

# Pojavnost arsena u populaciji istočne Hrvatske

---

Ćulap, Ana-Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:636438>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Ana-Marija Čulap**

**POJAVNOST ARSENA U POPULACIJI  
ISTOČNE HRVATSKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**STUDIJ MEDICINE**

**Ana-Marija Čulap**

**POJAVNOST ARSENA U POPULACIJI**  
**ISTOČNE HRVATSKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Medicinskom fakultetu u Osijeku u okviru projekta „Istraživanje dugotrajnih posljedica rata na zdravlje populacije“. Analize uzoraka metodom induktivno spregnute masene spektrometrije su izvedene na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „ dr. Andrija Štampar“ u Zagrebu.

Mentor rada je doc. dr. sc. Domagoj Vidosavljević, Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku.

Rad ima 41 list, 2 slike i 13 tablica .

**ZAHVALE:**

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Domagoju Vidosavljeviću na volji, pomoći, ukazanom povjerenju i strpljenju u provođenju ovog istraživanja i izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Vlatki Gvozdić koja je svojom nesebičnom pomoći i znanjem dala doprinos u provođenju istraživanja i u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene tijekom studiranja.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Osnovne karakteristike arsena.....	1
1.2. Spojevi arsena i upotreba .....	1
1.3. Arsen u okolišu.....	2
1.4. Izloženost arsenu .....	3
1.5. Arsen u organizmu .....	4
1.5.1. Adsorpcija .....	4
1.5.2. Distribucija.....	5
1.5.3. Metabolizam.....	5
1.5.4. Eliminacija .....	5
1.6. Biomarkeri izloženosti .....	6
1.7. Toksičnost arsena .....	6
1.7.1. Akutna toksičnost.....	6
1.7.2. Kronična toksičnost i učinci na organizam .....	7
1.8. Karcinogeneza.....	7
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJ.....	10
4. ISPITANICI I METODE .....	11
4.1. Ustroj studije .....	11
4.2. Ispitanici (materijal) .....	11
4.3. Metode.....	11
4.3.1. Anketni upitnik.....	11
4.3.2. Prikupljanje, obrada i analiza uzoraka .....	12

4.4. Statističke metode .....	13
5. REZULTATI.....	14
6. RASPRAVA.....	23
7. ZAKLJUČAK .....	29
8. SAŽETAK.....	30
9. SUMMARY .....	31
10. LITERATURA .....	32
11. ŽIVOTOPIS .....	37
12. PRILOZI.....	38
12.1. Anketni upitnik.....	38

## **POPIS KRATICA**

**AQP:** akvaporini (prema engl. *aquaporins*)

**As:** arsen

**DMA:** dimetilarsenat

**DNA:** deoksiribonukleinska kiselina (prema engl. *deoxyribonucleic acid*)

**DRC:** (prema engl. *dynamic reaction cell*)

**EKG:** elektrokardiogram

**GLUT1:** transporter glukoze

**ICP-MS:** spektrometrija masa induktivno spregnutom plazmom (prema engl. *inductively coupled plasma mass spectroscopy*)

**MDK:** maksimalna dozvoljena koncentracija

**MMA:** monometilarsenat

**SAM:** S-adenozilmetionin



## 1. UVOD

Pojavnost arsena u okolišu je u zadnjem desetljeću postala vrlo važan globalni javnozdravstveni problem, kojem je izloženo više od 200 milijuna ljudi, u više od 70 zemalja pa tako i u istočnoj Hrvatskoj. Arsen pronalazimo u tlu, atmosferskom zraku, stijinama te vodi, a najznačajnija za ljudsko zdravlje je pojava arsena u vodi, točnije u vodi za piće. Kronična izloženost ovom metaloidu je povezana sa nastankom mnogih bolesti i karcinoma u različitim organskim sustavima jer je arsen klasificiran kao karcinogen za ljudski organizam (1). Istočna Hrvatska pripada Panonskoj nizini, gdje je poznato da podzemni izvori imaju povišene koncentracije arsena i gdje je poljoprivreda glavni izvor ekonomskih prihoda (2). Pojava arsena i drugih teških metala u istočnoj Hrvatskoj je moguće nastala i kao posljedica kontaminacije okoliša, djelovanjem raznih borbenih sredstava, tijekom rata u bivšoj Jugoslaviji (1991. – 1999.) (3).

### 1.1. Osnovne karakteristike arsena

Arsen (As) je metaloid, koji se u periodnom sustavu elemenata nalazi u 15. skupini, koju dijeli s dušikom (dušik je predstavnik te skupine), fosforom, antimonom i bizmutom. Atomski broj arsena je 33, a relativna atomska masa 74,92159 g/mol. Pojavljuje se u tri alotropske modifikacije, a to su sivi, žuti i crni arsen. Naziv za ovaj element je nastao od grčke riječi *arsenikon*, koja ima značenje auripigment, zlatno-žute boje. Prvi put ga je izolirao njemački filozof i znanstvenik Albertus Magnus, u 13. stoljeću (4).

Arsen se može pronaći u 4 oksidativna stanja:  $-3$  (arsin),  $0$  (arsen),  $+3$  (arsenit) i  $+5$  (arsenat). Arsenit ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) i arsenat ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) su dva glavna oksidativna stanja koja nalazimo u prirodi (5).

### 1.2. Spojevi arsena i upotreba

S obzirom na biološka i toksikološka svojstva, spojeve arsena dijelimo na 3 grupe, a to su: anorganski spojevi, organski spojevi i arsin (plin). U prirodi su spojevi bez boje, okusa i mirisa. Arsen se u prirodi nalazi u spojevima s drugim elementima kao što su kisik, klor i sumpor s kojima

čini anorganske spojeve, dok s ugljikom i vodikom čini organske spojeve. Organski spojevi nastaju metilacijom arsenovih spojeva. Rijetko se nalazi u elementarnom obliku, a najčešće ga nalazimo u obliku sulfida (6).

Trovalentni anorganski spojevi arsena jesu arsenov trioksid, natrijev arsenit i arsenov triklorid, a petovalentni spojevi su arsenov petoksid, arsenitna kiselina i arsenati. Najčešći organski spojevi jesu monometilarsenat (MMA), dimetilarsenat (DMA) te arsenobetain (5).

Arsen i njegovi spojevi se koriste već nekoliko stoljeća. Danas se koriste u: farmaceutskoj i tekstilnoj industriji, industriji drveta, u poljoprivredi kao pesticidi, u metalurgiji (najčešće u obliku arsenovog trioksida), staklarskoj industriji, rudarstvu i industriji poluvodiča, koji čine najčešće antropogene izvore arsena (5). U medicini se koristio kao kemoterapeutik u terapiji akutne promijelocitne leukemije i limfoma, a smrtonosna doza za čovjeka je 0,1 – 0,15 g (7). Tijekom prošlosti, arsen je korišten u poljoprivredi u različitim slučajevima, uključujući pesticide, herbicide, insekticide te za sterilizaciju tla (5). Elementarni arsen se koristi u proizvodnji legura, posebno s olovom, npr. u olovnim baterijama. Arsin (arsenovodik) je plin i snažan anorganski otrov koji se koristio i kao bojni otrov, a uz njega i arsenov klorid, koji je izrazito otrovna tekućina (4).

### 1.3. Arsen u okolišu

Arsen je u Zemljinoj kori dvadeseti element po zastupljenosti i nalazi se u koncentraciji od 1,5 ppm (prema engl. *particles per milion*). U okolišu se arsen javlja prvenstveno u sulfidnom obliku u složenim mineralima koji sadrže srebro, olovo, bakar, nikal, antimon, kobalt i željezo. Prisutan je i u više od 200 mineralnih vrsta, od kojih je najčešći arsenopirit.

Arsen u atmosferi nastaje iz prirodnih i antropogenih izvora. U prirodne izvore spadaju i vulkanske erupcije za koje se smatra da otpuste i do 7 900 tona godišnje. U atmosferi se nalazi u tragovima, ali je u blizini tvornica koncentracija nešto viša. U urbanim sredinama se uglavnom nalazi u anorganskom obliku. Ukupna koncentracija arsena u zraku varira 0,02 – 4 ng/m<sup>3</sup> u ruralnim sredinama te 3 – 200 ng/m<sup>3</sup> u urbanim područjima. U blizini tvornica su pronađene znatno više koncentracije, više od 1000 ng/m<sup>3</sup> (5).

