oznaka: P-VODE-21, izdanje: 1/0	$\mu\text{g/L}$	<50
As ³⁺	Vlastita metoda, oznaka: P-VODE-21, izdanje: 1/0	$\mu\text{g/L}$	-
Uk. broj 37°C	HRN EN ISO 6222:2000	cfu/1 mL	<20
Uk. broj 22°C	HRN EN ISO 6222:2000	cfu/1 mL	<100
Uk. Koliformi	P-VODE-80, Izdanje: 1/3 (Colilert)	n/100 mL	0
<i>E. coli</i>	P-VODE-80, Izdanje: 1/3 (Colilert)	n/100 mL	0
Enterokok	HRN EN ISO 7899-2:2000	cfu/100 mL	0

Za određivanje fizikalno-kemijskih i kemijskih parametra u vodama korištene su metode prikazane u tablici 1. Navedene metode uobičajeno se koriste u ispitivanjima voda.

3.3.1. Razdvajanje arsenovih vrsta pomoću anionskih izmjenjivačkih kolona

Razdvajanje arsenovih vrsta postignuto je tako da su uzorci najprije profiltrirani kroz filtre promjera pora $\Phi=0,2 \mu\text{m}$, zatim je 5 mL uzorka propušteno preko anionskih izmjenjivačkih kolona koje su prethodno kondicionirane s 5 mL deionizirane vode. Potom je 15 mL deionizirane vode propušteno preko kolona da bi se u potpunosti eluirao As³⁺. Prikupljeni eluati (20 mL) sadržavali su samo As³⁺ i razrijeđeni su 4 puta s obzirom na početnu koncentraciju u uzorcima voda. As⁵⁺ koji je ostao zadržan na kolonama eluiran je s 15 mL 0,12 M HCl, te su prikupljeni eluati (15 mL) razrijeđeni 3 puta s obzirom na početnu koncentraciju u uzorcima vode. Eluirane otopine zakiseljene su s HNO₃ i čuvane pri 4 °C do analiza. As³⁺ je mjeren isključivo u uzorcima u kojima je koncentracija ukupnog arsena bila iznad 10 $\mu\text{g/L}$

3.3.2. Određivanje ukupnog i otopljenog arsena te arsenovih vrsta nakon separacije na izmjenjivačkim kolonama

HG-ICP-OES tehnika korištena je za određivanje koncentracije arsena u uzorcima (ukupni arsen) kao i arsenovih vrsta nakon razdvajanja na ionsko-izmjenjivačkim kolonama. Generiranje hidrida postignuto je izravnim (engl. on-line) miješanjem uzorka s 3 M HCl, a zatim s 1,5 % otopinom NaBH₄ stabiliziranom s 0,1 % NaOH. Nastali plin arsin dopremljen je u plazma plamenik. Daljnje mjerenje provedeno je u skladu s normom HRN EN ISO 11885:1998.

3.3.3. Osiguranje kvalitete rezultata analiza voda

Vanjski standardi za kontrolu kvalitete rezultata mjereni su rutinski zajedno s uzorcima. Ponovljivost je određivana ponovljenim mjerenjem referencijskih otopina poznatih koncentracija i bila je unutar 5 % (izraženo kao relativno standardno odstupanje), a točnost je određivana mjerenjem referentnih uzoraka iz međulaboratorijskih poredbenih ispitivanja provedenih s LGC Standards, Aquacheck, Velika Britanija. Osim toga za provjeru rezultata određivanja metala korištena je Merck-ova standardna otopina (ICP multi-element standard solution X, Merck, Njemačka).

3.3.4. Korišteni instrumenti i pribor

U laboratorijskim analizama korišteni su sljedeći instrumenti i pribor:

1. Terenski konduktometar Multi 150i, WTW, Njemačka, za *in situ* mjerenje temperature, električne vodljivosti, ukupno otopljenih tvari u uzorcima voda;
2. Ionski kromatograf (IC), DX-500, Dionex, SAD, opremljen s anionskom kolonom AS14 i predkolonom AG14 za određivanje otopljenih aniona fluorida, klorida, nitrata, sulfata i bromida te kationskom kolonom CS12A i predkolonom CG12A za određivanje kationa (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ i Mg²⁺);
3. Induktivno spregnuta plazma optičko emisijski spektrometar (ICP-OES) Iris Intrepid II; XSP, Thermo, SAD, opremljen s:
 - a) ultrasoničnim raspršivačem za određivanje metala: Fe, Mn, Al, Cu Cr, Ba, Cd, Zn, Sr, Pb, Ni, Co, Ag, V, Be u uzorcima voda;
 - b) jedinicom za hidriranje (HG), za određivanje arsena i arsenovih oblika nakon razdvajanja na ionsko-izmjenjivačkim kolonama;
5. Spektrofotometar UV/VIS, M-501, Camspec, Velika Britanija, za određivanje amonijevih iona i nitrita;

6. Sustav za membransku filtraciju Sartorius, Njemačka, za mikrobiološke analize
7. Digitalna analitička vaga AX105DR/A, Mettler Toledo, Švicarska;
8. Uređaj za dobivanje ultra čiste vode GenPure, TKA-LAB-HP, Nirosta, Njemačka;
9. Sterilni spremnici;
10. Šprice 5 mL, 10 mL i 20 mL, Terumo, Belgija;
11. Filtri
 - a) celulozno acetatni filtri (CA), Whatman, Njemačka, promjera pora $\Phi=0,2 \mu\text{m}$ za jednokratnu upotrebu za filtriranje uzoraka voda;
 - b) membranski filtri, Sartorius, Njemačka, promjera pora $\Phi=0,45 \mu\text{m}$ za mikrobiološke analize;

3.3.5. Određivanje izložene i neizložene populacije

Sukladno dobivenim rezultatima koncentracije arsena u vodi za piće, vodoopskrbne jedinice su podijeljene na one s koncentracijom arsena koja prekoračuje važeći standard Europske unije iz Direktive o vodi za piće za dopuštenu koncentraciju arsena $10 \mu\text{g/L}$ i vodoopskrbne jedinice s dopuštenom koncentracijom arsena ispod $10 \mu\text{g/L}$. Na isti način su podijeljeni i ispitanici, odnosno, uz vodoopskrbne cjeline vezani su stanovnici koje iz njih konzumiraju vodu za piće, te su na taj način dobivene dvije kategorije ispitanika – izloženi prekomjernim koncentracijama arsena u vodi za piće i neizloženi. Kategorija izloženih se sukladno koncentracijama arsena u vodi za piće kojima su izloženi dodatno stratificirala na skupinu izloženu koncentracijama $10\text{-}50 \mu\text{g/L}$, te skupinu izloženu $>50 \mu\text{g/L}$. Dizajn istraživanja je ekološka studija u kojoj nema kontrolne skupine nego se istražuju razlike u pojavnosti bolesti/stanja u populaciji koja je izložena nekom potencijalno štetnom faktoru okoliša u odnosu na populaciju koja tom faktoru okoliša nije izložena. U ovom će se istraživanju zdravstveno stanje izložene populacije, odnosno pojavnost određenih bolesti i stanja koje mogu biti posljedica izloženosti arsenu (morbidity i mortalitet od malignih bolesti, te učestalost neželjenih ishoda trudnoće spontanih pobačaja i mrtvorodenja) usporediti s zdravstvenim stanjem neizložene populacije.

3.3.6. Etički aspekti istraživanja

Tijekom istraživanja poštivani su temeljni etički i bioetički principi, osobni integritet, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost, u skladu s Nurnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. U dijelu istraživanja koje se provodilo na bazama podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a koji se prikupljaju rutinskim zdravstveno-statističkim

aktivnostima, poštivani su etički i bioetički principi, osigurana je privatnost pacijenata, a svi podaci su prikazani u agregiranoj formi, bez navođenja individualnih obilježja.

3.3.7. Statistička obrada podataka

Numeričke varijable opisane su centralnom vrijednosti i mjerom raspršenosti, uvjetovano distribucijom podataka. Učestalosti, s pripadajućim stopama, prikazane su grafički i tablično. Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnov-im testom. Rizici za posljedice izloženosti arsenu procijenjeni su logističkom regresijom, uz kontrolu spola i dobi kao bioloških konfaundera. Tijekom obrade podataka utvrđeno je da dob ima i tzv. *effect-modification* učinak te su zbog toga rezultati stratificirani po spolu i dobnim skupinama. Pušenje kao treći potencijalni konfaunder istraženo je provođenjem ankete o upotrebi duhanskih proizvoda na uzorku od 391 osobe te su rezultati komentirani u poglavlju Diskusija.

Za obradu podataka korišten je paket SPSS ver.16.02 (SPSS ID: 729038) i paket STATA ver.11.01.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati analiza vode za piće

Rezultati laboratorijskih analiza uzoraka vode za piće uzorkovanih u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji prikazani su Tablici 2. U ukupno 8 dana boravaka na terenu uzorkovano je ukupno 116 uzoraka, od čega je 60 uzoraka uzeto na području Osječko-baranjske, a 56 uzoraka uzeto je na području Vukovarsko-srijemske županije. U svim uzorcima određivan je ukupni arsen, a u uzorcima u kojima je ukupni arsen prelazio koncentraciju 10 µg/L, određivan je i As³⁺. U nekim uzorcima, kada se radilo o višestrukome uzorkovanju iz vodovodne mreže istog vodoopskrbnog sustava, nisu višestruko ponavljani parametri male sanitarne analize (analiza A prema Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće), nego su ti parametri određivani jednokratno.

Od ispitanih 116 uzoraka 66 ili 56,8% ne odgovara odredbama Pravilnika za jedan ili više ispitivanih parametara. Od 60 ispitanih uzoraka iz Osječko-baranjske županije, kod njih 37 ili 61,6% utvrđena je nesukladnost jednog ili više ispitivanih parametara u odnosu na standarde koje propisuje Pravilnik, a u Vukovarsko-srijemskoj županiji nesukladnost je utvrđena u 29 ili 51,7% uzoraka od ukupno 56 pregledanih.

Tablica 3. prikazuje podatke o broju ispitanih uzoraka i broju i postotku uzoraka koji ne odgovaraju Pravilniku po županijama i po tipovima vodoopskrbnog objekta. Iz velikih javnih vodoopskrbnih objekata uzeto je ukupno 23 uzorka (14 u Osječko-baranjskoj i 9 u Vukovarsko-srijemskoj županiji), od čega 6 ili 26,1% nije odgovaralo, a svih 6 uzoraka koji ne odgovaraju potiče iz Osječko-baranjske županije. Iz malih lokalnih vodovoda uzeto je ukupno 69 uzoraka (31 u Osječko-baranjskoj i 38 u Vukovarsko-srijemskoj) od kojih 42 uzorka nisu odgovarala standardima, od čega 18 ili 58,1% u Osječko-baranjskoj županiji, te 24 ili 63,2% u Vukovarsko-srijemskoj. Iz individualnih vodoopskrbnih objekata uzeto je ukupno 24 uzorka (15 u Osječko-baranjskoj i 9 u Vukovarsko-srijemskoj županiji), pri čemu 18 ili 75% nije odgovaralo Pravilniku, od čega 13 ili 86,7% iz Osječko-baranjske, a 5 ili 55,6% iz Vukovarsko-srijemske županije.

Tablica 2. Fizikalno-kemijski, kemijski i bakteriološki parametri u analiziranim uzorcima vode za piće na području OB i VS županije

Oznaka uzorka	Naselje	Tip objekta	Datum uzork.	Boja Pt/Co	Okus	Miris	Mutnoća NTU	pH	El. vod. $\mu\text{S cm}^{-1}$	KMnO ₄ O ₂ mg·L ⁻¹	NH ₄ ⁺ mg·L ⁻¹	NO ₂ ⁻ mg·L ⁻¹	NO ₃ ⁻ mg·L ⁻¹	Cl ⁻ mg·L ⁻¹	As _{uk} $\mu\text{g L}^{-1}$	As ³⁺ $\mu\text{g L}^{-1}$	Br. kol. (37°C) cfu·mL ⁻¹	Br. kol. (22°C) cfu·mL ⁻¹	Ukupni koliformi cfu·100 mL ⁻¹	<i>Escherichia coli</i> cfu·100 mL ⁻¹	Enterokoki cfu·100 mL ⁻¹
OB1	Kneževo	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	0,48	7,3	1108	1,4	<0,01	<0,01	120	48,7	<1	ND	41	53	0	0	0
OB2	Popovac	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	0,3	7,1	1687	0,9	<0,01	0,05	80,2	80,5	1,7	ND	17	26	0	0	0
OB3	Knež.vinogra.	vodovod	11.04.11.	<5	bez	bez	0,29	7,5	723	0,9	<0,01	<0,01	19,5	15,5	<1	ND	0	0	0	0	0
OB4	Zmajevac	vodovod	11.04.11.	<5	bez	prisutan	0,27	7,6	810	1,3	<0,01	0,03	2,9	13,7	3,5	ND	5	12	0	0	0
OB5	Suza	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	0,25	7,3	2550	1,4	<0,01	1,7	548	233	<1	ND	512	658	>200	0	0
OB6	Novi Bezdani	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	23,6	7,4	765	1,5	0,29	<0,01	1,2	15,1	2,4	ND	0	0	0	0	0
OB7	Novo Neves.	vodovod	11.04.11.	<5	bez	prisutan	4,5	7,7	966	5,4	0,65	<0,01	<1	19,2	10,5	9,2	111	164	6	0	0
OB8	Novo Neves.	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	0,5	8	1138	3,3	<0,01	0,03	137	63,2	<1	ND	484	604	>200	0	0
OB9	Belišće	vodovod	11.04.11.	<5	bez	bez	0,26	8	343	1,6	<0,01	<0,01	4,8	14	<1	ND	16	21	18	0	0
OB10	Darda	vodovod	11.04.11.	<5	bez	bez	0,79	7,6	810	1,7	<0,01	<0,01	2,8	13,7	4,8	ND	0	1	0	0	0
OB11	Čepin	zdenac	11.04.11.	<5	bez	bez	0,74	7,8	682	1,5	<0,01	<0,01	22,5	12,8	<1	ND	308	446	>200	0	0
OB12	Čepin	vodovod	11.04.11.	<5	bez	bez	0,57	7,7	728	2,8	<0,01	0,06	5,5	11,9	147	11,3	1	1	0	0	0
OB13	Čepin	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,57	7,7	749	2,8	<0,01	0,06	5,5	11,9	147	10,8	1	1	0	0	0
OB14	Osijek	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,15	7,6	803	2,3	<0,01	<0,01	7,3	17,5	33,6	<1	113	182	1	0	0
OB15	Briješće	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,15	7,6	803	2,3	<0,01	<0,01	7,5	13,9	32,7	<1	130	168	1	0	0
OB16	Ivanovac	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,15	7,6	803	2,3	<0,01	<0,01	7,3	17,1	33,8	<1	110	180	1	0	0
OB17	Višnjevac	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,15	7,6	803	2,3	<0,01	<0,01	7,5	16	33,2	<1	118	182	1	0	0
OB18	Josipovac	vodovod	12.04.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	32,8	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB19	Bizovac	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,25	8	340	1,8	<0,01	<0,01	4,1	14	10,2	<1	2	4	0	0	0
OB20	Petrijevci	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,25	8	315	1,9	<0,01	<0,01	4,3	15,7	23,2	5	2	3	0	0	0
OB21	Valpovo	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,25	8	329	1,5	<0,01	<0,01	4,7	13,3	<1	ND	2	3	0	0	0
OB22	Črnkovci	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,33	7,9	356	1,4	<0,01	<0,01	4,7	14,5	<1	ND	23	25	0	0	0
OB23	Črnkovci	zdenac	12.04.11.	<5	bez	bez	0,46	7,7	1006	1,6	0,02	<0,01	169	46,3	<1	ND	66	110	>200	>200	181
OB24	Podgajci	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,23	7,6	650	3,1	0,07	<0,01	6,2	4,6	7,6	ND	0	0	0	0	0
OB25	D.Miholjac	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,19	7,5	642	2,8	0,08	<0,01	6,2	4,8	7,2	ND	0	0	0	0	0
OB26	Đurđenovac	zdenac	12.04.11.	<5	bez	bez	0,64	7,5	1052	1,9	<0,01	0,02	212	90,1	1,4	ND	1240	1400	200	165	17
OB27	Gradac Naš.	izvor	12.04.11.	<5	bez	bez	12,6	7	505	1,8	0,05	<0,01	4,4	5,7	<1	ND	58	64	48	14	0
OB28	Valinovac	zdenac	12.04.11.	<5	bez	bez	1,17	7,4	276	0,6	<0,01	<0,01	7,4	6,2	<1	ND	0	0	0	0	0
OB29	Đurđenovac	zdenac	12.04.11.	<5	bez	bez	2,24	7,4	194	3,8	<0,01	0,024	2,8	2,4	<1	ND	36	40	144	0	0
OB30	Viškovci	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,23	7,5	680	0,6	<0,01	0,052	36	16	<1	ND	0	17	0	0	0
OB31	Viškovci	vodov.2	12.04.11.	<5	bez	bez	0,21	7,5	687	0,6	<0,01	0,051	34,5	16,7	<1	ND	0	12	0	0	0
OB32	Đakovo	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,42	7,3	581	0,4	<0,01	<0,01	39,4	21,4	<1	ND	12	21	1	0	0
OB33	Vrpolje	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,5	7,3	532	0,5	0,19	0,1	1	4,5	<1	ND	0	0	0	0	0
OB34	Breznica Đak.	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,84	7,3	780	1,9	0,91	<0,01	<1	14,4	<1	ND	0	24	0	0	0
OB35	Dalj	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,18	7,2	750	1,2	<0,01	<0,01	<1	1,6	14,1	<1	320	350	0	0	0
OB36	Dalj	vodov.2	13.04.11.	<5	bez	bez	0,19	7,6	742	1,3	<0,01	<0,01	<1	1,5	13,3	<1	304	336	0	0	0
OB37	Bijelo brdo	vodovod	13.04.11.	<5	bez	bez	0,4	7,5	805	3,4	<0,01	<0,01	<1	4	23,1	<1	5	8	4	0	0
OB38	Bijelo brdo	vodov.2	13.04.11.	<5	bez	bez	0,44	7,5	809	3,8	<0,01	<0,01	<1	4,2	25,9	<1	6	9	5	0	0
OB39	Klisa	vodovod	13.04.11.	<5	bez	bez	0,34	7,6	813	4	<0,01	<0,01	<1	3,9	24,7	<1	54	69	0	0	0

ND = nije određivano

Tablica 2. Nastavak

Oznaka uzorka	Naselje	Tip objekta	Datum uzork.	Boja Pt/Co	Okus	Miris	Mutnoća NTU	pH	El. vod. $\mu\text{S cm}^{-1}$	KMnO ₄ O ₂ mg·L ⁻¹	NH ₄ ⁺ mg·L ⁻¹	NO ₂ ⁻ mg·L ⁻¹	NO ₃ ⁻ mg·L ⁻¹	Cl ⁻ mg·L ⁻¹	As _{uk} $\mu\text{g L}^{-1}$	As ³⁺ $\mu\text{g L}^{-1}$	Br. kol. (37°C)	Br. kol. (22°C)	Ukupni koliformi cfu·100 mL ⁻¹	<i>Escherichia coli</i> cfu·100 mL ⁻¹	Enterokoki cfu·100 mL ⁻¹
OB40	Klisa	vodovod	13.04.11.	<5	bez	bez	41	7,6	786	3,8	<0,01	<0,01	<1	3,3	25,1	<1	53	63	0	0	0
OB41	Koritna	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	0,24	7,9	724	0,8	0,14	<0,01	<1	8,5	8,9	ND	0	0	0	0	0
OB42	Semeljci	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	0,18	7,5	714	0,5	0,12	<0,01	<1	9,3	9,3	ND	0	0	0	0	0
OB43	Šodolovci	j.zdenac	19.04.11.	<5	bez	bez	3,35	7,8	566	0,8	0,47	<0,01	<1	3,3	70	56,8	44	51	9	0	1
OB44	Petrova Sl.	vodovod	19.04.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	64,9	52,4	ND	ND	ND	ND	ND
OB45	Koprivna	j.zdenac	19.04.11.	<5	bez	bez	2,78	7,9	519	1	0,51	<0,01	<1	3	59,7	44,4	680	720	34	0	0
OB46	Palača	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	1,12	7,7	656	0,9	0,61	<0,01	<1	3,8	21,3	4,4	6	11	0	0	0
OB47	Silaš	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	2,62	7,5	755	3,8	1,16	<0,01	<1	4,7	147	<1	98	114	53	3	23
OB48	Ada	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	0,39	7,5	560	1,1	0,51	<0,01	<1	4,6	31,5	20	1680	2400	5	0	0
OB49	Valpovo	zdenac	09.06.11.	<5	bez	bez	0,42	8	927	2,1	<0,01	0,02	139	31	<1	ND	157	240	50	0	0
OB50	Ladimirevci	zdenac	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB51	Sematovci	vodovod	09.06.11.	<5	bez	bez	0,76	7,7	801	4,2	1,6	0,02	<1	6,6	39,3	<1	0	1	0	0	0
OB52	Čepin	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	142	10,8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB53	Kešinci	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB54	Petrijevci	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25	5,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB55	Koritna	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB56	Semeljci	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB57	Valpovo	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12,7	9,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB58	Nard	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10,4	3,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB59	Silaš	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	92,7	<1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OB60	Klisa	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25,1	<1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS61	Mohovo	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,43	7,5	615	0,6	<0,01	<0,01	5,4	2,3	<1	ND	0	0	0	0	0
VS62	Šaregrad	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,43	7,7	630	0,5	<0,01	<0,01	5	2,8	<1	ND	0	0	0	0	0
VS63	Opatovac	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,28	7,9	730	1	<0,01	<0,01	3,5	31,1	<1	ND	420	480	0	0	0
VS64	Tovarnik	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,28	7,6	560	0,6	<0,01	<0,01	15,8	2,6	<1	ND	2000	2180	0	0	0
VS65	Tovarnik	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,28	7,4	538	0,8	<0,01	<0,01	14,9	2,7	<1	ND	2100	2480	0	0	0
VS66	Orolik	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,3	7,4	610	0,9	<0,01	<0,01	12,8	3	<1	ND	0	2	0	0	0
VS67	Stari Jank.	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,5	7,3	652	1	<0,01	<0,01	16,1	5	<1	ND	1280	1420	0	0	0
VS68	Novi Jank.	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,5	7,5	670	1	<0,01	<0,01	15,8	5,5	<1	ND	1200	1400	0	0	0
VS69	Nijemci	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	3,21	7,7	546	0,9	0,33	<0,01	<1	2,6	54	43,6	1186	1640	0	0	0
VS70	Đeletovci	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	3,2	7,6	560	0,8	0,4	<0,01	<1	2,5	55,5	43,5	1180	1600	0	0	0
VS71	Otok	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,2	7,6	695	0,7	<0,01	0,08	46,1	17,3	23,5	<1	1158	1300	0	0	0
VS72	Otok	vodov.2	18.04.11.	<5	bez	bez	0,225	7,7	680	0,8	<0,01	0,08	44,8	17,1	24,4	<1	1240	1280	0	0	0
VS73	Privlaka	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	1,23	7,9	580	1,6	1	<0,01	<1	3,4	89,5	27,2	508	640	0	0	0
VS74	Privlaka	vodov.2	12.04.11.	<5	bez	bez	1,5	7,7	586	1,8	1,1	<0,01	<1	3,5	86,5	30,1	512	632	0	0	0
VS75	Vinkovci	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,27	7,9	380	0,8	<0,01	<0,01	1,5	6,3	2,3	ND	0	0	0	0	0
VS76	Vinkovci	vodov.2	18.04.11.	<5	bez	bez	0,3	7,8	346	0,9	<0,01	<0,01	1,2	3,8	2,2	ND	0	0	0	0	0
VS77	Vinkovci	vodov.3	18.04.11.	<5	bez	bez	3,1	7,9	350	0,8	<0,01	<0,01	1,5	4,2	2,5	ND	0	0	0	0	0
VS78	Vinkovci	vodov.4	18.04.11.	<5	bez	bez	1,2	8	460	1	<0,01	<0,01	1,1	4,5	2,1	ND	0	0	0	0	0

