

Izloženost arsenu na području Republike Hrvatske i mogući toksični učinci

Đurić, Maria

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:062455>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Maria Đurić

7292/N

**IZLOŽENOST ARSENU NA PODRUČJU
REPUBLIKE HRVATSKE I MOGUĆI
TOKSIČNI UČINCI**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove toksikologije

Mentor: doc. dr. sc. Teuta Murati

Zagreb, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Izloženost arsenu na području Republike Hrvatske i mogući toksični učinci

Maria Đurić, 0058209564

Sažetak: Arsen je teški metal široko rasprostranjen u okolišu, a možemo ga naći u vodi, tlu, zraku i hrani. Dugotrajna izloženost niskim dozama arsena izaziva niz zdravstvenih problema koji se očituju gastrointestinalnim smetnjama te disfunkcijom kardiovaskularnog, respiratornog, reproduktivnog i živčanog sustava te promjenama na koži. Arsen je klasificiran kao humani karcinogen te je dokazano da uzrokuje karcinom mjehura, bubrega, jetre, pluća i kože. U podzemnim vodama istočnog dijela Republike Hrvatske utvrđena je koncentracija arsena koja iznosi 1,3 do 491 $\mu\text{g L}^{-1}$, dok je maksimalna koncentracija tog metala u vodi za piće koju preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. Najveće koncentracije arsena u podzemnim vodama nađene su u unutrašnjim dijelovima Dravske i Savske depresije.

Ključne riječi: arsen, izloženost, Republika Hrvatska, toksičnost, voda za piće

Rad sadrži: 35 stranica, 3 slike, 3 tablice, 124 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10000 Zagreb

Mentor: doc. dr. sc. Teuta Murati

Pomoć pri izradi: izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

Marina Miletić, mag. ing., asistent

Datum obrane: rujan, 2019.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Arsenic exposure in Republic of Croatia and possible toxic effects

Maria Đurić, 0058209564

Abstract: Arsenic is heavy metal widely distributed in the environment, and it can be found in water, soil, air and food. Prolonged exposure to low doses of arsenic causes a number of health problems manifested by gastrointestinal disorders, skin changes and cardiovascular, respiratory, reproductive and nervous system dysfunctions. Arsenic is classified as human carcinogen and has been shown to cause bladder, kidney, liver, lung and skin cancers. In the groundwater of the eastern part of the Republic of Croatia, an arsenic concentration of 1.3 to 491 $\mu\text{g L}^{-1}$ has been established, while the maximum concentration of this metal in drinking water recommended by the World Health Organization is 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. The highest concentrations of arsenic in groundwater were found in the inland parts of the Drava and Sava Depression.

Keywords: arsenic, drinking water, exposure, Republic of Croatia, toxicity

Thesis contains: 35 pages, 3 figures, 3 table, 124 references

Original in: croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10000 Zagreb

Mentor: Ph. D. Teuta Murati, Assistant Professor

Technical support and assistance: Ph. D. Ivana Kmetič, Associate Professor

BSc. Marina Miletić, Scientific Assistant

Defence date: September 2019

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Općenito o arsenu	2
2.1. Alotropske modifikacije arsena i njihova primjena	2
2.2. Spojevi arsena	3
3. Arsen u okolišu	5
3.1. Arsen u tlu	5
3.2. Arsen u zraku	6
3.3. Arsen u vodi	6
3.4. Arsen u hrani	7
4. Arsen u Republici Hrvatskoj	9
5. Toksičnost i toksični učinci arsena	13
5.1. Toksični učinci arsena na ljudski organizam	15
5.1.1. Učinci arsena na integumentarni sustav	16
5.1.2. Učinci arsena na kardiovaskularni sustav	17
5.1.3. Učinci arsena na endokrini sustav	18
5.1.4. Učinci arsena na živčani sustav	19
5.1.5. Karcinogeni učinci arsena	20
5.1.6. Učinci arsena na ostale sustave	21
6. Zaključak	23
7. Popis literature	24

1. Uvod

Arsen je teški metal, sveprisutan u prirodi, a pojavljuje se u raznim oblicima, kao što su organski i anorganski spojevi, te u različitim oksidacijskim stanjima. Od davnina je poznat kao izuzetno toksičan element, ali se tek nekoliko posljednjih desetljeća pomno proučava njegova toksičnost i učinci na čovjeka i njegovo zdravlje.

Arsen je široko rasprostranjen u okolišu, a možemo ga naći u vodi, tlu, zraku i hrani. Najčešće putem vode i hrane dopire u ljudski organizam, a kada doprije u njega može uzrokovati različite neželjene efekte, bolesti pa čak i karcinome.

Visoke koncentracije arsena u nekim dijelovima svijeta, pa tako i u određenim regijama Republike Hrvatske, u većini slučajeva su posljedica prirodnih procesa, ali nije zanemarivo ni ljudsko djelovanje koje zasigurno utječe na povećanje koncentracije arsena u prirodi. Istočna Hrvatska se susreće s problemom relativno visoke koncentracije arsena prisutnog u podzemnim vodama, a najveće koncentracije nađene su u unutrašnjim dijelovima Dravske i Savske depresije.

Cilj ovog rada je prikazati moguće izvore izloženosti arsenu u Republici Hrvatskoj te istražiti moguće štetno djelovanje tog teškog metala na ljudski organizam.

2. Općenito o arsenu

Arsen (Slika 1) je kemijski element koji pripada petnaestoj skupini periodnog sustava elemenata, zajedno s dušikom, fosforom, antimonom i bizmutom. Ova skupina elemenata se još naziva dušikova skupina, a u njoj se potpuno mijenjaju osobine elementarnih tvari od izrazito nemetalnih do metalnih. Arsen je polumetal jer ovisno o spoju u kojem se nalazi može pokazivati svojstva metala odnosno nemetala (Filipović i Lipanović, 1995).



Slika 1. Arsen u elementarnom stanju (Dopuđa, 2008)

Atomski broj arsena je 33, a atomska masa 74,91. Smatra se da ga je 1250. godine prvi izolirao Albertus Magnus. Sam naziv arsena potječe od grčke riječi *arsenikón* što u prijevodu znači arsenov blistavac odnosno auripigment (Damjanović, 2015). Arsen (iako polumetal), kadmij, krom, olovo i živa pripadaju tzv. teškim metalima, prirodnim elementima koji imaju relativno visoku gustoću u usporedbi s vodom te mogu izazvati toksičnost već i pri niskim dozama (Tchounwou i sur., 2012).

2.1. Alotropske modifikacije arsena i njihova primjena

Postoje dvije alotropske modifikacije arsena, stabilna siva i nestabilna žuta alotropska modifikacija. Stabilnu sivu alotropsku modifikaciju karakterizira slojevita struktura, a nestabilnoj žutoj alotropskoj modifikaciji odgovara tetraedarska struktura molekule As_4 . Žuta alotropska modifikacija nastaje naglim hlađenjem para arsena, a tako nastao arsen ne provodi električnu struju te je mekan poput voska. Već pri sobnoj temperaturi, pod utjecajem svjetlosti, brzo i lako prelazi u stabilnu sivu alotropsku modifikaciju. Zbog lakog prijelaza iz nestabilne žute u stabilnu sivu alotropsku modifikaciju, prilikom dobivanja elementarnog arsena izravno se dobiva stabilna siva alotropska modifikacija koju karakterizira čelična siva boja i metalni sjaj (Filipović i Lipanović, 1995). Siva alotropska modifikacija arsena ima visoki afinitet prema kisiku, tako da na sobnoj temperaturi i vlažnom zraku oksidira u arsenov trioksid (As_2O_3) (Šarić i Žuškin, 2002). Najznačajnija primjena elementarnog arsena je u izradi sačme kao dodatak olovu. Na taj način poboljšavaju se

fizikalna svojstva olova, ono postaje tvrđe te se prilikom hlađenja stvaraju zrnca pravilnijeg oblika (Filipović i Lipanović, 1995).

Ovisno o postotku arsena u leguri olova može se dobiti tvrda ili meka sačma. Tako se dodatkom 2 % arsena dobiva tvrda sačma, a dodatkom 0,3 - 0,5 % arsena meka sačma. Mala količina arsena u olovnim legurama očvrstne ih za upotrebu u baterijama i omotačima kabela. Arsen se ujedno koristi u svrhu poboljšanja termičkih svojstava bakra i njegove otpornosti na koroziju. Legura bakar-arsen (postotak arsena iznosi 0,3 %, a bakra 99,65 %) se upotrebljava za izradu radijatora, izmjenjivača topline, cijevi za kondenzaciju i bojlera. Također, visoko pročišćeni arsen se koristi zajedno sa silicijem i germanijem u poluvodičkoj tehnologiji. Galijev arsenid (GaAs) ima najveću primjenu zbog sposobnosti pretvaranja električne struje u lasersku svjetlost te se koristi za proizvodnju lasera, tranzistora i dioda. Reakcijom vodika i arsenovih para s galijevim oksidom pri temperaturi od 600 °C dobije se galijev arsenid (Augustyn i sur., 1998).

Spojevi arsena, kao što su arsenov (III) oksid i arsenov (III) sulfid, upotrebljavaju se u industriji kože i krzna te u staklarskoj i farmaceutskoj industriji. Njegova najvažnija upotreba je u poljoprivredi u kojoj se koristi kao sredstvo za zaštitu bilja i u borbi protiv biljnih štetočina (Filipović i Lipanović, 1995). Takva upotreba pesticida koji sadrže arsen ostavila je trag na poljoprivrednim zemljištima i šumama, budući da se arsen koristio i pri zaštiti drveća od nametnika (Šarić i Žuškin, 2002).

2.2. Spojevi arsena

Arsen se može naći u četiri oksidacijska stanja: -3, 0, +3, i +5 (Šarić i Žuškin, 2002) te ga je gotovo nemoguće pronaći u prirodi u elementarnom obliku, već je rasprostranjen u spojevima, posebice sulfidima. Najstabilniji stupnjevi oksidacije su +3 i +5, dok je najpoznatiji spoj arsin (AsH_3) u kojem arsen ima stupanj oksidacije -3. Isti stupanj oksidacije imaju i arsenidi. Arsin je iznimno otrovan plin čiji miris podsjeća na češnjak, on je jedan od najjačih anorganskih otrova koji se dobiva redukcijom topljivih spojeva arsena s nekim jakim redukcijskim sredstvom poput cinka u kiselom mediju (Dopuđa, 2008).

Osnovna metoda za dokazivanje arsena je tzv. Marshova proba. U slučaju sumnje na trovanje, reakcija se koristi za dokazivanje malih količina arsena. Naime, ako arsin dobiven redukcijom topljivih arsenovih spojeva provodimo kroz staklenu cijev koja je na jednom mjestu užarena, izlučuje se sivi arsen. Arsin je izrazito jako redukcijsko sredstvo što znači da iz otopina soli može izlučiti metal (Gutzeitova proba). Arsenovodik nema praktične primjene, ali je važan u industrijskoj toksikologiji jer može nastati pri obradi legura koje sadrže arsen, u

reakciji s kiselinama i izazvati otrovanja. Zamjenom atoma vodika u arsinu alkilnom skupinom nastaju organski derivati arsina koji su otrovni pa neki od njih mogu služiti i kao bojni otrovi. Maksimalna koncentracija arsenovodika u zraku ne bi smjela prijeći 50 ppm (Dopuđa, 2008).

Velika skupina arsenovih spojeva kao što su arsen (III) halogenidi, oksidi, arsenitna kiselina i njezine soli te arsenov (III) sulfid sadrže u sebi arsen u +3 oksidacijskom stanju. Arsenov (III) klorid, kemijske formule AsCl_3 , je bezbojna, uljasta i vrlo otrovna tekućina koja se dobiva izravnom sintezom između klora i arsena. Upotrebljava se za halogeniranje u organskim sintezama i za proizvodnju bojnih otrova kao što je luizit. Arsen stvara još tri trihalogenida. Arsenov (III) fluorid je pri sobnoj temperaturi tekućina, arsenov (III) bromid je čvrsta tvar s niskim talištem ($31\text{ }^\circ\text{C}$), a arsenov (III) jodid stvara crveno-smeđe kristale koji se tale tek pri $141\text{ }^\circ\text{C}$. Arsenovi trihalogenidi su kovalentni spojevi te imaju piramidalnu strukturu (Dopuđa, 2008).