Povišena koncentracija As u vodi za piće je značajan problem u mnogim područjima u svijetu,

uključujući Čile, Meksiko, Argentinu, Kinu, Tajvan, SAD, Kanadu, Indiju i Bangladeš. Kontaminirane podzemne vode su pronađene i u mnogim područjima središnje Europe, Španjolske, Švicarske i Ujedinjenog Kraljevstva. U istočnoj Europi se nalaze u Mađarskoj, Rumunjskoj, Srbiji, Bosni i Hercegovini i Sjevernoj Makedoniji koje spadaju u Panonsku nizinu (8). Izvori vode za piće mogu biti kiša, površinske vode (mora, jezera, rijeke) te podzemne vode (prirodni izvori i bunari) (5). Takva kontaminirana voda se koristi kao voda za piće, za pripremu hrane, a u ruralnim područjima i za navodnjavanje poljoprivrednih površina (8). Zavod za javno zdravstvo u Osijeku je otkrio mnoga područja u istočnoj Hrvatskoj gdje je koncentracija As u vodi za piće bila značajno viša od nacionalnih vrijednosti. Koncentracije arsena kretale su se u rasponu od 1,3 do 491  $\mu\text{g/L}$  (9, 10). Vrlo visoke koncentracije arsena u vodi za piće su pronađene u Bangladešu, gdje su u pojedinim distriktima dosezale i do 3 143  $\mu\text{g/L}$  te u Indiji gdje je koncentracija bila do 1 542  $\mu\text{g/L}$  (11, 12). Prema Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće, maksimalna dopuštena koncentracija (MDK) arsena u vodi za piće u Hrvatskoj iznosi 10  $\mu\text{g/L}$  od 2015. godine (do tada je iznosila 50  $\mu\text{g/L}$ ) (13).

Arsen se u tlu nalazi u koncentraciji od 1 mg/kg do čak 40 mg/kg. Značajna razlika nastaje zbog prisutnosti geoloških formacija i antropogenih izvora u pojedinim područjima (14).

#### **1.4. Izloženost arsenu**

Primarni put izloženosti arsenu u općoj populaciji je oralnim putem, ingestijom kontaminirane hrane i vode. Drugi načini unosa jesu inhalacijom ili apsorpcijom kroz kožu. Dnevni unos iznosi od 20 do 300  $\mu\text{g/dan}$ . Kod nepušača, dnevni unos je 1  $\mu\text{g/dan}$  dok kod pušača i do 10  $\mu\text{g/dan}$ . Prosječni dnevni unos arsena za žene iznosi 50,6  $\mu\text{g}$ , a za muškarce iznosi 58,5  $\mu\text{g}$  (10). U podzemnim vodama, arsen se uglavnom pojavljuje u anorganskom obliku dok se u organskom obliku (arsenobetain) pretežito nalazi u morskim plodovima i ribi. U hrani porijeklom iz kopnenih područja, uglavnom se nalazi u anorganskom obliku te kao metilirani oblik (MMA i DMA). Izloženost naravno ovisi o vrsti hrane, uvjetima obrade kao što su vrsta tla, vode te korištenje pesticida (15, 16). Bitno je spomenuti da je posebno visoka koncentracija arsena pronađena u riži, čak i do 200  $\mu\text{g/kg}$  (17).

Inhalacija čestica arsena je primarni put unosa kod profesionalne izloženosti. Tijekom povijesti, najveća profesionalna izloženost arsenu je bila tijekom korištenja ruda arsenika u metalurgiji.

Ostale industrijske aktivnosti jesu elektrane na ugljen, montaža baterija, priprema ili rad s drvetom, staklarska industrija i elektronička industrija (5).

## **1.5. Arsen u organizmu**

### **1.5.1. Apsorpcija**

Apsorpcija arsena odvija se preko probavnog i respiratornog sustava te je moguća i apsorpcija putem kože i placente. Primarni putevi apsorpcije jesu inhalacija i ingestija (18). Nakon ingestije, apsorbira se 80 – 90 % doze arsenata ili arsenita (19). Poluvijek eliminacije anorganskog arsena u ljudskom tijelu je 10 sati (14).

Arsen nije esencijalan element za život, prema tome ne postoji specifični put apsorpcije za arsen. Svi putevi apsorpcije se odvijaju preko nekoliko vrsta transportera kojima se apsorbiraju minerali, fosfati, glukoza i glicerol. Arsen može vrlo dobro imitirati supstrate tako da se veže na njihove transportere. Primjeri transportera su akvaporini (AQP) te transporteri glukoze (GLUT1). Akvaporini su dvosmjerni kanali koji uključuju kanale s malim porama, koji propuštaju samo vodu te akvagliceroporine sa velikim porama, koji propuštaju molekule poput glicerola. Arsenit je anorganski poliol koji je sličan glicerolu pa prema tome i supstrat za te transportere. Akvaporini su odgovorni za ulazak arsenita u stanice i povećanje njegove toksičnosti (18).

Probavni sustav je glavni put apsorpcije arsena i njime se apsorbira približno 95 % ingestirane doze trovaletnih spojeva arsena (14).

Inhalacijom se apsorbira od 60 % do 90 % arsena i to pretežno tijekom izloženosti na poslu. Inhalirane čestice se akumuliraju u plućima gdje mogu uzrokovati oštećenje tkiva (14).

Apsorpcija putem kože je manja nego apsorpcija ingestijom ili inhalacijom. Iako još nisu provedena kontrolirana istraživanja u vezi brzine apsorpcije anorganskog arsena kroz intaktnu kožu, veliki broj prijavljenih slučajeva sistemne toksičnosti nakon akutnog izlaganja arsenu putem kože indicira da koža može biti put apsorpcije (19).

Veliki broj dokaza sugerira da prenatalna izloženost arsenu ima negativan učinak na zdravlje djece. Točni mehanizmi kojima arsen utječe na zdravlje i razvoj fetusa još nisu poznati, ali se smatra da dio štetnih učinaka ovisi o spolu. Podaci sugeriraju da kod dojenčadi ženskog spola, mehanizmi koji dovode do smanjenja porođajne težine uzrokovane arsenom, mogu uključivati aktivaciju mehanizama kod odgovora na stres (20).

### **1.5.2. Distribucija**

Nakon apsorpcije putem probavnog i respiratornog sustava, arsen se distribuira putem krvi u cijelom tijelu, primarno u jetru, bubrege, mišiće i kožu. Sva tkiva brzo uklanjaju arsen, osim kože, kose i noktiju (tkiva bogata keratinom), u kojima može biti prisutan i do 4 tjedna nakon izlaganja, što ih čini idealnim biomarkerima izloženosti (14).

### **1.5.3. Metabolizam**

Arsen krvotokom odlazi u jetru, gdje podliježe procesu biotransformacije. Metabolizam arsena uključuje redukciju i metilaciju. Prije metilacije, odvija se redukcija arsenata u arsenit preko glutaciona (14). Anorganski arsen se metilira u MMA i DMA. Metilacija se odvija transferom metilne grupe sa S-adenozilmetionina (SAM) do metilaršenata i dimetilaršenata (14). U usporedbi s anorganskim arsenom, metilirani metaboliti imaju manju reaktivnost, akutnu toksičnost i citotoksičnost te lakšu eliminaciju urinom. Eksperimentalne studije su pokazale da inhibicija metilacije dovodi do povećane tkivne koncentracije arsena (19).

### **1.5.4. Eliminacija**

Primarni put eliminacije arsena je putem bubrega tj. eliminacija urinom. Eliminacija ovisi o oksidacijskom stanju. Arsenit ima sporiju eliminaciju u odnosu na arsenat (21). U urinu se mogu pronaći MMA i DMA, koji su manje toksični od arsenata i arsenita. Približno 50 % eliminiranog

arsena u urinu je dimetilirano, 25 % monometilirano, a ostatak čini anorganski arsen. U druge, manje važne putove eliminacije spadaju stolica, ljuštenje kože i znojenje (14).

### 1.6. Biomarkeri izloženosti

Biomarkeri izloženosti anorganskom arsenu su važni za razumijevanje mehanizma toksičnosti i utjecaja na zdravlje. Serum, urin, kosa i nokti su najčešći uzorci korišteni u epidemiološkim studijama. Arsen se nakuplja u tkivima bogatim keratinom pa su ukupne količine arsena u kosi i noktima značajne u prikazivanju izloženosti u prošlosti. Za razliku od kose i noktiju, zbog brzog metabolizma i eliminacije, arsen u serumu i u urinu te njegovi metaboliti, koriste se kao indikatori nedavne izloženosti (22).