ND = nije određivano

Tablica 2. Nastavak

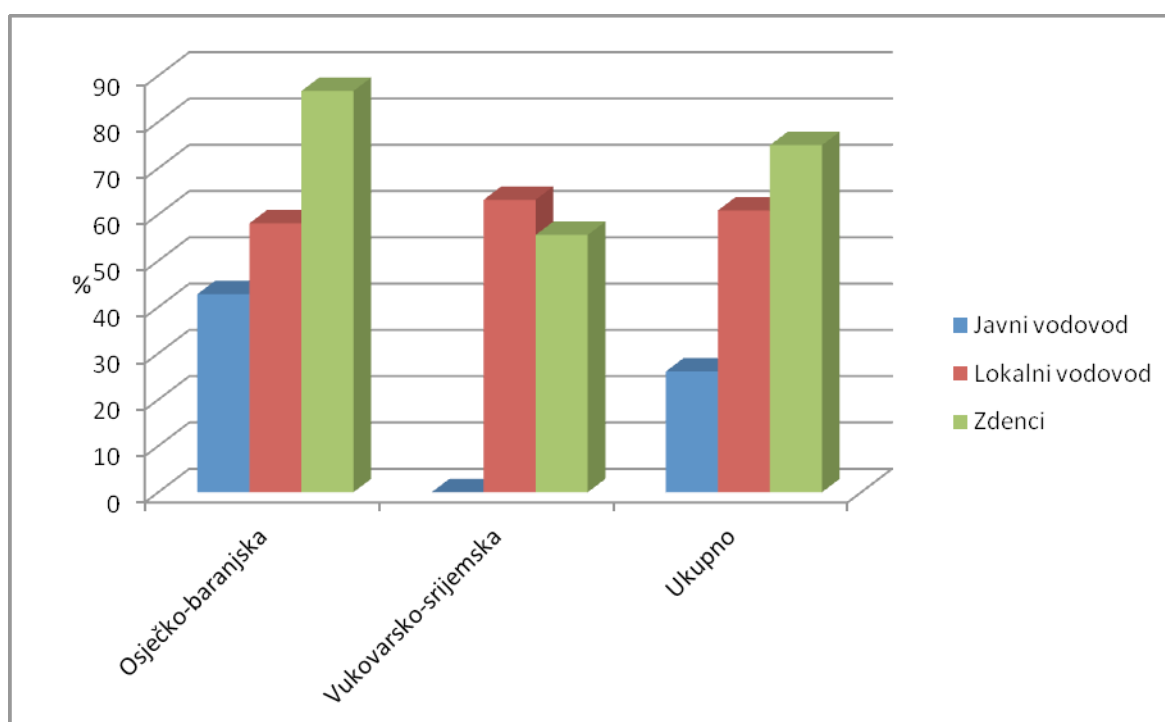
Oznaka uzorka	Naselje	Tip objekta	Datum uzork.	Boja Pt/Co	Okus	Miris	Mutnoća NTU	pH	El. vod. $\mu\text{S cm}^{-1}$	KMnO ₄ O ₂ mg L ⁻¹	NH ₄ ⁺ mg L ⁻¹	NO ₂ ⁻ mg L ⁻¹	NO ₃ ⁻ mg L ⁻¹	Cl ⁻ mg L ⁻¹	As _{uk} $\mu\text{g L}^{-1}$	As ³⁺ $\mu\text{g L}^{-1}$	Br. kol. (37°C) cfu mL ⁻¹	Br. kol. (22°C) cfu mL ⁻¹	Ukupni koliformi cfu 100 mL ⁻¹	<i>Escherichia coli</i> cfu 100 mL ⁻¹	Enterokoki cfu 100 mL ⁻¹
VS79	Vinkovci	vodov.5	18.04.11.	<5	bez	bez	5,11	7,7	652	1,2	0,63	<0,01	<1	3,1	2,2	ND	102	140	0	0	0
VS80	Kompletinci	zdenac	12.04.11.	<5	bez	bez	0,46	7,7	1108	1,8	0,02	<0,01	170	45,8	<1	ND	66	112	>200	0	181
VS81	Andrijaševci	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,5	7,7	380	1,2	<0,01	<0,01	1,4	6,8	1,8	ND	0	1	0	0	0
VS82	Rokovci	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,32	7,7	346	0,9	<0,01	<0,01	1,2	6,7	1,6	ND	0	1	0	0	0
VS83	Cerna	zdenac	18.04.11.	<5	bez	bez	0,28	7,7	1353	2,2	<0,01	<0,01	45,2	24,5	3,5	ND	372	440	130	0	10
VS84	Cerna	vodovod	12.04.11.	<5	bez	bez	0,49	7,7	349	1	<0,01	<0,01	1,4	6,6	9,7	ND	292	360	0	0	0
VS85	Babina Greda	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,35	7,7	357	1,5	0,38	<0,01	<1	6,6	<1	ND	480	620	0	0	0
VS86	Županja	vodovod	18.04.11.	<5	bez	bez	0,41	7,7	343	1	<0,01	<0,01	1,4	6,7	1,7	ND	0	0	0	0	0
VS87	Županja	vodov.2	18.04.11.	<5	bez	bez	0,38	7,7	350	1,2	<0,01	<0,01	1,7	8,1	1,6	ND	0	0	0	0	0
VS88	Županja	vodov.3	18.04.11.	<5	bez	bez	0,40	7,7	580	0,8	<0,01	<0,01	1,5	6,6	1,7	ND	0	0	0	0	0
VS89	Županja	vodov.4	18.04.11.	<5	bez	bez	0,26	7,7	450	1,3	<0,01	<0,01	1,4	7,5	1,7	ND	0	0	0	0	0
VS90	Korog	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	0,92	7,7	615	2,2	0,62	<0,01	<1	5,1	111	80	16	21	0	0	0
VS91	Korog	vodov.2	19.04.11.	<5	bez	bez	0,8	7,7	680	2,8	0,8	<0,01	<1	5,8	116	82	14	21	0	0	0
VS92	Vrbanja	vodovod	19.04.11.	<5	bez	bez	5,56	7,7	816	0,9	0,7	<0,01	<1	3,2	14	7,6	48	63	0	0	0
VS93	Drenovci	vodovod	26.04.11.	<5	bez	bez	1,42	7,7	777	1,5	0,52	<0,01	<1	3,8	5	ND	124	140	0	0	0
VS94	Đuići	vodovod	26.04.11.	<5	bez	bez	2,13	7,7	500	0,7	0,38	<0,01	<1	2,9	18,7	13,2	0	0	0	0	0
VS95	Gunja	vodovod	26.04.11.	<5	bez	bez	0,19	7,7	513	1	<0,01	<0,01	1,2	2,2	1,9	ND	0	0	0	0	0
VS96	Gunja	vodov.2	26.04.11.	<5	bez	bez	0,25	7,7	650	1,4	<0,01	<0,01	1,8	2,6	1,6	ND	0	0	0	0	0
VS97	Strošinci	vodovod	26.04.11.	<5	bez	bez	0,16	7,7	800	0,5	0,48	<0,01	<1	12	6	ND	18	23	0	0	0
VS98	Spačva	vodovod	26.04.11.	<5	bez	bez	1,48	7,7	780	7,3	1,6	<0,01	<1	32,3	12	<1	168	180	3	0	0
VS99	Ilok	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	0,41	7,7	713	0,8	<0,01	<0,01	3,1	26	<1	ND	10	28	0	0	6
VS100	Ilok	zdenac	27.04.11.	<5	bez	bez	0,24	7,7	1025	2,9	<0,01	<0,01	21,7	50,3	2,2	ND	216	244	130	0	21
VS101	Ilok	vodov.2	27.04.11.	ND	ND	ND	ND	7,7	ND	ND	ND	ND	ND	<1	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND
VS102	Vukovar	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	0,28	7,7	470	1,6	<0,01	<0,01	8,3	21,9	5,1	ND	5	12	0	0	0
VS103	Vukovar	vodovod	27.04.11.	ND	ND	ND	ND	7,7	ND	ND	ND	ND	ND	6,6	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND
VS104	Pačetin	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	6,85	7,7	783	2,7	0,67	<0,01	<1	30,6	90,6	66,4	0	0	0	0	0
VS105	Markušica	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	3,34	7,7	712	5,2	0,81	<0,01	<1	10,1	197	<1	17	31	0	0	0
VS106	Gaboš	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	3,32	7,7	535	0,9	0,45	<0,01	<1	2,2	47	27,6	2	3	0	0	0
VS107	Ostrovo	zdenac	27.04.11.	<5	bez	bez	9,43	7,7	675	1,2	<0,01	<0,01	<1	3,6	2,6	ND	43	51	0	0	0
VS108	Vera	vodovod	27.04.11.	<5	bez	bez	2,85	7,7	871	4,7	0,41	<0,01	<1	5	51,4	38,8	0	1	0	0	0
VS109	Podgrađe	zdenac	27.04.11.	<5	bez	bez	2,24	7,7	604	3,8	<0,01	0,024	2,7	2,4	<1	ND	36	44	148	0	0
VS110	Šiškovci	zdenac	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS111	Gradište	vodovod	09.06.11.	<5	bez	bez	0,36	7,9	344	0,6	<0,01	<0,01	1,1	5,6	1,8	ND	0	0	0	0	0
VS112	Privlaka	zdenac	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS113	Otok	zdenac	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS114	Otok	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	30,8	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS115	Markušica	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	118	<1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
VS116	Privlaka	vodovod	09.06.11.	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	56,7	43	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = nije određivano

Tablica 3. Analizirani uzorci vode za piće po županiji i tipu vodoopskrbnog objekta, broj i postotak uzoraka koji ne odgovaraju Pravilniku.

ŽUPANIJE	TIP OBJEKTA								
	Javni vodovod			Lokalni vodovod			Zdenci		
	Broj uzoraka	Ne odgovara	% neisprav.	Broj uzoraka	Ne odgovara	% neisprav.	Broj uzoraka	Ne odgovara	% neisprav.
Osječko-baranjska	14	6	42,8	31	18	58,1	15	13	86,7
Vukovarsko-srijemska	9	0	0	38	24	63,2	9	5	55,6
UKUPNO	23	6	26,1	69	42	60,9	24	18	75,0

Grafikon na slici 1 prikazuje udjele neispravnih uzoraka u ukupno pregledanim po tipu vodoopskrbnog objekta i po županijama. Najveći udio neispravnih uzoraka je među individualnim vodoopskrbnim objektima, zatim lokalnim vodovodima, a najmanji udio bilježe javni vodoopskrbni objekti.



Slika 1. Grafički prikaz udjela (%) vodoopskrbnih objekata koji ne udovoljavaju propisanim uvjetima, po županijama i tipu objekta.

Tablica 4. prikazuje frekvenciju pojedinih parametara koji nisu sukladni standardima Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, odnosno pojavnost neispravnih parametara u ukupno 66 uzoraka koji ne odgovaraju, te udio (%) uzoraka u kojima je pojedini parametar prisutan kao uzrok neispravnosti. Najčešći uzrok neispravnosti su mikrobiološki parametri koji su u Tablici 4. prikazani skupno, a pojavljuju se kao uzrok neispravnosti u 49 uzoraka,

odnosno 74,2 % od ukupno neispravnih uzoraka ili 42,2 % od ukupno pregledanih. Od mikrobioloških parametara najčešće ne odgovara ukupan broj mikroorganizama, a u 27 uzoraka prisutni su ukupni koliformi, dok je u 7 uzoraka detektirana *E. coli* ili enterokoki. Arsen je kao uzrok neispravnosti, kada se kao kriterij uzima 50 µg/l, odnosno vrijednost koju privremeno tolerira važeći Pravilnik, prisutan u 19 uzoraka, što je 28,7 % neispravnih uzoraka ili 15,5 % ukupno pregledanih uzoraka. Slijedeći po redu u padajućem nizu uzroka neispravnosti je amonijak, koji prelazi dopuštenu vrijednost u 16 uzoraka, što je 24,2 neispravnih, ili 13,7 % ukupno ispitanih uzoraka. Nitrit je kao uzrok neispravnosti prisutan u 8 uzoraka, odnosno u 12,1 % neispravnih uzoraka, ili u 6,8 % ukupno pregledanih. Ostali uzroci su relativno rjeđi, pa se tako mutnoća iznad dopuštene pojavljuje u 6 uzoraka, odnosno 9,1 % neispravnih uzoraka ili 5,1% ukupno pregledanih, zatim prekomjerni sadržaj nitrata u 1 uzorku (1,5% neispravnih, 0,8% ukupno pregledanih), te miris i utrošak kalijevog permanganata svaki u 2 uzorka, odnosno 3,0 % neispravnih uzoraka ili 1,7 % od ukupno pregledanih svaki.

Tablica 4. Frekvencija i udio analitičkih parametara s prekograničnim vrijednostima u uzorcima vode za piće koji ne odgovaraju (N=66).

ANALITIČKI PARAMETRI	miris	mutnoća	KMnO ₄	NH ₄ ⁺	NO ₂ ⁻	NO ₃ ⁻	As _{uk}	Mikrobiološki Parametri
Frekvencija neispravnih analitičkih parametara	2	6	2	16	1	8	19	49
% uzoraka u kojima je parametar prisutan kao uzrok neispravnosti	3,0	9,1	3,0	24,2	1,5	12,1	28,7	74,2

U tablici 5. prikazan je popis naselja (uz oznaku županije) u kojima su uzorkovani uzorci vode za piće u kojima koncentracija ukupnog arsena prelazi 10 µg/L, zatim pripadajuće koncentracije ukupnog arsena, te koncentracije i udio As³⁺. Koncentracije ukupnog arsena iznad 10 µg/L utvrđene su u 45 uzoraka vode za piće, 28 uzoraka iz Osječko-baranjske i 17 uzoraka iz Vukovarsko-srijemske županije. Razine ukupnog arsena iznad 10 µg/L utvrđene su u 21 naselju Osječko-baranjske županije i 12 naselja Vukovarsko-srijemske. U ukupno 19 uzoraka utvrđena je koncentracija ukupnog arsena iznad važećeg standarda iz Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, 8 uzoraka iz Osječko-baranjske županije i 11 uzoraka iz Vukovarsko-srijemske, čemu pripada 5 naselja u Osječko-baranjskoj i 7 naselja u Vukovarsko-srijemskoj županiji. Koncentracije ukupnog arsena u uzorcima iznad 10 µg/L kretale su se od 10,2-197 µg/L, a srednja vrijednost 56,3 µg/L. Koncentracije As³⁺ kretale su

se od 0,5-82 $\mu\text{g/L}$, a prosječna koncentracija je bila 17 $\mu\text{g/L}$ (117). Udio As^{3+} u ukupnom arsenu kretao se od 0,3-87,6 %, a prosječni udio je bio 30,2 %. U 19 uzoraka koncentracija As^{3+} je bila ispod granice detekcije, a u 9 uzoraka bila je ispod 10 $\mu\text{g/L}$. Između 10-50 $\mu\text{g/L}$ kretale su se koncentracije As^{3+} u 12 uzoraka, a u 5 uzoraka su koncentracije As^{3+} bile više od 50 $\mu\text{g/L}$.

Tablica 5. Uzorci vode za piće i pripadajuća naselja u kojima koncentracija ukupnog arsena prelazi 10 µg/l, koncentracija i udio As³⁺

REDNI BROJ	OZNAKA UZORKA I NASELJE	As _{uk} µg/L	As ³⁺ µg/L	% As ³⁺ u As _{uk}
1	OB 7 Novo Nevesinje	10,5	9,2	87,6
2	OB12 Čepin	147	11,3	7,7
3	OB13 Čepin	147	10,8	7,4
4	OB14 Osijek	33,6	0,5	1,5
5	OB15 Briješće	32,7	0,5	1,5
6	OB16 Ivanovac	33,8	0,5	1,5
7	OB17 Višnjevac	33,2	0,5	1,5
8	OB18 Josipovac	32,8	6	18,3
9	OB19 Bizovac	10,2	0,5	4,9
10	OB20 Petrijevci	23,2	5	21,6
11	OB35 Dalj	14,1	0,5	3,6
12	OB36 Dalj	13,3	0,5	3,8
13	OB37 Bijelo Brdo	23,1	0,5	2,2
14	OB38 Bijelo Brdo	25,9	0,5	1,9
15	OB39 Klisa	24,7	0,5	2,0
16	OB40 Klisa	25,1	0,5	2,0
17	OB43 Šodolovci	70	56,8	81,1
18	OB44 Petrova Slatina	64,9	52,4	80,7
19	OB45 Koprivna	59,7	44,4	74,4
20	OB46 Palača	21,3	4,4	20,7
21	OB47 Silaš	147	0,5	0,3
22	OB48 Ada	31,5	20	63,5
23	OB51 Sematovci	39,3	0,5	1,3
24	OB52 Čepin	142	10,8	7,6
25	OB57 Valpovo	12,7	9,7	76,4
26	OB58 Nard	10,4	3,7	35,6
27	OB59 Silaš	92,7	0,5	0,5
28	OB60 Klisa	25,1	0,5	2,0
29	VS69 Nijemci	54	43,6	80,7
30	VS70 Đeletovci	55,5	43,5	78,4
31	VS71 Otok	23,5	0,5	2,1
32	VS72 Otok	24,4	0,5	2,1
33	VS73 Privlaka	89,5	27,2	30,4
34	VS74 Privlaka	86,5	30,1	34,8
35	VS90 Korog	111	80	72,1
36	VS91 Korog	116	82	70,7
37	VS92 Vrbanja	14	7,6	54,3
38	VS94 Đuići	18,7	13,2	70,6
39	VS104 Pačetin	90,6	66,4	73,3
40	VS105 Markušica	197	0,5	0,3
41	VS106 Gaboš	47	27,6	58,7
42	VS108 Vera	51,4	38,8	75,5
43	VS114 Otok	30,8	6	19,5
44	VS115 Markušica	118	0,5	0,4
45	VS116 Privlaka	56,7	43	75,8
RASPON		10,2 - 197	0,5 - 82	0,3 - 87,6
ARITMETIČKA SREDINA		56,3	17	30,2

4.2. Stanovništvo izloženo arsenu u vodi za piće

Sukladno rezultatima analize ukupnog arsena u vodi za piće, vodoopskrbni objekti i pripadajuća naselja koje isti opskrbljuju vodom, te stanovništvo koje tu vodu koristi, kategorizirani su u skupinu neizloženih kod kojih su koncentracije arsena u vodi za piće niže od 10 µg/L, te skupinu izloženih arsenu u kojih su koncentracije arsena u vodi za piće više od 10 µg/L. Broj stanovnika koji su izloženi arsenu po županiji prebivališta i po spolu prikazuje Tablica 7. Ukupno je arsenu izloženo 220 074 stanovnika, 104 332 muškog i 115 742 ženskog spola. U Osječko-baranjskoj županiji arsenu je izloženo 157 472 stanovnika, od čega su 74 177 muškog spola, a 83 295 ženskog. Pripadajući brojevi za Vukovarsko-srijemsku županiju su 62 602 izložena stanovnika, od čega je 30 155 muškog, a 32 447 ženskog spola.

Tablica 6. Stanovništvo izloženo arsenu po županiji prebivališta i spolu.

UKUPNO IZLOŽENI ARSENU				
SPOL		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
ŽUPANIJA	OSJEČKO-BARANJSKA	74177	83295	157472
	VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	30155	32447	62602
UKUPNO		104332	115742	220074

Broj neizloženog stanovništva prikazuje Tablica 7. Ukupan broj stanovnika koji nisu izloženi arsenu u vodi za piće je 315 200, od čega su 152 815 muškog spola, a 162 385 ženskog spola. U Osječko-baranjskoj županiji neizloženo je 173 034, od čega je 84 500 muškog, a 88 534 ženskog spola. Pripadajući brojevi za Vukovarsko-srijemsku županiju su 142 166, od čega je 68 315 muškog spola, a 73 815 ženskog.

Tablica 7. Stanovništvo neizloženo arsenu po županiji prebivališta i spolu

NEIZLOŽENI ARSENU				
SPOL		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
ŽUPANIJA	OSJEČKO-BARANJSKA	84500	88534	173034
	VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	68315	73851	142166
UKUPNO		152815	162385	315200

Stanovništvo izloženo koncentracijama arsena u vodi za piće iznad 10 µg/L dalje je stratificirano na stanovništvo izloženo 10-50 µg/L ukupnog arsena u vodi za piće i

stanovništvo izloženo koncentracijama višim od 50 µg/L. Tablica 9. prikazuje broj stanovnika izložen koncentracijama arsena 10-50 µg/L. Tim koncentracijama izloženo je ukupno 194 791 stanovnik od čega je 92 076 muškog spola, a 102 715 ženskog. Od stanovništva izloženog ovim koncentracijama arsena 146 580 pripada Osječko-baranjskoj županiji (68 883 muških i 77 697 ženskih), a 48 211 Vukovarsko-srijemskoj županiji (23 193 muških i 25 018 ženskih).

Tablica 8. Stanovništvo izloženo koncentracijama arsena u vodi za piće 10-50 µg/L, po županiji prebivališta i spolu.

IZLOŽENI ARSENU 10-50µg/L				
SPOL		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
ŽUPANIJA	OSJEČKO-BARANJSKA	68883	77697	146580
	VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	23193	25018	48211
UKUPNO		92076	102715	194791

Tablica 9. prikazuje broj stanovnika koji su izloženi koncentracijama arsena u vodi za piće iznad 50 µg/L, po županijama prebivališta i po spolu. Ukupno je ovim koncentracijama arsena izloženo 25 283 stanovnika obje županije, od čega 12 256 muških i 13 027 ženskih. Njih 10 892 ima prebivalište u županiji Osječko-baranjskoj, od čega je 5 294 muškog spola, a 5 598 ženskog. U Vukovarsko-srijemskoj županiji ovim koncentracijama je izloženo 14 391 stanovnik, od čega je 6 962 muškog spola, a 7 429 ženskog spola.

Tablica 9. Stanovništvo izloženo koncentracijama arsena u vodi za piće višim od 50 µg/L, po županiji prebivališta i spolu.

IZLOŽENI ARSENU >50 µg/L				
SPOL		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
ŽUPANIJA	OSJEČKO-BARANJSKA	5294	5598	10892
	VUKOVARSKO-SRIJEMSKA	6962	7429	14391
UKUPNO		12256	13027	25283

4.3. Pojavnost karcinoma mokraćnog mjehura

Tablica 10. prikazuje broj i stopu oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u periodu 1999.-2008. godine u Osječko-baranjskoj županiji, prikazano po spolu, po dobnim grupama i stratificirano po razinama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niske u najmlađoj dobnj skupini 0-59 godina, više su u muškaraca nego u žena, i prosječno su nešto više u skupinama izloženih, tako da prosječna stopa za oba spola i sve dobne skupine za neizložene arsenu iznosi 4,7/1000, dok je u skupini izloženih 6,9 za izloženost 10-50 µg/L, te 8,4 u skupini izloženih >50 µg/L. Pripadajući rezultati analize logističke regresije za izloženost višu od 50 µg/L su prikazani u Tablici 11. Omjer šansi je manji od 1 za dobnj skupinu 0-59 godina za oba spola i ukupno, a u dobnj skupini 80+ iznosi 3,33 za žene, a ukupno je manji od jedan. U dobnj skupini 60-69 godina iznosi 1,3 za muškarce i 1,11 za žene i 1,31 ukupno, dakle veći je od jedan ali nije statistički značajan, dok u dobnj skupini 70-79 godina iznosi 3,24 za muškarce (95%CI 1,59-6,60), 3,63 za žene (95% CI 1,07-12,29), te 3,40 za ukupno muškarce i žene (95% CI 1,85-6,26).

Tablica 10. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u županiji Osječko-baranjskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost	Spol		Dobna grupa			
			0-59	60-69	70-79	80+
>50	Muškarci	Novooboljeli	3	5	9	0
		Izloženi	4470	557	206	35
		Stopa/1000	0,7	9	43,7	0
	Žene	Novooboljeli	0	1	3	1
		Izloženi	4443	676	359	98
		Stopa/1000	0	1,5	8,4	10,2
	Ukupno	Novooboljeli	3	6	12	1
		Izloženi	8913	1233	565	133
		Stopa/1000	0,3	4,9	21,2	7,5
10-50	Muškarci	Novooboljeli	44	98	89	15
		Izloženi	56851	7498	3749	687
		Stopa/1000	0,8	13,1	23,7	21,8
	Žene	Novooboljeli	15	16	37	9
		Izloženi	58725	9827	7077	1914
		Stopa/1000	0,3	1,6	5,2	4,7
	Ukupno	Novooboljeli	59	114	126	24
		Izloženi	115576	17325	10826	2601
		Stopa/1000	0,5	6,6	11,6	9,2
<10	Muškarci	Novooboljeli	53	58	64	19
		Populacija	70430	8397	4601	809
		Stopa/1000	0,8	6,9	13,9	23,5
	Žene	Novooboljeli	11	15	20	7
		Populacija	66066	11250	8645	2267
		Stopa/1000	0,2	1,3	2,3	3,1
	Ukupno	Novooboljeli	64	73	84	26
		Populacija	136496	19647	13246	3076
		Stopa/1000	0,5	3,7	6,3	8,5

Tablica 11. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95%CI (OR)	
0-59	Muškarci	0,89	0,28	2,85
	Žene	0,00	/	/
	Ukupno	0,72	0,23	2,29
60-69	Muškarci	1,30	0,52	3,26
	Žene	1,11	0,15	8,41
	Ukupno	1,31	0,57	3,02
70-79	Muškarci	3,24*	1,59	6,60
	Žene	3,63*	1,07	12,29
	Ukupno	3,40*	1,85	6,26
80+	Muškarci	0,00	/	/
	Žene	3,33	0,41	27,32
	Ukupno	0,89	0,12	6,60

*statistički značajno na razini 5%

Tablica 12. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95%CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,03	0,69	1,53
	Žene	1,53	0,70	3,34
	Ukupno	1,09	0,76	1,55
60-69	Muškarci	1,90*	1,37	2,64
	Žene	1,22	0,60	2,47
	Ukupno	1,78*	1,32	2,38
70-79	Muškarci	1,72*	1,25	2,38
	Žene	2,27*	1,31	3,91
	Ukupno	1,85*	1,40	2,43
80+	Muškarci	0,93	0,47	1,84
	Žene	1,53	0,57	4,10
	Ukupno	1,09	0,63	1,91

*statistički značajno na razini 5%

Tablica 12. prikazuje omjere šansi za karcinom mokraćnog mjehura u stanovnika Osječko-baranjske županije koji su izloženi koncentracijama arsena u vodi za piće 10-50 µg/L, po spolu i po dobi. Za sve dobne skupine i oba spola omjer šansi je veći od jedan, osim za muškarce u dobnoj skupini 80+, a najvišu vrijednost 2,27 doseže za žene u dobnoj skupini 70-79 godina. Statističku značajnost omjer šansi doseže za muškarce i za oba spola ukupno u dobnoj skupini 60-69 godina, a vrijednosti su 1,90 za muškarce i 1,78 za ukupno oba spola (95%CI 1,37-2,64 i 1,32-2,38), te za muškarce, žene i ukupno oba spola dobne skupine 70-79 godina, a vrijednosti su 1,72 za muškarce (95%CI 1,25-2,38), 2,27 za žene (95%CI 1,31-3,91), te 1,85 za ukupno oba spola (95%CI 1,40-2,43).