Arsenov (III) oksid dolazi u dvije modifikacije. Izgaranjem arsena u aerobnim uvjetima se dobiva arsenov (III) oksid (As_4O_6), koji se može još dobiti prženjem arsenovih sulfidnih ruda (Filipović i Lipanović, 1995). Još je poznat kao mišomor zbog svoje upotrebe za deratizaciju, a koristi se i za uništavanje korova, obradu kože i drva te prepariranje životinja. Bijeli je prah bez mirisa te se u medicini koristi kao kemoterapeutik. Arsenitna kiselina (H_3AsO_3) nije poznata u čistom stanju nego samo u vodenim otopinama. Radi se o izrazito slaboj kiselini iz koje se mogu izvesti tri vrste soli: hidrogenarseniti, dihidrogenarseniti i normalni arseniti (Dopuđa, 2008).

Arsenov (V) sulfid kemijske formule As_4S_4 još je poznat i kao realgar, sandarak, arsenki rubin ili crveno arsenko staklo. U prirodi se nalazi kao mineral realgar u obliku crvenih kristala u kojem četiri atoma arsena zauzimaju tetraedarski položaj ili kao crvena staklasta masa. Koristi se u pirotehnici za dobivanje bijele bengalske vatre, a u kožarstvu za odstranjivanje dlake (Dopuđa, 2008).

Sličnu primjenu ima i arsenov (III) sulfid (As_2S_3) koji se također primjenjuje u kožarstvu za skidanje dlake i u pirotehnici za dobivanje žute boje te ima upotrebu kao insekticid. U prirodi se arsenov (III) sulfid nalazi kao mineralni pigment u obliku zlatno žutih listića. To je žuta amorfna masa sedefasta sjaja. Tali se na $300\text{ }^\circ\text{C}$ dajući crvenu talinu koja hlađenjem očvrstne u crvenu masu. Arsenov sulfid se trošenjem stijena prevodi u arsenov trioksid, koji je osobito opasan zbog kumulativnog efekta (Dopuđa, 2008).

Arsen se osim u anorganskom pojavljuje i u organskom obliku. Obično su organski spojevi metala toksičniji od anorganskih, međutim to nije slučaj za arsen, čiji su organski oblici značajno manje toksični od anorganskih (Munera-Picazo i sur., 2015). Od organskih spjeva arsena u vodi prevladavaju metilni i dimetilarsenski spojevi (Anjum i sur., 2009). Arsen se u organskom obliku najčešće pojavljuje kao monometilarsonska kiselina (MMA), dimetilarsinska kiselina (DMA), trimetilarsinoksid (TMAO), tetrametilarsonijev ion, arsenobetain, arsenokolin, arsenošćeri i arsenolipidi (Kohlmeyer i sur., 2003).

3. Arsen u okolišu

Arsen je rasprostranjen u velikoj mjeri u zemljinoj kori s prosječnom koncentracijom 3,4 mg kg⁻¹ (Oreščanin, 2013). Element je koji lako kruži u prirodi i najčešće se prenosi putem vode (Singh i sur., 2007). Također, može se pričvrstiti na vrlo male čestice zraka te tako ostati prisutan u zraku i prijeći velike udaljenosti (Chung i sur., 2014).

Najčešće ga u prirodi možemo naći u obliku minerala, poput arsenopirita (FeAsS), orpimenta (As₂S₃) i realgara (As₄S₄). Arsen se u prirodi vrlo rijetko nalazi u čistom obliku. Dva su različita izvora arsena u okolišu, a to su antropogeni i prirodni izvori. Antropogeni izvori imaju veći udio u ukupnom opterećenju okoliša arsenom. Najznačajniji antropogeni izvori arsena u okolišu su proizvodi na bazi arsena u farmaceutskoj industriji, antifugalna sredstva za zaštitu drveća, proizvodi na bazi arsena u industriji stakla, sredstva protiv nametnika, sredstva za obradu kože, pigmenti za boje na bazi arsena te u manjoj mjeri agrokemikalije na bazi arsena. Također, spojevi arsena se u manjoj mjeri koriste u mikroelektronici i optičkoj industriji (Oreščanin, 2013).

3.1. Arsen u tlu

Arsen je prirodna komponenta površinskog tla čija koncentracija u različitim dijelovima svijeta varira. Primarno ovisi o ljudskoj aktivnosti, poput upotrebe pesticida na bazi arsena, rudarenja, taljenja rude, proizvodnje otpada i njegovog odlaganja. Prirodna razina arsena u tlu iznosi od 1 do 40 mg kg⁻¹, a veće koncentracije arsena će se pojaviti u blizini rudarskih područja, spalionica te područja koja su tretirana raznim insekticidima koji u svojem sastavu sadrže arsen (Bašić, 2012).

Arsen u tlu može biti prisutan u tri oblika, kao arsenit (As³⁺), arsenat (As⁵⁺) i organski arsen. Općenito, arsen u tlu postoji kao oblik amorfnih oksida željeza i aluminija. Samo je mali dio arsena pronađen u svom prirodnom obliku (Ascar i sur., 2008).

Razina arsena u tlu ovisi o klimi, pH i redoks potencijalu (Bhattacharya i sur., 2002). Zbog toga se tijekom kišnog razdoblja, redoks potencijal u tlu smanjuje što rezultira oslobađanjem arsena iz kompleksa zbog čega je njegov sadržaj u tlu veći, dok tokom sušnog razdoblja ostaje u kompleksu (Koyama, 1975; Polizzotto i sur., 2006). Također, veće koncentracije arsena primijećene su u aluvijalnim i organskim tlima, dok su niže koncentracije arsena pronađene u pjeskovitom tlu (Mandal i Suzuki, 2002). Koncentracija arsena u tlu često je povezana i s količinom gline koja se u njemu nalazi. Glina ima važnu ulogu jer se arsenat uglavnom adsorbira do čestica gline u tlima neutralnog pH (Guozbi, 1983).

3.2. Arsen u zraku

Raspon koncentracije arsena u zraku kreće se od 1 do 3 ng m⁻³, dok koncentracije u urbanim sredinama dosežu čak 100 ng m⁻³ (Bašić, 2012). Izloženost čovjeka arsenu putem zraka obično se odvija u vrlo niskim koncentracijama, u rasponu od 0,4 do 30 ng m⁻³. US EPA (*The US Environmental Protection Agency*) procijenila je da ljudi unose 40 do 90 ng arsena dnevno, dok se u nezagađenim područjima dnevno udiše oko 50 ng ili manje arsena (Chung i sur., 2014). Arsen koji najčešće pronalazimo u zraku je mješavina arsenita i arsenata s organskim spojevima koji su značajni u područjima primjene pesticida ili drugih industrijskih aktivnosti. Arsen može dospjeti u atmosferu na dva načina. Prvi je direktno iz procesa proizvodnje, odlaganjem otpada, primjenom pesticida na bazi arsena ili rudarenjem. Nasuprot tome, arsen može potjeći iz sedimenata i čestica tla koje ulaze u atmosferu. Teško je definirati prirodnu razinu arsena u zraku, ali je detektiran u kišnici u koncentraciji od 0,000005 do 0,045 mg L⁻¹, s tim da su veće koncentracije zabilježene u kontaminiranim područjima (Bašić, 2012).

3.3. Arsen u vodi

Arsen se u podzemnim i površinskim vodama nalazi kao posljedica prirodnih procesa kao što su otapanje te biološka i vulkanska aktivnost. Također, na njegovu koncentraciju veliki utjecaj ima i ljudska aktivnost poput rudarske industrije, korištenje različitih pesticida i herbicida koji u svom sastavu imaju arsen te emisija plinova nastalih sagorijevanjem fosilnih goriva (Damjanović, 2015).

Koncentracije arsena u podzemnim vodama većine zemalja su manje od 0,01 mg L⁻¹, dok se u literaturi može pronaći i podatak o širem rasponu koncentracija od 0,0005 do 5 mg L⁻¹ (Oreščanin, 2013), dok se u nekontaminiranim tokovima rijeka obično nalazi u rasponu od 0,0001 do 0,0017 mg L⁻¹ (Smedley i Kinniburgh, 2002).

Arsen u vodi se smatra jednim od glavnih okolišnih uzročnika raka u svijetu. Posljedično tome, nakon 1963. godine, WHO (*World Health Organization*) je propisala maksimalnu dopuštenu koncentraciju (MDK) arsena u vodi za piće te je ta vrijednost iznosila $50 \mu\text{g L}^{-1}$. Nakon novih saznanja o karcinogenom djelovanju čak i niskih koncentracija arsena, 1992. godine WHO je izdala novu preporuku MDK za arsen koja sada iznosi $10 \mu\text{g L}^{-1}$ (Chung i sur., 2014).

Većina pitke vode dolazi iz podzemnih izvora, zbog čega zagađenje podzemnih voda, bilo iz antropogenih, bilo iz prirodnih izvora, predstavlja jedan od glavnih problema u različitim dijelovima svijeta. Milijuni ljudi u mnogim zemljama izloženi su visokoj razini arsena putem vode za piće (Shankar i sur., 2014). Povišene razine arsena u podzemnim vodama zabilježene su u Čileu, Meksiku, Kini, Argentini, SAD-u i Mađarskoj (Bhattacharya i sur., 2002; Smedley i Kinniburgh, 2002), kao i Zapadnom Bengalu, Bangladešu i Vijetnamu (Bhattacharya i sur., 1997). U Europi podzemne vode koje sadrže arsen u koncentraciji većoj od $50 \mu\text{g L}^{-1}$ se nalaze u geotermalnim poljima Francuske i Grčke (Brunt i sur., 2004). U podzemnim vodama Irske zabilježene su koncentracije arsena veće od $10 \mu\text{g L}^{-1}$ (Arnórsson, 2003). Podzemne vode južne Italije sadrže arsen u koncentraciji od 1,6 do $6900 \mu\text{g L}^{-1}$ (Aiuppa i sur., 2006). Također, zabilježena je visoka koncentracija arsena ($3800 \mu\text{g L}^{-1}$) u podzemnim vodama na otoku Ischii (Italija) (Daniele, 2004; Aiuppa i sur., 2006). Prisutnost arsena u izvorima vruće vode zabilježena je na Novom Zelandu i to u koncentraciji od $4800 \mu\text{g L}^{-1}$ (Brown i Simmons, 2003) te u Japanu od $2600 \mu\text{g L}^{-1}$ (Noguchi i Nakagawa, 1969).

Procjenjuje se da će oko 150 milijuna ljudi širom svijeta biti izloženo arsenu jer se nova područja s utvrđenim visokim koncentracijama arsena neprestano otkrivaju (Ravenscroft i sur., 2009). U vodi se arsen pretežno nalazi u anorganskom obliku za čiju je kroničnu izloženost dokazano da uzrokuje nastanak tumora i različitih bolesti (D'Ippoliti i sur., 2015).

3.4. Arsen u hrani

Arsen je prirodna komponenta površinskog tla te nije neočekivano da će se u konačnici pojaviti i u hrani. Na temelju do sada skupljenih podataka o prehrambenom unosu namirnica koje najviše doprinose izloženosti arsenu su riža, proizvodi od riže, morski plodovi, morske alge te hrana za dojenčad (Cubadda i sur., 2017). Prehrambeni proizvodi od kopnene flore i faune sadrže niske razine ukupnog arsena te je njihov sadržaj anorganskog arsena također nizak. Riža je nasuprot tome iznimka zbog toga što sadrži značajnu koncentraciju anorganskog arsena koja se kreće između 0,1 i $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ suhe tvari, a ponekad ta vrijednost može biti i viša (EFSA, 2009).

U istraživanju provedenom na području Kine i Bangladeša utvrđena je povišena koncentracija arsena u cjelovitom zrnju ($0,76 \text{ mg kg}^{-1}$), rižinim mekinjama ($3,3 \text{ mg kg}^{-1}$) te endospermu ($0,56 \text{ mg kg}^{-1}$). Visok udio arsena u rižinim mekinjama predstavlja najveću opasnost od izloženosti njegovom toksičnom djelovanju zbog široke primjene rižinih mekinja kao aditiva u hrani (Sun i sur., 2008). Lombi i suradnici dobili su također da raspodjela arsena u različitim dijelovima zrna varira. Također su zamijetili da dominira As(III)-tiolni kompleks u endospermu i rižinim mekinjama (Lombi i sur., 2009).