### 1.7. Toksičnost arsena

Arsen je povezan s nastankom bolesti kao što su kardiovaskularne i periferne vaskularne bolesti, neurološki poremećaji, šećerna bolest te kronična bubrežna bolest (18).

#### 1.7.1. Akutna toksičnost

Gastroenteritis je najčešći simptom akutne toksičnosti. Doze ispod 5 mg uzrokuju mučninu, povraćanje, proljev i abdominalnu bol. Karakterističan opis proljeva je poput rižine vode (prema engl. *rice water*) koji je prisutan i kod kolere. Drugi najčešći simptom akutnog trovanja arsenom je hipotenzija, uz dehidraciju i hipovolemiju. Prijavljene su i promjene na EKG-u (elektrokardiogram) koje uključuju produljenje QT intervala, torsades de pointes i druge. Simptomi u respiratornom sustavu su kašalj, dispneja, bol i plućni edem. U renalne simptome spadaju proteinurija, hematurija te akutno bubrežno zatajenje, koje je prijavljeno nekoliko sati ili dana nakon izlaganja arsenu. Arsen je i neurotoksičan i može dovesti do glavobolje, delirija, encefalopatije i drugih neuroloških poremećaja (21).

Subakutna toksičnost se pojavljuje u periodu 1 – 3 tjedna nakon izlaganja. U tom razdoblju se često javlja reverzibilna senzomotorna polineuropatija, gubitak dubokih tetivnih refleksa, poremećaji u termoregulaciji i drugi. Osim neuroloških promjena, toksičnost može dovesti i do poremećaja u hematopoetskom sustavu, koji se očituju kao leukopenija, trombocitopenija te anemija (normokromna, normocitna, hipokromna i mikrocitna ili hemolitička anemija) (21).

### **1.7.2. Kronična toksičnost i učinci na organizam**

Prvi znak kronične toksičnosti uzrokovane arsenom su lezije na koži u obliku hiperpigmentacija poput „kapljice kiše“ ili hipopigmentacija. Meesove crte (*leukonychia striata*) se pojavljuju kod 5 % pacijenata. Meesove linije su bijele linije koje se pojavljuju duž noktiju, nakon 4 – 6 tjedana od izloženosti arsenu. Hiperkeratoza, ekcemi, alopecija te bradavice su drugi dermatološki znakovi koji su povezani s toksičnošću arsena. Arsen je povezan s nastankom bazocelularnog i skvamoznog karcinoma kože. U hepatobilijarnom sustavu može uzrokovati ascites te hepatomegaliju (21).

Nekoliko istraživanja pokazuje da je arsen povezan s većom učestalosti kardiovaskularnih poremećaja te smrtnosti od istih zbog ateroskleroze (23). U nekoliko slučajeva došlo je i do gangrene ekstremiteta, zbog periferne vaskularne bolesti uzrokovane arsenom (21). Povezan je i s povećanim rizikom od nastanka šećerne bolesti i metaboličkog sindroma (23).

### **1.8. Karcinogeneza**

Arsen i anorganski spojevi su svrstani u grupu 1 humanih karcinogena, dok MMA i DMA spadaju u grupu 2B kao mogući karcinogeni, a arsenobetain i drugi organski spojevi spadaju u grupu 3 i ne smatraju se karcinogenima za ljude (24).

Kronična izloženost arsenu može rezultirati karcinomima kože, u respiratornom sustavu, hepatobilijarnom sustavu te mokraćnom sustavu. Poznata je povezanost karcinoma i konzumiranja vode za piće kontaminirane arsenom, na osnovu studije provedene u Tajvanu, 2001. godine, nakon čega su formirani strogi kriteriji za koncentraciju arsena u vodi za piće, s 50 na 10 µg/L. Točni

mehanizmi kojima dolazi do karcinogeneze su nejasni, ali mogu uključivati povišeni oksidativni stres, kromosomske abnormalnosti, nekontrolirani rast te poremećaje u imunološkom odgovoru. Arsen dovodi do oštećenja popravka DNA, što dovodi do mutacija kod popravka nukleotida. Disregulacija metilacije histona je jedan od mogućih mehanizama karcinogeneze, kojim dolazi do DNA hipermetilacije promotorskih regija p53 i p16 gena (24).

Približno 1 % pacijenata razvije skvamozni, bazocelularni ili drugi karcinom kože. Najčešći oblik je Bowenova bolest tj. intrapidernalni karcinom pločastih stanica (24). Arsen dovodi i do hepatotoksičnosti te nastanka hepatocelularnog karcinoma, angiosarkoma i drugi jetrenih neoplazmi, posebice prilikom profesionalne izloženosti u industrijama koje koriste arsen i kadmij (25). Nefrotoksičnost se očituje povećanom učestalosti karcinoma mokraćnog mjehura u područjima s povećanom koncentracijom arsena u vodi za piće, ali s produljenom latentnom fazom od čak 40 godina nakon izloženosti (26). Istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama je pokazalo da dugoročni rizik za razvoj karcinoma, prilikom konzumacije arsena u vodi za piće u koncentraciji od 50 µg/L, iznosi čak 13 : 1000 ispitanika (27).



**2. HIPOTEZA**

1. U područjima s povišenim arsenom u pitkoj vodi, povišene su vrijednosti arsena u biološkim uzorcima.
2. Postoji razlika u koncentraciji arsena u biološkim tkivima kod ispitanika prema dobi i spolu.
3. Postoji razlika u koncentraciji arsena u biološkim tkivima kod ispitanika s obzirom na profesionalnu izloženost u odnosu na ostatak ispitanika, zbog dodatnog opterećenja arsenom.

### 3. CILJ

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati vrijednosti koncentracije arsena u serumu, urinu i kosi u ciljanoj populaciji
- Ispitati izloženost arsenu u pitkoj vodi prema izmjerenim vrijednostima i relevantnoj literaturi
- Ispitati postoji li povezanost između prethodne bolesti pacijenta i visokih vrijednosti arsena u biološkim tkivima
- Ispitati postoji li razlika u koncentraciji arsena u biološkim tkivima kod ispitanika prema dobi i spolu

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Istraživanje je provedeno u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa „Istraživanje dugotrajnih posljedica ratnih zbivanja na zdravlje stanovništva“. Provedena je presječna studija .

### **4.2. Ispitanici (materijal)**

U istraživanju je sudjelovalo 596 punoljetnih ispitanika slučajnim odabirom iz liječničkih kartona obiteljske medicine. Ispitivano područje je teritorij istočne Hrvatske koji obuhvaća 5 županija: Osječko-baranjsku, koja je centralno smještena, Virovitičko-podravsku, Požeško-slavonsku, Brodsko-posavsku i Vukovarsko-srijemsku županiju. Naselja u kojima je provedeno istraživanje su: Čepin, Dalj, Našice, Osijek, Vinkovci, Virovitica, Vladislavci, Vukovar i Slavonski Brod. Uzorkovanje je provedeno tijekom 2010. godine za sva prethodno navedena naselja ,osim u Virovitici, gdje je uzorkovanje obavljeno 2020.godine.

### **4.3. Metode**

#### **4.3.1. Anketni upitnik**

Svaki ispitanik je intervjuiran standardiziranom anketom o osnovnim demografskim pokazateljima i navikama te mogućoj izloženosti arsenu (anketa se nalazi u Prilozima, 12.1. Anketni upitnik). Anketni upitnik se sastojao od 14 pitanja, od kojih je 12 pitanja bilo zatvorenog tipa (s ponuđenim odgovorima na zaokruživanje) te 2 otvorenog tipa (dob i prethodne bolesti iz liječničkog kartona). Zabilježeni su i spol, dob (stariji ili mlađi od 60 godina), mjesto prebivališta, profesionalna izloženost, bolovanje od neke bolesti, navike pušenja, konzumacija alkohola te porijeklo vode za piće (je li je kupovna, bunarska, lokalni vodovod ili gradski vodovod).