Tablica 13. prikazuje broj i stopu oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u periodu 1999.-2008. godine u Vukovarsko-srijemskoj, prikazano po spolu, po dobnim

grupama i stratificirano po razinama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niske u najmlađoj dobnoj skupini 0-59 godina, više su u muškaraca nego u žena, te prosjeci za ukupno oba spola iznose 5,3 za neizloženu populaciju, 5,0 za populaciju izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$, te 6,5 za populaciju izloženu $>50 \mu\text{g/L}$.

Tablica 13. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u županiji Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost	Spol		Dobna grupa			
			0-59	60-69	70-79	80+
>50	Muškarci	Novooboljeli	5	3	5	3
		Izloženi	5806	701	382	60
		Stopa/1000	0,9	4,3	13,1	50,0
	Žene	Novooboljeli	0	1	3	1
		Izloženi	5505	955	752	188
		Stopa/1000	0,0	1,0	4,0	5,3
	Ukupno	Novooboljeli	5	4	8	4
		Izloženi	11311	1656	1134	248
		Stopa/1000	0,4	2,4	7,1	16,1
10-50	Muškarci	Novooboljeli	14	26	19	3
		Izloženi	19610	2184	1118	209
		Stopa/1000	0,7	11,9	17,0	14,4
	Žene	Novooboljeli	3	3	8	1
		Izloženi	19528	2832	2015	555
		Stopa/1000	0,2	1,1	4,0	1,8
	Ukupno	Novooboljeli	17	29	27	4
		Izloženi	39138	5016	3133	764
		Stopa/1000	0,4	5,8	8,6	5,2
<10	Muškarci	Novooboljeli	35	62	61	9
		Populacija	56525	7302	3568	599
		Stopa/1000	0,6	8,5	17,1	15,0
	Žene	Novooboljeli	8	25	18	9
		Populacija	55474	9584	6678	1665
		Stopa/1000	0,1	2,6	2,7	5,4
	Ukupno	Novooboljeli	43	87	79	18
		Populacija	111999	16886	10246	2264
		Stopa/1000	0,4	5,2	7,7	8,0

Pripadajući rezultati analize logističke regresije za izloženost višu od 50 $\mu\text{g/L}$ su prikazani u Tablici 14. Omjer šansi je u dobnoj skupini 60-69 godina manji od 1 za oba spola

i ukupno, također je manji od 1 za muškarce i oba spola ukupno dobne skupine 70-79 godina, te za žene u dobnoj skupini 80+. Omjer šansi je veći od 1 za muškarce dobne skupine 0-59 godina, za žene dobne skupine 70-79 godina, te za muškarce dobne skupine 80+, no ni u jednom slučaju ne doseže statističku značajnost.

Tablica 14. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95%CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,39	0,54	3,55
	Žene	0	/	/
	Ukupno	1,15	0,46	2,91
60-69	Muškarci	0,50	0,16	1,60
	Žene	0,40	0,05	2,96
	Ukupno	0,47	0,17	1,28
70-79	Muškarci	0,76	0,30	1,91
	Žene	1,48	0,44	5,04
	Ukupno	0,91	0,44	1,90
80+	Muškarci	3,45	0,91	13,11
	Žene	0,98	0,12	7,81
	Ukupno	2,05	0,69	6,09

Tablica 15. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95%CI (OR)	
0-59	Muškarci	0,99	0,59	1,67
	Žene	1,47	0,64	3,40
	Ukupno	1,12	0,72	1,73
60-69	Muškarci	1,41	0,89	2,23
	Žene	0,41	0,12	1,34
	Ukupno	1,12	0,74	1,71
70-79	Muškarci	0,99	0,59	1,67
	Žene	1,47	0,64	3,40
	Ukupno	1,12	0,72	1,73
80+	Muškarci	0,95	0,26	3,56
	Žene	0,33	0,04	2,63
	Ukupno	0,66	0,22	1,95

Tablica 15. prikazuje omjere šansi za karcinom mokraćnog mjehura u stanovnika Osječko-baranjske županije koji su izloženi koncentracijama arsena u vodi za piće 10-50 µg/L, po spolu i po dobi. Omjeri šansi su manji od 1 za muškarce i žene dobne skupine 80+, za muškarce u dobnoj skupini 60-69 godina i u dobi 0-59 godina, te u žena u dobnoj skupini 60-69 godina. Veći od 1 su omjeri šansi žena i ukupno za oba spola dobne skupine 70-79 godina, te isto tako žena dobne skupine 0-59 godina, te za muškarce i ukupno oba spola dobne skupine 70-79 godina, no, niti u jednom slučaju ne dosežu statističku značajnost.

Tablica 16. prikazuje broj i stopu novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u periodu 1999.-2008. godine u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, prikazano po spolu, po dobnim skupinama i stratificirano po razinama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niske u najmlađoj dobnj skupini 0-59 godina, više su u muškaraca nego u žena, te su prosječno nešto više u skupinama izloženih, tako da prosječna stopa za oba spola i sve dobne skupine za neizložene arsenu iznosi 4,97/1000, dok je u skupini izloženih 6,5 za izloženost 10-50 µg/L, te 7,2 u skupini izloženih >50 µg/L. Pripadajući rezultati analize logističke regresije za izloženost višu od 50 µg/L prikazani su u Tablici 17. Omjer šansi je manji od 1 za muškarce, žene i ukupno oba spola u dobnj skupini 60-69 godina, a za žene dobne skupine 0-59 godina nije računat jer nije bilo niti jednog slučaja. Omjer šansi je veći od 1 za muškarce, žene i ukupno oba spola za dobne skupine 70-79 godina, te isto tako muškarce, žene i ukupno oba spola u dobnj skupini 80+, kao i za muškarce u dobnj skupini 0-59 godina. Omjer šansi dosiže statističku značajnost za ukupno oba spola u dobnj skupini 70-79 godina i iznosi 1,70 (95% CI 1,07-2,72).

Tablica 16. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost	Spol		Dobna skupina			
			0-59	60-69	70-79	80+
>50	Muškarci	Novooboljeli	8	8	14	3
		Izloženi	10276	1258	588	95
		Stopa/1000	0,8	6,4	23,8	31,6
	Žene	Novooboljeli	0	2	6	2
		Izloženi	9948	1631	1111	286
		Stopa/1000	0,0	1,2	5,4	7,0
	Ukupno	Novooboljeli	8	10	20	5
		Izloženi	20224	2889	1699	381
		Stopa/1000	0,4	3,5	11,8	13,1
10-50	Muškarci	Novooboljeli	58	124	108	18
		Izloženi	76461	9682	4867	896
		Stopa/1000	0,8	12,8	22,2	20,1
	Žene	Novooboljeli	18	19	45	10
		Izloženi	78253	12659	9092	2469
		Stopa/1000	0,2	1,5	4,9	4,1
	Ukupno	Novooboljeli	76	143	153	28
		Izloženi	154714	22341	13959	3365
		Stopa/1000	0,5	6,4	11,0	8,3
<10	Muškarci	Novooboljeli	88	120	125	28
		Populacija	126955	15699	8169	1408
		Stopa/1000	0,7	7,6	15,3	19,9
	Žene	Novooboljeli	19	40	38	16
		Populacija	121540	20834	15323	3932
		Stopa/1000	0,2	1,9	2,5	4,1
	Ukupno	Novooboljeli	107	160	163	44
		Populacija	248495	36533	23492	5340
		Stopa/1000	0,4	4,4	6,9	8,2

Tablica 17. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj i Osječko-baranjskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,12	0,54	2,32
	Žene	0,00	/	/
	Ukupno	0,92	0,45	1,88
60-69	Muškarci	0,83	0,41	1,70
	Žene	0,64	0,15	2,64
	Ukupno	0,79	0,42	1,50
70-79	Muškarci	1,57	0,90	2,74
	Žene	2,18	0,92	5,18
	Ukupno	1,70*	1,07	2,72
80+	Muškarci	1,61	0,48	5,39
	Žene	1,72	0,39	7,53
	Ukupno	1,60	0,63	4,06

*statistički značajno na razini 5%

Tablica 18. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj i Osječko-baranjskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,09	0,79	1,52
	Žene	1,47	0,77	2,80
	Ukupno	1,14	0,85	1,53
60-69	Muškarci	1,68*	1,31	2,17
	Žene	0,78	0,45	1,35
	Ukupno	1,46*	1,17	1,84
70-79	Muškarci	1,46*	1,13	1,89
	Žene	1,00	0,45	2,20
	Ukupno	1,01	0,63	1,63
80+	Muškarci	1,01	0,56	1,84
	Žene	1,00	0,45	2,20
	Ukupno	1,01	0,63	1,63

*statistički značajno na razini 5%

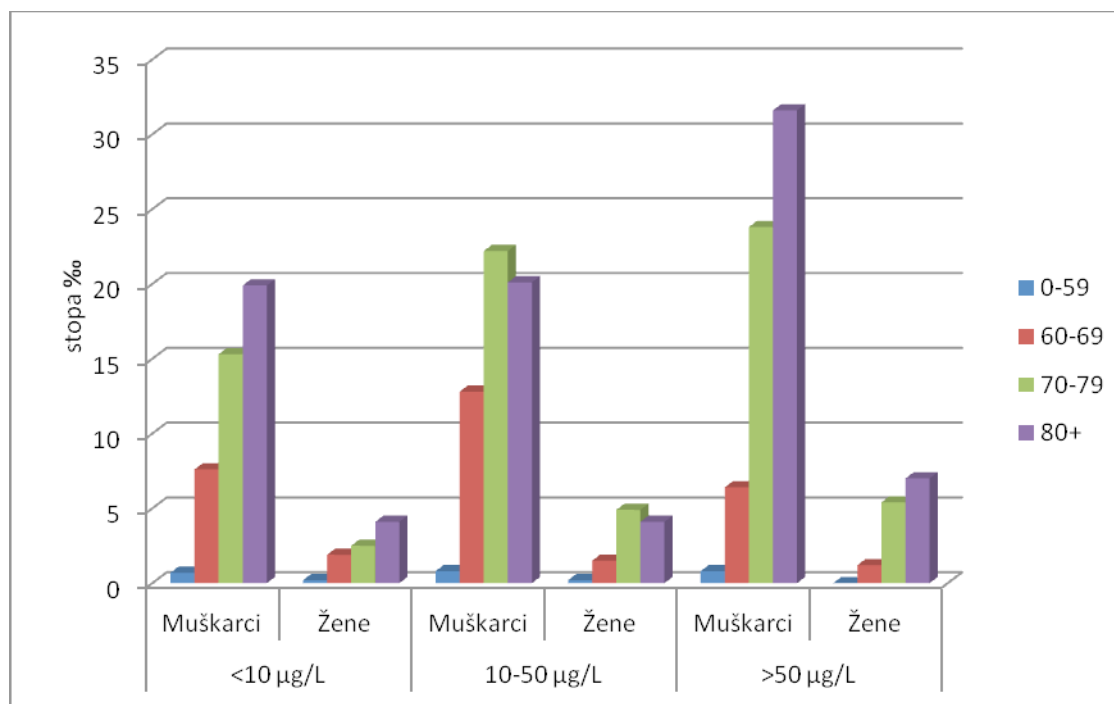
U Tablici 18. prikazani su omjeri šansi, kao rezultat logističke regresije, za karcinom mokraćnog mjehura za populaciju obje županije izloženu koncentracijama arsena u vodi za piće od 10-50 µg/L, po spolu i dobnim skupinama. Omjer šansi je manji od 1 samo za žene dobne skupine 60-69 godina, a za žene dobnih skupina 70-79 i 80+ iznosi 1. Za žene u dobnoj skupini 0-59, kao i za muškarce i ukupno oba spola u sve četiri dobne skupine omjer šansi je veći od 1, a za muškarce i ukupno oba spola u dobnoj skupini 60-69 iznosi 1,68 i 1,46 (95%CI 1,31-2,17 i 1,17-1,84), te za muškarce u dobnoj skupini 70-79 godina iznosi 1,46 (95% CI 1,13-1,89) i dostiže statističku značajnost.

Tablica 19. Rezultati logističke regresije za karcinom mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj i Osječko-baranjskoj županiji u skupini izloženih koncentracijama arsena >10 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,10	0,80	1,51
	Žene	1,31	0,69	2,49
	Ukupno	1,12	0,84	1,48
60-69	Muškarci	1,59*	1,24	2,03
	Žene	0,77	0,45	1,30
	Ukupno	1,39*	1,11	1,73
70-79	Muškarci	1,47*	1,14	1,89
	Žene	2,02*	1,33	3,08
	Ukupno	1,60*	1,29	1,98
80+	Muškarci	1,07	0,60	1,89
	Žene	1,07	0,51	2,27
	Ukupno	1,07	0,68	1,68

*statistički značajno na razini 5%

U Tablici 19. prikazani su omjeri šansi, kao rezultat logističke regresije, za karcinom mokraćnog mjehura za populaciju obje županije izloženu koncentracijama arsena u vodi za piće višim od 10 µg/L, po spolu i dobnim skupinama. Omjeri šansi su u svim slučajevima veći od 1, osim za žene u dobnoj skupini 60-69 godina, a statističku značajnost doseže za muškarce u dobnoj skupini 60-69 godina i iznosi 1,59 (95%CI 1,24-2,03), zatim za ukupno oba spola dobne skupine 60-69 godina gdje iznosi 1,39 (95% CI 1,11-1,73), za muškarce dobne skupine 70-79 godina gdje iznosi 1,47 (95% CI 1,14-1,89), žene iste dobne skupine gdje iznosi 2,02 (95% CI 1,33-3,08), te za ukupno oba spola iste dobne skupine gdje iznosi 1,60 (95% CI 1,29-1,98).



Slika 2. Stope novooboljelih/1000 od karcinoma mokraćnog mjehura u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti.

Slika 2. grafički prikazuje stope oboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u obje istraživane županije, po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope općenito rastu s dobi i uvijek su veće u muškaraca nego u žena. Također, na grafičkom prikazu je uočljiv jasan trend porasta stopa u višim razinama izloženosti, koji doduše nije konzistentno prisutan u svim dobnim skupinama.

4.4. Smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura

Broj i stopa umrlih s dijagnozom karcinom mokraćnog mjehura kao uzrokom smrti u Županiji Osječko-baranjskoj u periodu od 2000.-2009. po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće prikazan je u Tablici 20. Stope su u muškaraca više nego u žena, a gradijent rasta stope s dozom izloženosti je djelomično prisutan jer je stopa viša u skupini izloženih 10-50 µg/L za oba spola i iznosi 0,84, nego u skupini izloženih >50 µg/L za oba spola, gdje iznosi 0,73. Međutim obje stope su u skupini izloženih više nego u skupini neizloženih, gdje ista iznosi 0,60/1000.

Tablica 20. Broj i stopa umrlih od karcinoma mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj županiji 2000.-2009..godine po spolu i razinama izloženosti.

IZLOŽENOST ARSENU		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
>50 µg/L	BROJ UMRLIH	7	1	8
	IZLOŽENI	5294	5598	10892
	STOPA/1000	1,32	0,17	0,73
10-50 µg/L	BROJ UMRLIH	82	42	124
	IZLOŽENI	68883	77697	146580
	STOPA/1000	1,19	0,54	0,84
<10 µg/L	BROJ UMRLIH	82	22	104
	STANOVNIŠTVO	84500	88534	173034
	STOPA/1000	0,97	0,24	0,60

Pripadajući rezultati logističke regresije prikazani su u Tablici 21. Omjer šansi je niži od 1 samo za žene izložene koncentraciji arsena višoj od 50 µg/L, dok je za sve ostale kategorije viši od 1, i iznosi od minimalnih 1,12 za muškarce u skupini izloženih koncentracijama 10-50µg/L do 2,18 za žene u skupini izloženih koncentracijama višim od 10 µg/L (skupinu izloženih >10 µg/L čine izloženi 10-50 µg/L i >50 µg/L zajedno). Statističku značajnost na razini 5% omjer šansi doseže za žene (2,12, 95% CI) u skupini izloženoj 10-50 µg/L i iznosi 2,12 (95%CI 1,27-3,57) i ukupno za oba spola u istoj skupini izloženosti gdje iznosi 1,32 (95% CI 1,01-1,72), te u skupini izloženoj >10 µg/L za žene gdje iznosi 2,18 (95% CI 1,3-3,65), kao i u istoj skupini izloženosti ukupno za oba spola gdje iznosi 1,41 (95% CI 1,08-1,83).

Tablica 21. Rezultati logističke regresije za smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj županiji, po spolu i razinama izloženosti.

Izloženost	Spol	OR	95% CI (OR)	
>50	Muškarci	1,36	0,63	2,95
	Žene	0,72	0,1	5,33
	Ukupno	1,22	0,60	2,51
10-50	Muškarci	1,12	0,82	1,54
	Žene	2,12*	1,27	3,57
	Ukupno	1,32*	1,01	1,72
>10	Muškarci	1,23	0,9	1,67
	Žene	2,18*	1,3	3,65
	Ukupno	1,41*	1,08	1,83

*statistički značajno na razini 5%

Broj i stopa umrlih s dijagnozom karcinom mokraćnog mjehura u Županiji Vukovarsko-srijemskoj u periodu od 2000.-2009. po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće prikazan je u Tablici 22. Stope su u muškaraca više nego u žena (1,08; 1,07 i 1,29 u odnosu na 0,31; 0,23 i 0,67), a gradijent rasta stope s dozom izloženosti je djelomično prisutan te je stopa najviša u skupini s najvećom izloženosti i iznosi 0,97/1000 za oba spola, a

u skupini izloženih nižoj dozi (10-50 µg/L) za oba spola iznosi 0,64/1000. Međutim u skupini neizloženih stopa je nešto viša za oba spola od stope u skupini izloženih 10-50 µg/L i iznosi 0,68/1000.

Tablica 22. Broj i stopa umrlih od karcinoma mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj županiji od 2000-2009. godine, po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće.

IZLOŽENOST ARSENU		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
>50 µg/L	BROJ UMRLIH	9	5	14
	IZLOŽENI	6962	7429	14391
	STOPA	1,29	0,67	0,97
10-50 µg/L	BROJ UMRLIH	25	6	31
	IZLOŽENI	23193	25018	48211
	STOPA	1,07	0,23	0,64
<10 µg/L	BROJ UMRLIH	74	23	97
	STANOVNIŠTVO	68315	73851	142166
	STOPA	1,08	0,31	0,68

Pripadajući rezultati logističke regresije prikazani su u Tablici 23. Omjer šansi je niži od 1 za žene i ukupno oba spola izložene koncentraciji arsena 10-50 µg/L, dok za muškarce iste skupine izloženosti iznosi 1. U kategoriji izloženih >50µg/L omjer šansi je veći od 1 i iznosi 1,19 za muškarce i 2,16 za žene, te 1,22 za ukupno oba spola. U kategoriji svih izloženih iznad 10 µg/L omjer šansi iznosi 1,04 za muškarce, 1,09 za žene i 1,05 za ukupno oba spola. Statističku značajnost omjer šansi ne doseže niti u jednoj kategoriji.

U tablici 24. prikazani su broj i stopa umrlih od karcinoma mokraćnog mjehura u Županiji Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj u periodu od 2000.-2009. godine po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su u muškaraca više nego u žena (1,02, 1,16 i 1,30 muški u odnosu na 0,27, 0,46 i 0,46), a gradijent rasta stope s dozom izloženosti je prisutan, te je stopa najviša u skupini s većom izloženosti i iznosi 0,87/1000 za oba spola, a u skupini izloženih nižoj dozi za oba spola iznosi 0,79/1000, dok u skupini neizloženih stopa iznosi 0,63/1000.

Tablica 23. Rezultati logističke regresije za smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura u Vukovarsko-srijemskoj županiji, po spolu i razinama izloženosti.

Izloženost	Spol	OR	95% CI (OR)	
>50	Muškarci	1,19	0,6	2,39
	Žene	2,16	0,82	5,69
	Ukupno	1,43	0,81	2,5
10-50	Muškarci	1	0,62	1,57
	Žene	0,77	0,31	1,89
	Ukupno	0,94	0,62	1,41
>10	Muškarci	1,04	0,69	1,56
	Žene	1,09	0,53	2,23
	Ukupno	1,05	0,74	1,50

Tablica 24. Broj i stopa umrlih od karcinoma mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji od 2000.-2009. godine, po spolu i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće.

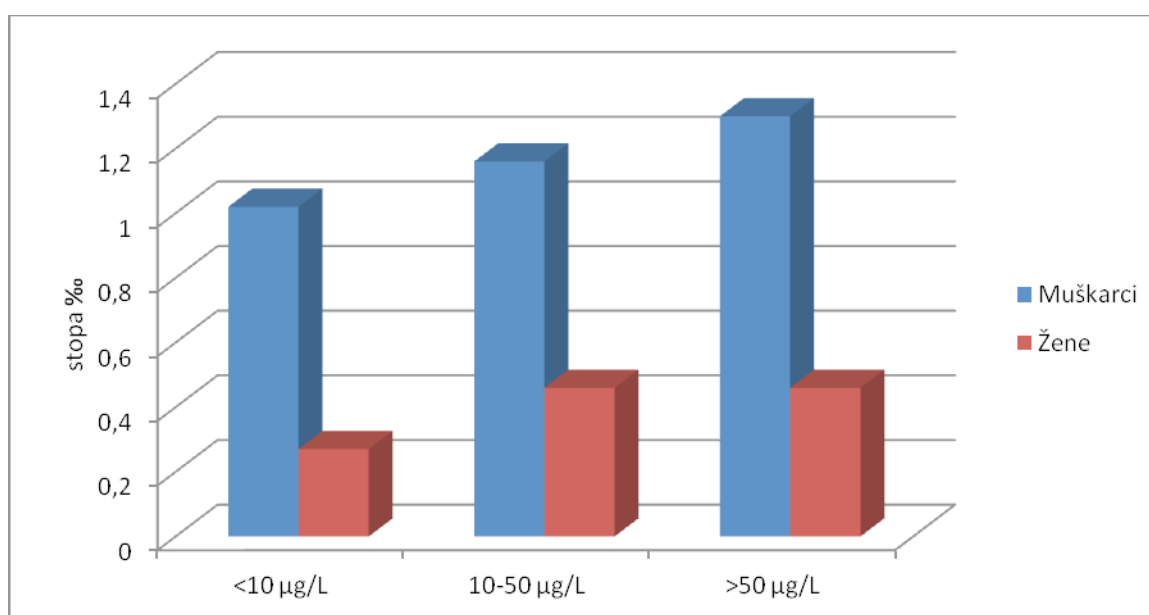
IZLOŽENOST ARSENU		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO
>50 µg/L	BROJ UMRLIH	16	6	22
	IZLOŽENI	12256	13027	25283
	STOPA	1,30	0,46	0,87
10-50 µg/L	BROJ UMRLIH	107	48	155
	IZLOŽENI	92076	102715	194791
	STOPA	1,16	0,46	0,79
<10 µg/L	BROJ UMRLIH	156	45	201
	NEIZLOŽENI	152815	162385	315200
	STOPA	1,02	0,27	0,63

Pripadajući rezultati logističke regresije prikazani su u Tablici 25. Omjer šansi je niži od 1 samo u kategoriji žena izloženih >50 µg/L. U svim ostalim kategorijama omjer šansi je veći od 1, a statističku značajnost doseže za 3 kategorije, i to za žene u skupini izloženosti 10-50 µg/L gdje iznosi 1,95 (95% CI 1,29-2,94), te u istoj kategoriji izloženosti ukupno za oba spola gdje iznosi 1,27 (95% CI 1,02—1,58), te također za žene u skupini svih izloženih, odnosno izloženih koncentracijama arsena višim od 10 µg/L gdje iznosi 1,65 (95% CI 1,11-2,46).

Tablica 25. Rezultati logističke regresije za smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, po spolu i razinama izloženosti.

Izloženost	Spol	OR	95% CI (OR)	
			Lower	Upper
>50	Muškarci	1,07	0,73	1,57
	Žene	0,83	0,37	1,83
	Ukupno	1,03	0,73	1,46
10-50	Muškarci	1,09	0,83	1,41
	Žene	1,95*	1,29	2,94
	Ukupno	1,27*	1,02	1,58
>10	Muškarci	1,09	0,86	1,39
	Žene	1,65*	1,11	2,46
	Ukupno	1,20	0,98	1,48

*statistički značajno na razini 5%



Slika 3. Grafički prikaz stopa mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura u Županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj za period 2000-2009. godine po spolu i razinama izloženosti arsenu.

Odnos između stopa mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura između muškaraca i žena, te jasno uočljiv trend rasta stopa mortaliteta s rastom doze izloženosti arsenu u vodi za piće prikazuje Slika 3.

4.5. Pojavnost karcinoma pluća

Tablica 26. prikazuje broj i stope oboljelih od karcinoma bronha i pluća u Osječko-baranjskoj županiji u periodu od 1999.- 2008. godine po spolu, po dobnim skupinama, te po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niže u mlađim dobnim skupinama, niže su u žena nego u muškaraca, prosječne stope za muškarce i žene ukupno za sve četiri dobne skupine iznose za neizložene 16,0, za skupinu izloženih 10-50 µg/L 16,1, a za najviše

izložene ($>50 \mu\text{g/L}$) prosjek iznosi 15,4, te nije prisutan gradijent rasta stopa s dozom izloženosti.