Nekoliko studija je dokazalo visoku razinu anorganskog arsena u proizvodima od riže namijenjene djeci i novorođenčadi (Meharg i sur., 2008; Carbonell-Barrachina i sur., 2012). U studijama je određivana koncentracija arsena u hrani za dojenčad na bazi riže uzrokovana u Španjolskoj, Velikoj Britaniji, Kini i SAD-u. Najniža razina arsena zabilježena je u Španjolskoj ($0,085 \text{ mg kg}^{-1}$) u usporedbi s uzorcima iz Kine ($0,148 \text{ mg kg}^{-1}$), SAD-a ($0,125 \text{ mg kg}^{-1}$) te Velike Britanije ($0,162 \text{ mg kg}^{-1}$) (Meharg i sur., 2008; Carbonell-Barrachina i sur., 2012). Juskelis i suradnici su također utvrdili prisutnost arsena u hrani namijenjenoj dojenčadi, te su utvrđene koncentracije u rasponu od $0,055 \text{ mg kg}^{-1}$ do $0,158 \text{ mg kg}^{-1}$ (Juskelis i sur., 2013).

U studijama koje su provedene u SAD-u (Gunderson, 1995; Yost i sur., 1998), Kanadi (Dabeka i sur., 1993) i Australiji (ANZFA, 1994) pokazano je da je najveća količina ukupnog arsena prisutna u morskoj hrani. U ljuskarima je pronađeno preko 100 mg kg^{-1} (WHO, 2001), u morskim ribama $2,4$ do $16,7 \text{ mg kg}^{-1}$, a u dagnjama $3,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (Buchet i sur., 1994). Također, zabilježene su vrijednosti anorganskog arsena veće od 60 mg kg^{-1} od strane FSA (*Food Standards Agency*) u Ujedinjenom Kraljevstvu (2004. i 2010. godine) u jestivim morskim algama hijiki (*Hizikia fusiformis*) (EFSA, 2009).

U jednoj studiji prikupljeno je 175 uzoraka plavih dagnji s različitih lokacija duž norveške obale te je analiziran njihov sadržaj ukupnog i anorganskog arsena. Utvrđena je koncentracija arsena od 3 mg kg^{-1} u plavim dagnjama (*Mytilus edulis*). Međutim, za potvrdu dobivenih rezultata potrebno je provesti dodatna istraživanja (Sloth i Julshamn, 2008).

Određivanje koncentracije ukupnog arsena nije dovoljno za procjenu rizika povezanog s konzumiranjem namirnica koje sadrže arsen jer je toksičnost arsena u velikoj mjeri ovisna o njegovom kemijskom obliku. Tako je anorganski arsen (arsenit i arsenat) toksičniji od monometilarsonske kiseline (MMA) i dimetilarsinske kiseline (DMA). Organski oblici arsena arsenobetain i arsenokolin su relativno netoksični, a arsenobetain je prepoznat kao glavni oblik arsena u raznim morskim proizvodima, uključujući nekoliko vrsti školjki i mnoge vrste riba. Smatra se da je arsenobetain konačni metabolit arsena u hranidbenom lancu morskih

organizama (Ackley i sur., 1999). Iako se arsenobetain smatra relativno netoksičnim, pečenjem morske hrane bogate arsenobetainom može doći do njegove djelomične pretvorbe u toksičniji tetrametilarsonijev ion (Hanaoka i sur., 2001). Dominacija arsenobetaina u morskoj hrani je vjerojatno posljedica njegove sličnosti s važnim osmolitom, glicin betainom. U istraživanju provedenom na školjkama, zadržavanje arsenobetaina ovisilo je o slanosti vode, što nadalje potvrđuje ideju da arsenobetain može oponašati osmolit (Clowes i Francesconi, 2004). Slično tome, zamijećeno je povećanje ukupnog arsena sa salinitetom vode kod tri vrste pelagičnih riba (Larsen i Francesconi, 2003).

Morske alge uglavnom sadrže arsenošecere (Morita i Shibata, 1990; Francesconi i Edmonds, 1996) koji su indirektno toksični zbog razgradnje na DMA (Le i sur., 1994) za koji se vjeruje da je mogući karcinogen (Yamamoto i sur., 1994).

4. Arsen u Republici Hrvatskoj

Podzemne vode istočne Hrvatske sadrže povišene koncentracije arsena, a prvi podaci o količini arsena u vodi za piće u Osiječko-baranjskoj županiji objavljeni su tek 2002. godine (Santo i sur., 2002). Rezultati daljnjih istraživanja pokazali su da vodoopskrbni sustavi istočne Hrvatske sadrže povećane koncentracije organskih tvari. Također se pokazalo da neki vodoopskrbni sustavi imaju koncentraciju arsena čak višu od $50 \mu\text{g L}^{-1}$ koja prelazi MDK arsena u vodi propisane od strane WHO koja iznosi $10 \mu\text{g L}^{-1}$ (Habuda-Stanić i Kuleš, 2002).

Cjeloviti prikaz problematike prirodnog zagađenja arsenom na području istočne Hrvatske dali su Ujević i suradnici 2010. godine. Područje koje su ispitali obuhvaćalo je istočne dijelove Slavonije i Baranje, a ono je smješteno u aluvijalnim bazenima rijeka Save, Drave i Dunava. Uzorci podzemne vode prikupljeni su iz 56 bunara tijekom 2007. i 2008. godine. U vrijeme prikupljanja uzoraka, svi bunari korišteni su za javnu vodoopskrbu stanovništva. Arsen je detektiran u 46 od 56 uzorka, a njegova koncentracija je varirala u rasponu od 1,3 do $491 \mu\text{g L}^{-1}$. Otprilike 64 % svih uzoraka podzemne vode premašuje MDK od $10 \mu\text{g L}^{-1}$ kako je preporučeno za vodu za piće od strane WHO. Koncentracija arsena je bila veća od $100 \mu\text{g L}^{-1}$ u uzorcima uzetih iz 20 bunara. Koncentracije otopljenog i ukupnog arsena se razlikuju unutar 10 %, što ukazuje da je većina arsena u podzemnoj vodi bila otopljena (Ujević i sur., 2010). Također, Ujević i suradnici su utvrdili da nije postojala homogena raspodjela koncentracije arsena na istraživanom području. Moglo se razdvojiti nekoliko zona. Bunari bez dokazane prisutnosti arsena te oni s niskom koncentracijom arsena ($<10 \mu\text{g L}^{-1}$) su zamijećeni na geotektonskom području Đakovo-Vinkovci i Vukovar. Isti rezultati su zabilježeni u bunarima uz rijeku Savu. U Baranji se koncentracija arsena kreće u rasponu

ispod granice detekcije do 25,6 $\mu\text{g L}^{-1}$. Drugačije vrijednosti zabilježene su u unutrašnjim dijelovima Savske i Dravske potoline, rasle su i do 331 i 491 $\mu\text{g L}^{-1}$. Nadalje, otkrila se povezanost visoke koncentracije arsena s razgradnjom organske tvari zbog korelacije arsena, amonijevog kationa (NH_4^+) i sumporovodika (H_2S) (Ujević i sur., 2010).

Ćavar i suradnici (2005) istraživali su povezanost koncentracije arsena u pitkoj vodi četiri mjesta u istočnoj Hrvatskoj i koncentracije arsena u kosi stanovnika tog područja. Uzorci pitke vode su uzeti iz domova stanovnika gradova Našice i Osijek te sela Andrijaševci i Čepin. Uzorci su uzeti direktno iz slavine nakon što je pušteno da voda teče nekoliko minuta. Sveukupno, u istraživanju je sudjelovalo 62 dobrovoljaca - 17 iz Osijeka, 11 iz Čepina, 23 iz Andrijaševaca i 11 iz Našica. Dobrovoljci su bili nepušači te njihova kosa nije bila kemijski tretirana prije uzorkovanja. Uzorci kose uzeti su s potiljka glave, nisu bili duži od 3 cm i pohranjeni su u plastične vrećice. Dobrovoljci su ispunili kratki upitnik kojim se nastojalo procijeniti izvor i učestalost konzumacije vode, ribe i morskih plodova. Rezultati prisutnosti arsena u vodi za piće i kosi dobiveni njihovim istraživanjem prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Arsen u vodi za piće i kosi stanovnika u četiri mjesta istočne Hrvatske (Ćavar i sur., 2005)

Mjesto	Arsen u vodi za piće ($\mu\text{g L}^{-1}$)*	Arsen u kosi ($\mu\text{g g}^{-1}$)**
Našice	0,14±0,05	0,07±0,07
Osijek	37,88±4,80	0,26±0,4
Čepin	171,60±2,93	1,74±0,65
Andrijaševci	611,89±10,06	4,31±3,13
*Tri uzorka		
**Broj dobrovoljaca: 11 Našice, 17 Osijek, 11 Čepin i 23 Andrijaševci		

U mjestima Čepin i Andrijaševci zabilježena je koncentracija arsena tri do deset puta veća (Ćavar i sur., 2005) od one dopuštene hrvatskim zakonom (Pravilnik, 1994). Također, koncentracija arsena u uzorcima uzetim iz Osijeka bila je tri puta veća od MDK u vodi za piće propisane od strane WHO. Nadalje, i u mjestu Našice zabilježena je koncentracija arsena viša od 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. Unatoč tome što je broj ispitanika u ovom istraživanju bio mali, primijećena je snažna veza između koncentracije arsena u vodi za piće i arsena u kosi

ispitanika (Ćavar i sur., 2005). Ista pozitivna koleracija između koncentracije arsena u vodi za piće i kosi ispitanika zamijećena je u istraživanju provedenom od strane Habuda-Stanić i suradnika (2005). Uzorci kose i vode uzeti su iz mjesta Osijek, Čepin i Andrijaševci. Raspon koncentracije arsena u uzorcima kose se kretao od $0,1 \mu\text{g g}^{-1}$ do $5 \mu\text{g g}^{-1}$, a koncentracija arsena u vodi u istraživanim mjestima se znatno razlikovala. Najveća koncentracija arsena u vodi je zabilježena u Andrijaševcima ($610 \mu\text{g L}^{-1}$), zatim u Čepinu ($170 \mu\text{g L}^{-1}$), a najmanja u Osijeku ($40 \mu\text{g L}^{-1}$) (Habuda-Stanić i sur., 2005). Slično istraživanje je provedeno od strane Ćurković i suradnika (2016). Uzorci urina, kose i krvi ispitanika te vode prikupljeni su u tri mjesta: Čelje, Draž i Potnjani. Koncentracija arsena se drastično razlikovala u uzorcima iz ta tri mjesta. Najveće koncentracije arsena su zabilježene u Čelju (urin: $65 \mu\text{g L}^{-1}$, krv: $21,1 \mu\text{g L}^{-1}$, kosa: $1,72 \mu\text{g g}^{-1}$, voda: $93,8 \mu\text{g L}^{-1}$). Koncentracija arsena u urinu je bila veća u mjestu Draž ($11,6 \mu\text{g L}^{-1}$) nego u Potnjani ($0,05 \mu\text{g L}^{-1}$), dok je koncentracija arsena u krvi bila veća u Potnjani ($14,69 \mu\text{g L}^{-1}$) nego u Dražu ($13,11 \mu\text{g L}^{-1}$). Koncentracija arsena u vodi u mjestima Draž ($0,464 \mu\text{g L}^{-1}$) i Potnjani ($0,51 \mu\text{g L}^{-1}$) se nisu znatno razlikovale, a koncentracija arsena u kosi ispitanika iz mjesta Draž je iznosila $0,136 \mu\text{g g}^{-1}$, dok u mjestu Potnjani nije zabilježena prisutnost arsena u kosi ispitanika (Ćurković i sur., 2016).