### 4.3.2. Prikupljanje, obrada i analiza uzoraka

Uzorak prvog jutarnjeg urina je priložio svaki ispitanik u polietilenskim kontejnerima za urin (bočice od 100 ml, *Greiner Bio-One*, Frickenhausen, Njemačka). Uzorci kose (3 cm dužine i 1 cm širine) su uzeti sa zatiljka, uz tjeme pomoću škara od nehrđajućeg čelika i pohranjeni u polietilenske vrećice. Svakom ispitaniku je izvađena jedna epruveta krvi iz koje se centrifugiranjem izdvojio serum. Uzorkovanje krvi je odradio laboratorijski tehničar pomoću igle (*Vacurette Blood* igla, 38 × 0,9 mm, *Greiner Bio-One*, Frickenhausen, Njemačka) i epruvete (*Vacurette serum gel Tube 3.5 mL*, *Greiner Bio-One*, Frickenhausen, Njemačka). Uzorci su poslani u Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, gdje su centrifugirani, nakon čega je supernatant prebačen u krioeprovete te odložen u hladnjaku Zavoda, na temperaturi od –30 °C. Biološki uzorci koji su prethodno prikupljeni, poslani su u laboratorij na ICP-MS (spektrometrija masa induktivno spregnutom plazmom) analizu elemenata. U laboratoriju je napravljena analiza bioloških uzoraka ispitanika (serum, urin, kosa) ICP-MS metodom uz postupak u DRC (prema engl. *dynamic reaction cell*) modu koji služi za uklanjanje interferencije spektara pojedinih elemenata. ICP-MS analize su provedene u Laboratoriju za ICP-MS analize u Zavodu za javno zdravstvo „dr. Andrija Štampar“ (28).

Metoda se temelji na induktivno spregnutoj plazmi i spektrometriji masa pomoću kojih se proizvode, detektiraju i identificiraju ioni. Uzorak se uvodi u instrument, zatim se prevodi u aerosol te zagrijava na 8000 °C u plazmi argona, nakon čega ioni prelaze iz plazme u spektrometar masa i razdvajaju i identificiraju se temeljem odnosa mase naboja. Poslije uvođenja uzorka u instrument pomoću automatskog uzorkivača, prevede se u fini aerosol pomoću raspršivača te usmjerava prema plazmi, koja zadržava neutralitet elektrona. Ona se pomoću visokofrekventne struje grije na 6000 °C – 10 000 °C i usmjerava kroz tzv. *torch* koji se sastoji od tri koncentrično postavljene kolone. Unutarnja i vanjska kolona su napravljene od kvarca dok je središnja izrađena od inertnog aluminij oksida. Argon formira plinski protok plazme te se kreće spiralnim tokom i maksimalnom brzinom s osnovnom funkcijom rashlađivanja, radi zaštite stijenki. Između kolona teče pomoćni protok argona, kome je uloga sprečavanje topljenja kolone i nakupljanja soli. Nakon toga u centralnoj koloni s najmanjim promjerom, aerosol se prenosi putem magličastog protoka i raspršuje pomoću visoke temperature, isparava te se razdvaja na atome i ione. ICP zahtjeva atmosferski tlak, a MS vakuum i rabi se sučelje koje se sastoji od dva cilindra, prvog koji skuplja i drugog koji obire, uz

pomoć kojeg se uzorak s plinovima pod atmosferskim tlakom prevodi u vakuum, uz zanemariv utjecaj na uzorak. Prolaskom kroz interfazni dio, ioni se razdvajaju na temelju omjera masa/naboj, uz pomoć elektrostatskih leća i ionske optike. Postoje tri načina razdvajanja u MS sustavima, a to su kvadripolarni, magnetski i na temelju vremena leta, od koji se najviše koristi kvadripolarni sustav. Kvadripolarni sustav se sastoji od dva paralelna cilindra u kojima se u električnom polju razdvajaju ioni. Svim ICP-MS instrumentima je zajedničko da ioni udaraju u aktivnu površinu detektora, nakon prolaska kroz maseni spektrometar, te on proizvodi specifičan puls kao posljedicu kaskade elektrona (28).

### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz 95 % interval pouzdanosti razlike medijana), a između tri i više skupina Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover). Sve *P* vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 596 ispitanika, od kojih je 320 (53,7 %) muškaraca i 276 (46,3 %) žena. S obzirom na dob, 410 (68,8 %) ispitanika je u dobi manjoj od 60 godina. Najviše ispitanika, njih 106 (17,8 %) je iz Vladislavaca i 101 (16,9 %) ispitanik iz Virovitice (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	320 (53,7)
Žene	276 (46,3)
<b>Dobne skupine</b>	
do 60 godina	410 (68,8)
više od 60 godina	186 (31,2)
<b>Naselje</b>	
Vukovar	50 (8,4)
Slavonski Brod	31 (5,2)
Vinkovci	23 (3,9)
Vladislavci	88 (14,8)
Dalj	106 (17,8)
Čepin	52 (8,7)
Našice	81 (13,6)
Osijek	64 (10,7)
Virovitica	101 (16,9)

Alkohol konzumira 227 (38,1 %) ispitanika, a cigarete ih puši 191 (32 %). Komorbiditeti su prisutni kod 105 (17,6 %) ispitanika. Izloženost u domu / profesionalna izloženost bilježi se kod 345 (57,9 %) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Navike u konzumiranju alkohola i cigareta, prisutni komorbiditeti te izloženost u domu

	Broj (%) ispitanika
Konzumira alkohol	227 (38,1)
Puši cigarete	191 (32)
Bolest od prije	105 (17,6)
Izloženost u domu/ profesionalna izloženost	345 (57,9)

Iz gradskog vodova pije vodu 218 (36,6 %) ispitanika, a iz bunara njih 99 (16,6 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema tome kakvu vodu piju

	Broj (%) ispitanika
Kupovna voda	164 (54,7)
Gradski vodovod	218 (36,6)
Bunar	99 (16,6)
Lokalni vodovod	150 (25,2)

Medijani arsena u serumu, kosi i u urinu prikazani su Tablicom 4.

Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja arsena u serumu, kosi i u urinu

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Arsen u serumu	3,74 (0,616 – 7,056)	0 – 52,9
Arsen u kosi	0,35 (0,071 – 2,889)	0 – 647,4
Arsen u urinu	16,38 (3,819 – 35,880)	0,10 – 351,52

Kod muškaraca su značajno više koncentracije arsena u kosi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i u urinu (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ), u odnosu na žene, dok u koncentraciji arsena u serumu nema značajnih razlika prema spolu (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na spol

	Medijan (IQR) po spolu		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	Muškarci (n = 320)	Žene (n = 276)		Od	Do	
Arsen u serumu	3,824 (0,577 – 6,676)	3,591 (0,641 – 7,424)	0,033	-0,26	0,56	0,56
Arsen u kosi	0,497 (0,115 – 5,599)	0,240 (0,047 – 1,610)	-0,11	-0,21	-0,05	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u urinu	18,4 (4,102 – 40,3)	13,2 (3,59 – 31,18)	-2,31	-5,7	-0,05	<b>0,04</b>

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Ispitanici u dobi do 60 godina imaju značajno više koncentracije arsena u serumu (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) i u urinu (Mann Whitney U test,  $P = 0,009$ ), u odnosu na starije od 60 godina, dok stariji od 60 godina imaju značajno višu koncentraciju arsena u kosi (Mann Whitney U test,  $P = 0,003$ ) u odnosu na mlađe ispitanike (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na dob

	Medijan (IQR) po dobi		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	do 60 godina (n = 410)	više od 60 godina (n = 186)		Od	Do	
Arsen u serumu	4,19 (0,762 – 7,15)	2,02 (0,543 – 6,33)	-0,60	-1,3	-0,04	<b>0,01</b>
Arsen u kosi	0,297 (0,065 – 1,965)	0,701 (0,107 – 12,66)	0,11	0,02	0,24	<b>0,003</b>
Arsen u urinu	19,30 (4,49 – 37,75)	11,92 (2,86 – 30,12)	-3,1	-6,8	-0,5	<b>0,009</b>