Pripadajuće rezultate logističke regresije, odnosno omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj županiji, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće iznad $50 \mu\text{g/L}$ prikazuje Tablica 27. U većem dijelu kategorija omjer šansi je manji od 1. Za kategoriju muškarca u dobnj skupini 60-69 omjer šansi je veći od 1 i iznosi 1,10, te u istoj dobnj skupini ukupno za oba spola iznosi 1,10. U kategoriji muškaraca i ukupno oba spola za dobnj skupinu 70-79 godina omjer šansi je 1,75 za muškarce i 1,49 za ukupno oba spola, te za muškarce te dobnj skupine dosiže razinu statističke značajnosti (1,75 / 95% CI 1,09-2,78).

Tablica 28. prikazuje rezultate logističke regresije, odnosno omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj županiji, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće od $10-50 \mu\text{g/L}$. Omjeri šansi manji su od 1 za muškarce dobnih skupina 60-69 godina i 70-79 godina, te u istim tim dobnim skupinama za ukupno oba spola. U ostalim kategorijama omjeri šansi su nešto veći od 1 do najvišeg za žene u dobnj skupini 60-69 godina gdje iznosi 1,44. Niti za jednu kategoriju omjer šansi ne dostiže razinu statističke značajnosti.

Tablica 26. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma bronha i pluća u županiji Osječko-baranjskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost	Spol		Dobna grupa			
			0-59	60-69	70-79	80+
>50	Muškarci	Novooboljeli	12	24	21	0
		Izloženi	4470	557	206	35
		Stopa/1000	2,7	43,1	101,9	0,0
	Žene	Novooboljeli	2	2	1	0
		Izloženi	4443	676	359	98
		Stopa/1000	0,5	3,0	2,8	0,0
	Ukupno	Novooboljeli	14	26	22	0
		Izloženi	8913	1233	565	133
		Stopa/1000 t.	1,6	21,1	38,9	0,0
10-50	Muškarci	Novooboljeli	240	246	209	36
		Izloženi	56851	7498	3749	687
		Stopa/1000	4,2	32,8	55,7	52,4
	Žene	Novooboljeli	53	59	61	15
		Izloženi	58725	9827	7077	1914
		Stopa/1000	0,9	6,0	8,6	7,8
	Ukupno	Novooboljeli	293	305	270	51
		Izloženi	115576	17325	10826	2601
		Stopa/1000	2,5	17,6	24,9	19,6
<10	Muškarci	Novooboljeli	269	329	281	36
		Populacija	70430	8397	4601	809
		Stopa/1000	3,8	39,2	61,1	44,5
	Žene	Novooboljeli	54	47	70	15
		Populacija	66066	11250	8645	2267
		Stopa/1000	0,8	4,2	8,1	6,6
	Ukupno	Novooboljeli	323	376	351	51
		Populacija	136496	19647	13246	3076
		Stopa/1000	2,4	19,1	26,5	16,6

Tablica 27. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Osječko-baranjskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	0,70	0,39	1,25
	Žene	0,55	0,13	2,26
	Ukupno	0,66	0,39	1,13
60-69	Muškarci	1,10	0,72	1,69
	Žene	0,71	0,17	2,92
	Ukupno	1,10	0,74	1,65
70-79	Muškarci	1,75*	1,09	2,78
	Žene	0,34	0,05	2,47
	Ukupno	1,49	0,96	2,31
80+	Muškarci	0,00	/	/
	Žene	0,00	/	/
	Ukupno	0,00	/	/

*statistički značajno na razini 5%

Tablica 28. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Osječko-baranjskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,11	0,93	1,32
	Žene	1,10	0,76	1,61
	Ukupno	1,07	0,91	1,26
60-69	Muškarci	0,83	0,70	0,98
	Žene	1,44	0,98	2,11
	Ukupno	0,92	0,79	1,07
70-79	Muškarci	0,91	0,75	1,09
	Žene	1,07	0,75	1,50
	Ukupno	0,94	0,80	1,10
80+	Muškarci	1,19	0,74	1,91
	Žene	1,19	0,58	2,43
	Ukupno	1,19	0,80	1,76

Tablica 29. prikazuje broj i stope novooboljelih od karcinoma bronha i pluća u Vukovarsko-srijemskoj županiji u periodu od 1999.- 2008. godine po spolu, po dobnim skupinama, te po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niže u mlađim dobnim skupinama, niže su u žena nego u muškaraca, a prosječne stope za muškarce i žene ukupno za sve četiri dobne skupine iznose za neizložene 18,1, za skupinu izloženih 10-50 µg/L 22,0, a za najviše izložene (>50 µg/L) prosjek iznosi 17,1 te je gradijent rasta stopa s dozom izloženosti prisutan samo djelomično, između neizloženih i izloženih 10-50 µg/L, dok je u skupini izloženoj najvišim koncentracijama arsena u vodi za piće stopa najniža i iznosi 17/1.

Tablica 29. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma bronha i pluća u županiji Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost µg/l	Spol		Dobna grupa			
			0-59	60-69	70-79	80+
>50	Muškarci	Novooboljeli	28	25	31	2
		Izloženi	5806	701	382	60
		Stopa/1000	4,8	35,7	81,2	33,3
	Žene	Novooboljeli	3	4	1	3
		Izloženi	5505	955	752	188
		Stopa/1000	0,5	4,2	1,3	16,0
	Ukupno	Novooboljeli	31	29	32	5
		Izloženi	11311	1656	1134	248
		Stopa/1000	2,7	17,5	28,2	20,2
10-50	Muškarci	Novooboljeli	65	100	87	15
		Izloženi	19610	2184	1118	209
		Stopa/1000	3,3	45,8	77,8	71,8
	Žene	Novooboljeli	23	15	29	5
		Izloženi	19528	2832	2015	555
		Stopa/1000	1,2	5,3	14,4	9,0
	Ukupno	Novooboljeli	88	115	116	20
		Izloženi	39138	5016	3133	764
		Stopa/1000	2,2	22,9	37,0	26,2
<10	Muškarci	Novooboljeli	202	263	224	40
		Populacija	56525	7302	3568	599
		Stopa/1000 st.	3,6	36,0	62,8	66,8
	Žene	Novooboljeli	41	52	41	18
		Populacija	55474	9584	6678	1665
		Stopa/1000	0,7	5,4	6,1	10,8
	Ukupno	Novooboljeli	243	315	265	58
		Populacija	111999	16886	10246	2264
		Stopa/1000	2,2	18,7	25,9	25,6

Omjere šansi za rak bronha i pluća u Vukovarsko-srijemskoj županiji, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće iznad 50 µg/L prikazuje Tablica 30. U većem dijelu kategorija omjer šansi je manji od 1. Za muškarce je omjer šansi veći od 1 u dobnim skupinama 0-59 gdje iznosi 1,35 i 70-79 gdje iznosi 1,32. Za ženski spol je omjer šansi viši od 1 samo za dobnu skupinu 80+ i iznosi 1,48. Za ukupno oba spola omjer šansi je

veći od 1 u dobnoj skupini 0-59 gdje iznosi 1,26, te u dobnoj skupini 70-79, gdje iznosi 1,09. Niti za jednu kategoriju omjer šansi ne dosiže statističku značajnost.

Tablica 31. prikazuje rezultate logističke regresije odnosno omjere šansi za rak bronha i pluća u Vukovarsko-srijemskoj županiji, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće od 10-50 µg/L. Omjeri šansi su manji od 1 za muškarce dobne skupine 0-59 godina, te za ženski spol u dobnim skupinama 60-69 godina i 80+ godina. U ostalim kategorijama omjeri šansi su nešto veći od 1 do najvišeg za žene u dobnoj skupini 70-79 godina gdje iznosi 2,36. Statističku značajnost omjer šansi dosiže za tri kategorije, za muškarce u dobnoj skupini 60-69, gdje iznosi 1,28 (95% CI 1,01-1,63), u žena dobne skupine 70-79, gdje iznosi 2,36 (95% CI 1,47-3,81), te u muškaraca dobne skupine 80+, gdje iznosi 1,08 (95% CI 0,58-2,00).

Tablica 30. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Vukovarsko-srijemskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,35	0,91	2,01
	Žene	0,74	0,23	2,38
	Ukupno	1,26	0,87	1,84
60-69	Muškarci	0,99	0,65	1,50
	Žene	0,77	0,28	2,14
	Ukupno	0,94	0,64	1,38
70-79	Muškarci	1,32	0,89	1,95
	Žene	0,22	0,03	1,57
	Ukupno	1,09	0,75	1,59
80+	Muškarci	0,48	0,11	2,05
	Žene	1,48	0,43	5,08
	Ukupno	0,78	0,31	1,97

Tablica 31. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Vukovarsko-srijemskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna skupina	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	0,93	0,70	1,23
	Žene	1,59	0,96	2,66
	Ukupno	1,04	0,81	1,32
60-69	Muškarci	1,28*	1,01	1,63
	Žene	0,98	0,55	1,74
	Ukupno	1,23	0,99	1,53
70-79	Muškarci	1,26	0,97	1,63
	Žene	2,36*	1,47	3,81
	Ukupno	1,45	1,16	1,81
80+	Muškarci	1,08*	0,58	2,00
	Žene	0,83	0,31	2,25
	Ukupno	1,02	0,61	1,71

Tablica 32. prikazuje broj i stope oboljelih od karcinoma bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji u periodu od 1999.- 2008. godine po spolu, po dobnim skupinama, te po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće. Stope su niže u mlađim dobnim skupinama, niže su u žena nego u muškaraca, a prosječne stope za muškarce i žene ukupno za sve četiri dobne skupine iznose za neizložene 16,9, za skupinu izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$ 17,5, a za najviše izložene ($>50 \mu\text{g/L}$) prosjek iznosi 16,5 te je vrlo blagi gradijent rasta stopa s dozom izloženosti prisutan samo djelomično, između neizloženih i izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$, dok je u skupini izloženoj najvišim koncentracijama arsena u vodi za piće stopa najniža i iznosi 16,5.

Tablica 32. Broj i stopa novooboljelih od karcinoma bronha i pluća u županiji Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu.

Izloženost	Spol		<i>Dobna grupa</i>			
			<i>0-59</i>	<i>60-69</i>	<i>70-79</i>	<i>80+</i>
>50	Muškarci	Novooboljeli	40	49	52	2
		Populacija	10276	1258	588	95
		Stopa/1000 st.	3,9	39,0	88,4	21,1
	Žene	Novooboljeli	5	6	2	3
		Populacija	9948	1631	1111	286
		Stopa/1000 st.	0,5	3,7	1,8	10,5
	Ukupno	Novooboljeli	45	55	54	5
		Populacija	20224	2889	1699	381
		Stopa/1000 st.	2,2	19,0	31,8	13,1
10-50	Muškarci	Novooboljeli	305	346	296	51
		Populacija	76461	9682	4867	896
		Stopa/1000 st.	4,0	35,7	60,8	56,9
	Žene	Novooboljeli	76	74	90	20
		Populacija	78253	12659	9092	2469
		Stopa/1000 st.	1,0	5,8	9,9	8,1
	Ukupno	Novooboljeli	381	420	386	71
		Populacija	154714	22341	13959	3365
		Stopa/1000 st.	2,5	18,8	27,7	21,1
<10	Muškarci	Novooboljeli	471	592	505	76
		Populacija	126955	15699	8169	1408
		Stopa/1000 st.	3,7	37,7	61,8	54,0
	Žene	Novooboljeli	95	99	111	33
		Populacija	121540	20834	15323	3932
		Stopa/1000 st.	0,8	4,8	7,2	8,4
	Ukupno	Novooboljeli	566	691	616	109
		Populacija	248495	36533	23492	5340
		Stopa/1000 st.	2,3	18,9	26,2	20,4

Tablica 33. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena >50 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,05	0,76	1,45
	Žene	0,64	0,26	1,58
	Ukupno	0,98	0,72	1,32
60-69	Muškarci	1,03	0,77	1,39
	Žene	0,77	0,34	1,77
	Ukupno	1,01	0,76	1,33
70-79	Muškarci	1,47*	1,09	1,98
	Žene	0,25	0,06	1,00
	Ukupno	1,22	0,92	1,62
80+	Muškarci	0,38	0,09	1,56
	Žene	1,25	0,38	4,11
	Ukupno	0,64	0,26	1,57

*statistički značajno na razini 5%

Omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji zajedno, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće iznad 50 µg/L prikazuje Tablica 33. U većem dijelu kategorija omjer šansi je manji od 1. Za ženski spol je omjer šansi veći od 1 jedino za dobnu skupinu 80+, dok je za muški spol veći od 1 u dobnj skupini 0-59 i iznosi 1,05, zatim u dobnj skupini 60-69, gdje iznosi 1,03, te u dobnj skupini 70-79 gdje iznosi 1,47. Za ukupno oba spola omjer šansi je veći od 1 u dobnj skupini 60-69 i iznosi minimalnih 1,01, te u dobnj skupini 70-79 gdje iznosi 1,22. Statistička značajnost dosegnuta je isključivo u muškaraca u dobnj skupini 70-79 gdje omjer šansi iznosi 1,47 (9) Omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji zajedno, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće iznad 50 µg/L prikazuje Tablica 33. (95% CI 1,09-1,98).

Omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji zajedno, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće 10-50 µg/L prikazuje Tablica 34., te možemo reći da je omjer šansi manji od 1 u kategoriji muškaraca i ukupno oba spola za dobnu skupinu 60-69, zatim za muškarce u dobnj skupini 70-79, te za žene u dobnj skupini 80+. U ostalim kategorijama omjer šansi je veći od 1, a najviši je u kategoriji žena u dobnj skupini 70-79 gdje iznosi 1,37, te dosiže statističku značajnost (95% CI 1,04-1,81).

Tablica 34. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L, prema spolu i dobi.

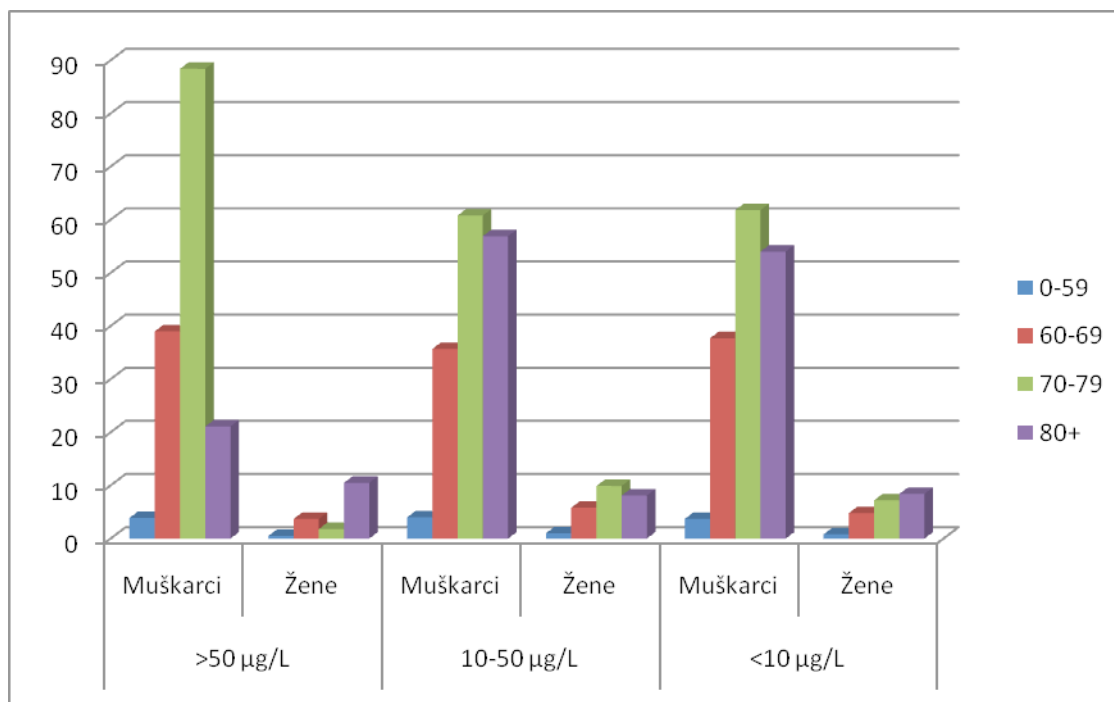
Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,08	0,93	1,24
	Žene	1,24	0,92	1,68
	Ukupno	1,08	0,95	1,23
60-69	Muškarci	0,95	0,83	1,08
	Žene	1,23	0,91	1,67
	Ukupno	0,99	0,88	1,12
70-79	Muškarci	0,98	0,85	1,14
	Žene	1,37*	1,04	1,81
	Ukupno	1,06	0,93	1,20
80+	Muškarci	1,06	0,73	1,52
	Žene	0,96	0,55	1,69
	Ukupno	1,03	0,76	1,40

*statistički značajno na razini 5%

Tablica 35. prikazuje omjere šansi za rak bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji zajedno, prema spolu i dobnim skupinama za izloženost arsenu u vodi za piće >10 µg/L, dakle za obje skupine izloženih. Omjer šansi je niži od 1 za kategoriju muškaraca u dobnj skupini 60-69, te za muškarce, žene i ukupno oba spola u dobnj skupini 80+. U ostalim kategorijama omjer šansi minimalno je veći od 1, a najviši je za žene u dobnj skupini 70-79 gdje iznosi 1,25. Niti za jednu kategoriju omjer šansi ne dosiže statističku značajnost.

Tablica 35. Rezultati logističke regresije za karcinom bronha i pluća u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji za skupinu izloženih koncentracijama arsena >10 µg/L, prema spolu i dobi.

Dobna grupa	Spol	OR	95% CI (OR)	
0-59	Muškarci	1,07	0,93	1,23
	Žene	1,18	0,87	1,58
	Ukupno	1,07	0,94	1,21
60-69	Muškarci	0,96	0,84	1,09
	Žene	1,18	0,88	1,58
	Ukupno	1,00	0,88	1,12
70-79	Muškarci	1,03	0,90	1,19
	Žene	1,25	0,94	1,65
	Ukupno	1,07	0,95	1,22
80+	Muškarci	0,99	0,69	1,42
	Žene	0,99	0,58	1,70
	Ukupno	0,99	0,74	1,34



Slika 4. Stope novooboljelih/1000 od karcinoma bronha i pluća u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj 1999.-2008. godine, po spolu, dobi i razinama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Grafički prikaz stopa oboljelih od karcinoma bronha i pluća za županije Osječko-baranjsku i Vukovarsko-srijemsku za desetgodišnji period od 1999. do 2008. godine, po spolu i razinama izloženosti prikazuje Slika 4. Stope su niže u mlađim dobnim skupinama, te su također niže u žena nego u muškaraca. Stope pokazuju blagi trend rasta skupa s razinama izloženosti koji međutim nije konzistentan, te se za neke kategorije bilježi i značajan pad stopa u višim razinama izloženosti arsenu.

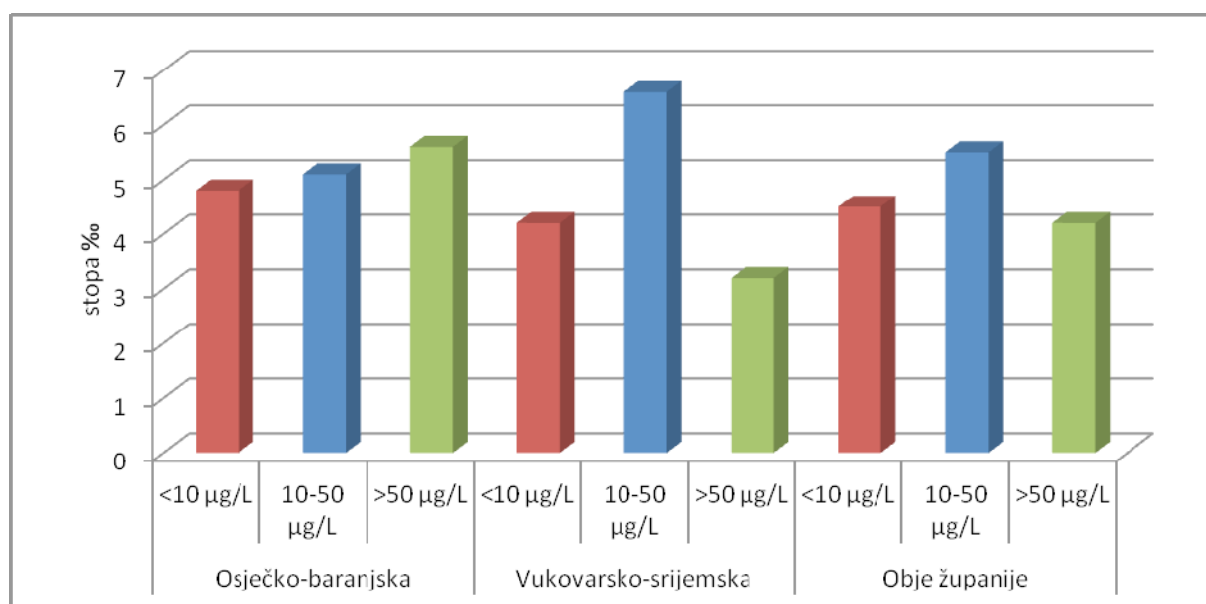
4.6. Reproductivna toksičnost arsena

Istraživan je utjecaj arsena u vodi za piće na pojavnost nepovoljnih ishoda trudnoća; mrtvorodenja i spontanijih pobačaja. Tablica 36. prikazuje broj mrtvorodenih, broj ukupno rođenih, te stopu-broj mrtvorodenih na 1000 rođenih, po županijama i po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće za period 2001.-2009.

Tablica 36. Broj i stopa mrtvorodenih, te broj ukupno rođenih u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Županija	Arsen u vodi $\mu\text{g/L}$	Mrtvorodenih	Ukupno rođenih	Mrtvorodenih / 1000 rođenih
Osječko-baranjska	>50	5	892	5,6
	10-50	58	11450	5,1
	<10	69	14288	4,8
	ukupno	132	26630	5,0
Vukovarsko-srijemska	>50	4	1255	3,2
	10-50	33	5038	6,6
	<10	46	11025	4,2
	ukupno	83	17318	4,8
Obje županije	>50	9	2147	4,2
	10-50	91	16488	5,5
	<10	115	25313	4,5
	ukupno	215	43948	4,9

U Osječko-baranjskoj županiji u periodu od 2001.-2009.godine bilo je ukupno 132 mrtvorodena na 26 630 ukupno rođenih, odnosno 5,0 mrtvorodenih na 1000 rođenih, a u Vukovarsko-srijemskoj 83 mrtvorodena na 17318 ukupno rođenih, odnosno 4,8 mrtvorodenih na 1000 rođenih. Stope mrtvorodenih rastu s rastućom izloženosti arsenu u Osječko-baranjskoj županiji i iznose 4,8 za skupinu neizloženih, 5,1 za skupinu izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$, te 5,6 za skupinu izloženih >50 $\mu\text{g/L}$. U Vukovarsko-srijemskoj županiji taj rast nije konzistentan, odnosno, u skupini izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$ je stopa viša nego u skupini neizloženih (6,6:4,2), dakle trend rasta je prisutan, no u skupini s najvišom izloženosti stopa mrtvorodenja je niža nego u skupini neizloženih i iznosi 3,2. Takav odnos stopa prenosi se i u situaciju kada se promatraju obje županije zajedno, dakle stopa za izložene 10-50 $\mu\text{g/L}$ jest viša nego za skupinu neizloženih (5,5:4,5), no najnižu stopu od 4,2 ima skupina s najvišom izloženosti. Odnose stopa mrtvorodenih/1000 ukupno rođenih po županijama i kategorijama izloženosti grafički prikazuje Slika 5. Uočljiv je trend rasta stopa s razinama izloženosti arsenu za Osječko-baranjsku županiju, dok za Vukovarsko-srijemsku i ukupno obje županije, prisutan trend rasta narušava smanjenje stope za kategoriju izloženih najvišim koncentracijama.



Slika 5. Grafički prikaz stopa mrtvorodenih/ 1000 rođenih po županijama i kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Pripadajuće rezultate logističke regresije prikazuje Tablica 37. Omjeri šansi su manji od 1 za skupinu izloženih koncentracijama arsena iznad 50 µg/L u Vukovarsko-srijemskoj županiji, te u istoj skupini izloženosti za obje županije zajedno. U ostalim kategorijama omjer šansi je veći od 1, a u skupini izloženih koncentracijama arsena 10-50 µg/L u Vukovarsko-srijemskoj županiji doseže statističku značajnost i iznosi 1,57 (95% CI 1,01-2,46).

Tablica 37. Rezultati logističke regresije za mrtvorodenje u Županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj po razinama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Županija	Arsen u vodi µg/L	OR	95% CI (OR)	
Osječko-baranjska	>50	1,16	0,47	2,89
	10-50	1,05	0,74	1,49
Vukovarsko-srijemska	>50	0,76	0,27	2,12
	10-50	1,57*	1,01	2,46
Obje županije	>50	0,92	0,47	1,82
	10-50	1,22	0,92	1,60

* statistički značajno na razini 5%

U Tablici 38. prikazan je broj mrtvorodenih, broj ukupno rođenih, te stopa - broj mrtvorodenih na 1000 rođenih, po županijama za kategoriju ukupno izloženih arsenu u vodi za piće (>10 µg/l), te kategoriju neizloženih arsenu (<10 µg/l) 2001.-2009. godine. Stope mrtvorodenih su u sva tri slučaja, za Osječko-baranjsku županiju (5,1:4,8), za Vukovarsko-srijemsku (5,9:4,2), te za obje županije ukupno (5,4:4,5) više u kategoriji izloženih u odnosu na kategoriju neizloženih. Omjer šansi je za Osječko-baranjsku županiju 1,06, za

Vukovarsko-srijemsku 1,41, a za obje županije 1,18, te niti za jednu kategoriju ne doseže statističku značajnost.