S ciljem određivanja koncentracije teških metala arsena, kadmija i žive u pčelinjem vosku provedeno je istraživanje od strane Kosanović i suradnika (2019). Vosak nije hrana, ali se koristi kao dodatak hrani i u kozmetičkoj industriji, a sastavljen je od složene smjese estera visoko zasićenih masnih kiselina, lipida, alkohola, ugljikohidrata, bjelančevina i drugih tvari (Tulloch, 1980). Vosak predstavlja svojevrsnu „spužvu“ u kojoj se taloži niz onečišćivača okoliša i može poslužiti kao vrlo koristan materijal prilikom ocjenjivanja stupnja onečišćenja okoliša teškim metalima. Uslijed dugotrajnog akumuliranja toksičnih metala i nemogućnosti razgradnje, posljedično nastaju poteškoće s izraženim poremećajima u reprodukcijским i nekim drugim fiziološkim funkcijama pčelinje zajednice (Mahmoudi i sur., 2015). Iako je vosak od posebnog značaja za pčelarstvo, ipak se rijetko u njemu istražuje prisutnost okolišnih ksenobiotika ili prisutnost patvorina. Kako je kontinuirana prerada voska uobičajena pčelarska praksa, nužno je nadzirati sam tijek prerade voska radi kvalitete konačnog proizvoda, a i da bi se omogućilo pčelinjoj zajednici brzu izgradnju pčelinjeg saća. U istraživanju Kosanović i suradnika (2019) izmjerene koncentracije svih teških metala (As, Cd, Hg) su bile manje od maksimalno dopuštenih, sukladno važećim propisima.

Studija provedena od strane Uneyame i suradnika (2007) pokazala je kako su riba, riblji proizvodi te alge glavni izvori ukupnog arsena za ljude u svijetu. Nadalje, Mania i suradnici (2015) su proveli istraživanje u svrhu dobivanja prosječne koncentracije ukupnog

arsena u uzorcima ribe. Prosječna vrijednost ukupnog arsena svih ispitanih uzoraka je iznosila $0,46 \text{ mg kg}^{-1}$, dok sadržaj anorganskog arsena nikada nije premašio granicu detekcije korištene analitičke metode (Mania i sur., 2015). Hrvatska agencija za hranu (HAH) provela je istraživanje tijekom 2011. i 2012. godine o prehranbenim navikama odrasle populacije u Republici Hrvatskoj. Rezultati tog istraživanja su pokazali da se najveći postotak konzumirane ribe nalazi u Zagrebu i okolici (28,38 %) te Dalmaciji (24,38 %). Nakon njih slijede sjeverna Hrvatska, Istra i primorje, Slavonija, Lika i Banovina (HAH, 2014). Rezultati koncentracija arsena (srednja vrijednost) određene u jestivim dijelovima analiziranih akvatičnih organizama prikazani su u Tablici 2. Najveće koncentracije zabilježene su kod glavonožaca kod kojih je u 30 % uzoraka zabilježena koncentracija arsena veća od $16,9 \text{ mg kg}^{-1}$. U 25 % analiziranih uzoraka morskih riba koncentracija arsena je bila manja od $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ dok su najviše vrijednosti dosežale $13,2 \text{ mg kg}^{-1}$ i to u uzorcima morskih pasa. Kod slatkovodnih vrsta riba arsen je utvrđen u koncentraciji od $<0,05$ do $10,7 \text{ mg kg}^{-1}$, a najviša vrijednost zabilježena je kod uzoraka soma.

Tablica 2. Koncentracija arsena u jestivim dijelovima analiziranih organizama (HAH, 2014)

Vrsta uzorka	Broj uzoraka	Koncentracija arsena (mg kg^{-1})
Slatkovodna riba	39	0,074
Morska riba	94	0,158
Rakovi i školjkaši	8	0,053
Glavonošci	20	3,51

Procijenjene vrijednosti prehrambene izloženosti arsenu visokih konzumenata akvatičnih organizama odrasle populacije Republike Hrvatske kreću se od $0,018$ do $0,053 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ t.m. dan}^{-1}$, dok se kod prosječnih konzumenata vrijednosti prehrambene izloženosti arsenu kreću od $0,001$ do $0,003 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ t.m. dan}^{-1}$. Navedene vrijednosti nalaze se ispod raspona utvrđenih vrijednosti BMDL_{01} (*Benchmark Dose Level* - statistička donja granica pouzdanosti referentnih doza) za kožne lezije ($2,2$ - $5,7$ odnosno $0,93$ - $3,7 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ t.m. dan}^{-1}$), karcinom pluća ($0,34$ - $0,69 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ t.m. dan}^{-1}$) i karcinom mokraćnog mjehura ($3,2$ - $7,5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ t.m. dan}^{-1}$).

¹). S obzirom na utvrđene vrijednosti procijenjene prehrambene izloženosti odrasle populacije na području Republike Hrvatske, može se zaključiti kako je vjerojatnost za nastanak navedenih štetnih učinaka kod potrošača vrlo niska (HAH, 2014).

5. Toksičnost i toksični učinci arsena

Toksičnost arsena poznata je još od antičkog doba, a tijekom srednjeg vijeka postao je sinonim za otrov. U prošlosti se koristio za eliminaciju političkih protivnika. Korišten od strane vladajuće klase prozvan je otrovom za kraljeve, a u prilog su mu išle njegova učinkovitost i diskretnost od kuda i ime kralj otrova. Njegova upotreba kao otrova smanjila se otkrićem Marsh testa (Filipović i Lipanović, 1995).

U srednjem vijeku trovanje je bilo dio društvenog i političkog života, a najviše se koristio arsen. Arsenov trioksid odnosno bijeli arsen se upotrebljavao za samoubojstva, ali se koristio kao kriminalni otrov u borbi za vlast. Bijeli prah bez mirisa i okusa smrtonosan je u malim dozama, te se vrlo lako mogao pomiješati sa šećerom. Njegovo djelovanje je kumulativno, nakuplja se u organizmu i ovisno o koncentraciji može polagano početi izazivati negativne učinke na zdravlje. Simptomi akutnog i kroničnog trovanja arsenom su bili vrlo slični prirodnim bolestima i na taj su način prikrivali pravi uzrok smrti. Tijekom 19. stoljeća razvijene su analitičke metode za dokazivanje arsena u biološkom materijalu kao što su kosti umrlih. Razlog tome je povećano trovanje arsenom krajem 19. i u prvoj polovici 20. stoljeća uzrokovano preparatom Mišomor koji je rađen na bazi arsena. Koristio se i u hrvatskim krajevima, posebice u 20. stoljeću kada su ga i dokazali u par slučajeva. U potpunosti je potisnut s tržišta pedesetih godina 20. stoljeća i od tad nema poznatih slučajeva trovanja arsenom u našoj zemlji (Plavišić, 2009; Petrak i Pavlović, 2015).

Arsen je svoju primjenu našao i kao kemijsko oružje tijekom prvog svjetskog rata u obliku spoja levisit (dikloro (2-klorovinil) arsin). Levisit je na koži stvarao neugodne plikove, a udisanje njegovih para uzrokovalo je oštećenje pluća. Vrelište mu je pri 170 °C, ali je dovoljno hlapljiv da stvara smrtonosnu paru. Ime je dobio po američkom kemičaru Lewisu koji ga je i razvio. Protuotrov levisitu je Britanski antilevisit (BAL). Ubrizgavanjem BAL-a u tijelo žrtve stvara se spoj koji se izlučuje iz tijela, te se i dan danas koristi u liječenju osoba otrovanih arsenom, živom ili drugim teškim metalima. Naime, dvije sulfhidrilne (-SH) skupine se čvrsto vežu za arsen te ga uklanjaju iz tijela (Emsley, 2005; Petrak i Pavlović, 2015).

Osim namjernog trovanja arsenom, često je bilo i slučajnog trovanja arsenom. Njegovi tragovi bili su široko rasprostranjeni u različitim proizvodima kao što su dječje knjige,

kartonske kutije, omoti slatkiša, razne naljepnice, igrače karte, umjetno cvijeće, ukrasi od voska, slikarske boje, tepisi, zidne tapete, kozmetički preparati, staklo, dječje igračke, kožna odjeća i mnogim drugima. Iz toga možemo zaključiti da je svatko mogao doći u kontakt s arsenom. U Parizu 1828. godine čak 4000 ljudi je patilo od probavnih smetnji, upale živaca i kožnih bolesti što je povezano s trovanjem arsenom. Talionička šuga je prvi slučaj trovanja arsenom ikad opisan i to 1729. godine (Bošnjir i Čulig, 2005; Petrak i Pavlović, 2015).

Toksičnost arsena znatno ovisi o obliku u kojem se on nalazi, tako da su organski spojevi manje toksični od anorganskih (lakše se izluče iz organizma). Arsenit (As^{3+}) je toksičniji od arsenata (As^{5+}) (Slika 2). Pri trovanju arsenom ljudski organizam prolazi kroz nekoliko stadija. Prvi stadij karakterizira povećana koncentracija arsena u krvi, urinu, noktima i kosi. Druga faza je obilježena pojavom kožnih lezija i to najčešće na stopalima i dlanovima. Ako se arsen unese udisanjem (najčešće ga na taj način unesu rudari tijekom rada u rudnicima) ili apsorpcijom kroz kožu (unos od svega $0,0043 \text{ mg kg}^{-1}\text{dan}^{-1}$), polagano se širi na ostale unutarnje organe (pluća, bubrezi i jetra) (Damjanović, 2015).



Slika 2. Molekulske formule arsenata i arsenita (Damjanović, 2015)

Nakon unošenja arsena u organizam, putem vode za piće, apsorbira se u gastrointestinalnom traktu te se putem krvi prenosi do organa. Osobe koje su izložene arsenu, akumulirati će ga u noktima i kosi (Ćavar i sur., 2005; Bašić, 2012). Iz tijela se uklanja putem urina, a manje preko kože i znoja. U Tablici 3 navedeni su najtoksičniji spojevi arsena i njihove smrtonosne doze (MacKenzie i sur., 1979; Bašić, 2012).

Tablica 3. Toksični spojevi arsena i njihove smrtonosne doze (MacKenzie i sur., 1979; Bašić, 2012)

SPOJ	SMRTONOSNA DOZA/(mg kg ⁻¹) osim za AsH ₃ /mg m ⁻³	VRIJEME/h osim za AsH ₃ /min
Arsin, AsH ₃ (g)	250	30
Arsenov (III) oksid, As ₂ O ₃	34,5	< 48
Natrijev arsenit, NaAsO ₂	4,5	< 48
Natrijev arsenat, NaAsO ₄	14	< 48
monometilarsenatna kiselina	1800	< 48
dimetilarsenatna kiselina	1200	< 48
trimetilarsin	8000	< 48

5.1. Toksični učinci arsena na ljudski organizam

Najčešći način unosa arsena u organizam je oralnim putem preko kontaminirane vode ili hrane. Letalna doza arsena je oko 700 mg kg⁻¹. Tako je letalna doza za osobu čija tjelesna masa iznosi prosječno 70 kg potrebno o 53 grama arsena ili 13 mg kg⁻¹ ako se direktno ubrizga injekcijom u tijelo. Akutno trovanje arsenom u samo 30 minuta može izazvati šok i kolaps svih organa (Stanković, 1986). Male količine arsena (<5 mg) izazivaju povraćanje i proljev, ali simptomi nestaju unutar 12 sati te daljnje liječenje nije potrebno (Ratnaik, 2003). Kronična izloženost niskim dozama arsena može uzrokovati anemiju, perifernu neuropatiju, kožne lezije, hiperpigmentaciju, oštećenje jetre i bubrega, rak pluća, rak mokraćnog mjehura i jetre (Yong-Chul i sur., 2016). Arsen je 1980-te godine službeno prepoznat kao karcinogena tvar od strane Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (IARC-*International Agency for Research on Cancer*) (Hong i sur., 2014). Opasan je za trudnice jer može izazvati spontani pobačaj te prerani porod. Višegodišnju izloženost arsenu iz vode nazivamo arsenikoza. Simptomi arsenikoze su različiti, a obuhvaćaju gubitak kose,

promjenu boje kože i pojavu njenog zadebljanja. Pojava raka je najčešći krajnji ishod, kao i pojava gangrene (Stanković, 1986).