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

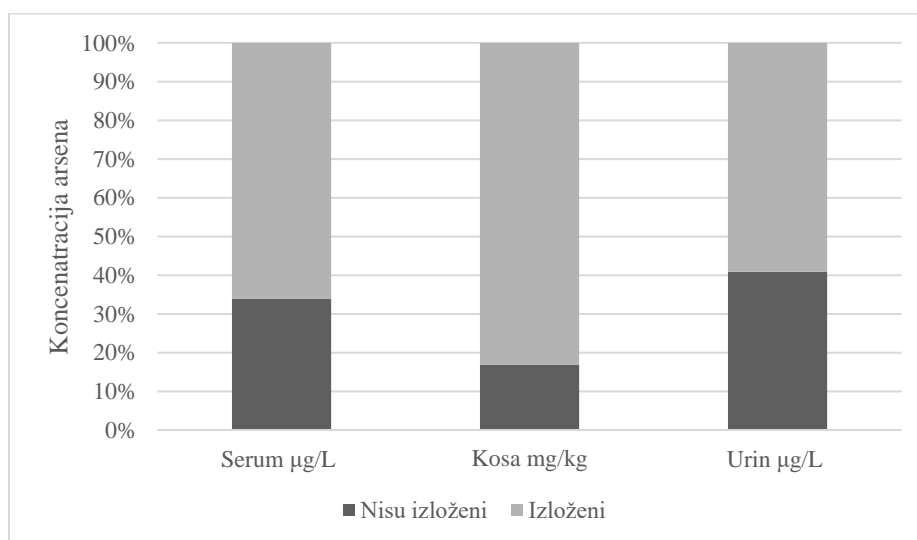


Ispitanici koji su profesionalno izloženi imaju značajno više koncentracije arsena u serumu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u urinu (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ) i u kosi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na ispitanike koji nisu profesionalno izloženi (Tablica 7, Slika 1).

Tablica 7. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na profesionalnu izloženost

	Medijan (IQR) po profesionalnoj izloženosti		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		$P^*$
	Nisu izloženi (n = 243)	Izloženi (n = 343)		Od	Do	
Arsen u serumu	2,33 (0,001 – 5,806)	4,54 (0,85 – 8,31)	1,09	0,62	1,99	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u kosi	0,145 (0,044 – 0,737)	0,716 (0,132 – 9,74)	0,23	0,127	0,412	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u urinu	12,94 (1,25 – 33,15)	18,71 (5,58 – 38,06)	3,03	0,78	5,85	<b>0,004</b>

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)



Slika 1. Razlike u koncentracijama s obzirom na profesionalnu izloženost

S obzirom na prisutne prijašnje bolesti, samo ispitanici koji su ih imali, imaju značajno više vrijednosti arsena u kosi (Mann Whitney U test,  $P = 0,002$ ), u odnosu na ispitanike bez prijašnjih bolesti (Tablica 8).

Ispitanici koji piju kupovnu vodu imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i urinu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), a značajno nižu koncentraciju arsena u kosi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na one koji ne piju kupovnu vodu (Tablica 9).

Ispitanici koji piju vodu iz gradskog vodovoda imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), u urinu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i u kosi (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na one koji ne piju vodu iz gradskog vodovoda (Tablica 10).

Tablica 8. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na prijašnje bolesti

	Medijan (IQR) s obzirom na		Razlika	95% raspon		$P^*$
	prijasnje bolesti			pouzdanosti (CI)		
	Nemaju (n = 482)	Imaju (n = 104)		Od	Do	
Arsen u serumu	3,76 (0,576 – 7,226)	3,569 (0,829 – 6,652)	0,12	-0,50	0,64	0,55
Arsen u kosi	0,287 (0,063 – 2,03)	0,677 (0,152 – 13,89)	0,15	0,04	0,37	<b>0,002</b>
Arsen u urinu	16,4 (3,11 – 36,39)	16,36 (6,88 – 31,67)	1,34	-2,43	4,18	0,45

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Tablica 9. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na to piju li kupovnu vodu

	Medijan (IQR) s obzirom konzumiranje kupovna vode		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	Ne piju kupovnu vodu (n = 317)	Piju kupovnu vodu (n = 163)		Od	Do	
	Arsen u serumu	1,248 (0,511 – 6,08)		4,742 (2,566 – 9,289)	2,54	
Arsen u kosi	0,443 (0,077 – 12,88)	0,117 (0,043 – 0,659)	-0,16	-0,30	-0,07	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u urinu	9,80 (1,18 – 31,4)	20,7 (9,18 – 35,48)	7,26	4,23	10,40	<b>&lt;0,001</b>

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Tablica 10. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na to piju li vodu iz gradskog vodovoda

	Medijan (IQR) s obzirom konzumiranje vode iz gradskog vodovoda		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	Ne piju (n = 50)	Piju (n = 195)		Od	Do	
	Arsen u serumu	0,001 (0,001 – 0,424)		0,627 (0,513 – 3,02)	0,57	
Arsen u kosi	0,024 (0,013 – 0,060)	0,757 (0,109 – 20,15)	0,63	0,26	3,54	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u urinu	0,516 (0,268 – 1,348)	8,44 (2,418 – 24,74)	6,23	3,71	10,52	<b>&lt;0,001</b>

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Značajno više vrijednosti arsena u kosi imaju ispitanici koji konzumiraju vodu iz bunara, dok u ostalim koncentracijama nema značajnih razlika (Tablica 11).

Nema značajnih razlika u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na konzumiranje vode iz lokalnog vodovoda (Tablica 12.)

Značajno je niža koncentracija arsena u serumu i urinu u Virovitici u odnosu na sva druga mjesta, dok je koncentracija u Vladislavcima, Dalju, Čepinu i Našicama značajno viša u odnosu na Vukovar, Sl. Brod i Vinkovce, Osijek i Viroviticu. Koncentracija arsena u kosi značajno je viša u Vukovaru i Sl. Brodu u odnosu na sva ostala naselja (Tablica 13, Slika 2.).

Tablica 11. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na to piju li vodu iz bunara

	Medijan (IQR) s obzirom konzumiranje vode iz bunara		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	Ne piju (n = 176)	Piju (n = 99)		Od	Do	
Arsen u serumu	5,43 (3,45 – 15,42)	5,98 (3,86 – 10,99)	-0,07	-1,32	1,04	0,90
Arsen u kosi	0,161 (0,054 – 0,781)	0,575 (0,19 – 2,85)	0,21	0,12	0,37	<b>&lt;0,001</b>
Arsen u urinu	24,41 (11,17 – 36,05)	23,1 (8,88 – 38,56)	-0,65	-5,06	4,18	0,76

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Tablica 12. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na konzumiranje vode iz lokalnog vodovoda

	Medijan (IQR) s obzirom konzumiranja vode iz lokalnog vodovoda		Razlika	95% raspon pouzdanosti (CI)		P*
	Ne piju (n = 8)	Piju (n = 150)		Od	Do	
Arsen u serumu	3,763 (2,917 – 7,693)	5,994 (3,661 – 13,17)	1,43	-1,51	4,89	0,26
Arsen u kosi	1,439 (0,26 – 8,53)	0,898 (0,238 – 1,928)	-0,34	-3,98	0,63	0,51
Arsen u urinu	23,86 (12,89 – 47,42)	33,89 (10,69 – 50,18)	3,52	-14,9	25,5	0,66

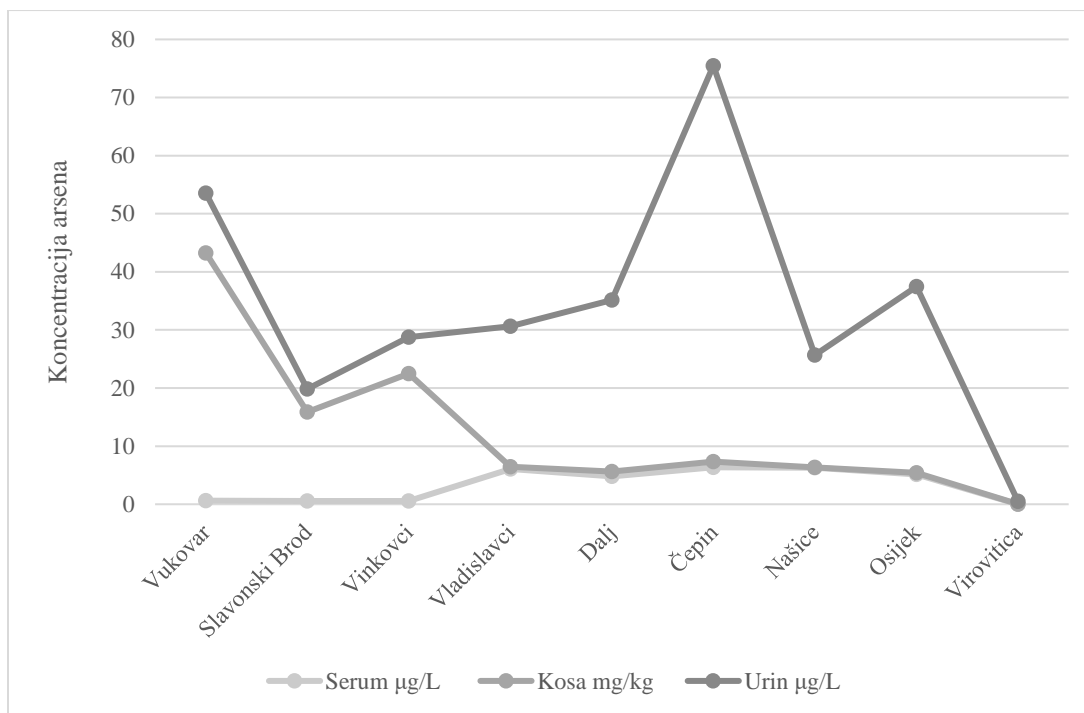
IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Tablica 13. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, kosi i urinu s obzirom na mjesto uzorkovanja