Tablica 38. Broj i stopa mrtvorodenih, te broj ukupno rođenih u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj za izložene i neizložene arsenu u vodi za piće, te pripadajući rezultati logističke regresije.

Županija	Arsen u vodi	Mrtvorodenih	Ukupno rođenih	Mrtvorodenih /1000 rođenih	OR	95% CI (OR)	
Osječko-baranjska	izloženi	63	12342	5,1	1,06	0,75	1,49
	neizlož.	69	14288	4,8			
	ukupno	132	26630	5,0			
Vukovarsko-srijemska	izloženi	37	6293	5,9	1,41	0,91	2,18
	neizlož.	46	11025	4,2			
	ukupno	83	17318	4,8			
Obje županije	izloženi	100	18635	5,4	1,18	0,90	1,55
	neizlož.	115	25313	4,5			
	ukupno	215	43948	4,9			

U Tablici 39. prikazan je broj registriranih spontanih pobačaja, broj živorođenih, te stopa-broj spontanih pobačaja na 1000 rođenih, u ispitivanim županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće za period 2001.-2009. godine. Broj spontanih pobačaja je u Osječko-baranjskoj županiji u devetgodišnjem razdoblju je bio 1197, a broj živorođene djece 26 498, odnosno 45,2 spontana pobačaja na 1000 živorođenih. U Vukovarsko-srijemskoj županiji ukupni broj spontanih pobačaja u 9 godina je bio 771, a broj živorođenih 17 235, odnosno 44,7 spontanih pobačaja na 1000 živorođenih. Ukupno u obje županije je broj spontanih pobačaja bio 1968, a broj živorođene djece 43 733, te stopa iznosi 45,0 spontanih pobačaja na 1000 živorođene djece. Stanovništvo ispitivanih županija je nadalje stratificirano po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće te su podaci prikazani po kategorijama izloženosti. Za svaku županiju i ukupno za obje stopa spontanih pobačaja je veća u kategoriji izloženih 10-50 µg/L nego u kategoriji neizloženih, te pripadajuće stope iznose za Osječko-baranjsku županiju 47,4: 43,4, za Vukovarsko-srijemsku 48,8:43,8, te ukupno za obje županije 47,8:43,6. Međutim, za svaku županiju i za obje ukupno stopa je niža u kategoriji izloženoj najvišim koncentracijama arsena >50 µg/L u odnosu na izložene nižim koncentracijama 10-50 µg/L, a za Vukovarsko-srijemsku i za obje ukupno je u kategoriji izloženoj najvišim koncentracijama stopa niža od one u kategoriji neizloženih.

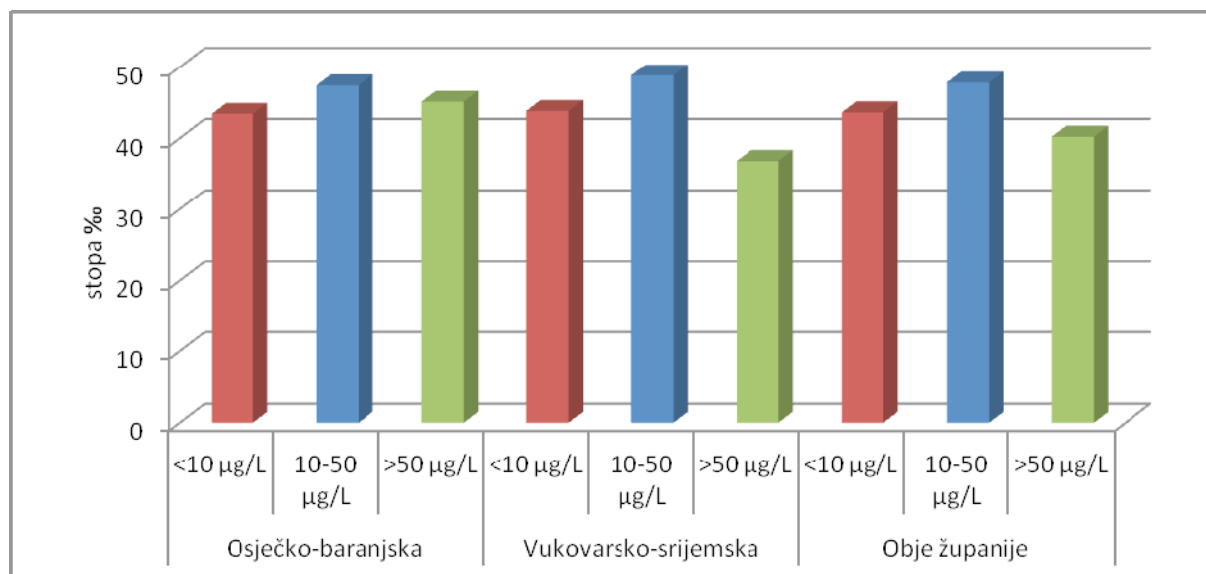
Tablica 39. Broj spontanih pobačaja, broj živorođenih, te stopa - broj spontanih pobačaja na 1000 rođenih, po županijama i po kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće za period 2001.-2009. godine.

Županija	Arsen u vodi μg/L	Broj spontanih pobačaja	Živorodenih	Spontanih/ 1000 živorođenih
Osječko-baranjska	>50	40	887	45,1
	10-50	540	11392	47,4
	<10	617	14219	43,4
	ukupno	1197	26498	45,2
Vukovarsko-srijemska	>50	46	1251	36,8
	10-50	244	5005	48,8
	<10	481	10979	43,8
	ukupno	771	17235	44,7
Obje županije	>50	86	2138	40,2
	10-50	784	16397	47,8
	<10	1098	25198	43,6
	ukupno	1968	43733	45,0

Omjeri šansi za spontane pobačaje u izloženim populacijama Osječko-baranjske, Vukovarsko-srijemske i obje županije ukupno prikazuje Tablica 40. Za kategoriju izloženih >50 μg/L omjer šansi je manji od 1 i iznosi 0,83, dok je u ostalim kategorijama nešto veći od 1, najveći je u kategoriji izloženosti 10-50 μg/L za Vukovarsko-srijemsku županiju i iznosi 1,12. Niti u jednoj kategoriji ne doseže statističku značajnost. Stope – broj spontanih pobačaja na 1000 živorođenih po županijama i kategorijama izloženosti prikazuje Slika 6. Iz grafičkog prikaza je razvidno da postoji trend rasta stopa s rastom koncentracija izloženosti arsenu kad je u pitanju kategorija neizloženih i izloženih 10-50 μg/L, koji se međutim ne nastavlja na kategoriju izloženosti koncentracijama arsena >50 μg/L.

Tablica 40. Rezultati logističke regresije za spontane pobačaje u Županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj po razinama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Županija	Arsen u vodi μg/L	OR	95% CI (OR)	
Osječko-baranjska	>50	1,04	0,75	1,44
	10-50	1,10	0,97	1,23
Vukovarsko-srijemska	>50	0,83	0,61	1,13
	10-50	1,12	0,96	1,31
Obje županije	>50	1,04	0,75	1,44
	10-50	1,10	0,97	1,23



Slika 6. Grafički prikaz stopa spontanog pobačaja /1000 živorođenih po županijama i kategorijama izloženosti arsenu u vodi za piće.

Tablica 41. Broj i stopa spontanog pobačaja, broj živorođene djece po županijama za izložene i neizložene arsenu u vodi za piće, te pripadajući rezultati logističke regresije.

Županija	Arsen u vodi µg/L	Broj spontanog pobačaja	Živorodenih	Spontanog / 1000 živorođenih	OR	95% CI (OR)	
Osječko-baranjska	izloženi	580	12279	47,2	1,10	0,98	1,23
	neizlož.	617	14219	43,4			
	ukupno	1197	26498	45,2			
Vukovarsko-srijemska	izloženi	290	6256	46,4	1,07	0,92	1,24
	neizlož.	481	10979	43,8			
	ukupno	771	17235	44,7			
Obje županije	izloženi	870	18535	46,9	1,09	0,99	1,19
	neizlož.	1098	25198	43,6			
	ukupno	1968	43733	45,0			

Ukoliko se podaci o broju spontanog pobačaja, broju živorođenih i stopama spontanog pobačaja /1000 živorođenih po županijama i ukupno za obje županije prikazuju za samo dvije kategorije - izloženi >10 µg/L i neizloženi <10 µg/L, te se time dvije kategorije izloženih spoje u jednu, dobije se situacija kakvu prikazuje Tablica 41. Stope su za skupinu izloženih više od stopa za skupinu neizloženih u svakoj županiji i ukupno za obje županije. Stope iznose za Osječko-baranjsku županiju: izloženi 47,2, neizloženi 43,4, za Vukovarsko-srijemsku županiju 46,4:43,8, te za ukupno obje županije 46,9:43,6. Pripadajući omjeri šansi su sukladno tome u sve tri skupine veći od 1, no ne dosežu statističku značajnost.

5. RASPRAVA

5.1. Osvrt na rezultate analiza zdravstvene ispravnosti vode za piće

Od 116 analiziranih uzoraka Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (116) nije odgovaralo 66 ili 56,8%. Udio neispravnih uzoraka se uvelike razlikuje među različitim tipovima vodoopskrbnih objekata. Najviše neispravnih uzoraka je među individualnim objektima, zatim nešto manje među lokalnim vodovodima, a najmanje među uzorcima iz javnih vodoopskrbnih objekata. Individualni objekti ne podliježu odredbama Pravilnika i nisu pod zdravstvenim nadzorom, a većina vlasnika ne provodi kontrolu niti ne koristi mogućnosti obrade. Često je ista takva situacija i s lokalnim vodovodima koji u velikom broju nemaju vlasnika, niti njima upravljaju komunalna poduzeća, nego održavanje, kontrola i eventualna prerada vode ovise o dogovoru korisnika. Što se tiče velikih javnih vodovoda, u njih se provodi kontrola zdravstvene ispravnosti vode sukladno odredbama Pravilnika, u pravilu imaju vlasnika, a također se provode i postupci prerade vode, najčešće dezinfekcija. Najčešći uzroci neispravnosti su u ovom istraživanju mikrobiološki parametri, zatim razine arsena iznad privremeno dopuštenih 50 µg/L, te amonijak, nitriti, mutnoća, nitrati, miris i utrošak KMnO₄. Poznato je da su vode istočne Slavonije opterećene arsenom, željezom i manganom (4), a mikrobiološki parametri su posljedica mikrobiološkog opterećanja vode, te nepostojanja ili nedostatne dezinfekcije. Ukupni arsen iznad granice koju preporuča WHO (106) i koja je važeći standard Europske unije - 10 µg/L utvrđen je u 45 uzoraka koji pripadaju vodoopskrbnim objektima 33 naselja ukupno, odnosno 21 naselju u Osječko-baranjskoj županiji i 12 naselja u Vukovarsko srijemskoj županiji. U uzorcima vode s koncentracijom arsena višom od 10 µg/L specijacijom je utvrđeno da je As³⁺ prisutan u rasponu udjela od 0,3 – 87,6%, s prosječnim udjelom od 30%. U 19 od 45 uzoraka As³⁺ je bio ispod granice detekcije od 1 µg/L, što je u nekim vodoopskrbnim objektima posljedica tehnologije pročišćavanja, a u drugim posljedica dugotrajnog stajanja vode u oksidacijskim uvjetima cjevovoda vodoopskrbne mreže.

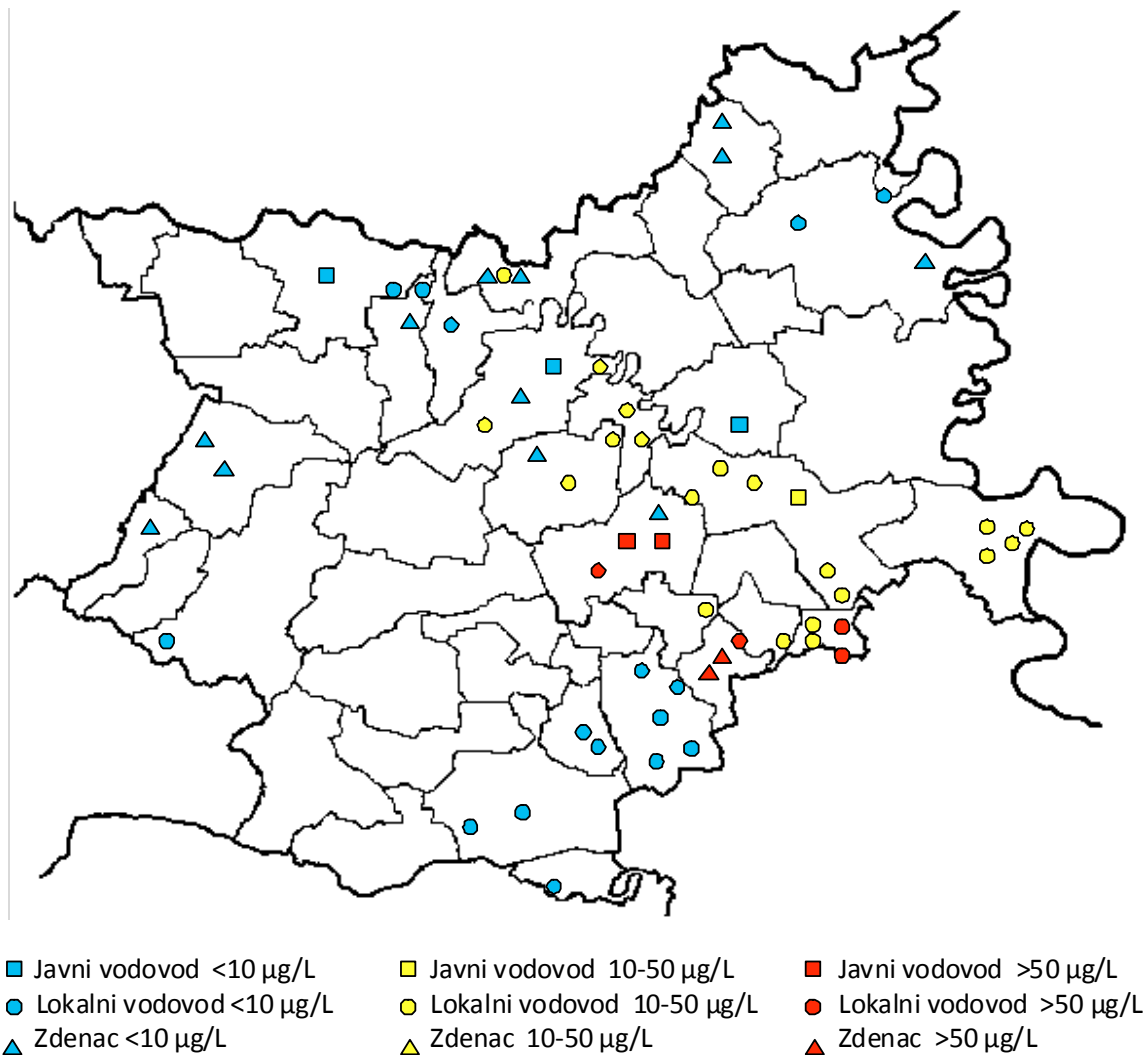
Da je situacija s vodoopskrbom u obje ispitivane županije lošija nego u ostalim dijelovima Hrvatske govore i podaci monitoringa vode za piće koji sukladno Pravilniku planira Hrvatski zavod za javno zdravstvo, a provode Županijski zavodi za javno zdravstvo. (118). Navedenim monitoringom bilo je predviđeno ispitati oko 30 000 uzoraka vode, od čega je izvršeno 36%. U Osječko-baranjskoj županiji planirano je u 2009. godini pregledati 2208 uzoraka od čega je uzeto i pregledano 826 (39%), a neispravno je bilo 334 ili 28,3% što je na nivou Hrvatske treći po redu najviši udio neispravnih uzoraka, više ih je bilo jedino u Županiji

Krapinsko-zagorskoj (59,3%) i Brodsko-posavskoj (37,8%). Kao glavni uzroci neispravnosti navedeni su mikrobiološki parametri, te sadržaj željeza, mangana, arsena, amonijaka i nitrita. Za Vukovarsko srijemsku županiju izvještaj ne sadrži podatke jer se monitoring vode za piće u toj županiji ne provodi. Usporedbe radi, na razini Hrvatske udio neispravnih uzoraka u monitoringu je 13,5%, a osim u Vukovarsko-srijemskoj županiji monitoring se ne provodi u još 4 županije. Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa koji objavljuje podatke o zdravstvenoj ispravnosti uzoraka vode za piće iz javnih vodoopskrbnih objekata koji su uzorkovani po zahtjevu bilo kojeg naručitelja (dakle i izvan monitoringa) u Osječko-baranjskoj županiji je u 2009. godini pregledano 3513 uzoraka na kemijske parametre, a 3265 na mikrobiološke, od čega je 451 ili 12,8% bilo kemijski, a 616 ili 18,9% mikrobiološki neispravno. U Vukovarsko-srijemskoj županiji je kemijski pregledano 1205 uzoraka, od čega 345 ili 28,6% nije odgovaralo kemijski, a na mikrobiološke parametre je pregledano 1235 uzoraka, od čega 167 ili 13,5% nije odgovaralo. Usporedbe radi, na razini Hrvatske od 38 652 kemijski pregledana uzorka 5,63% nije odgovaralo, dok od 37 165 mikrobiološki pregledanih uzoraka nije odgovaralo njih 6,79 % (119). Podatke o zdravstvenoj ispravnosti uzoraka vode u ovom istraživanju još možemo usporediti s podacima iz studije o malim vodovodima (opskrbljuju 500-5000 stanovnika) koju je 2008. godine proveo Hrvatski zavod za javno zdravstvo u suradnji s Hrvatskim vodama. Studija je utvrdila da od ukupno 538 lokalnih malih vodovoda u Hrvatskoj 403 ili 74% ne odgovara odredbama Pravilnika (5).

Što se tiče udjela As^{3+} u ukupnom arsenu, već je rečeno da se determinacija specija arsena u vodi iz vodovodne mreže nije do sada provodila, a provodila se specijacija u podzemnim, odnosno sirovim vodama. Istraživanje arsena i njegovih vrsta u podzemnim vodama Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije provela je Ujević 2008. godine, te je u ciljano uzetim uzorcima pronašla arsen u 46 od 56 uzoraka, a dominantna vrsta je bio As^{3+} s udjelom od 80% (113). Ispitivanjem sadržaja arsena u privatnim zdencima Osječko-baranjske županije utvrđeno je da privatni zdenci koji se zbog svoje dubine dosižu tek holocenske vodonosnike ne sadrže arsen, što je također u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Romić i suradnici ispitivali su sadržaj i specije arsena, te sekularni i sezonski utjecaj na njihove razine u podzemnim vodama u zdencima koji se koriste za vodoopskrbu i u piezometrima priljevnih područja u okolici Osijeka. Srednja koncentracija arsena je bila 240 $\mu g/L$, a dominantni oblik je bio As^{3+} , s udjelom od 85% u piezometrima i 93% u zdencima. Sekularnih varijacija kroz 10 godina nije nađeno, a blage sezonske varijacije su nađene. U ovoj studiji kao i u prethodno citiranoj utvrđeno je da su koncentracije arsena više u dubljim

zdencima, odnosno u dubljim slojevima koji dosižu naslage pleistocenskih vodonosnika (112).

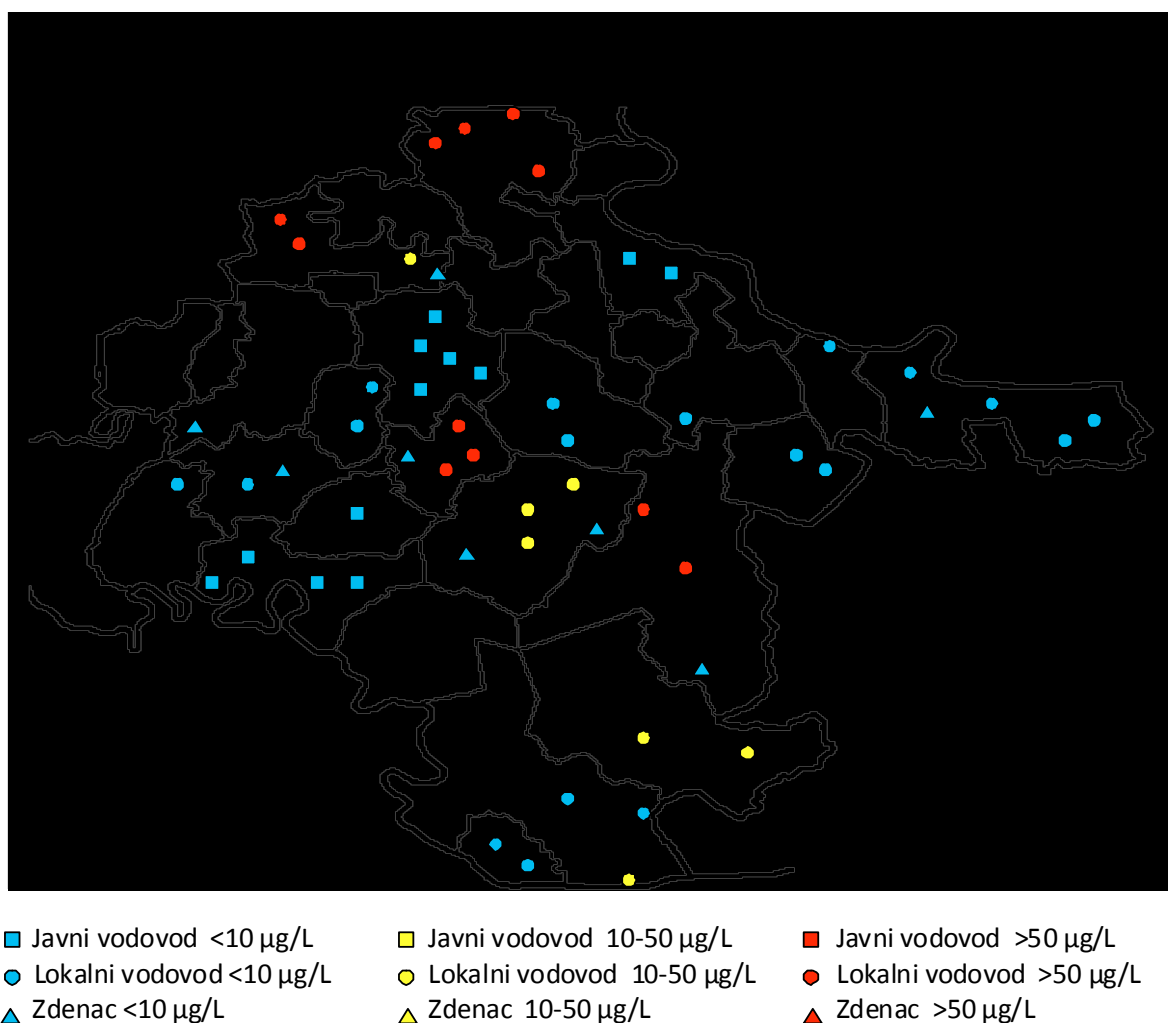
Prostorni raspored vodoopskrbnih objekata s povišenim razinama arsena u vodi prikazuju slike 7 i 8.



Slika 7. Prostorni raspored ispitanih vodoopskrbnih objekata u Osječko-baranjskoj županiji po tipu i po kategorijama koncentracije arsena u vodi.

Položaj vodoopskrbnih objekata s povišenim koncentracijama arsena u suglasju je s nalazom iz prethodno citirane studije da postoji povezanost pojavnosti arsena u vodonosnicima Istočne Hrvatske s fluvijalnim donosom materijala iz područja Alpa u Dravsku depresiju i bosanskih planina u Savsku depresiju tijekom srednjeg i gornjeg pleistocena, te da se povećane koncentracije arsena nalaze i u vodonosnicima unutrašnjih

djelova Savske depresije, a niže koncentracija arsena nalaze se na Đakovačko-vinkovačkom i u Vukovarskom ravnjaku, kao i u području oko rijeke Save.



Slika 8. Prostorni raspored ispitanih vodoopskrbnih objekata Vukovarsko-srijemske županije po tipu vodoopskrbnog objekta i po kategorijama koncentracije arsena u vodi.

5.2. Osvrt na izračun izložene populacije

Sukladno rezultatima analiza arsena u vodi za piće, te sukladno korekcijama za one vodoopskrbne objekte koji su zadnjih nekoliko godina smanjili koncentracije arsena u vodi priključivanjem na regionalne vodovode, vodoopskrbni objekti, pripadajuća naselja i stanovnici su stratificirani u skupinu neizloženih u čijoj vodi za piće je koncentracija arsena niža od 10 µg/L, te skupinu izloženih >10 µg/L. Na taj način ukupno 535 274 stanovnika obje županije je podijeljeno u izložene s udjelom od 41,1% ili 220074 stanovnika u obje županije i neizložene s udjelom od 58,9 ili 315 200 stanovnika. U Osječko–baranjskoj županiji udio

izloženih je nešto veći 47,6 % (157 472), a u Vukovarsko-srijemskoj je izloženih 62 602 ili 30,5%.