5.1.1. Učinci arsena na integumentarni sustav

Koža zajedno s noktima i dlakama čine integumentarni sustav. Najčešće se opisuje kao najveći organ tijela. Koža se smatra najosjetljivijom na učinke arsena te prva ističe početne manifestacije arsenikoze (Rahman i sur., 2009). Kožne abnormalnosti su najčešća posljedica kroničnoj izloženosti arsenu u odraslih. Štoviše, muškarci imaju veću vjerojatnost razvoja kožnih poremećaja izazvanih arsenom u usporedbi sa ženama (Lindberg i sur., 2008). Jedna od posljedica kronične oralne izloženosti niskim koncentracijama anorganskih spojeva arsena očituje se u razvoju kožnih lezija. Primjer je hiperkeratinizacija kože koja se najčešće javlja na stopalima i dlanovima. Dolazi do formiranja ispupčenja i bradavica te do hiperpigmentacije kože-područja neujednačene pigmentacije na koži u obliku tamnih mrlja koje kožu čine neujednačenom. Također, isti efekt pojave područja neujednačene pigmentacije može imati hipopigmentacija - pojava mjesta s potpunim nedostatkom pigmenta (Oreščanin, 2013). Ova se obilježja često koriste tijekom dijagnosticiranja kronične izloženosti arsenu. Međutim, kožne lezije se obično razvijaju 5 do 10 godina nakon izlaganja arsenu. Promjene u pigmentaciji kože zajedno s zadebljanjem dlanova i tabana zabilježena je u 66 % pacijenata od 156 pacijenata koji su bili izloženi arsenu iz izvora pitke vode. Koncentracija arsena iznosila je od 0,05 do 3,2 mg L⁻¹, te je istraživanje provedeno u Indiji (Mazumder i sur., 1998). Populacija središnje Mongolije je bila izložena visokim razinama arsena (50-1860 µg L⁻¹) kroz pitku vodu. Oko 22 % ispitivane populacije pokazalo je dermalne lezije zajedno s hiperkeratozom na dlanovima i tabanima, hiperpigmentacijom i depigmentacijom trupa (Guo i sur., 2007). Kožne lezije najčešće se primjećuju kod pacijenata koji su izloženi akutnom trovanju arsenom (Uede i Furukawa, 2003). U Guizhou, U Kini, ljudi su bili izloženi toksičnim razinama arsena kroz vodu, hranu i zrak putem paljenja ugljena u čijem sastavu se nalazio arsen. Oko 17 % te populacije razvilo je dermalne lezije zajedno s ostalim uobičajenim kožnim komplikacijama, poput hiperkeratoze (Liu i sur., 2002). Studija provedena u Bangladešu izvijestila je o povezanosti između izloženosti arsenu i razvoja kožnih lezija. U studiji je prikazana pojava melanoze i keratoze kod stanovnika izloženih prilično niskim koncentracijama arsena (<10 µg L⁻¹). Nadalje, kod osoba koji su imali najveću razinu arsena u mokraći opaženo je i trostruko više lezija na koži (Ahsan i sur., 2000). U nedavnoj studiji uočene su abnormalne kožne manifestacije uključujući hiperpigmentaciju dlanova (54,4 %) i tabana (39 %). Kod istih pacijenata zabilježena je relativno niska keratoza dlanova (23,2 %) i tabana (17,6 %). Pacijenti su bolovali od

kronične bolesti bubrega, a njih 125 je imalo povišenu koncentraciju arsena u uzorcima mokraće (Jayasumana i sur., 2013).

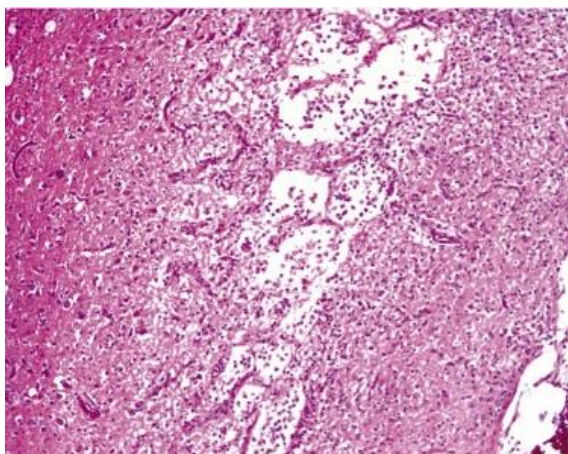
Osim na koži, arsen se može istaložiti na ostalim dijelovima tijela koja su bogata keratinom, kao što su nokti. Tada dolazi do drugačijih manifestacija trovanja arsenom, kao što je nastajanje karakterističnih bijelih linija na noktima ruku i nogu (Ratnaike, 2003). Osobito za kosu, alopecija je uobičajena klinička manifestacija kronične izloženosti arsenu (Amster i sur., 2007). Potvrđena je najniža koncentracija arsena pri kojoj će uslijed kronične izloženosti doći do razvitka kožnih lezija i iznosi svega $0,115 \mu\text{g L}^{-1}$ što odgovara dnevnom unosu od $0,0043 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$ (Oreščanin, 2013).

5.1.2. Učinci arsena na kardiovaskularni sustav

Arsen ima značajan učinak na funkcioniranje kardiovaskularnog sustava, uključujući utjecaj na depolarizaciju miokarda, srčane aritmije i ishemijske bolesti srca (Oreščanin, 2013).

Ovi učinci utvrđeni su nakon akutne, ali i nakon kronične izloženosti anorganskim spojevima arsena koji su prisutni u okolišu ili kao nuspojava terapijom arsen trioksidom u svrhu liječenja promijelocitne leukemije. Dnevna doza arsena unesena iz okoliša, koja bi mogla uzrokovati ishemijsku bolest srca, nije utvrđena. U slučaju intravenoznog unosa, u terapijske svrhe, doza arsenovog trioksida iznosi $0,15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$. Također, kronična izloženost anorganskom arsenu će rezultirati toksičnim učinkom na krvožilni sustav. Najznačajniji toksični učinak je pojava bolesti crnih stopala, ona je obilježena progresivnim gubitkom cirkulacije u rukama i nogama, a u konačnici dovodi do nekroze i gangrene (Oreščanin, 2013).

Nekroza je konačno nepovratno stanje smrti stanice, staničnih skupina, dijelova tkiva i organa ili čak cijelog organa. Najčešći uzrok nekroze je prekid krvnog optoka (Slika 3) u određenom području. Ako nekroza zahvati tkiva koja su životno važna, nastupit će smrt. U slučaju nekroze manjeg opsega, nastaju ožiljci od vezivnog tkiva (Hrvatska enciklopedija, 2009). Gangrena je također odumiranje tkiva uzrokovano prekidom cirkulacije u nekom području, ali nakon prekida cirkulacije slijedi invazija bakterija odnosno saprofita (Hrvatska enciklopedija, 2009).



Slika 3. Mikroskopski uzorak tkiva pogođenog nekrozom (Miller i Zachary, 2017)

Gangrena i nekroza se javljaju isključivo na području Tajvana. Opća populacija na Tajvanu je izložena visokim koncentracijama arsena preko vode za piće. Te koncentracije se kreću u rasponu od 170 do 800 $\mu\text{g L}^{-1}$, što odgovara devnoj dozi od 0,014 do 0,065 $\text{mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$. Dok se bolest crnih nogu javlja isključivo na Tajvanu, drugi učinci na krvožilni sustav česti su u područjima u kojima je populacija izložena visokim koncentracijama arsena. Oni uključuju povećanu učestalost Raynaudovog sindroma, cijanozu prstiju, povišeni krvni tlak, zadebljanje i vaskularnu okluziju krvnih žila (Oreščanin, 2013).

5.1.3. Učinci arsena na endokrini sustav

Arsen je jedna od poznatijih tvari koje narušavaju funkciju endokrinog sustava uključujući štitnjaču i njezine hormone, gonade te gušteraču (Goggin i sur., 2012). Oštećenje timusne funkcije su bile očite kod prenatalne izloženosti, vjerojatno zbog oksidativnog stresa i apoptoze izazvane arsenom (Ahmed i sur., 2012). Interakcije između arsena i štitnjače nisu dovoljno istražene, no nedavna studija je pokazala pozitivnu vezu između izloženosti arsenu kod radnika u rudnicima i njegovog utjecaja na hormone štitnjače i samu štitnjaču (Ciarrocca i sur., 2012). Izloženost niskim razinama arsena u podzemnim vodama (2-22 $\mu\text{g L}^{-1}$) povezana je s hipotireozom kod stanovnika koji žive u ruralnom području zapadnog Teksasa (Gong i sur., 2015). Vidljivo je da se arsen akumulira u gušterači i smanjuje lučenje inzulina kao i održivost stanica. Gušterača proizvodi inzulin i glukagon te pomoću njih regulira razinu glukoze u krvi. Visoka razina glukoze u krvi zbog nedovoljne proizvodnje inzulina u gušterači smatra se specifičnom komplikacijom heterogenog poremećaja koji uzrokuje dijabetes. Osnovna podjela dijabetesa je na dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2 (Ashcroft i Rorsman, 2012). Na temelju eksperimentalnih i epidemioloških dokaza, visoka izloženost arsenu i dijabetes tipa 2 su u međusobnoj korelaciji (Navas-Acien i sur., 2006). U Američkoj studiji iz 2008. godine pretpostavljeno je trostruko veće povećanje incidencije dijabetesa tipa 2 s tim

da su zamijećene niske koncentracije arsena u mokraći (Navas-Acien i sur., 2008). Nadalje, 2012. i 2013. godine zabilježeni su uvjerljivi dokazi povezanosti toksičnog djelovanja arsena na povećanu incidenciju dijabetesa u američkoj populaciji (Gribble i sur., 2012; Kim i sur., 2013). Međutim, studija iz 2009. godine nije pronašla nikakve dokaze povezanosti dijabetesa tipa 2 i niske razine izloženosti arsenu u američkoj populaciji (Steinmaus i sur., 2009). Nadalje, istraživanje provedeno u Bangladešu i Kini je također potvrdilo da nema povezanosti između izloženosti arsenu i povećanog rizika od dijabetesa tipa 2 (Chen i sur., 2010).

5.1.4. Učinci arsena na živčani sustav

Mozak je ključni ciljni organ toksičnosti arsena utječući na učenje i koncentraciju zbog svoje sposobnosti lakog prelaska hematoencefalne barijere (Mundey i sur., 2013). Arsen se raspoređuje u sve dijelove mozga. Međutim, najveća akumulacija zabilježena je u hipofizi (Sánchez-Peña i sur., 2010). Ingestijom ili inhalacijom anorganskog arsena može doći do pojave periferne neuropatije (Oreščanin, 2013). Pri tome razvoj neuroloških komplikacija uslijed akutne i kronične izloženosti arsenu je prilično brz i obično se pojavljuje kao periferna neuropatija (Vahidnia i sur., 2007). Periferna neuropatija je loša funkcija perifernih živaca. Ona može prekinuti osjet, mišićnu aktivnost ili funkciju unutarnjih organa, a simptomi se mogu pojaviti pojedinačno ili u kombinaciji. Simptomi su bol u različitim dijelovima tijela, neosjetljivost, trnci i crvenilo. Može doći do oštećenja samo jednog živca onda se radi o mononeuropatiji, dva ili više živaca pa je riječ o višestrukoj mononeuropatiji, zadnja je polineuropatija tj. istodobno oštećenje mnogo živaca po tijelu (MSD, 2014). Zabilježena je povećana incidencija različitih neuroloških promjena uzrokovana anorganskim arsenom kod izloženih radnika u pogonima za proizvodnju pesticida i talionicama obojenih metala. Naime jedna od provedenih studija je pokazala da se navedeni učinci mogu pojaviti nakon 28 godina izloženosti arsenu u radnoj atmosferi u koncentraciji od $0,31 \text{ mg m}^{-3}$. Studija na izloženim radnicima u jednoj od termoelektrana u Slovačkoj je pokazala povezanost izloženosti arsenu s pojavom senzorne i motorne polineuropatije na rukama i nogama radnika. Radnici su u prosjeku bili izloženi 22,3 godine, a koncentracija arsena u zraku se kretala od $4,6$ do $142,7 \text{ } \mu\text{g m}^{-3}$. Toksični učinci arsena, pri akutnoj izloženosti visokim oralnim dozama ($>2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$), uključuju pojavu glavobolje, pospanosti, mentalnih konfuzija, halucinacija, konvulzivnih napada, a konačno završavaju komom. Kronična izloženost dozama anorganskog arsena u rasponu od $0,03$ - $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$ uzrokuje perifernu neuropatiju koja je okarakterizirana utrnulošću ruku i nogu, smanjenom brzinom reakcije, smanjenom osjetljivošću te mišićnom disfunkcijom. Nakon prestanka izloženosti arsenu

simptomi su i dalje prisutni ali ne toliko izraženi, a sam oporavak teče poprilično sporo (Oreščanin, 2013). Mehanizam djelovanja neurotoksičnosti arsena uključuje deorganizaciju citoskeletnog okvira bilo izmjenom sastava proteina citoskeleta ili hiperfosforilacijom proteina. Nadalje, arsen može izazvati apoptozu neurona aktiviranjem p38 i c-Jun N-terminalne kinaze-3 (JNK3) mitogen-aktivirane protein kinaze (Namung i Xia, 2001). U studiji provedenoj u Tajvanu (Tsai i sur., 2003) sugerirano je da dugoročno akumulirani arsen može uzrokovati neurobihevirolne učinke u adolescenciji. Stoga, izloženost arsenu u djetinjstvu može utjecati na ponašanje kasnije u životu. Također, ovi učinci će biti jači uz prisutnost olova zbog njihovog sinergističkog učinka (Tsai i sur., 2003). Neuropsihološke studije potvrđuju ozbiljno oštećenje pamćenja i verbalnih vještina nakon izlaganja arsenu (Vahidnia i sur., 2007). Također, zabilježena je veća incidencija Alzheimerove bolesti i njoj pridruženih poremećaja uzrokovanih dugotrajnom izloženosti niskim koncentracijama arsena (O'Bryant i sur., 2011).