	Arsen u serumu	$P^*$	Arsen u kosi	$P^*$	Arsen u urinu	$P^*$
Vukovar	0,618 (0,544 – 0,767)		42,645 (17,745 – 69,209)		10,292 (6,421 – 13,357)	
Slavonski Brod	0,582 (0,551 – 0,693)		15,286 (6,303 – 25,273)		3,954 (2,894 – 6,036)	
Vinkovci	0,550 (0,519 – 0,68)		21,91 (11,962 – 30,184)		6,306 (4,005 – 20,461)	
Vladislavci	6,065 (4,085 – 10,998)		0,374 (0,22 – 2,504)		24,169 (10,071 – 39,72)	
Dalj	4,815 (2,898 – 17,503)	< 0,001 <sup>†</sup>	0,829 (0,19 – 2,237)	< 0,001 <sup>‡</sup>	29,524 (10,498 – 39,818)	< 0,001 <sup>†</sup>
Čepin	6,36 (4,757 – 8,18)		0,977 (0,522 – 1,613)		68,143 (12,938 – 203,443)	
Našice	6,300 (4,064 – 15,375)		0,05 (0,023 – 0,095)		19,299 (10,616 – 29,18)	
Osijek	5,117 (3,604 – 6,73)		0,312 (0,157 – 0,49)		32,002 (22,528 – 49,694)	
Virovitica	0,001 (0,001 – 0,001)		0,034 (0,015 – 0,063)		0,495 (0,248 – 1,303)	

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

†na razini  $P < 0,05$  značajno je niža koncentracija u Virovitici u odnosu na sva druga mjesta; Vladislavci, dalj, Čepin i Našice imaju značajno najveću koncentraciju u odnosu na Vukovar, Sl. Brod i Vinkovce, Osijek i Viroviticu‡na razini  $P < 0,05$  značajno je viša koncentracija u Vukovaru i Sl. Brodu u odnosu na sva ostala naselja



Slika 2. Razlike u koncentracijama arsena u serumu, urinu i kosi s obzirom na mjesto uzorkovanja

## 6. RASPRAVA

Pojavnost arsena u okolišu predstavlja važan javnozdravstveni problem u istočnoj Hrvatskoj, a dosadašnja istraživanja su se uglavnom bazirala na Osječko-baranjskoj županiji uz pretežito okolišne studije. U okviru projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa „Istraživanje dugotrajnih posljedica ratnih zbivanja na zdravlje stanovništva“ prikupljeni su uzorci seruma, urina i kose kod više od 500 ispitanika u 14 naselja 4 slavonske županije. Cilj ovog istraživanja je analizirati dobivene podatke i pojavnost arsena s obzirom na dob, spol, mjesto prebivališta, sociodemografske značajke, profesionalnu izloženost i prijašnje bolesti te utvrditi postoji li statistički značajna razlika između pojedinih naselja, starosnih skupina, zanimanja i navedeno prikazati.

Ovo istraživanje je provedeno na 596 ispitanika, od kojih je 320 muškaraca (53,7 %) i 276 (46,3 %) žena. Sudjelovalo je 410 (68,8 %) ispitanika u dobi manjoj od 60 godina i 186 (31,2 %) u dobi većoj od 60 godina. Uzorkovanje je obavljeno u 9 naselja: Vukovaru, Slavonskom Brodu, Vinkovcima, Vladislavcima, Dalju, Čepinu, Našicama, Osijeku i Virovitici. S obzirom na životne navike, alkohol i cigarete konzumira više od trećine ispitanika. Ispitanici su podijeljeni i prema tome kakvu vodu piju a to može biti kupovna voda 164 (54,7 %), gradski vodovod 218 (36,6 %), voda iz bunara 99 (16,6 %) i lokalni vodovod 150 (25,2 %). Vodu iz privatnog bunara su konzumirali ispitanici iz Vladislavaca, Dalja i 4 ispitanika iz Našica. Gradski vodovod koriste ispitanici iz Vukovara, Slavonskog Broda, Vinkovaca, Osijeka i Virovitice. Vodu iz lokalnog vodovoda koriste ispitanici iz Dalja i Čepina.

S obzirom na spol, rezultati ovog istraživanja prikazuju da muškarci imaju znatno višu koncentraciju arsena u kosi i urinu u odnosu na žene, dok u serumu nema razlika prema spolu. Istraživanje koje je provedeno u Bangladešu utvrdilo je da su spol i dob bili glavni čimbenici koji su utjecali na metabolizam arsena. Dobiveni rezultati upućuju na to da žene imaju bolju sposobnost metilacije i eliminiranja arsena iz organizma u odnosu na muškarce, ali samo u reproduktivnoj dobi (29). Još jedna studija provedena u Bangladešu, sugerira da su muškarci osjetljiviji od žena na nastanak kožnih lezija, kao posljedica izloženosti arsenom kontaminirane vode za piće, u ovom slučaju voda iz bunara (30). Veća osjetljivost na kožne promjene je povezana s tri puta višom koncentracijom MMA u odnosu na DMA u urinu (31). Nedavna studija u istočnoj Hrvatskoj

pokazala je da su ispitanici koji su bili zahvaćeni ratom imali višu koncentraciju u biološkim uzorcima u odnosu na ostale ispitanike. Dobivena je značajna razlika u koncentraciji arsena u urinu i serumu, posebno kod branitelja, u odnosu na ostatak ispitanika (3).

S obzirom na dob, ispitanici u dobi do 60 godina imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu i urinu u odnosu na ispitanike starije od 60 godina. Suprotno tome, ispitanici stariji od 60 godina imaju višu koncentraciju arsena u kosi. Arsen se metabolizira primarno u jetri procesima redukcije i metilacije. Starenjem dolazi do promjene ekspresije gena koji uključuju oksidativni stres, skraćenje telomera te pojavu mutacija, a s time i promjena u DNA metilaciji odnosno hipometilacije. Promjene u metilaciji, odnosno supresija aktivnosti DNA metiltransferaze, dovode do nakupljanja arsena u tkivima (32). S obzirom da je kosa dobar bioindikator dugoročne izloženosti arsenu, moglo se očekivati da će koncentracija arsena biti veća kod ispitanika starije dobi.

Profesionalnu izloženost je imalo više od polovine ispitanika. Rezultati ovog istraživanja upućuju na to da ti ispitanici imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu, kosi i urinu u odnosu na druge ispitanike. Najčešći način profesionalne izloženosti uključuje inhalaciju čestica arsena što dovodi do direktnog kontakta arsena s endotelom pluća te učestalih plućnih bolesti (33). Multinacionalna studija koja je provedena u Europi nije našla izravnu povezanost profesionalne izloženosti i razvoja nemelanomskog karcinoma kože, ali su pronašli da žene izložene česticama arsena u zraku i suncu na poslu, mogu imati veći rizik za nemelanomski karcinom kože u odnosu na one bez izloženosti suncu (34).