Nadalje je stanovništvo koje je izloženo koncentracijama arsena u vodi za piće iznad koncentracije 10 µg/L, što je preporučena maksimalna vrijednost Svjetske zdravstvene organizacije i važeći standard Europske unije, dodatno stratificirano u dvije skupine izloženosti: izloženi 10-50 µg/L i izloženi >50 µg/L. U skupini izloženosti 10-50 µg/l ukupno je 194 791 stanovnik ili 36,3% ukupnog stanovništva obje županije. U Osječko-baranjskoj županiji je udio izloženih nešto viši 44% (146 580), a u Vukovarsko-srijemskoj niži 23,5% (48 211). Najmanje brojna je skupina izloženih koncentracijama višim od 50 µg/L u kojoj ima 4,7% ukupnog stanovništva obje županije (25 283), dok je udio pripadnika toj skupini u Osječko-baranjskoj županiji 3,2% (10 892), a u Vukovarsko-srijemskoj 7,0% (14 391).

S pozicije javnog zdravstva, dakako, radi se o velikom broju izloženog stanovništva, no broj izloženih u pojedinim dijelovima svijeta je i daleko veći, a prekomjerna izloženost ljudi zbog pretjeranog sadržaja arsena u vodi za piće determinirana je u mnogim zemljama svijeta. Čini se da je broj izloženih najveći u Bangladešu i zapadnom Bengalu, gdje se procjenjuje da 25 milijuna stanovnika Bangladeša (oko 20% ukupne populacije) u 2000 naselja pije vodu s sadržajem arsena većim od 50 µg/L, dok je broj ljudi u zapadnom Bengalu izložen istim takvim koncentracijama 6 milijuna (oko 8% ukupne populacije). U Tajvanu u Kini, oko 140 000 ljudi živi u području endemičnom za kronično trovanje arsenom, i bolest crnih stopala, a koncentracije arsena u vodi se kreću 400-600 µg/L. Druga područja prekomjerne izloženosti arsenu su Antofagasta u Čileu, Južna Amerika, gdje je 130 000 stanovnika bilo izloženo visokim koncentracijama arsena od 800 µg/L iz voda rijeke Tokance, zatim Argentina, pokrajina Cordoba gdje oko 10 000 stanovnika živi u endemičnom području u kojem su koncentracije arsena u vodi za piće više od 100 µg/L, a kreću se i do 2000 µg/L. Ostala područja Svijeta s manjim brojem izloženih su Kina, sjeverni Meksiko, Nepal, Tajland, Vijetnam, Gana, Japan, Australija, dijelovi SAD-a; Kalifornija, Nevada, Aljaska, Michigan, Novi Meksiko i Utah, a u Europi Finska, Mađarska, Rumunjska, Španjolska, Švicarska, Ujedinjeno kraljevstvo (104).

U nama bližim zemljama poput Rumunjske procijenjeno je da u pokrajini Transilvanija (sjeverozadni dio) 36 000 ljudi koristi vodu za piće s koncentracijama arsena višim od standarda Europske unije od 10-50 µg/L, a 14 000 stanovnika vodu s >50 µg/L arsena. U Mađarskoj je studiji koja je istraživala vezu između arsena i nepovoljnih ishoda trudnoće, populacija izloženih višim koncentracijama od 100 µg/L na području južne Mađarske, brojila 25 648 stanovnika (92).

Ključni potencijalni problem u ovom istraživanju bi mogla predstavljati situacija, da ljudi ne koriste (ne konzumiraju) vodu temeljem čije koncentracije arsena je izvršena podjela ispitanika u skupine izloženosti. No, u prilog suprotnome, odnosno u prilog tome da stanovnici Istočne Hrvatske najvećim dijelom koriste vodu za piće iz vodoopskrbnih objekata govori anketa koja je provedena na 391 stanovniku (204 muška i 187 žena prosječne dobi 48 godina) područja Istočne Hrvatske u naseljima Našice, Đurđenovac, Čepin, Osijek, Vladislavci i Dalj. Obzirom na podrijetlo vode koju koriste za piće 104 ispitanika (26,6%) je navelo da konzumira samo vodu iz javnog vodovoda koji opskrbljuje vlastito naselje i domaćinstvo. Isti broj, 104 ispitanika (26,6%) je navelo da koristi isključivo vodu iz lokalnog vodovoda koji postoji u naseljima njihovog boravišta, dok je njih 67 (17,%) navelo da koristi vodu iz zdenca. Dakle, ukupno je 275 ispitanika, što je 70%, navelo da koristi isključivo vodu iz dostupnih izvora u naselju gdje žive. Korištenje isključivo kupovne vode (mineralne, izvorske i stolne vode) i za piće i u domaćinstvu navelo je 18 ispitanika ili 4,6%. Kombinacije dvije ili više prethodno navedenih mogućnosti korištenja vode, dakle kombinacije kupovne, vodovodne i bunarske vode, kao izvora vode za piće i kuhanje, navelo je 98 ispitanika ili 25,1% (120).

Zaključno, ovo istraživanje nema pretenzije da precizno odredi doze izloženosti ispitanika, što bi uostalom bilo nemoguće izvršiti za pola milijuna stanovnika, ali je temeljem dostupnih informacija o navikama stanovnika da piju i u domaćinstvu koriste vodu iz u naselju dostupnih vodoopskrbnih objekata, te temeljem prikupljenih informacija o arsenu u vodama istočne Slavonije i mjerenja provedenih u 2011. godini stvorena dobra osnova za kategorizaciju i stratifikaciju ispitanika u skupine izloženosti, kao osnove za istraživanja razlika u pobolu i smrtnosti za bolesti koje potencijalno uzrokuje arsen.

5.3. Osvrt na rezultate incidencije i smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura

Karcinom mokraćnog mjehura je heterogena bolest različitih uzroka. Zanimljivo je da je to bio prvi karcinom povezivan s industrijalizacijom, odnosno s izloženosti radnika na radnom mjestu anilinskim bojama odnosno naftilaminu još 1895. godine. Incidencija karcinoma mokraćnog mjehura u svijetu raste, a u 90% slučajeva radi se o karcinomu prijelaznih stanica koji može biti uzrokovan anorganskim arsenom iz vode za piće. Drugi po redu je karcinom pločastih stanica koji je često uzrokovan opetovanim infekcijama mokraćnog mjehura poglavito zbog kateterizacije, a u tropskim krajevima kao posljedica infestacije parazitom *Shistosoma hematobium*. Karcinom mokraćnog mjehura je češći u

muškaraca nego u žena. Etiološki se dakle povezuje s različitim uzrocima kao što su kemikalije (naftilamin, ortotoluidin, benzidinske azoboje), pušenjem, upotrebom nekih lijekova (klornafazin, fenacetin, ciklofosfamid,), upotrebom umjetnih sladila (saharin i ciklamat), infekcijama mokraćnog mjehura (naročito infekcija *Shistosomom hematobium*), kamencima, izloženošću ionizirajućem zračenju, izloženošću arsenu i endemskom nefropatijom (121).

U Hrvatskoj je karcinom mokraćnog mjehura 5. po redu među najčešćim sijelima raka kod muškaraca, a u žena je daleko rjeđi, te je omjer incidencije između muškaraca i žena više od 3:1 (122). Stope incidencije za karcinom mokraćnog mjehura u ispitivanim županijama su nešto malo niže od prosjeka za Hrvatsku, kao što prikazuje Tablica 42.

Tablica 42. Broj i stopa/1000 novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura 1999.-2008. godine po spolu, po ispitivanim županijama i ukupno za Hrvatsku.

Spol/ukupno	Muški		Ženski		Ukupno	
	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa
Osječko-baranjska	457	2,88	135	0,78	592	1,79
Vukovarsko-srijemska	245	2,48	80	0,75	325	1,58
Hrvatska	6347	2,97	2010	0,87	8357	1,8

U ovom ispitivanju uspoređivani su brojevi/stope novooboljelih od karcinoma mokraćnog mjehura u županijama Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj, u populaciji izloženoj arsenu u vodi za piće u odnosu na neizloženu populaciju, a izložena populacija se dodatno stratificirala na izložene 10-50 µg/L i >50 µg/L, te se svaka podskupina uspoređivala s populacijom neizloženih arsenu. Kako bi se eliminirali biološki faktori posredne povezanosti (*confounding* faktori) populacije izloženih i neizloženih te spomenute stratifikacijske podskupine su podijeljene po spolu i dobi te su se međusobno uspoređivale podskupina izloženih s podskupinom neizloženih koje su jednake po spolu i dobi.

Za Osječko-baranjsku županiju evidentan je rast prosječnih stopa skupa s razinom izloženosti, što pokazuju i omjeri šansi koji su u većem dijelu podskupina veći od 1, a u dobnim skupinama 60-69 i 70-79 za oba spola su dobiveni visoki omjeri šansi s statističkom značajnošću. Za Vukovarsko-srijemsku županiju rast stopa novooboljelih s razinom

izloženosti je blag i nije konzistentan, a omjeri šansi između podskupina izloženih u odnosu na neizložene su veći od 1 u svega pola podskupina po spolu i dobi. U obje županije zajedno prosječne stope novooboljelih rastu prateći razine izloženosti, a omjeri šansi su za gotovo sve podskupine veći od 1, u većem broju podskupina u kategoriji izloženosti 10-50 µg/L nego u kategoriji >50 µg/L. Razlike u pobolu su statistički značajne u dobnim skupinama 60-69 i 70-79 godina.

Ukoliko se uspoređi pobol kategorija izloženih 10-50 i >50 µg/L zajedno s pobolom u kategoriji neizloženih, omjeri šansi su u gotovo svim podskupinama veći od 1 i statistička značajnost se doseže u dobnim skupinama 60-69 i 70-79 godina.

Rezultati ukazuju da postoje razlike u pobolu od karcinoma mokraćnog mjehura između ispitanika izloženih arsenu i neizloženih ispitanika, u korist neizloženih koji su imali niže stope. Razlike su najizraženije i za većinu podgrupa po dobi i po spolu statistički značajne u dobnim skupinama 60-69 i 70-79 godina. Kako je karcinom i inače bolest starije dobi, a kod arsena kao etiološkog faktor potrebna je dugotrajna izloženost, u dobnjoj skupini do 59 godina su očekivano brojevi oboljelih mali i stope niske, dok u najstarijoj dobnjoj skupini 80+ postoji mali broj ispitanika, te je time i broj oboljelih nizak, te je matematički teže postići statističku značajnost i konzistentnost.

Ispitivane su također i razlike u smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura između izložene i neizložene populacije Osječko-baranjske i Vukovarsko-srijemske županije. Ovaj pokazatelj se u ispitivanim županijama ne razlikuje bitno od prosjeka smrtnosti od iste bolesti za čitav teritorij Republike Hrvatske kako to prikazuje Tablica 43.

Tablica 43. Broj i stopa (na 1000) umrlih od karcinoma mokraćnog mjehura 2000-2009. godine po spolu, po ispitivanim županijama i ukupno za Hrvatsku.

Spol/ukupno	Muški		Ženski		Ukupno	
	Umrli	Stopa	Umrli	Stopa	Umrli	Stopa
Osječko-baranjska	164	1,03	64	0,37	228	0,68
Vukovarsko-srijemska	108	1,09	34	0,31	142	0,69
Hrvatska	2414	1,13	835	0,36	3249	0,73

Testiranjem navedenih razlika u smrtnosti ustanovljeno je da stope smrtnosti u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji gledano pojedinačno rastu s razinama izloženosti, no nekonzistentno, odnosno u nekim razinama izloženosti stope su veće, a u

nekima manje od stopa za neizloženu populaciju. Omjeri šansi su u najvećoj mjeri veći od 1, u obje županije što znači da je smrtnost veća u izloženim skupinama populacije od neizložene populacije, a te razlike su statistički značajne samo u Osječko-baranjskoj županiji. Ukoliko se testiraju razlike u smrtnosti između izloženih i neizloženih za obje županije zajedno, stope smrtnosti rastu s razinama izloženosti, a omjeri šansi su veći od 1 i dostižu statističku značajnost u podgrupi izloženosti 10-50 $\mu\text{g/L}$ za žene i ukupno za žene i muškarce, te u skupini izloženosti $>10 \mu\text{g/L}$ (u obje skupine izloženosti zajedno) za žene.

Rezultati ukazuju da postoji razlika u smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura između populacije izloženih arsenu u vodi za piće u odnosu na neizložene arsenu, te da su te razlike u korist neizloženih, a razlike su i statistički značajne za žene i oba spola ukupno u podskupini izloženih 10-50 $\mu\text{g/L}$ te za žene u podskupini ukupno izloženi $>10 \mu\text{g/L}$.

Povijesno gledano u literaturi se davno pojavilo nekoliko opisa slučajeva u kojima su se povezivale izloženost arsenu u medicinskim tretmanima lijekovima koji sadrže arsen ili pak bolesti povezane s arsenom, s karcinomima urinarnog trakta. 1953. opisano je 27 slučajeva s multiplim karcinomima kože u osoba koje su liječene arsenkim lijekovima, a među njima je bilo 10 slučajeva s karcinomima unutarnjih organa među kojima je bilo i karcinoma urinarnog trakta (123).

1964. godine objavljen je rad o karcinomima mokraćnog mjehura povezanim s arsenom u vodi za piće u pokrajini Cordoba u Argentini. Identificirano je 2355 smrti u području visoke izloženosti arsenu u vodi za piće u periodu od 1949. i 1959. godine, te je utvrđeno da je u 24% smrti uzrok maligna neoplazma, od kojih se u 11 % slučajeva radilo o karcinomima urinarnog trakta (124).

Detaljnije studije su provedene u mnogim drugim dijelovima svijeta, najekstenzivnije u Tajvanu gdje postoje dva područja u kojima je prisutna endemska izloženost arsenu i to jugozapadno priobalno područje s arteškim zdencima s koncentracijama arsena od 100 do 1700 $\mu\text{g/L}$ i sjeveroistočno područje gdje je iza 2. svjetskog rata stanovništvo prešlo na vodoopskrbu zdencima u kojima je koncentracija arsena uglavnom manja od 100 $\mu\text{g/L}$. Na tom području je Chen 1985. godine izvijestio o porastu mortaliteta od karcinoma urinarnog trakta u periodu od 1968. do 1982. godine u područjima endemičnim za izloženost arsenu i bolest crnih stopala u usporedbi s općom populacijom Tajvana, a stopa smrtnosti je rasla proporcionalno prevalenciji BCS (125). Isti autor je 1988. godine opisao i zavisnost doze arsena iz vode za piće i mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura, proučavajući mortalitet u istom uzorku kao u prethodnoj studiji, stratificiranom po koncentraciji arsena u vodi za piće (126).

Sličnu studiju proveo je Wu sa suradnicima u jugoistočnom Tajvanu (70). Temeljem rezultata analiza arsena u vodi za piće podijelio je naselja u tri skupine izloženosti. Potvrde o smrti su poslužile za identifikaciju uzroka smrti i pokazala se jasna ovisnost stopa smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura o dozi arsena iz vode za piće. Koncentracije arsena u vodi su se kretale 10-1750 µg/L tako da je skupina s najvišom izloženošću koristila vodu za piće s više od 300 µg/L.

Chiang je 1993. godine pokazao da je dobno standardizirana stopa karcinoma mokraćnog mjehura u periodu od 1981. do 1985. godine u području Tajvana endemičnom za BCS viša nego u susjednim područjima gdje nema BCS i viša od prosjeka za ukupno stanovništvo Tajvana (127).

Na istom području je Guo s suradnicima proveo ekološku studiju koja je obuhvatila 243 naselja, a podaci o pobolu su dobiveni iz podataka registra za rak za period od 1980. – 1987. godine. Kao indikator izloženosti uzeta je koncentracija arsena u vodi za piće izmjerena u studijama koje je prethodno proveo Chen. Evaluiran je također i efekt urbanizacije i pušenje preko broja prodanih cigareta po glavi stanovnika. U oba spola uočena je povezanost visoke razine arsena (>640 µg/L) u vodi za piće i karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura, bubrega i uretera, te također povezanost s adenokarcinomom istog sijela u muškaraca. S ostalim tipovima karcinoma povezanost nije nađena. U ovoj studiji također je nađena povezanost karcinoma s urbanizacijom, dok broj prodanih cigareta po glavi stanovnika nije bio dobar prediktor karcinoma (80).

Povećani rizik za karcinom mokraćnog mjehura povezan s visokim koncentracijama arsena u vodi za piće je utvrđen u nizu istraživanja, ali postoji malo informacija o riziku pri niskim koncentracijama. Ekološka studija u Argentini u pokrajini Cordoba utvrdila je povećani mortalitet od karcinoma mokraćnog mjehura u području gdje su neki zdenci kontaminirani s umjerenim koncentracijama arsena, raspona 0-3000 µg/L s medianom 101 µg/L u privatnim zdencom a i 9-70 µg/L s medianom 37 µg/L u izvorima. Studija dizajna slučaj-kontrola obuhvatila je 114 slučaj-kontrola parova ujednačenih po dobi, spolu i mjestu stanovanja tijekom 1996.-2000. godine. Uzorci vode iz bunara prikupljeni su s trenutnog mjesta stanovanja i mjesta stanovanja u zadnjih 40 godina. Statističke analize nisu dokazale povezanost s procijenjenom izloženošću arsenu na temelju koncentracije u vodi za piće. Međutim, kada je sama konzumacija vode uz bunara uzeta kao mjera izloženosti analiza sugerira da je upotreba arsenom kontaminirane vode više od 50 godina povezana s povećanim rizikom za karcinom mokraćnog mjehura. Ova povezanost je ograničena na one koji su ikad pušili i mogućnost da je povezanost slučajna ne može biti isključena. Ova studija

podržava dokaze da je latencija za karcinom mokraćnog mjehura uzrokovanog arsenom možda duža nego što se mislilo (128).

Povezanost izloženosti arsenu s niskim razinama arsena u bušenim zdencima s rizikom karcinoma mokraćnog mjehura i bubrega je proučavana u Finskoj. Osobe uključene u studiju izabrane su iz kohorte populacijskog registra svih Finaca koji su živjeli na adresi izvan područja koje opskrbljuju komunalni vodoopskrbni objekti tijekom 1967. do 1980. godine (144 627). Konačna ispitivana populacija sastojala se od 61 slučaja karcinoma mokraćnog mjehura i 49 slučajeva karcinoma bubrega koji su dijagnosticirani između 1981. i 1995. kao i slučajni uzorak od 275 kontrolnih ispitanika spajanih sa slučajevima na temelju jednake dobi i spola. Uzorci vode su osigurani iz bunara koje su koristili ispitanici, barem tijekom 1967. – 1980. Razine arsena u vodi za piće su bile niske, raspon 0,05-64 µg/L medijan 0,14 µg/L, a svega 1% koncentracija je prelazilo 10 µg/L. Izloženost arsenu procijenjena je prema koncentraciji arsena u bunaru, prema dnevnoj dozi i kumulativnoj dozi arsena. Nijedan od indikatora izloženosti nije bio statistički značajno povezan s rizikom karcinoma bubrega. Slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura su imali višu izloženost arsenu tijekom 3-9 godina prije postavljanja dijagnoze. Relativni rizik za kategorije izloženih sadržaju arsena 0,1-0,5 i >0,5 µg/L u odnosu na manje od 0,1 µg/L je 1,53. Usprkos tako malim razinama izloženosti studija govori u prilog povezanosti izloženosti arsenu i karcinoma mokraćnog mjehura (90).

Studija provedena u SAD analizirala je povezanost izloženosti arsenu u vodi za piće i smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura. Za potrebe studije korišteni su mortalitetni podaci za muškarce bijelce 1950.-1979. godine, kao i koncentracija arsena u podzemnim vodama za 133 pokrajine SAD-a koje koriste podzemnu vodu kao vodu za piće. Povezanost između mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura i izloženosti arsenu za koncentracije 3-60 µg/L u ovoj studiji nije nađena (129).

U Argentinskoj pokrajini Cordoba proučavane su razlike u mortalitetu karcinoma mokraćnog mjehura u periodu od 1986.-1991. godine u 26 manjih geografskih područja pokrajine. 26 pokrajina Cordobe grupirano je u nisko, srednje i visoko izložene arsenu prema službeno dostupnim podacima o koncentracijama arsena u vodi za piće iz prethodno provedenih nacionalnih kontrola i monitoringa. U visoko izloženoj skupini srednja vrijednost koncentracija arsena u vodi je bila 178 µg/L. Standardizirana stopa mortaliteta od karcinoma mokraćnog mjehura bila je viša u pokrajinama sa višom izloženosti arsenu (81).

Jedna od rijetkih studija povezanosti arsena i karcinoma, a koja je koristila biomarker izloženosti - sadržaj arsena u noktima, provedena je u Finskoj. Autori su istraživali povezanost između koncentracija arsena u noktima i karcinoma mokraćnog mjehura među

sudionicima studije o vitaminu E i vitaminu A i njihovoj ulozi u prevenciji karcinoma u kohorti Finaca, muških, pušača, starih 50-69 godina. Proučavani su podaci 280 slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura koji su dijagnosticirani između početne studije 1985-1988. godine i 1999. Svakom ispitaniku priključena je kontrola sukladno starosti, datumu uzimanja uzorka nokta i dužine pušenja. Logistička regresija pokazala je da nema povezanosti između koncentracija arsena i karcinoma mokraćnog mjehura. Budući da se radi o niskim razinama izloženosti arsenu rezultati ove studije pokazuju da niske doze nisu povezane s povećanim rizikom za karcinom mokraćnog mjehura (130).

Ispitivana je povezanost arsena u vodi za piće i karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura u endemičnom području sjeveroistočnog Tajvana gdje svako domaćinstvo ima svoj vlastiti zdenac od 1991.-1994. godine. Nastojalo se odrediti rizik od karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura vezano uz ingestiju arsena u kohorti od 8102 stanovnika navedenog područja. Analize arsena u vodi za piće obavljene su u svakom individualnom zdencu, a konzumacija vode procjenjivana je na temelju intervjua. Dijagnoza karcinoma urinarnog trakta provjeravana je povezivanjem s bolničkim bazama podataka, mortalitetnom statistikom i registrom za rak. Utvrđeno je statistički značajno povećanje incidencije karcinoma urinarnog trakta u kohorti ispitanika u odnosu na opću populaciju Tajvana. Također je utvrđena ovisnost incidencije o dozi, odnosno incidencija raka je rasla upravo proporcionalno s procjenjenim dozama (79).

5.4. Osvrt na rezultate vezano uz incidenciju karcinoma pluća

Maligna neoplazma traheje, bronha i pluća je najčešći rak osoba muškog spola u Hrvatskoj, kao i u većini zemalja svijeta. U žena se nalazi na 5. mjestu, iza karcinoma dojke, debelog crijeva, rektuma i maternice. Incidencija ovoga karcinoma je bila desetljećima u porastu, i u muškaraca i u žena, a od 2005. godine stagnira i u blagom je padu (122). Etiološki se najčešće povezuje s pušenjem duhana u različitim oblicima te s pasivnim izlaganjem duhanskom dimu. Ostali etiološki čimbenici su onečišćenje zraka, radioaktivni plin radon, azbest, krom, nikal, vinil-klorid, arsen itd. Navedeni etiološki čimbenici mogu djelovati i kao okolišni i kao čimbenici radnoga mjesta.

U ovom istraživanju ispitivane su također i razlike u pobolu od karcinoma traheje, bronha i pluća između izložene i neizložene populacije Osječko-baranjske i Vukovarsko srijemske županije. Kako bi se eliminirali biološki faktori posredne povezanosti (*confounding* faktori) populacije izloženih i neizloženih, te stratifikacijske podskupine izloženosti 10-50 i

>50 μ g/L su podijeljene po spolu i dobi te su se međusobno uspoređivale podskupina izloženih s podskupinom neizloženih koje su jednake po spolu i dobi.

Pobol od karcinoma pluća se u ispitivanim županijama ne razlikuje bitno od prosjeka pobola od iste bolesti za čitav teritorij Republike Hrvatske, kako to prikazuje Tablica 44. Omjer stopa za muški i ženski spol je 4,24 – 4,95, što govori da je ovaj karcinom bio 4-5 puta češći u žena.

Tablica 44. Broj i stopa/1000 novooboljelih od karcinoma traheje, bronha i pluća u periodu od 1999-2008. godine po spolu, po ispitivanim županijama i ukupno za Hrvatsku.

Spol/ukupno	Muški		Ženski		Ukupno	
	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa	Novooboljeli	Stopa
Osječko-baranjska	1703	10,7	381	2,2	2084	6,3
Vukovarsko-srijemska	1082	10,9	235	2,2	1317	6,4
Hrvatska	22760	10,6	5788	2,5	28548	6,4

Stope novooboljelih od karcinoma pluća po spolu, dobi i razinama izloženosti pokazuju trend blagog rasta za skupinu izloženih 10-50 μ g/L u odnosu na neizložene, no za skupinu izloženih >50 μ g/L su stope niže nego u neizloženoj populaciji i to za svaku županiju i za obje zajedno. Omjeri šansi su sukladno tome češće veći od 1 u skupinama izloženih 10-50 μ g/L, a statistička značajnost je rijetka i zabilježena je u Osječko-baranjskoj županiji samo za muškarce izložene >50 μ g/L u dobnoj skupini 70-79 godina. U Vukovarsko-srijemskoj županiji su omjeri šansi dosegli statističku značajnost u skupini muškaraca izloženih 10-50 μ g/L u dobnim skupinama 60-69 i 80+ te u istoj skupini izloženosti za žene u dobnoj skupini 70-79 godina. Za obje županije skupa od omjera šansi rijetko većih od 1 za skupinu izloženih >50 μ g/L statistička značajnost je dosegnuta samo u muškaraca dobne skupine 70-79 godina, a za skupinu izloženosti 10-50 μ g/L za žene u dobnoj skupini 70-79 godina. Za ukupno izložene >10 μ g/L u odnosu na neizložene statistička značajnost nije dosegnuta niti za jednu skupinu.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da nema povezanosti između izloženosti arsenu u vodi za piće i incidencije karcinoma traheje, bronha i pluća u ispitivanoj populaciji Osječko-baranjske i Vukovarsko srijemske županije. Razlike koje su utvrđene između izloženih i neizloženih podskupina su male, ne rastu konzistentno s gradijentom koncentracija arsena, a statistički su značajne samo za nekoliko podskupina ispitanika. Omjeri šansi za ukupno

izložene svim koncentracijama arsena ($>10 \mu\text{g/L}$) u obje županije u odnosu na neizložene se kreću od 0,96 do najviše 1,25 i nisu dosegli statističku značajnost niti za jednu podgrupu.