5.1.5. Karcinogeni učinci arsena

Međunarodna agencija za istraživanje raka (eng. *The International Agency for Research on Cancer*) navela je arsen kao ljudski karcinogen 1980. godine (Kapaj i sur., 2006). Mnogi znanstvenici istaknuli su potencijalni rizik koji arsen, prisutan u pitkoj vodi, predstavlja na zdravlje ljudi. Mnogi istraživači iz različitih zemalja uključujući SAD, Tajvan, Bangladeš, Indiju, Argentinu i Čile, primijetili su povezanost izloženosti arsenu i povećane pojavnosti karcinoma. U nedavnoj studiji, arsen je naveden kao jedinstven karcinogen (Centeno i sur., 2006). To je jedini poznat karcinogen koji ima odgovarajuće dokaze za karcinogeni rizik putem udisanja ili gutanja. U vrlo detaljnoj studiji u kojoj je promatrana populacija u zapadnom Bengalu kroz 7 godina, zabilježene su ozbiljne kožne ozljede povezane s trovanjem arsenom. Nije točno utvrđen broj pacijenata koji je obolio od karcinoma, jer su bili previše siromašni kako bi si priuštili detaljni pregled. Međutim, pacijenti koji su umrli od raka su imali ozbiljne lezije uzrokovane toksičnim djelovanjem arsena. Također, u naknadnom istraživanju ljudi koji su dugi niz godina bili izloženi visokoj razini arsena u vodi i hrani za piće često su obolijevali od raka (Rahman i sur., 2003). Studije provedene na Tajvanu istraživale su rizik prisutnosti arsena čija je koncentracija iznosila $50 \mu\text{g L}^{-1}$ u pitkoj vodi. Podaci iz tog istraživanja pokazali su da postoji povećani rizik od karcinoma unutarnjih organa uzrokovan izloženošću arsenu putem pitke vode (Morales i sur., 2000). U naknadnoj studiji koja je obuhvaćala 8102 stanovnika sjeveroistočnog Tajvana, ispitivana je povezanost unesenog arsena i rizika razvitka raka urinarnog trakta. Studija je pokazala da stanovnici koji su bili izloženi arsenu, iz pitke vode, 40 godina imali su veće

šanse obolijevanja od raka mokraćnog sustava nego stanovnici koji su bili izloženi manje od 40 godina (Chiou i sur., 2001).

Također, primijećena je značajna povezanost između izloženosti arsenu i raka kože. U nedavnom istraživanju istaknuto je da arsenit može imati ulogu u pojačavanju UV induciranih karcinoma kože. Pretpostavlja se da mehanizam djelovanja može uključivati učinke na metilaciju i popravljavanje DNA. Osim toga, izneseni su epidemiološki dokazi koji ukazuju na povezanost arsena s karcinomom kože, unutarnjih organa i vaskularnog sustava (Luster i Simeonova, 2004).

U velikoj američkoj studiji provedenoj na populaciji s kroničnom izloženošću arsenu u vodi za piće, nije nađena jasna povezanost između rizika razvitka raka mokraćnog mjehura i izloženosti arsenu. Rizici su bili niži od onih primijećenih tijekom istraživanja provedenog u Tajvanu (Morales i sur., 2000). Međutim, u američkoj studiji postojao je povišeni rizik od raka mokraćnog mjehura kod pušača koji su bili izloženi arsenu u pitkoj vodi (koncentracija arsena iznosila je $200 \mu\text{g L}^{-1}$), u usporedbi s pušačima koji nisu bili izloženi trovanju arsenom. Ovi podaci sugeriraju da je arsen u sinergiji s pušenjem pri relativno visokim razinama arsena ($200 \mu\text{g L}^{-1}$) (Morales i sur., 2000). Otkriveno je da se smrtnost od raka pluća značajno povećava s povećanjem unosa arsena. Uz to otkriveno je da arsen i dim cigareta djeluju sinergistički, povećavajući na taj način rizik od raka pluća. U nedavnoj studiji provedenoj na Tajvanu, praćeni su stanovnici tijekom perioda od 8 godina (Chen i sur., 2004). Povećani rizik od raka pluća bio je povezan s visokom razinom izloženosti arsenu putem vode za piće. Autori su predložili da smanjenje izloženosti arsenu bi trebalo smanjiti rizik od raka pluća kod pušača. Njihova studija je nadalje pokazala da se smrtnost od raka pluća smanjila nakon što su razine arsena u vodi za piće smanjene (Chiu i sur., 2004).

5.1.6. Učinci arsena na ostale sustave

Mehanizam arsena odvija se u jetri te se u konačnici izlučuje putem mokraćne (Watanabe i Hirano, 2013). Neki od ranih kliničkih simptoma izloženosti arsenu uključuju krvarenje iz jednjaka, ascites, žuticu i povećanje jetre (Kapaj i sur., 2006). Analizom krvi utvrđeno je da može doći do povišenja razine jetrenih enzima (Kapaj i sur., 2006; Jomova i sur., 2011). U kasnijim fazama izloženosti dolazi do pojave jetrene fibroze te ciroze jetre i u konačnici progresivno propadanje jetrene funkcije (Kapaj i sur., 2006).

Tijekom procesa eliminacije arsena kroz bubrežni sustav dolazi do njegovog nakupljanja u bubrežnom tkivu što izaziva citotoksičnost tog tkiva (Madden i Fowler, 2000). Povećana razina keratinina u serumu, dušik uree u krvi i proteinurija neke su od kliničkih manifestacija

oštećenja bubrega uzrokovani toksičnim djelovanjem arsena (Sasaki i sur., 2007). Zabilježena je pozitivna korelacija između izloženosti arsenu i pojave albuminurije i proteinurije (Zheng i sur., 2014). Uz to, arsen može oštetiti kapilare i glomerule bubrega (Rahman i sur., 2009).

Arsen je poznati teratogen i utječe na razvoj fetusa. Štoviše, ovisno o dozi i trajanju izloženosti arsenu može doći do usporavanja rasta i u konačnici smrt fetusa (Tabocova i sur., 1996; Golub i sur., 1998). Tijekom trudnoće, izloženost arsenu ($<50 \text{ g L}^{-1}$) iz pitke vode utječe na rast maternice i posteljice te to utječe na težinu novorođenčeta (Hopenhayn-Rich i sur., 2000). Arsen utječe na muške i ženske spolne organe i može izazvati probleme vezane s plodnosti u oba spola. Kod muškaraca, arsen može izazvati disfunkciju gonada kroz smanjenu sintezu testosterona, apoptozu i nekrozu (Dávila-Esqueda i sur., 2012; Shen i sur., 2013). No, samo je nekoliko studija pokazalo izravnu vezu između izloženosti arsenu i reproduktivnog zdravlja kod ljudi (Golub i sur., 1998; Hopenhayn-Rich i sur., 2000; Kwok i sur., 2006).

Izlaganje arsenu pitkom vodom s vremenom može dovesti do respiratornih komplikacija. U Bangladešu je zabilježena visoka stopa smrtnosti uzrokovana izloženosti arsenu iz pitke vode. Izloženost niskim koncentracijama arsena tijekom dužeg perioda pokazala je povećanje stope smrtnosti (Argos i sur., 2010). Kašalj, sputum, upale nosne sluznice i upale grla manji su respiratorni simptomi koji se pojavljuju kod ljudi s ponovljenim oralnim unosom arsena od $0,03$ do $0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$. Kod kroničnog trovanja arsenom javljaju se ozbiljne respiratorne smetnje kao što su bronhitis, bronhiektazija i bronhopneumonija (Oreščanin, 2013).

Gastrointestinalni sustav obuhvaća niz organa čija je glavna funkcija apsorpcija, metabolizam i izlučivanje hrane te zaštita organizma od mikroorganizama (Cheng i sur., 2010). Arsen će djelovati nadražujuće na tkivo gastrointestinalnog sustava neovisno radi li se o akutnoj ili kroničnoj izloženosti. Akutno izlaganje visokim dozama anorganskog arsena izazvat će pojavu povraćanja, mučnine, proljeva i bolova u području abdomena. Iako nije utvrđena najniža akutna doza koja bi izazvala navedene simptome poznata je kronična oralna doza od $0,01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$ koja uzrokuje slične simptome. Nakon prestanka akutne ili kronične izloženosti anorganskom arsenu simptomi postupno nestaju (Oreščanin, 2013).

6. Zaključak

Arsen je element koji se primjenjuje u industriji, medicini i poljoprivredi. Najvažnija upotreba arsena je u poljoprivredi, gdje je sastavni dio insekticida, herbicida, fungicida i sredstava za zaštitu drveća. Pod prisutnošću arsena u okolišu smatramo njegovu pojavu u vodi, tlu i zraku te se to smatra globalnim problemom. S razvojem industrije raste prisutnost toksičnih spojeva koji nisu samo toksični za čovjeka nego i za čitavu prirodu.

Arsen se u najvećoj mjeri unosi u organizam putem vode za piće koja se onda apsorbira u probavi trakt i krvlju raznosi do organa u tijelu. Maksimalna koncentracija tog metala u vodi za piće koju preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija iznosi $10 \mu\text{g L}^{-1}$. Na području istočne Hrvatske dokazane su koncentracije arsena u podzemnim vodama koje se koriste za vodoopskrbu višestruko više od preporučenih. Proveden je niz istraživanja u svrhu utvrđivanja njegove rasprostranjenosti, dominantnog oblika i njegovog podrijetla. Rezultati su pokazali da je dominantni oblik As^{+3} , a zahvaćeno područje obuhvaća unutarnje dijelove Savske i Dravske depresije.

Potrebno je daljnje istraživanje štetnog učinka arsena na zdravlje ljudi jer dugotrajna izloženost čak i niskim dozama može izazvati niz negativnih posljedica na zdravlje ljudi koje se očituju kao kožne lezije, periferna neuropatija, halucinacije, disfunkcija kardiovaskularnog, respiratornog i reproduktivnog sustava te različitim malignim novotvorinama.

Stoga je bitno dati preporuke stanovništvu koje je izloženo povišenim koncentracijama arsena putem vode za piće, kao i razviti metode obrade vode za piće, s ciljem smanjivanja koncentracije arsena na onu najmanje moguću.

7. Popis literature

Ackley K. L., B'Hymer C., Sutton K. L., Caruso J. A. (1999) Speciation of arsenic in fish tissue using microwave-assisted extraction followed by HPLC-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **14**(5): 845–850.

Ahmed S., Ahsan K. B., Kippler M., Mily A., Wagatsuma Y., Hoque A. M. W., Ngom P. T., Arifeen S. E., Raqib R., Vahter M. (2012) In utero arsenic exposure is associated with impaired thymic function in newborns possibly via oxidative stress and apoptosis. *Toxicological Sciences* **129**: 305–314.