S obzirom na prisutne prijašnje bolesti, samo ispitanici koji su ih imali, imaju značajno višu vrijednost arsena u kosi u odnosu na ispitanike bez prijašnjih bolesti. Komorbiditeti su prisutni kod 17,6 % ispitanika, a odnosili su se na bolesti respiratornog, središnjeg živčanog sustava, kožne bolesti i karcinome. Dosadašnja istraživanja prikazuju povezanost karcinoma mokraćnog mjehura, jetre, bubrega i pluća s izloženosti koncentraciji arsena višoj od 200 µg/L u vodi za piće (8). Karcinomi i kardiovaskularne bolesti su povezane s višom koncentracijom MMA u urinu, dok su šećerna bolest i metabolički sindrom bili povezani s nižom koncentracijom MMA i višom koncentracijom DMA u urinu (23). U Indiji, u selu Sabalpur je provedeno istraživanje gdje su pronašli višu koncentraciju arsena (244 µg/L) u vodi za piće od MDK (< 10 µg/L), pronašli su i da je 88 % ispitanika imalo višu koncentraciju arsena u kosi od normalne vrijednosti (do 0,2



mg/kg). Ispitanici su imali veliki broj zdravstvenih poremećaja te veću učestalost šećerne bolesti, hipertenzije, gastroenteritisa i malignih bolesti uključujući skvamozni karcinom kože, karcinom bubrega, dojke i cerviksa (35). Prethodna istraživanja upućuju na to da je arsen povezan s nastankom karcinoma mokraćnog mjehura, koji je kod izloženih ispitanika bio u značajno većem postotku, s lokalnim metastazama i visokim stupnjem zloćudnosti (36). U istraživanju provedenom u Tajvanu, mortalitet ispitanika s karcinomom mokraćnog mjehura je bio znatno viši kod ispitanika iz područja gdje je poznata visoka koncentracija arsena u vodi za piće (37). Osim maligniteta, kardiovaskularnih, kožnih i plućnih bolesti, arsenov učinak se odražava i na živčani sustav u kojem je neurotoksičan. Pretežno utječe na periferne živce u senzornim vlaknima gdje dovodi do degeneracije, dok manji učinak ima na motorna vlakna. Izloženost visokim koncentracija As uzrokuje teško oštećenje središnjeg živčanog sustava u dojenčadi, ali minimalno oštećenje kod odraslih (38).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da ispitanici koji piju kupovnu vodu, imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu i urinu, a značajno nižu koncentraciju arsena u kosi, u odnosu na ostale ispitanike. Koncentracije arsena u serumu i urinu su unutar referentnih vrijednosti, a preporučene referentne vrijednosti za arsen u urinu su 3,59 – 52,840 µg/L, a u serumu 1,176 – 17,420 µg/L (39).

Rezultati upućuju na to da ispitanici koji piju vodu iz gradskog vodovoda imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu, urinu i kosi u odnosu na ostale ispitanike. Takvu vodu piju ispitanici iz Vukovara, Slavenskog Broda, Vinkovaca, Osijeka i Virovitice. U nedavno objavljenom istraživanju, utvrdilo se da ispitanici u Osijeku, posebno muškarci, imaju veću koncentraciju arsena u kosi u odnosu na žene te u odnosu na ispitanike iz Našica, Vinkovaca i Čepina (8). Osječki gradski vodovod koristi podzemne vode s dubine od 40 do 176 metara. Doktorska disertacija iz 2009. godine sugerira da su više koncentracije arsena u vodi usko povezane sa dubinom bunara (posebno na dubinama preko 70 metara) (40). Vinkovci su prije 2010. godine imali problem s povišenom koncentracijom arsena u vodi za piće i kosi ispitanika. Problem je riješen tako što su Vinkovci prešli na vodoopskrbno područje Sikirevaca, koje spada u nizinu oko rijeke Save, koja ima manje arsena u odnosu na Panonsku nizinu. Nakon toga su zabilježene značajno niže vrijednosti arsena u kosi kod ispitanika iz Vinkovaca (8).

Značajno više vrijednosti arsena u kosi su ustanovljene kod ispitanika koji konzumiraju vodu iz privatnih bunara, dok u koncentracijama u serumu i urinu, nema značajnih razlika. Vodu iz bunara konzumiraju ispitanici iz Vladislavaca i Dalja te 4 ispitanika iz Našica. Voda iz privatnih bunara nije regulirana prema nacionalnim vrijednostima i prema tome je moguće u njoj pronaći višu koncentraciju arsena od MDK. Referentne vrijednosti za koncentraciju arsena u kosi jesu 0,011 – 0,304 mg/kg (39). Ispitanici iz Vladislavaca su imali koncentraciju arsena u kosi višu od preporučenih referentnih vrijednosti, što se potvrdilo i u nedavno objavljenom istraživanju (8). Redovna kontrola vode iz bunara je od velike važnosti da bi se spriječile moguće posljedice kronične izloženosti arsenu, a jedna od njih je i prenatalna izloženost. Rezultati istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama su zaključili da izloženost arsenu u vodi iz bunara dovodi do manje porođajne težine (41). Još jedno istraživanje kvalitete vode iz privatnih bunara u New Jersey-u i Bangladešu pokazuje važnost redovne kontrole jer se koncentracija arsena u vodi mijenja s vremenom. Preporuke su da se kontrola obavlja svakih 5 godina, a u slučaju da analiza pokaže koncentraciju veću od 5 µg/L (što je jedna polovina MDK), kontrolu je potrebno raditi jednom godišnje (42).

Vodu iz lokalnog vodovoda koriste ispitanici iz Dalja i Čepina. U istraživanju nije dobivena značajna razlika u koncentraciji arsena u serumu, kosi i urinu u tim naseljima, ali je arsen u kosi bio iznad preporučenih referentnih vrijednosti. Prema nedavnom istraživanju, koncentracija arsena u vodi za piće je imala najveći utjecaj na visoke vrijednosti arsena u kosi kod ispitanika iz Čepina (8).

S obzirom na pojedina naselja, utvrđena je značajno viša koncentracija arsena u serumu i urinu u Vladislavcima, Dalju, Čepinu i Našicama u odnosu na Vukovar, Slavonski Brod, Vinkovce, Osijek i Viroviticu. U Virovitici je zabilježena značajno niža koncentracija arsena u serumu i urinu u odnosu na sva druga naselja. Povišene vrijednosti u serumu i u urinu su rezultat nedavne izloženosti arsenu koja može nastati i unosom kontaminirane hrane. Provedeno je istraživanje u kojem se ispitala koncentracija arsena u lisnatom povrću, preciznije u kupusu. Arsen u kupusu potječe od toga da se on može koristiti u poljoprivredi kao fungicid i bakteriostatik. Istraživanje je pokazalo da su vrijednosti više u područjima koja su bila pod direktnim utjecajem rata (Vladislavci, Čepin, Dalj) u odnosu na ona koja nisu, ali su vrijednosti unutar referentnih vrijednosti (300 mg/kg). U Zagrebu je zabilježena dvostruko manja vrijednost u odnosu na ova područja (43).

Istraživanja u Australiji, Bengal, Bangladešu i Indiji sugeriraju da konzumiranje hrane životinjskog porijekla (meso, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi) predstavlja važan put unosa arsena u organizam. Osim hrane životinjskog porijekla, izvor arsena čine i riba, morski plodovi te riža. U Švedskoj i Norveškoj, u velikim broju uzoraka različitih vrsta ribe, zapažene su visoke koncentracije arsena, i do 2,832 mg/kg. Riža, žitarice i žitne pahuljice, posebno u hrani za dojenčad, pokazale su se kao još jedan od puteva ingestije arsena u Njemačkoj, Kini, Sjedinjenim Američkim Državama, Ujedinjenom Kraljevstvu, Španjolskoj i Srbiji. Slični rezultati za rižu i bulgur su dobiveni i u istraživanjima provedenima u zemljama Mediterana i istočne Europe (44).

U disertaciji iz 2014. godine, vrijednosti arsena u vodi za piće u Vladislavcima su bile više od MDK i iznosile su i do 160,168 µg/L dok su u Čepinu bile preko 250 µg/L, što bi moglo biti razlog visokih koncentracija arsena u serumu i urinu dobivenih u ovom istraživanju. U Osijeku je koncentracija iznosila 37,610 µg/L. U Dalju nije zabilježena viša koncentracija arsena u vodi za piće (28).

Maslačak je prema literaturi odličan bioindikator za ispitivanje izloženosti teškim metalima, a za istraživanje je bio izabran zbog učestalosti na područjima uzorkovanja, ali i zbog toga što se može koristiti u prehranbene svrhe. Vrijednosti nisu bile povezane sa koncentracijama arsena u tlu na ovim područjima. U Čepinu, Vladislavcima, Dalju i Našicama koncentracija je bila unutar referentnih vrijednosti dok je u Vukovaru bila povišena. Vrijednost arsena u Osijeku je bila povišena samo u jednom slučaju, tj. uzorku koji je prikupljen iz vojarne (45).