U Tajvanu je ispitivan mortalitet od karcinoma pluća, te je utvrđen porast mortaliteta od karcinoma pluća u periodu od 1968. do 1982. godine u područjima endemičnim za izloženost arsenu i bolest crnih stopala u usporedbi s općom populacijom Tajvana, a stopa smrtnosti je rasla proporcionalno prevalenciji BCS (72). Isti autor je 1988. godine opisao i zavisnost doze arsena iz vode za piće i mortaliteta od karcinoma pluća, proučavajući mortalitet u istom uzorku kao u prethodnoj studiji, stratificiranom po koncentraciji arsena u vodi za piće (126).

Sličnu studiju proveo je Wu s suradnicima u jugoistočnom Tajvanu (76). Temeljem rezultata analiza arsena u vodi za piće podijelio je naselja u tri skupine izloženosti. Potvrde o smrti su poslužile za identifikaciju uzroka smrti i pokazala se jasna ovisnost stopa smrtnosti od karcinoma pluća o dozi arsena iz vode za piće. Koncentracije arsena u vodi su se kretale 10-1750 $\mu\text{g/L}$ tako da je skupina s najvišom izloženošću koristila vodu za piće s više od 300 $\mu\text{g/L}$.

Gradovi sjevernog Čilea su koristili vodu za piće s koncentracijom arsena od 860 $\mu\text{g/L}$ u periodu od 1958.-1970. godine. Od tada su koncentracije smanjene na 40 $\mu\text{g/L}$. Na tom području istraživana je povezanost arsena u vodi za piće s pojavnošću karcinoma pluća u studiji slučaj-kontrola koja je uključila pacijente s dijagnosticiranim karcinomom pluća koji su hospitalizirani, te njihove kontrole iz istih bolnica. Uključeno je 152 slučaja i 419 kontrola. Ispitanici su intervjuirani vezano uz korištenje vode za piće i pušenje, a podaci o arsenu u vodi su prikupljeni iz službenih izvora. Logistička regresija je ukazala na jasan trend rasta omjera šansi proporcionalno rastu koncentracije arsena u vodi za piće. Također utvrđena je sinergija između pušenja i ingestije arsena u vodi za piće (88).

U Cordobi, Argentina provedena je studija mortaliteta od karcinoma pluća, bubrega, jetre i kože u periodu 1986.-1991. 26 pokrajina Cordobe grupirano je u nisko, srednje i visoko izložene arsenu prema službeno dostupnim podacima o koncentracijama arsena u vodi za piće. Nađen je rastući trend smrtnosti od karcinoma bubrega i pluća za muškarce i žene. Slično kao i za ranije istraživani karcinom mokraćnog mjehura. Utvrđen je i mali pozitivan trend za karcinom jetre, ali smrtnost je bila povećana u sve 3 grupe izloženosti. Smrtnost od karcinoma kože je bila povišena samo za žene u visoko izloženoj grupi. Dok je kod muškaraca nađeno zagonetno povećanje mortaliteta u nisko izloženoj grupi (81).

5.5. Osvrt na rezultate vezano uz reproduktivnu toksičnost arsena

Istraživan je utjecaj arsena iz vode za piće na pojavnost nepovoljnih ishoda trudnoće: mrtvorodenja i spontanih pobačaja. Podaci su dobiveni iz baze poroda i baze prekida trudnoće (javnozdravstvene baze podataka) Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pojavnost nepovoljnih ishoda trudnoća u populaciji izloženih arsenu se uspoređivala s pojavnosti u neizloženoj populaciji. Populacija izloženih se dodatno stratificirala prema razinama izloženosti 10-50 i >50 µg/L, te se pojavnost pojedinačno uspoređivala s onom u neizloženoj populaciji.

Stopa mrtvorodenih na 1000 živorođenih je u ispitivanim županijama za period 2001.-2009. iznosila 4,8 dok je prosjek za Hrvatsku za isti period nešto niži i iznosi 4,3 kao što to prikazuje tablica 45.

Tablica 45. Broj mrtvorodenih, broj živorođenih te stopa na 1000 živorođenih u ispitivanim županijama i za Hrvatsku, 2001.-2009. godine.

Područje	Mrtvorodeći	Živorođeni	Stopa mrtvorodeći/ 1000 živorođeni
Osječko-baranjska	132	26630	4,8
Vukov.-srijemska	83	17318	4,8
Hrvatska	1645	375240	4,3

Izračunate stope su u kategoriji izloženih 10-50 µg/L više od stopa za neizložene, a u kategoriji izloženih >50 µg/L su više od neizloženih samo u Osječko-baranjskoj županiji gdje je dakle prisutan rast stopa proporcionalno razini izloženosti arsenu. Odgovarajući omjeri šansi ukazuju na višu pojavnost mrtvorodenih u izloženoj populaciji Osječko-baranjske županije dok je u Vukovarsko-srijemskoj i ukupno za obje županije to slučaj samo za razinu izloženosti 10-50 µg/L, dok su u najvišoj skupini izloženosti omjeri šansi manji od 1. Statistička značajnost je dosegnuta u skupini izloženih 10-50 µg/L u Vukovarsko-srijemskoj županiji. Ukoliko se pojavnost mrtvorodenosti uspoređi između ukupno izložene populacije (>10 µg/L) i neizložene, stope su za obje županije i ukupno više u izloženih nego u neizloženih, a odgovarajući omjeri šansi su veći od jedan, no ne dosežu statističku značajnost.

Rezultati ukazuju da je rizik za mrtvorodenje viši u izloženoj populaciji nego u neizloženoj, razlike nisu statistički značajne, a gradijent povećanja stopa sukladno razinama

izloženosti prisutan je u Osječko-baranjskoj županiji dok je u Vukovarsko-srijemskoj prisutan samo za razinu izloženosti 10-50 µg/L.

Također je istraživana i pojavnost spontanih pobačaja u ispitivanim županijama. Stope spontanih pobačaja na 1000 živorođenih su nešto niže u dvije ispitivane županije u odnosu na prosjek Hrvatske, što je prikazano u Tablici 46.

Tablica 46. Broj spontanih pobačaja i stopa na 1000 živorođenih u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, te prosjek za Hrvatsku.

Područje	Spontani pobačaji	živorođeni	Stopa mrtvorodeni/ 1000 živorođeni
Osječko-baranjska	1197	26630	45,2
Vukovarsko-srijemska	771	17318	44,7
Hrvatska	17253	375240	46,0

Uspoređujući stope spontanih pobačaja u izloženoj i neizloženoj populaciji vidljivo je da je stopa spontanih pobačaja na 1000 živorođenih viša u kategoriji izloženih 10-50 µg/L u odnosu na neizložene u obje županije i ukupno, dok u kategoriji izloženih najvišim koncentracijama arsena stopa ne raste, nego je u Vukovarsko-srijemskoj županiji čak niža od one za skupinu neizloženih. Omjeri šansi, iako uglavnom veći od 1 nisu statistički značajni ni za jednu podskupinu. Ukoliko se pojavnost spontanih pobačaja usporedi između skupine ukupno izloženih arsenu (>10 µg/l) i neizloženih, stope su za obje županije i ukupno za obje više u skupini izloženih. Pripadajući omjeri šansi su također u sva tri slučaja viši od 1, no ne dosižu statističku značajnost.

Rezultati ukazuju da postoji razlika u pojavnosti spontanih pobačaja između izložene i neizložene populacije, te da je pojava veća u izloženoj populaciji. Gradijent rasta stopa paralelno s rastom razina izloženosti prisutan je za prvu razinu izloženosti 10-50 µg/L, dok u višoj razini izloženosti stopa pada, u Vukovarsko-srijemskoj županiji do ispod razine stope za neizloženu populaciju. Budući se radi o malobrojnoj izloženoj populaciji, a zabilježen je i mali broj istraživanih događaja, to je ujedno i vjerojatni uzrok ovakve pojave. Navedene razlike nisu statistički značajne.

Ograničen je broj istraživanja veza između izloženosti arsenu i ishoda trudnoće. Uspoređujući rezultate ovoga istraživanja s rezultatima dobivenim u drugim rijetkim istraživanjima u svijetu važno je napomenuti da se u ovom slučaju radi o relativno manjoj populaciji izloženih, te također da su koncentracije arsena niže od onih uključenih u ta istraživanja.

U Čileu, Južna Amerika, provedena je studija u kojoj su istraženi trendovi dojenačke smrtnosti na dvije lokacije, jednoj s dobro dokumentiranom dugotrajnom izloženosti prirodno prisutnog arsena u vodi za piće – Antofagasta, i drugog grada Valparaiso s niskom izloženošću arsenu. Upotrijebljen je dizajn retrospektivne studije za ispitivanje dojenačke smrtnosti od 1950. do 1996. Rezultati ukazuju da je na obje lokacije došlo do pada kasne fetalne i perinatalne smrtnosti te također da je došlo do povećanja stopa kasne fetalne, neonatalne i postneonatalne smrtnosti u Antofagasti u odnosu na Valparaiso za specifični vremenski period koji koincidira s uvođenjem vode iz obližnje rijeke u vodoopskrbni sustav zbog povećanih potreba rastućeg stanovništva, a za koju se kasnije pokazalo da sadrži visoke koncentracije arsena. Nakon uvođenja sustava pročišćavanja vode trend pada smrtnosti u Antofagasti se nastavio i dosegao razinu kao u Valparaisu. Razina arsena u vodi za piće u ovoj studiji u periodu kada je došlo do porasta ispitivanih indikatora je bila 800 µg/L. Ova studija ima dodatnu snagu u vremenskoj podudarnosti istraživanih događaja (94).

U Bangladešu je istraživana povezanost izloženosti arsenu u vodi za piće s nepovoljnim ishodima trudnoće, mrtvorođenjem, spontanim pobačajima i preranim porođajima. Uspoređivani su ishodi trudnoće u žena izloženih vodi kontaminiranoj arsenom s ishodima trudnoće žena koje mu nisu izložene a iste su dobi, socioekonomskog statusa, edukacije i isti su broj godina u braku. Žene u kategoriji izloženih su više od 5 godina koristile vodu s više od 100 µg /L arsena, a 22% izloženih žena je imalo manifestacije na koži kao posljedicu kronične izloženosti arsenu. Nepovoljni ishodi trudnoće, spontani pobačaji, mrtvorođenje i prerani porodi bili su statistički značajno češći u grupi izloženih (131).

Sličnu studiju, također u Bangladešu proveo je Milton sa suradnicima. Rezultati ukazuju da je u grupi izloženoj koncentracijama većim od 50 µg /L arsena u odnosu na grupu s izloženošću nižom od 50 µg /L rizik za spontani pobačaj 2,5 , za mrtvorođenje 2,5, te 1,8 za perinatalnu smrt (132).

S ciljem ispitivanja utjecaja izloženosti arsenu tijekom trudnoće na porođajnu težinu u Čileu je u dva grada: Antofahgasta 40 µg/l i Valparaiso <1 µg/l provedena prospektivna kohortna studija na 424 novorođenadi rođenih u Antofagasti i približno isto toliko rođenih u

Valparaisu. Nakon isključivanja konfaundera multivarijantna analiza je pokazala da djeca rođena u Antofagasti imaju nižu porođajnu težinu (133).

Ekološka studija provedena je u nama susjednoj jugoistočnoj Mađarskoj 1980.-1987. godine, a u kojoj su uspoređivani pojavnost spontanih pobačaja i pojavnost mrtvorodenja u dvije populacije, prvoj u kojoj je bila prisutna izloženost arsenu u vodi za piće s više od 100 µg/L, te druga kontrolna, u kojoj su razine arsena bile niske. Pojavnost oba ishoda je bila statistički značajno viša u grupi izloženih s omjerom 1,4 za spontane pobačaje i 2,8 za mrtvorodenost, u odnosu na grupu neizloženih (92).

Na istoj populaciji, nakon što su razine arsena u vodi za piće svedene na koncentracije niže od 50 µg/L provedena je retrospektivna ekološka studija (134) te su uspoređeni podaci o spontanim abortusima i mrtvorodenju u populaciji izloženoj razinama arsena u vodi većoj od 10 µg/L, s podacima za populaciju izloženu koncentracijama nižim od 10 µg/L. Rezultati ukazuju da je u populaciji izloženoj razinama arsena iznad standarda Europske unije od 10 µg/L povećan rizik spontanih pobačaja dok za mrtvorodenje takav povećan rizik nije nađen.

5.6. Ograničenja studije

Kao i uvijek kada se u istraživanju povezanosti nekog čimbenika okoliša i zdravlja ili bolesti ljudi ne može primijeniti neka od direktnih metoda određivanja izloženosti, kao što su direktno mjerenje koncentracije ispitivane tvari u mediju neposrednog unosa (npr. metoda duplih porcija) ili metoda bioloških markera izloženosti, postavlja se pitanje mogućnosti adekvatne procjene, te preciznosti u procjeni izloženosti, kao i određivanja doze u kategorizaciji i stratifikaciji ispitanika. Metoda koja je upotrijebljena u ovome istraživanju, a to je metoda standardnih tablica i mjerenja koncentracije ispitivanog agensa u mediju unosa, jedna je od metoda mjerenja izloženosti niže vrijednosti, jer pretpostavlja da svaki ispitanik koristi dvije litre vode s ispitivanim agensom dnevno što naravno nije precizno, jer predstavlja prosjek izmjerenih vrijednosti korigiranih na standardnu populaciju ili standardnu osobu. No, kada se radi o ekološkoj populacijskoj studiji s pola milijuna ispitanika gdje je nemoguće provesti anketu o dužini izloženosti, količinama konzumirane vode i koncentracije arsena u vodi koju pojedinac pije, računa se dovoljno preciznim upotrijebiti standardnu količinu unosa vode koja pretpostavlja da prosječni stanovnik konzumira vodu iz vodoopskrbnog objekta koji opskrbljuje njegovo naselje, te da istu i koristi za pripremu hrane, te da se prosječno radi o 2 litre vode na dan koja se unosi u organizam. O korištenju vode za piće iz dostupnih

vodoopskrbnih objekata u Istočnoj Hrvatskoj je bilo govora u poglavlju 5.2. Ekološka studija je orijentirana na populaciju, koja je to bolja za provođenje studije što je homogenija po svim karakteristikama i navikama osim izloženosti ispitivanom agensu, gdje je bolje da je što heterogenija. Ekološka studija dakle nije orijentirana na individualnog ispitanika poznatih karakteristika i njegovu kontrolu istih karakteristika osim ispitivane, te zbog toga ekološke populacijske studije pate od ekološkog *confoundinga*, što znači da *confounding* varijabla na grupnoj razini može predstavljati smetnju uspostavi korelacije. Stoga ekološke studije teško mogu biti i nisu konkluzivne vezano uz definitivan dokaz uzročno-posljedične veze, no svakako su studije koje u najmanju ruku učvršćuju indicije i hipoteze (135). U ovoj studiji dakle, budući da se radi o pola milijuna stanovnika koji žive na ograničenom području istočne kontinentalne Hrvatske s specifičnim načinom života, prehrambenim i drugim navikama, a iz kojih su izdvojeni stanovnici izloženi arsenu iz naselja koja su i ruralna i urbana i iz različitih i svih područja obje županije kako je to prikazano na kartografskom prikazima, stanovništvo obje skupine ne bi se trebalo razlikovati po drugim karakteristikama (homogena) osim izloženosti arsenu (heterogena).

Kao što je u gornjem tekstu rečeno potencijalni *confounding* faktor, kada se radi o unosu arsena može biti i prehrana. U poglavlju 1.2. ovoga rada o izloženosti arsenu je rečeno da unos arsena putem hrane ima relativno manji doprinos ukupnom unosu arsena nego voda, no da je to u zavisnosti od prehrambenih navika jer da veći doprinos unosu arsena imaju namirnice bogate arsenom, a to su poglavito plodovi mora (školjke i rakovi), riba, te meso i divljač. Također, ekstremni oblici prehrane u kojima se koriste velike količine morskih algi mogu sadržavati visoke količine arsena. Osim manjeg doprinosa unosu arsena vezano uz prehranu, važno je naglasiti da se ovdje radi o ekološkoj studiji s velikim brojem ispitanika, odnosno studiji u kojoj su ispitanici i izložene i neizložene populacije stanovnici i urbanog i ruralnog dijela jednog zemljopisno ograničenog područja, unutar kojeg stanovnici imaju slične, čak i za širu regiju karakteristične prehrambene navike, te na nivou populacija izložene i neizložene kategorije ne bi trebalo biti razlika u prehrambenim navikama, niti u unosu onih kategorija namirnica koje mogu doprinijeti unosu arsena (136). I treće, unos arsena putem hrane je u Hrvatskoj nizak i iznosi 81,9 µg/osobi/tjedan (11), te je doprinos unosu arsena u odnosu na doprinos vode za piće daleko manji.

Unos pojedinih hranjivih tvari koje mogu utjecati na procese transmetilacije također utječe na metabolizam i biotransformaciju arsena. Radi se poglavito o folnoj kiselini, niacinu, cijanokobalaminu (vitaminu B12) i proteinima. Nedostatak navedenih nutrijenata osobe čini

osjetljivijima na arsen (137). Povećanu osjetljivost prema arsenu pokazuju i osobe s nižim indeksom tjelesne mase i pothranjene osobe (138).

Također, u osjetljivosti na arsen postoje razlike među spolovima, odnosno muškarci su osjetljiviji od žena, jer žene imaju efikasniji metabolizam arsena, najvjerojatnije zbog utjecaja estrogena na veću endogenu produkciju holina, glavnog donora metilne skupine, čime metilacija postaje brža i učinkovitija (139).

Postoje također i interindividualne razlike u osjetljivosti prema arsenu, a uvjetovane su genetskim polimorfizmom i posljedičnim razlikama u razinama enzima potrebnih za metabolizam arsena (140).

Slijedeći potencijalni *confounding* faktor je pušenje, koje nesumnjivo ima značajan utjecaj na zdravlje općenito, a također ima i utjecaja na svaki od u ovoj studiji istraživanih zdravstvenih učinaka arsena, no relativno najveći doprinos bi se trebao očitovati pri incidenciji karcinoma pluća, jer je pušenje osnovni i najčešći uzrok karcinoma pluća, a gdje se zapravo razlike u pobolu između izloženih i neizloženih u ovom istraživanju nisu dokazale.

Prema rezultatima Hrvatske zdravstvene ankete provedene 2003. godine na reprezentativnom uzorku stanovništva Hrvatske starijem od 18 godina, u Hrvatskoj puši 37,9 % muškaraca i 25,1% žena s manjim regionalnim razlikama, najviši udio pušača među muškarcima je zabilježen u Istočnoj Hrvatskoj, a među ženama u Zagrebu (141). Na uzorku stanovništva Istočne Hrvatske provedena je (u osnovi za druge svrhe) anketa koja je uključivala i pitanje o pušenju. Anketa je provedena na 391 ispitaniku stanovniku (204 muška i 187 žena prosječne dobi 48 godina) područja Istočne Hrvatske u naseljima Našice, Đurđenovac, Čepin, Osijek, Vladislavci i Dalj. Rezultate navedenog prikazuje Tablica 47. (142).

Tablica 47. Broj i postotak pušača među anketiranim stanovništvom 5 naselja Osječko-baranjske županije (N=391) po izloženosti arsenu u vodi za piće i spolu.

Izloženost Spol/ N/%	Izloženi arsenu u vodi za piće >10			Neizloženi arsenu u vodi za piće		
	N	Pušači	%	N	Pušači	%
Muški	135	60	44	69	17	25
Žene	87	23	26	100	20	20
ukupno	222	83	37	169	37	22

Uzorak nije reprezentativan za županiju, pa time niti za izložene i neizložene arsenu, no rezultati ove ankete ukazuju da je među stanovništvom naselja koja su izložena arsenu veći udio pušača od udjela pušača među neizloženim stanovništvom. Nešto je manji udio

muškaraca među ispitanicima neizloženim arsenu, a muškarci puše više, no i za muškarce je u neizloženoj populaciji nizak udio pušača (25%) koliko inače iznosi prosječni udio žena koje puše u Hrvatskoj. Pušenje je uzrok mnogih sijela raka, no svakako najveći utjecaj ima na pojavnost karcinoma respiratornog sustava, poglavito bronha i pluća. Kako su neke od studija izvjestile o rezultatima koji ukazuju na to da izloženost arsenu i pušenje imaju sinergističko djelovanje na pojavnost karcinoma pluća (88) bilo bi za očekivati da će u ovom istraživanju u skupini izloženih pojavnost raka traheje bronha i pluća biti značajno veća od iste u neizloženoj populaciji, no rezultati ovog istraživanja nisu sukladni tome, pa je za zaključiti da pušenje nije imalo utjecaja ni na rezultate dobivene za incidenciju i smrtnost od karcinoma mokraćnog mjehura.

Na kraju je važno napomenuti da je ovo prvo istraživanje provedeno u Hrvatskoj o utjecaju arsena iz vode za piće na pojavnost zdravstvenih posljedica, i da zbog svog dizajna ova studija ne pretendira da definitivno odgovori na pitanje o uzročno-posljedičnoj vezi arsena i istraživanih bolesti, te da kvantificira rizik. Studija „učvršćuje“ hipotezu da koncentracije arsena u vodi za piće ovakvoga tipa koje su definitivno puno niže od koncentracija u studijama koje su dovele do smanjivanja standarda arsena u vodi za piće, imaju utjecaj na pojavnost nekih od ispitivanih posljedica.

U daljnjim istraživanjima koje bi trebalo provesti, trebalo bi svakako u istraživanje pojavnosti nepovoljnih ishoda trudnoće uključiti i druge varijable, kao dob trudnica s spontanom pobačajem i mrtvorodenim djetetom, a možda i neke druge čimbenike od utjecaja kao što su pušenje i infekcije tijekom trudnoće. Dizajn budućih studija utjecaja arsena na zdravlje izložene populacije treba svakako usmjeriti na studije slučaj-kontrola koja će na individualnom nivou biti u stanju isključiti potencijalne faktore od utjecaja na pojavnost karcinoma kao što su pušenje i profesionalna izloženost onečišćenjima zraka i kemijskim kancerogenima, itd.

Na kraju treba reći da ovo istraživanje ima važne javnozdravstvene implikacije. Potrebno je upoznati javnozdravstvene stručnjake i javnost s činjenicom da korištenje vode za piće s sadržajem arsena iznad dozvoljenog predstavlja rizik za zdravlje. Vodoopskrbne sustave koji ne zadovoljavaju uvjete Pravilnika treba isključiti iz uporabe s preporukama o korištenju i sključivo kao tehnička voda, te požuriti s uvođenjem tehnologija pročišćavanja kojima će se postići razina arsena dozvoljena Pravilnikom. Dodatno, važno je zaštititi najvulberabilnije skupine, trudnice i djecu, te za njih u područjima gdje voda ne odgovara izdati preporuku o korištenju alternativnih izvora zdravstveno ispravne vode za piće, uključujući flaširanu vodu.

6. ZAKLJUČCI

1. Od 116 uzoraka vode za piće uzorkovanih u Osječko-baranjskoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, laboratorijski pregledanih na osnovne parametre zdravstvene ispravnosti i arsen, 66 ili 56,8% nije odgovaralo Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. Arsen je u koncentraciji iznad privremeno važećeg MDK 50 µg/L sadržavalo 19 uzoraka, a iznad preporučenog standarda WHO i važećeg standarda Europske unije od 10 µg/L 45 uzoraka. Kao dominantna forma pojavljuje se As^{3+} .
2. Arsenu u vodi za piće iznad 10 µg/L izloženo je ukupno 220 074 stanovnika, 157 172 u Osječko-baranjskoj i 74 177 u Vukovarsko-srijemskoj županiji, dok je arsenu iznad privremeno važećeg standarda od 50 µg/L izloženo ukupno 25 283 stanovnika obje županije, 10 812 u Osječko-baranjskoj, te 14 391 u Vukovarsko-srijemskoj.
3. Usporedbom podataka o pobolu od karcinoma mokraćnog mjehura u periodu od 10 godina, utvrđene su razlike u incidenciji između ispitanika izloženih i neizloženih arsenu, u korist neizloženih u kojih su stope bile niže, a omjeri šansi uglavnom veći od 1 dosižu statističku značajnost u dobnim skupinama u kojima ima najviše oboljelih 60-70 i 70-79 godina. Prisutan je i rast stopa usporedo s rastom razina izloženosti, ali nije izražen za sve dobne skupine.
4. Usporedbom podataka o smrtnosti od karcinoma mokraćnog mjehura u desetgodišnjem periodu, utvrđene su razlike u smrtnosti između ispitanika izloženih arsenu u vodi za piće u odnosu na neizložene ispitanike, i to u korist neizloženih čija je smrtnost bila manja. Omjeri šansi glavnom veći od 1 su dosegli statističku značajnost u skupini žena i ukupno oba spola za izložene 10-50 µg/L, te žene u skupini izloženosti >10 µg/L. Prisutan je rast stopa upravo proporcionalan rastu izloženosti.
5. Razlike u incidenciji karcinoma traheje, bronha i pluća u desetgodišnjem periodu između ispitanika izloženih arsenu u vodi za piće i neizloženih ispitanika su male, a rast stopa s rastom izloženosti nekonzistentan. Omjeri šansi za ukupno izložene su, iako u dvije trećine podgrupa veći od 1, niskih

vrijednosti (0,96-1,25) i nisu dosegli statističku značajnost niti u jednoj podgrupi.