Ahsan H., Perrin M., Rahman A., Parvez F., Stute M., Zheng Y., Milton A. H., Brandt-Rauf P., van Geen A., Graziano J. (2000) Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* **42**: 1195–1201.

Aiuppa A., Avino R., Caliro S., Chiodini G., D'Alessandro W., Favara R., Federico C., Ginevra C., Inguaggiato S., Longo M., Pegoraino G., Valenza M. (2006) Mineral control of arsenic content in thermal waters from volcanic-hosted hydrothermal systems: Insights from the island of Ischia and Phlegrean Fields (Campanian Volcanic Province, Italy). *Chemical Geology* **229**: 313–330.

Amster E., Tiwary A., Schenker M. B. (2007) Case report: potential arsenic toxicosis secondary to herbal kelp supplement. *Environmental Health Perspectives* **115**: 606–608.

ANZFA (1994) The 1994 Australian Market Basket Survey. A total diet survey of pesticides and contaminants. Australia New Zealand Food Authority, Canberra.

Anjum S., Gautam D., Gupta B., Ikram S. (2009) Arsenic Removal from Water: An Overview of Recent Technologies. *The IUP Journal of Chemistry* **2**(3): 8–35.

Argos M., Kalra T., Rathouz P. J., Chen Y., Pierce B., Parvez F., Islam T., Ahmed A., Rakibuz-Zaman M., Hasan R., Sarwar G., Slavkovich V., van Geen A., Graziano J., Ahsan H. (2010) Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *The Lancet* **376** (9737): 252–258.

Arnórsson S. (2003) Arsenic in surface-and in 90°C ground waters in a basaltic area, N-Iceland: processes controlling its mobility. *Applied Geochemistry* **18**: 1297–1312.

Ascar L., Ahumada I., Richter P. (2008) Effect of biosolid incorporation on arsenic distribution in Mollisol soils in central Chile. *Chemosphere* **70**: 1211- 1217.

Ashcroft F. M., Rorsman P. (2012) Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* **148**: 1160–1171.

Augustyn A., Bauer P., Duignan B., Eldridge A., Gregersen E., McKenna A., Petruzzello M., Rafferty J. P., Ray M., Rogers K., Tikkanen A., Wallenfeldt J., Zeidan A., Zelazko A (1998) Arsen chemical element.<<https://www.britannica.com/science/arsenic>>. Pristupljeno 01. kolovoza 2019.

Bašić S. (2012) Procjena rizika štetnosti arsena prisutnog u vodi za piće na zdravlje ljudi na području Istočne Slavonije, Specijalistički rad, Institut Ruđer Bošković, Zagreb/Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku.

Bhattacharya P., Chatterjee D., Jacks G. (1997) Occurrence of arsenic-contaminated groundwater in alluvial aquifers from delta plains, eastern India: options for safe drinking water supply. *International Journal of Water Resources Development* **13**: 79–92.

Bhattacharya P., Jacks G., Frisbie S. H., Smith E., Naidu R., Sarkar B. (2002) Arsenic in the environment: a global perspective. U: Heavy Metals in the Environment, Sarkar, B., ur., Marcel Dekker. Inc. New York, str. 147-215.

Bošnjir J., Čulig J. (2005) Metali i polumetali u okolišu, Zdravstveno Veleučilište, Zagreb.

Brown K. L., Simmons S. F. (2003) Precious metals in high-temperature geothermal systems in New Zealand. *Geothermics* **32**: 619-625.

Brunt R., Vasak L., Griffioen, J. (2004) Arsenic in groundwater: Probability of occurrence of excessive concentration on a global scale. *International Groundwater Resources Assessment Centre SP 2004-1*: 2-3.

Buchet J. P., Pauwels J., Lauwerys R. (1994) Assessment of exposure to inorganic arsenic following ingestion of marine organisms by volunteers. *Environmental Research* **66**: 44-51.

Carbonell-Barrachina Á. A., Wu X., Ramírez-Gandolfo A., Norton G. J., Burló F., Deacon C., Meharg, A. A. (2012) Inorganic arsenic contents in rice-based infant foods from Spain, UK, China and USA. *Environmental Pollution* **163**: 77–83.

- Centeno J. A., Tchounwou P. B., Patlolla A. K., Mullick F. G., Murakata L., Meza E., Gibb H., Longfellow D., Yedjou C. G. (2006) Environmental pathology and health effects of arsenic poisoning: a critical review. U: *Managing Arsenic in the Environment: From Soil to Human Health*, Naidu R., Smith E., Owens G., Bhattacharya P., Nadebaum, ur., CSIRO Publishing: Melbourne, Australia, str. 311–327.
- Chen C. L., Hsu L. I., Chiou H. Y., Hsueh Y. M., Chen S. Y., Wu M. M., Chen C. (2004) Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* **292** (24): 2984–2990.
- Chen Y., Ahsan H., Slavkovich V., Peltier G. L., Gluskin R. T., Parvez F., Liu X., Graziano J. H., (2010) No association between arsenic exposure from drinking water and diabetes mellitus: a cross-sectional study in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives* **118**: 1299–1305.
- Cheng K. L., O'Grady G., Du P., Egbuji U. J., Windsor A. J., Pullan J. A. (2010) Gastrointestinal System. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine* **2**: 65-79.
- Chiou H. Y., Chiou S. T., Hsu Y. H., Chou Y. L., Tseng C. H., Wei M. L., Chen C. J. (2001) Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *American Journal of Epidemiology* **153** (5): 411–418.
- Chiu H.F., Ho S.C., Yang C.Y. (2004) Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer* **46** (3): 265–270.
- Chung J. Y., Yu S. D., Hong Y. S. (2014) Environmental source of arsenic exposure. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* **47**: 253–257.
- Ciarrocca M., Tomei F., Caciari T., Cetica C., Andre J. C., Fiaschetti M., Schifano M. P., Scala B., Scimitto L., Tomei G., Sancini A. (2012) Exposure to arsenic in urban and rural areas and effects on thyroid hormones. *Inhalation Toxicology* **24**: 589–598.
- Clowes L. A., Francesconi K. A. (2004) Uptake and elimination of arsenobetaine by the mussel *Mytilus edulis* is related to salinity. *Comparative Biochemistry and Physiology C: Toxicology & Pharmacology* **137**(1): 35–42.

Cubadda F., Jackson P. B., Cottingham K. L., Horne Y. O., Kurzius-Spendcer M. (2017) Human exposure to dietary inorganic arsenic and other arsenic species: State of knowledge, gaps and uncertainties. *Science of the Total Environment* **579**: 1228-1239.

Ćavar S., Klapac T., Grubešić R. J., Valek M. (2005) High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Science of The Total Environment* **339**: 277-282.

Ćurković M., Sipos L., Puntarić D., Dodig-Ćurković K., Pivac N., Kralik K. (2016) Arsenic, copper, molybdenum and selenium exposure through drinking water in rural Eastern Croatia. *Polish Journal of Environmental Studies* **25**(3): 981-992.

Dabeka R. V., McKenzie A. D., Lacroix G. M. A., Cleroux C., Bowe S., Graham R. A., Conacher H. B. S. (1993) Survey of arsenic in total diet food composites and estimation of the dietary intake of arsenic by Canadian adults and children. *Journal of AOAC International* **76**: 14-25.

Damjanović M. (2015) Arsen u vodi istočne Hrvatske. Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju.

Daniele L. (2004) Distribution of arsenic and other minor trace elements in the groundwater of Ischia Island (southern Italy). *Environmental Geology* **46**: 96-103.

Dávila-Esqueda M.E., Jiménez-Capdeville M.E., Delgado J.M., De la Cruz E., Aradillas-García C., Jiménez-Suárez V., Escobedo R.F., Llerenas J.R. (2012) Effects of arsenic exposure during the pre- and postnatal development on the puberty of female offspring. *Experimental and Toxicological Pathology* **64**: 25–30.

D'Ippoliti D., Santelli E., De Sario M., Scortichini M., Davoli M., Michelozzi P. (2015) Arsenic in drinking water and mortality for cancer and chronic diseases in central Italy, 1990-2010. *PloS one* **10**: 1-19

Dopuđa B. (2008) Arsen, Periodni sustav elemenata, <<http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/as/spojevi.html>>. Pristupljeno 01. kolovoza 2019

EFSA (2009) Scientific opinion on arsenic in food. EFSA - European Food Safety Authority. *EFSA Journal* **7**: 1351.

Emsley J. (2005) Vodič kroz elemente, Izvori, Zagreb.

Filipović I., Lipanović S. (1995) Opća i anorganska kemija II. dio, 9. izd., Školska knjiga. str. 789-793.

Francesconi K. A., Edmonds J. S. (1996) Arsenic and marine organisms. *Advances in Inorganic Chemistry* **44**: 147–189.

Goggin S. L., Labrecque M. T., Allan A. M. (2012) Perinatal exposure to 50 ppb sodium arsenate induces hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in male C57BL/6 mice. *Neurotoxicology* **33**: 1338–1345.

Golub M. S., Macintosh M. S., Baumrind N. (1998) Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Review* **1**: 199–241.

Gong G., Basom J., Mattevada S., Onger F. (2015) Association of hypothyroidism with low-level arsenic exposure in rural West Texas. *Environmental Research* **138C**: 154–160.

Gribble M. O., Howard B. V., Umans J. G., Shara N. M., Francesconi K. A., Goessler W., Crainiceanu C. M., Silbergeld E. K., Guallar E., Navas-Acien A. (2012) Arsenic exposure, diabetes prevalence, and diabetes control in the Strong Heart Study. *American Journal of Epidemiology* **176**: 865–874.

Gunderson E. L. (1995) FDA total diet study-1986-1991-dietary intakes of pesticides, selected elements and other chemicals. *Journal of AOAC International* **78**: 1353-1363.

Guo J. X., Hu L., Yand P. Z., Tanabe K., Miyatalre M., Chen Y. (2007) Chronic arsenic poisoning in drinking water in Inner Mongolia and its associated health effects. *Journal of Environmental Science and Health, Part A. Toxic Hazardous Substances and Environmental Engineering* **42**: 1853–1858.

Guozbi Y. (1983) Cluster analysis of some elements in soils of Tainjin area. *Acta Scientiarum Polonorum Formatio Circumiectus* **3**: 207-212.

Habuda-Stanić M., Kuleš M. (2002) Arsen u vodi za piće. *Kemija u industriji* **51**: 337-342.

Habuda-Stanić M., Kuleš M., Kalajdžić B., Romić Ž. (2005) Quality of groundwater in Eastern Croatia. The problem of arsenic pollution. *Proceedings of the 9th International Conference on Environmental Science and Technology* Rhodes island, Greece, 1-3 September 2005. 286-291.

HAH (2014) Zdravstveno mišljenje o prisutnosti žive, olova, kadmija i arsena u akvatičnim organizmima na tržištu Republike Hrvatske. HAH - Hrvatska Agencija za Hranu, <https://www.hah.hr/pregled-upisnika/?preuzmi_misljenje=39>. Pristupljeno 10. rujna 2019.

Hanaoka K., Goessler W., Ohno H., Irgolic K. J., Kaise T. (2001) Formation of toxic arsenical in roasted muscles of marine animals. *Applied Organometallic Chemistry* **15**: 61–66.

Hong Y.-S., Song K.-H., Chung J.-Y. (2014) Health effects of chronic arsenic exposure. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* **47**: 245–252.

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

Hrvatska enciklopedija (2009) Nekroza. <<http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=43312>>. Pristupljeno 14.kolovoza 2019.

Jayasumana M., Paranagama P., Amarasinghe M., Wijewardane K., Dahanayake K., Fonseka S., Rajakaruna K., Mahamithawa A., Samarasinghe U., Senanayake V. (2013) Possible link of chronic arsenic toxicity with chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka. *Journal of Natural Sciences Research* **3**: 64–73.

Jomova K., Jenisova Z., Feszterova M., Baros S., Liska J., Hudecova D., Rhodes C. J., Valko M. (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology* **31**: 95–107.

Juskelis R., Li W., Nelson J., Cappozzo J. C. (2013) Arsenic speciation in rice cereals for infants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **61**: 10670–10676.

Kapaj S., Peterson H., Liber K., Bhattacharya P. (2006) Human health effects from chronic arsenic poisoning – a review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A. Toxic Hazardous Substances and Environmental Engineering* **41**: 2399–2428.

Kim N. H., Mason C. C., Nelson R. G., Afton S. E., Essader A. S., Medlin J. E., Levine K. E., Hoppin J. A., Lin C., Knowler W. C., Sandler D. P. (2013) Arsenic exposure and incidence of type 2 diabetes in Southwestern American Indians. *American Journal of Epidemiology* **177**: 962–969.

- Kohlmeyer U., Jantzen E., Kuballa J., Jakubik S. (2003) Benefits of high resolution IC-ICP-MS for the routine analysis of inorganic and organic arsenic species in food products of marine and terrestrial origin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **377**(1): 6–13.
- Kosanović M., Bilandžić N., Sedak M., Kos S., Tlak-Gjaer I. (2019) Koncentracije arsena, kadmija i žive u pčelinjem vosku (*Apis mellifera*) tijekom njegove prerade iz saća u satne osnove. *Veterinarska stanica* **50**: 19-25.
- Koyama T. (1975) Arsenic in soil-plant system. *Nippon Dojo Hiriyogaku Zasshi* **46**: 491-502.
- Kwok R. K., Kaufmann R. B., Jakariya M. (2006) Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. *Journal of Health, Population and Nutrition* **24**: 190–205.
- Larsen E. H., Francesconi K. A. (2003) Arsenic concentrations correlate with salinity for fish taken from the North Sea and Baltic waters. *Journal of Marine Biological Association of the U. K.* **83**(2): 283–284.
- Le, X.C., Cullen W. R., Reimer K. J. (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clinical Chemistry* **40**(4): 617-624.
- Lindberg A.-L., Rahman M., Persson L.-Å., Vahter M. (2008) The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* **230**: 9–16.
- Liu J., Zheng B. S., Aposhian H. V., Zhou Y. S., Chen M. L., Zhang A. H., Waalkes M. P. (2002) Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Journal of the Peripheral Nervous System* **7**: 208.
- Lombi E., Scheckel K. G., Pallon J., Carey A. M., Zhu Y. G., Meharg A. A. (2009) Speciation and distribution of arsenic and localization of nutrients in rice grains. *New Phytologist* **184**(1): 193-201.
- Luster M. I., Simeonova P. P. (2004) Arsenic and urinary bladder cell proliferation. *Toxicology and Applied Pharmacology* **198**: 419–423.
- Mackenzie F. T., Lantzy R. J., Paterson V. (1979) Global trace metal cycles and predictions. *Journal of the International Association for Mathematical Geology* **11**: 99-142.

- Madden E. F., Fowler B. A. (2000) Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug and Chemical Toxicology* **23**: 1–12.
- Mahmoudi R., Mardani K., Rahimi B. (2015) Analysis of heavy metals in honey from north-western regions of Iran. *Journal of Chemical Health Risks* **5**: 251-256.
- Mandal B. K., Suzuki K. T. (2002) Arsenic round the world: a review. *Talanta* **58**: 201-235.
- Mania M., Rebeniak M., Szynal T., Wojciechowska-Mazurek M., Starska K., Ledzion E., Postupolski J. (2015) Total and inorganic arsenic in fish, seafood and seaweeds - exposure assessment. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* **66**(3): 203-210.
- Mazumder D. N., Das Gupta J., Santra A., Pal A., Ghose A., Sarkar S. (1998) Chronic arsenic toxicity in west Bengal – the worst calamity in the world. *Journal of the Indian Medical Association* **96**: 4–7.
- Meharg A. A., Sun G., Williams P. N., Adomako E., Deacon C., Zhu Y.-G., Feldmann J., Raab A. (2008) Inorganic arsenic levels in baby rice are of concern. *Environmental Pollution* **152**(3): 746-749.
- Miller A. M., Zachary J. F. (2017) Mechanisms and morphology of cellular injury, adaptation and death. U: Pathologic Basis Of Veterinary Disease, 6. izd., Zachary J. F., ur., Elsevier Inc., str. 20.
- Morales K. H., Ryan L., Kuo T. L., Wu M. M., Chen, C. J. (2000) Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives* **108**: 655–661.
- Morita M., Shibata Y. (1990) Chemical forms of arsenic in marine macroalgae. *Applied Organometallic Chemistry* **4**: 181–190.
- MSD (2014) Periferna neuropatija, <<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-mozga-i-zivcanog-sustava/poremecaji-perifernih-zivaca/periferna-neuropatija>>. Pristupljeno 14. kolovoza 2019.
- Munday M. K., Roy M., Roy S., Awasthi M. K., Sharma R. (2013) Antioxidant potential of *Ocimum sanctum* in arsenic induced nervous tissue damage. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* **6**: 95–101.

Munera-Picazo S., Cano-Lamadrid M., Castaño-Iglesias M. C., Burló F., Carbonell-Barrachina Á. A. (2015) Arsenic in your food: potential health hazards from arsenic found in rice. *Nutrition and Dietary Supplements* **7**: 1-10.

Namung U., Xia Z. (2001) Arsenic induces apoptosis in rat cerebellar neurons via activation of JNK3 and p38 MAP kinases. *Toxicology and Applied Pharmacology* **174**: 130–138.

Navas-Acien A., Silbergeld E. K., Streeeter R. A., Clark J. M., Burke T. A., Guallar E. (2006) Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environmental Health Perspectives* **114**: 641–648.

Navas-Acien A., Silbergeld E. K., Pastor-Barriuso R., Guallar E. (2008) Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *Journal of the American Medical Association* **300**: 814–822.

Noguchi K., Nakagawa R. (1969) Arsenic and arsenic-lead sulfides in sediments from Tamagawa hot springs, Akita Prefecture. *Proceedings of Japan Academy* **45**: 45-50.

O'Bryant S. E., Edwards M., Menon C. V., Gong G., Barber R. (2011) Long-term low-level arsenic exposure is associated with poorer neuropsychological functioning: a Project FRONTIER study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **8**: 861–874.

Oreščanin V. (2013) Arsen u vodama – porijeklo. Toksični učinak i metode uklanjanja, *Hrvatske vode* **83**.

Petrak V., Pavlović G. (2015) Ekotoksikologija arsena. *International Interdisciplinary Journal of Young Scientists from the Faculty of Textile Technology* **5**: 86-98.

Plavišić F. (2009) Bojite li se otrova? Hrvatski zavod za toksikologiju.

Polizzotto M. L., Harvey C. F., Li G. C., Badruzzman B., Ali A., Newville M., Sutton S., Fendorf S. (2006) Solid-phases and desorption processes of arsenic within Bangladesh sediments. *Chemical Geology* **228**: 97-111.

Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (1994) *Narodne novine* **46** (NN 46/1994).

Rahman M. M., Mandal B. K., Chowdhury T. R., Sengupta M. K., Chowdhury U. K., Lodh D., Chanda C. R., Basu G. K., Mukherjee S. C., Saha K. C., Chakraborti D. (2003) Arsenic groundwater contamination and sufferings of people in North 24-Parganas, one of the nine

arsenic affected districts of West Bengal, India. *Journal of Environmental Science and Health* **A38**: 25–59.

Rahman M. M., Ng J. C., Naidu R. (2009) Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environmental Geochemistry and Health* **31**: 189–200.

Ratnaike R. N. (2003) Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgraduate Medical Journal* **79**: 391–396.

Ravenscroft P., Brammer H., Richards K. (2009) Arsenic pollution: a global synthesis. West Sussex, UK: John Wiley & Sons.

Sánchez-Peña L.C., Petrosyan P., Morales M., González N.B., Gutiérrez-Ospina G., Del Razo L.M., Gonsbatt M.E. (2010) Arsenic species, AS3MT amount, and AS3MT gene expression in different brain regions of mouse exposed to arsenite. *Environmental Research* **110**:428–434.

Santo V., Grgić J., Laslavić B., Dario M., Valek, M. (2002) Concentration of arsenic, manganese and iron in drinking water of Osijek-Baranja County. Proceedings of the 6th Symposium Water and Public Water Supply, Lovrić E., ur., Croatian Institute of Public Health, Zagreb, str. 69–77.

Sasaki A., Oshima Y., Fujimura A. (2007) An approach to elucidate potential mechanism of renal toxicity of arsenic trioxide. *Experimental Hematology* **35**: 252–262.

Shankar S., Shanker U., Shikha S. (2014) Arsenic contamination of groundwater: a review of sources, prevalence, health risks, and strategies for mitigation. *The Scientific World Journal* **2014**: 1-18.

Shen H., Xu W., Zhang J., Chen M., Martin F. L., Xia Y., Liu L., Dong S., Zhu Y. G. (2013) Urinary metabolic biomarkers link oxidative stress indicators associated with general arsenic exposure to male infertility in a Han Chinese population. *Environmental Science & Technology* **47**: 8843–8851.

Singh N., Kumar D., Sahu A. (2007) Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *Journal of environmental biology / Academy of Environmental Biology* **28**: 359-65.

Sloth J. J., Julshamn K. (2008) Survey of total and inorganic arsenic content in blue mussels (*Mytilus edulis* L.) from norwegian fiords: revelation of unusual high levels of inorganic arsenic. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**: 1269-1273.

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

Stanković D. (1986) *Medicina rada*, 3.izd, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb.

Steinmaus C., Yuan Y., Liaw J., Smith A. H. (2009) Low-level population exposure to inorganic arsenic in the united states and diabetes mellitus. *Epidemiology* **20**(6): 807–815.

Sun G.-X., Williams P.N., Carey A.-M., Zhu Y.-G., Deacon C., Raab A., Feldmann J., Islam M. R., Meharg A.A. (2008) Inorganic arsenic in rice and its products are an order of magnitude higher than in bulk grain. *Environmental Science & Technology* **42**(19): 7542-7546.

Šarić M., Žuškin E. (2002) *Kemijske štetnosti. Medicina rada i okoliša. Medicinska naklada, Zagreb*, str. 174-177.

Tabocova S., Hunter 3rd E. S., Gladen B. C. (1996) Developmental toxicity of inorganic arsenic in whole embryo: culture oxidation state, dose, time, and gestational age dependence. *Toxicology and Applied Pharmacology* **138**: 298–307.

Tchounwou P. B., Yedjou C. G., Patlolla A. K., Sutton D. J. (2012) Heavy metal toxicity and the environment. *Experientia supplementum* **101**: 133–164.

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

Tulloch A. P. (1980) Beeswax – composition and analysis. *Bee World* **61**: 47-62.

Uede K., Furukawa F. (2003) Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. *British Journal of Dermatology* **149**: 757–762

Ujević M., Duić Ž., Casiot C., Sipos L., Santo V., Dadić Ž., Halamić J. (2010) Occurrence and geochemistry of arsenic in the groundwater of Easter Croatia. *Applied Geochemistry* **25**: 1017-1029.

Uneyama C., Toda M., Yamamoto M., Morikawa K. (2007) Arsenic in various foods: cumulative data. *Food Additives and Contaminants* **24**: 447-534.

Vahidnia A., Van der Voet G., De Wolff F. (2007) Arsenic neurotoxicity—a review. *Human & Experimental Toxicology* **26**: 823–832.

Watanabe T., Hirano S. (2013) Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Archives of Toxicology* **87**: 969–979.

WHO (2001) Environmental health criteria 224: Arsenic and arsenic compounds. WHO – World Health Organization, Geneva, <
https://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/224_As_Part_2.pdf?ua=1>. Pristupljeno 3. kolovoza 2019.

Yamamoto S., Konishi Y., Murai T., Shibata M. A., Matsuda T., Kuroda K., Endo G., Fukushima S. (1994) Enhancing effects of an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in a multi-organ carcinogenesis bioassay. *Applied Organometallic Chemistry* **8**(3): 197–199.

Yong-Chul J., Yashoda S., Hwidong K. (2016) Source, distribution, toxicity and remediation of arsenic in the environment. *International Journal of Applied Environmental Sciences* **11**: 559-581.

Yost L. J., Schoof R. A., Aucoin R. (1998) Intake of inorganic arsenic in the North American diet. *Human and Ecological Risk Assessment* **4**: 137-152.

Zheng L., Kuo C. C., Fadrowski J., Agnew J., Weaver V. M., Navas-Acien A. (2014) Arsenic and chronic kidney disease: a systematic review. *Current Environmental Health Reports* **1**(3): 192–207.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Maria Đurić

ime i prezime studenta