6. Rizik za mrtvorodenost je viši u ukupno izloženoj populaciji u odnosu na neizloženu, omjeri šansi nisu dosegli statističku značajnost, a gradijent povećanja stopa sukladno rastu razina izloženosti arsenu je prisutan u Osječko-baranjskoj županiji, dok je u Vukovarsko-srijemskoj prisutan samo za niže razine izloženosti.
7. Utvrđena je razlika u pojavnosti spontanih pobačaja između ispitanika izloženih arsenu i neizloženih ispitanika, te je pojava veća u izloženoj populaciji. Gradijent rasta stopa s razinama izloženosti je prisutan za niže razine izloženosti, dok je u najvišim razinama izostao.
8. Potrebno je upoznati javnozdravstvene stručnjake i javnost s činjenicom da korištenje vode za piće s koncentracijom arsena iznad dopuštene predstavlja rizik za zdravlje. Voda koja ne odgovara propisanim standardima treba se koristiti kao tehnološka voda, a potrebno je osigurati alternativne izvore vodoopskrbe, naročito za najvulnerabilnije skupine stanovništva, trudnice i djecu. Konačno rješenje je u uspostavi tehnologija pročišćavanja ili priključenje na regionalne vodovode s zdravstveno ispravnom vodom.

7. LITERATURA

1. ATSDR. CERCLA priority list of hazardous substances. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry; 2005. U.S. Department of Health and Human Services.
2. IARC. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 84)
3. Bačani A, Šparica M, Velić J. Quaternary systems as a hydrogeological system of eastern Slavonia. *Geol. Croat.* 1999;52:141-52.
4. Santo V, Grgić J, Laslavić B, Dario M, Valek M. Koncentracija arsena, mangana i željeza u vodi za piće Osječko-baranjske županije U: Lovrić E., ur. Proceedings of the 6th Symposium Water and Public Water Supply. Mlini, Župa Dubrovačka, 2002. Zagreb: Croatian Institute of Public Health; 2002; 69-77.
5. HZJZ i HV: Studija o definiranju stanja malih vodoopskrbnih sustava koji nisu uključeni u sustav javne vodoopskrbe. Zagreb, 2008: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Hrvatske vode.
6. Čavar S, Klapac T, Jurišić Grubešić R, Valek M. High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Sci Total Environ.* 2005;339:277-82.
7. Bošnjak Z, Čavar S, Klapac T, Milić M, Klapac-Basar M, Toman M. Selected markers of cardiovascular disease in a population exposed to arsenic from drinking water. *Environ Toxicol Phar* 2008;26:181-186
8. Arsenic in drinking water. Geneva: World Health Organisation; 2001. (Fact Sheet No. 210 rev.). Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs210/en/index.html>
9. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta.* 2002;58:1:201-35.
10. EFSA: Panel on contaminants in the food chain; Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA Journal* 2009;7:1351.
11. Sapunar-Postruznik J, Bazulić D, Kubala H. Estimation of dietary intake of arsenic in the general population of the Republic of Croatia. *Sci Tot Environ* 1996;191:119-23.

12. IPCS: Environmental Health Criteria for Arsenic and Arsenic Compounds. Geneva: Environmental Health Criteria Series, No. 224. Arsenic and Arsenic Compounds, 2nd ed., WHO, 2001.
13. Vahter M, Friberg L, Rahnster B, Nygren A, Nolinder P. Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:79-91.
14. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Yamamura Y. Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide and inorganic arsenic-exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;50:606-612.
15. Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M, Lauwerys R. Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* 1992;49:387-393.
16. Hakala E, Pyy L. Assessment of exposure to inorganic arsenic by determining the arsenic species excreted in urine. *Toxicol Lett* 1995;77:249-258.
17. Yager JW, Hicks JB, Fabianova E. Airborne arsenic and urine excretion of arsenic metabolites during boiler cleaning operations in a Slovak coal-fired power plant. *Environ Health Perspec* 1997;105:836-842.
18. Vahter M, Norin H. Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ Res* 1980;21:446-457.
19. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol Appl Pharm* 1980;53:550-556.
20. Lindgren A, Danielsson BRG, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharm Toxicol* 1984;54:311-320.
21. Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, Wade M. In vitro and in vivo percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. *Fundam Appl Toxicol* 1993;20:336-340.
22. Hood RD, Vedel-Macrandar GC, Zaworotko MJ, Tatum FM, Meeks RG. Distribution, metabolism, and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology* 1987;35:19-25.
23. Hood RD, Vedel GC, Zaworotko MJ, Tatum FM, Meeks RG. Uptake, distribution, and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J Toxicol Environ Health* 1988;25:423-434.

24. Lugo G, Cassady G, Palmisano P. Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Ann J Dis Child* 1969;117:328–330.
25. Bollinger CT, Van Zijl P, Louw JA. Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration* 1992;59:57–61.
26. Concha G, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicolog Sci* 1998;44:185–90.
27. Kagey BT, Bumgarner JE, Creason JP. Arsenic levels in maternal-fetal tissue sets. In: Hemphill DD, ur. Trace substances in environmental health XI. A symposium, Columbia, University of Missouri Press 1997;252–256.
28. Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R, Sabbioni E. Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ* 1982;24:27–39.
29. Marafante E, Vahter M, Envall J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact* 1985;56:225–238.
30. Yamauchi H, Yamamura Y. Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology* 1985;34:113–121.
31. Mealey J Jr, Brownell GL, Sweet WH. Radioarsenic in plasma, urine, normal tissues, and intracranial neoplasma. *Arch Neurol Psychiatr* 1959;81:310–320.
32. Lindgren A, Vahter M, Dencker L. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered ⁷⁴As-arsenite or-arsenate. *Acta Pharm Toxicol* 1982;51:253–265.
33. Vahter M, Marafante E, Lindgren A, Dencker L. Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of ⁷⁴As-arsenite. *Arch Toxicol* 1982;51:65–77.
34. Vahter M, Marafante E. Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. *Arch Toxicol* 1985;57:119–124.
35. Itoh T, Zhang YF, Murai S, Saito H, Nagahama H, Miyate H, Saito Y, Abe E. The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol Lett* 1990;54:345–353.
36. Dang HS, Jaiswal DD, Somasundaram S. Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci Total Environ* 1983;29:171–175.
37. Gerhardsson L, Dahlgren E, Eriksson A, Lagerkvist BEA, Lundstrom J, Nordberg GF. Fatal arsenic poisoning-a case report. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:130- 133.

38. Raie RM. Regional variation in As, Cu, Hg, and Se and interaction between them. *Ecotoxicol Environ Saf* 1996;35:248–252.
39. Yamauchi H, Yamamura Y. Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 1983;31:267–277
40. Styblo M, Thomas DJ. In vitro inhibition of glutathione reductase by arsenotriglutathione. *Biochem Pharm* 1995;49:971–977.
41. Vahter M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Progr* 1999;82:69–88.
42. Healy SM, Casarez EA, Ayala-Fierro F, Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic compounds, V. arsenite methyltransferase activity in tissues of mice. *Toxicol Appl Pharm* 1998;148:65–70.
43. Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E, Smith AH. Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:583–590.
44. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH, Kalman DA, Moore LE. Methylation study of a population environmentally exposed to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996;104:620–628.
45. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Smith AH. Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996;104:1200-1207.
46. Hsu YH, Li SY, Chiou HY, Yeh PM, Liou JC, Hsueh YM, Chang SH, Chen CJ. Spontaneous and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Mutat Res* 1999;386:241-251.
47. Buchet JP, Geubel A, Pauwels S, Mahieu P, Lauwerys R. The influence of liver disease on the methylation of arsenite in humans. *Arch Toxicol* 1984;55:151-154.
48. Geubel AP, Mairlot MC, Buchet JP, Dive C, Lauwerys R. Abnormal methylation capacity in human liver cirrhosis. *Int J Clin Pharm Res* 1988;VIII:117-122.
49. IPCS, Environmental Health Criteria for Arsenic, Geneva: Environmental HealthCriteria Series, No. 18. Arsenic and Arsenic Compounds, 1st ed., WHO, 1981.
50. Gonzalez MJ, Aguilar MV, Para MCC. Gastrointestinal absorption of inorganic arsenic(V): the effect of concentration and interactions with phosphate and dichromate. *Vet Hum Toxicol* 1995;37:131-136.

51. Ginsburg JM, Lotspeich WD. Interrelations of arsenate and phosphate in the dog kidney. *Am J Physiol* 1963;205:707–714.
52. Gresser MJ. ADP-arsenate, formation by submitochondrial particles under phosphorylating conditions. *J Biol Chem* 1981;256:5981–5983.
53. Mayes PA. U: Martin, DW, Mayes, PA, Rodwell VW, ur. *Harper's review of biochemistry*, 19th ed. Los Altos, CA: Lange Medical Publishers; 1983, str. 165.
54. Styblo M, Delnomdedieu M, Thomas DJ. Mono- and dimethylation of arsenic in rat liver cytosol in vitro. *Chem Biol Interact* 1996; 99: 147–164.
55. Duraković Z, Beritić T. Arsen. U: Duraković Z, ur. *Klinička toksikologija*. Zagreb: Grafos; 2000, str. 203-208
56. Levin-Scherz JK, Patrick JD, Weber FH, Garabedian CJ. Acute arsenic ingestion. *Ann Emerg Med* 1987;16:702–704.
57. Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, Malicier D, Vallon J-J. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning: A case report. *Clin Chem* 1999;45:301–306.
58. Civantos DP, Lopez Rodriguez A, Aguado-Borruey JM, Julia Narvaez JA. Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. *Chest* 1995;108:1774–1775.
59. Fincher RME, Koerker RM. Long term survival in acute arsenic encephalopathy follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med* 1987;82:549- 552.
60. Fesmire FM, Schauben JL, Roberge RJ. Survival following massive arsenic ingestion. *Am J Emerg Med* 1988;6:602–606.
61. Moore DF, O'Callaghan CA, Berlyne G, Ogg CS, Davies HA, House IM, Henry JA. Acute arsenic poisoning: Absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1133–1135.
62. Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain-Alonso M, Neviere R, Furon D, Wattel F. Massive arsenic poisoning – effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. *Intensive Care Med* 1992;18:47–50.
63. Bartolomé B, Cordoba S, Nieto S, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Acute arsenic poisoning: clinical and histopathological features. *Br J Dermatol* 1999;141:1106–1109.

64. Armstrong CW, Stroube RB, Rubio T, Siudyla EA, Miller GB Jr. Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. *Arch Environ Health* 1984;39:276- 279.
65. Mizuta N, Mizuta M, Ito F, Uchida H, Watanabe Y, Akama H, Murakami T, Hayashi F, Nakamura K, Yamaguchi T, Mizuia W, Oishi S, Matsumura H. An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic contaminated soy soyce (shoyu): A clinical report of 220 cases. *Bull Yamaguchi Med Sch* 1956;4:131–150.
66. Hamamoto E. Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Nihon Iji Shimpo* 1955;1649:3–12.
67. Squibb KS, Fowler BA. The toxicity of arsenic and its compounds. U: Fowler BA, ur. *Biological and environmental effects of arsenic*. Amsterdam: Elsevier Science Publ 1983;233-69.
68. Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* 2005;16:82-6.
69. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, Wang JD, Cheng SH, Wu HY. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk-factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1998;8:452–460.
70. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *Am J Epidemiol* 1989;130:1123–1132.
71. Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ, Tai TY. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:504–510.
72. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985;45:5895–5899.
73. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, Hsu MP, Wu MM, Tai TY.. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995;25:53–60.
74. Jensen GE, Hansen ML. Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst* 1998; 123: 77–80.
75. Hill AB, Fanning EL. Studies on the incidence of a cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic: mortality experience in the factory. *Br J Ind Med* 1948;5:1-6.

76. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *Am J Epidemiol* 1989;130:1123–1132.
77. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992;66:888–892.
78. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990;50:5470–5474.
79. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow up study of 8 102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001;153:411–418.
80. Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997;8:545–550.
81. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A i sur. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996;7:117–124.
82. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27:561–569.
83. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Arsenic and bladder cancer mortality – Reply. *Epidemiology* 1996;7:558.
84. Tsuda T, Kume Y, Yamamoto M, Nagira T, Aoyama H. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Jpn J Ind Health* 1987;29:496–497.
85. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M i sur. Malignant neoplasms among residents who drank well water contaminated by arsenic from a King's Yellow factory. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi* 1989; 11 (Suppl 1): 289–301.
86. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990;28:53–62.
87. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E i sur. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:198–209.
88. Ferreccio C, Psych CG, Stat VM, Gredis GM, Sancha AM. Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chile. *Cad Saude Publica* 1998;14:193–198.

89. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000;11:673–679.
90. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 1999;107:705–710.
91. Nordstrom S, Beckman L, Norderson I. Occupational and environmental risks in and around smelter in northern Sweden; I. Variations in birth weight. *Hereditas* 1978;88:43-46.
92. Borzsonyi M, Bereczky A, Rudnai P, Csanady M, Horvath A. Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in Southeast Hungary. *Arch Toxicol* 1992;66:77-78.
93. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health* 1989;44:283-289.
94. Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspectives* 2000;108:667-673.
95. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, WuMM, Tai TY. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994;139:484–492.
96. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999;54:186-193.
97. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 1998;148:198-203.
98. Hindmarsh J, McLetchie OR, Heffernan LPM, Hayne OA, Ellenberger HA, McCurdy RF, Thieboux HJ. Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J Annal Toxicol* 1977;1:287-293
99. Francesconi KA, Kuehnelt D. Determination of arsenic species: a critical review of methods and applications. *Analyst* 2004;129:373-395
100. Lubin JH, Beane Freeman LE, Cantor KP. Inorganic arsenic in drinking water: an evolving public health concern. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:906-7.
101. Dangic A, Dangic J. Arsenic in the soil environment of central Balkan Peninsula, southeastern Europe: occurrence, geochemistry, and impacts, U: Bhattacharya P, Mukherjee AB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loeppert RH, ur. Arsenic in soil and

- groundwater environment: Biogeochemical interactions, health effects and remediation, trace metals and other contaminants in the environment, Vol. 9. Amsterdam: Elsevier B.V. , 2007; 207-236
102. Božinovski Z, Dimitrovski D, Nikolovski K: Uklanjanje arsena iz vode za piće upotrebom koagulanata i flokulanata na bazi željeza, in Ž. Dadić (Ed.): Zbornika radova 12. znanstveno-stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba, Hrvatski zavoda za javno zdravstvo, Zagreb, 2008; 129-133
 103. Dangic A: Arsenic in surface-and groundwater in central part of the Balkan Peninsula (SE Europe), in: P. Bhattacharya, A.B. Mukherjee, J. Bundschuh, R. Zevenhoven, R.H. Loeppert, (Ed.): Arsenic in Soil and Groundwater Environment: Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation, Trace Metals and other Contaminants in the Environment, Vol. 9, Elsevier B.V., Amsterdam, 2007; 127-158
 104. Kumar Mandal B, Suzuki KT: Arsenic round the world: a review. *Talanta* 2002;58:201-235
 105. Implementation guidelines for arsenic rules. Drinking water regulations for arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring. Washington DC, US Environmental Protection Agency; 2002. Dostupno na: <http://www.uas.alaska.edu/attac/dlfiles/arsfinal.pdf>
 106. Guidelines for drinking water quality. 2nd ed. Addendum to vol. 2. Geneva: World Health Organization; 1998
 107. Sipos L, Markić M, Ignjatić T, Zokić T, Župan M, Štembal T . Removal of Arsenic from Drinking Water- Croatian Experience, in Václavíková M, Vitale K, Gallios G, Ivaničová L. (Ed.). *Water Treatment Technologies for the Removal of High-Toxity Pollutants*, Springer, 2009, 95-105
 108. Košutić K, Furač L, Sipos L, Kunst B: Removal of arsenic and pesticides from drinking water by nanofiltration membranes *Sep.Purif. Technol.* 2005;42:137-144
 109. Mijatović I, Korajlija Jakopović H, Matošić M, Crnek V, Čurko J. Idejni tehnološki projekt rekonstrukcije postrojenja za pripremu vode za piće na vodocrpilištu „Jarčevac“ kapaciteta 60 L/s, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2007
 110. Šiljeg M, Stefanović SC, Mazaj M, Tušar NN, Arčon I, Kovač J, Margeta K, Kaučič V, Logar NZ. Structure investigation of As(III)- and As(V)-species bound to Fe-modified clinoptilolite tuffs. *Micropor Mesopor Mat* 2009;118:408-415
 111. Habuda-Stanić M, Kalajdžić B, Kuleš M, Velić N. *Desalination* 2008;229:1-9

112. Romić: Arsen u podzemnoj vodi osječkog vodocrpilišta i oksidacija arsenita pri kondicioniranju vode, Doktorska disertacija, Prehrambeno-tehnološki fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, 2009
113. Ujević M. Biogeokemijski ciklus arsena u podzemnim vodama (disertacija). Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije; 2010: 53-54
114. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. Zagreb, 2002.
115. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10.revizija, Medicinska naklada, Zagreb 1994
116. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, Narodne novine br. 47/2008
117. Helena B, Vega M, Barrado E, Pardo R, Fernandez L. A case of Hydrochemical characterisation of an alluvial aquifer influenced by human activities. *Water, Air and Soil Pollution* 1999;112:365-387.
118. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvještaj o monitoringu vode za piće za 2009. godinu, Zagreb: 2010.
119. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2009. godinu, Zagreb: 2010.
120. Jergović M. Prisutnost metala i drugih rijetkih elemenata i utjecaj na zdravlje stanovništva Istočne Hrvatske (disertacija). Medicinski fakultat Sveučilišta u Zagrebu, 2011, str. 30
121. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Seminars on surgical oncology* 1997;13:291-298
122. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u hrvatskoj, Bilten broj 33, Zagreb, 2010.
123. Sommers SC, McManus RG. Multiple arsenical cancers of skin and internal organs. *Cancer* 1953;6:347-359
124. Bergoglio RM. Mortality in zones with arsenical water in the Province of Cordoba, Argentine Republic. *Pren med Argent* 1964;51:994-998
125. Chen CJ, ChuangYC, You TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985;45:5895-5899
126. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988;414-415
127. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71:274-278

128. Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epid* 1995;141:523-530
129. Lamm SH, Engel A, Kruse MB, Feinleib M, Byrd DM, Lai S, Wilson R. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. Counties and 30 Years of observation. *J Occup Environ Med* 2004;46:298-306
130. Michaud DS, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am J Epidemiol* 2004;160:853-859
131. Akhtar Ahmad S, Salim Ullah Sayed MH, Barua S, Khan MH, Faruquee MH, Jalil A, Hadi SA, Talukder HK. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environmental Health Perspectives* 2001;109:629-631
132. Milton H, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rukibuddin M, Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology* 2005;16:82-86
133. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR i sur. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology* 2003;14:593-602
134. Rudnai P, Varro M, Borsanyi M, Paldy A, Von Hoff K, Sarkany E, Szep H. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes: an ecological study. *Epidemiology* 2006;17:329-330
135. Steenland K, Deddens JA. Design and analysis of studies in environmental epidemiology. U: Steenland K and Savitz DA (Eds). *Topics in environmental epidemiology*. Oxford University Press 1997: 9-27
136. Kaić-Rak A, Antonić K, Capak K, Kleflin A, Mesaroš-Šimunčić E,. Razlike u prehranbenim navikama i učestalosti malignih neoplazmi u dvijema ispitivanim regijama Republike Hrvatske. *Acta Fac med flum.* 1991;16:125-132
137. Vahler ME. Interactions between arsenic induced toxicity and nutrition in early life. *Journal of Nutrition* 2007;137 (12):2798-2804
138. Guha Mazumder DN, Haque R, Ghosh N. Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lessions in West Bengal, India. *Int J Epidemiol* 1998;27:871-877
139. Ekstom EC, Nerwell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environmental Research* 2008;106 (1),110-120

140. Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaren R, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Leonardi G, Fletcher T, Vahler M. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in central European population: influence of seks and genetic polymorphisms. *Environmental Health Perspectives* 2007;115 (7):1081-1086
141. Samardžić S. Breme pušenja u populaciji mladih (disertacija). Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, 2009, str.25.
142. Jergović M. Prisutnost metala i drugih rijetkih elemenata i utjecaj na zdravlje stanovništva Istočne Hrvatske (disertacija). Medicinski fakultat Sveučilišta u Zagrebu, 2011, str. 67.

8. PRILOZI

8.1. Popis skraćenica

As - arsen

ATP - adenzin trifosfat

ATSDR – *Agency for toxic substances and disease registry*

BCS – bolest crnih stopala, *Blackfoot disease*

DMA – dimetilarsinična kiselina

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EFSA – *European Food Safety Authority*

EPA – *Environment Protection Agency USA*

GSH - glutation

HGAAS - atomski apsorpcijski spektrofotometar – hidridna tehnika

HG-ICP-OES - generiranje hidrida –induktivno spregnuta plasma – optičke emisijske spektroskopije, analitička instrumentalna tehnika

HRN EN ISO/IEC 17025 – Hrvatska norma o akreditaciji ispitnih laboratorija

IARC – *International Agency on Research of Cancer*

IHD – *ishaemic heart disease*, ishemična bolest srca

IPCS – *International Programme on Chemical Safety*

JECFA – *Joint Expert Committee on Food Additives and Contaminants*

MMA – monometilarsonična kiselina

NAA – analiza aktivacijom neutrona

PTDI – *Provisional Tolerable Daily Intake*

PTWI – *Provisional Tolerable Weekly Intake*

SAM – S adenzil metionin

MDK - maksimalna dopuštena koncentracija

WHO – *World Health Organisation* Svjetska zdravstvena organizacija

OBŽ – Osječko-baranjska županija

VSŽ – Vukovarsko-srijemska županija

MKB – međunarodna klasifikacija bolesti

8.2. Životopis

Krunoslav Capak je rođen u Zagrebu 1962. godine gdje je i završio osnovno i srednje školovanje. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1988. godine. Nakon obavljanja obaveznog staža 1989. godine zapošljava se u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo kao stručni suradnik na Odjelu za fiziologiju, praćenje i unapređenje prehrane. 1991. godine završava poslijediplomski studij iz epidemiologije, a 1994. godine specijalizaciju iz epidemiologije. Po polaganju specijalističkog ispita zapošljava se u istoj instituciji na mjestu voditelja Odjela za kontaminante u Službi za zdravstvenu ekologiju. 1994. godine obranio je magistarski rad o antropometrijskoj metodi ocjenjivanja stanja uhranjenosti školske djece. 1999. godine završio je subspecijalizaciju iz zdravstvene ekologije, a od siječnja 2000. godine je voditelj Službe za zdravstvenu ekologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. U svom stručnom i znanstvenom radu posebno se bavi problematikom zdravstvene ispravnosti hrane i vode za piće, te utjecajem okoliša na zdravlje ljudi. 2004. godine kratko je vršitelj dužnosti ravnatelja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a 2007. godine izabran je za zamjenika ravnatelja, te je 2009. godine ponovo od Upravnog vijeća imenovan na istu dužnost, u slijedećem četverogodišnjem mandatnom razdoblju.

Članstvo i funkcije u znanstveno-stručnim društvima

- od 1989. godine član Hrvatskog liječničkog zbora
- od 1996. godine član Hrvatske liječničke komore
- od 1994. godine član epidemiološkog društva HLZ
- od 2000. godine član Društva za zdravstvenu ekologiju HLZ. član upravnog odbora i rizničar
- od 2008. predsjednik Hrvatskog društva za zdravstvenu ekologiju HLZ

Nastavna djelatnost

- sudjeluje u nastavi predmeta zdravstvena ekologija na Medicinskom fakultetu u Zagrebu kao vanjski suradnik
- Od 1999. godine vanjski suradnik i asistent na katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru

- Od 2003. godine vanjski suradnik na katedri za zdravstvenu ekologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci

Međunarodna aktivnost

- od 1994 godine surađuje s Svjetskom zdravstvenom organizacijom na području programa *Environment and health, Food Safety and Nutrition* i praćenju i suzbijanju zaraznih bolesti koje se prenose hranom i vodom za piće
- 2001. – *National focal point for food safety programme WHO*
- 2002. – *National counterpart for Environment and Health*
- 2010 – član Stalnog savjetodavnog odbora Vijeća ministara Regionalnog ureda WHO za Europu

Ostalo

- Član savjetodavnog odbora Hrvatske agencije za hranu
- Sudionik Domovinskog rata kao liječnik na bojišnici listopad 1991. dolipanj 1992.
- Član Preventivnog kriznog stožera Ministarstva zdravstva 1992 do danas
- Odlikovan spomenicom domovinskog rata 1990-1991, te redom Danice Hrvatske s likom Katarine Zrinske