Koncentracija arsena u kosi značajno je viša u Vukovaru i Slavonskom Brodu u odnosu na sva ostala naselja. U Slavonskom Brodu je pronađena viša koncentracija arsena u tlu u odnosu na vrijednosti Europske komisije, ali ne i iznad MDK za opću poljoprivrednu upotrebu (28). To se može povezati sa činjenicom da je to područje bilo napadnuto tijekom rata, ali i sa industrijom koju ima okolica Slavnskog Broda te svakodnevnog gustog prometa s obzirom da se nalazi na graničnom prijelazu sa Bosnom i Hercegovinom, a i pored autoceste (46). Pregledni rad koji opisuje koncentracije arsena u biološkim tkivima u populaciji koja živi u blizini petrokemijske industrije, pokazao je da su ispitanici koji žive u blizini industrije imali višu koncentraciju arsena u kosi u odnosu na ostale ispitanike. To je ustanovljeno u Hrvatskoj, Kazahstanu i Rusiji, Italiji i Španjolskoj (47). Povišene koncentracije arsena u tlu su pronađene u područjima koja su bila zahvaćena direktnim sukobima u ratu u odnosu na ona koja nisu (48). Povišena koncentracija

arsena u maslačku i kosi u Vukovaru se prema dosadašnjim istraživanjima može povezati izloženosti ratnim zbivanjima (46).

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Muškarci imaju značajno višu koncentraciju arsena u kosi i urinu u odnosu na žene, dok u serumu nismo našli razliku prema spolu
- Ispitanici stariji od 60 godina imaju značajno višu koncentraciju arsena u kosi, dok ispitanici u dobi do 60 godina imaju značajno višu koncentraciju arsena u serumu i urinu
- Postoji povezanost između profesionalne izloženosti i koncentracije arsena u tkivima jer su značajno više vrijednosti arsena u serumu, urinu i kosi su kod ispitanika koji su profesionalno izloženi
- Postoji povezanost između prijašnjih bolesti ispitanika i visokih vrijednosti arsena u tkivima jer ispitanici koji su imali prisutne prijašnje komorbiditete, imali su više vrijednosti arsena u kosi
- Ispitanici koji piju vodu iz gradskog vodovoda imaju znatno višu koncentraciju arsena u serumu, urinu i kosi u odnosu na ostale ispitanike
- Ispitanici koji konzumiraju vodu iz bunara imaju značajno više vrijednosti arsena u kosi
- Vladislavci, Dalj, Čepin i Našice imaju značajno višu koncentraciju u serumu i urinu u odnosu na Vukovar, Slavonski Brod, Vinkovce, Osijek i Viroviticu
- Koncentracija arsena u kosi značajno je viša u Vukovaru i Slavanskom Brodu što je vjerojatno nastalo kao posljedica direktne izloženosti ratu

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je ispitati vrijednosti koncentracije arsena u serumu, urinu i kosi u populaciji istočne Hrvatske te povezanosti u odnosu na dob, spol, profesionalnu izloženost, komorbiditete, prebivalište, navike i porijeklo vode za piće.

**Nacrt studije:** Provedeno je presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 596 punoljetnih ispitanika, slučajnim odabirom iz liječničkih kartona u ambulantama obiteljske medicine. Područje uzorkovanja je teritorij istočne Hrvatske koji obuhvaća 5 županija i 9 naselja, a to su Čepin, Dalj, Našice, Osijek, Vinkovci, Virovitica, Vladislavci, Vukovar i Slavonski Brod. Uzorci su prikupljeni tijekom 2010. godine za sva naselja osim u Virovitici, gdje je su prikupljeni 2020. godine. Svaki ispitanik je ispunio standardizirani anketni upitnik koji se sastojao od 14 pitanja, koja su obuhvaćala osnovne sociodemografske pokazatelje i navike. Uzorci su analizirani metodom ICP-MS.

**Rezultati:** Rezultati sugeriraju da postoji značajna razlika u koncentracijama arsena u odnosu na dob i spol. Utvrđena je i očekivana povezanost profesionalne izloženosti i prethodnih komorbiditeta za povišenim arsenom u biološkim uzorcima. Značajne vrijednosti arsena su dobivene kod ispitanika koji su konzumirali vodu iz bunara te gradskog vodovoda, u odnosu na kupovnu vodu i vodu iz lokalnih vodovoda. U naseljima koja su bila na prvoj liniji obrane u ratu, zabilježene su veće koncentracije arsena u biološkim uzorcima.

**Zaključak:** Pojavnost arsena u populaciji istočne Hrvatske je važan javnozdravstveni problem s obzirom na utvrđene značajne razlike u koncentracijama arsena. Kronična izloženost arsenu dovodi do raznih posljedica na zdravlje, zbog čega je bitno i dalje raditi na promicanju biomonitoringa i prevencije izloženosti arsenu.

**Ključne riječi:** arsen; Hrvatska; kosa; rat; serum; urin

## 9. SUMMARY

### **Arsenic occurrence in the population of eastern Croatia**

**Objectives:** The aim of this study was to examine the values of arsenic concentration in serum, urine and hair in the population of eastern Croatia and its correlation to age, gender, occupational exposure, comorbidities, residence, habits and source of drinking water.

**Study design:** A cross-sectional study was conducted.

**Participants and methods:** The study included 596 adult respondents, randomly selected from medical records in family medicine clinics. The sampling area is the territory of eastern Croatia, which includes 5 counties and 9 settlements: Čepin, Dalj, Našice, Osijek, Vinkovci, Virovitica, Vladislavci, Vukovar and Slavonski Brod. Samples were collected during 2010 for all settlements except in Virovitica, where they were collected in 2020. Each respondent completed a standardized questionnaire consisting of 14 questions, which included basic sociodemographic indicators. Samples were analyzed by ICP-MS.

**Results:** The results suggest that there is a significant difference in arsenic concentrations based on age and gender. The expected association between occupational exposure and previous comorbidities for elevated arsenic in biological samples was also determined. Significant values of arsenic were obtained from the respondents who consumed water from wells and city water supply compared to those who consumed bottled water and water from local water supply systems. In the settlements that were on the front line of defense during the war, higher concentrations of arsenic were recorded in biological samples.

**Conclusion:** The occurrence of arsenic in the population of eastern Croatia is an important public health problem given the significant differences in arsenic concentrations. Chronic arsenic exposure leads to various health problems, which is why it is important to continue working on promoting biomonitoring and prevention of arsenic exposure.

**Keywords:** arsenic; Croatia; hair; serum; urine; war

**10. LITERATURA**

1. Minatel BC, Sage AP, Anderson C, Hubaux R, Marshall EA, Lam WL, i sur. Environmental arsenic exposure: From genetic susceptibility to pathogenesis. *Environ Int.* 2018;112:183-97.
2. Ćurković M, Puntarić D, Dodig-Ćurković K, Pivac N, Kralik K. Arsenic, Copper, Molybdenum, and Selenium Exposure through Drinking Water in Rural Eastern Croatia. *Polish Journal of Environmental Studies.* 2016;25(3):981-92.3.
3. Vidosavljević D, Puntarić D, Gvozdić V, Jergović M, Jurčev-Savičević A, Puntarić I, i sur. Trace metals in the environment and population as possible long term consequence of war in Osijek-Baranja County, Croatia. *Coll Antropol.* 2014;38(3):925-32.
4. The Royal Society of Chemistry . Periodic Table. Dostupno na adresi: <https://www.rsc.org/periodic-table/element/33/arsenic>. Datum pristupa: 07.06.2022.
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. 2012;100(No. C):11-465.
6. National Research Council (US) Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. Arsenic: Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants. Washington (DC): National Academies Press (US); 1977.
7. Tinajero J, El-Shami K, Wu X, Smith BD, Newman MJ. Arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in a patient on chronic hemodialysis. *Leuk Res Rep.* 2022;17:100304.
8. Vidosavljević M, Puntarić D, Gvozdić V, Vidosavljević D, Jurić D i Begović L. Assesment of Arsenic in Hair of the Inhabitants of East Croatia-Relationship to Arsenic Concentrations in Drinking Water. *Water.* 2022;14:1-14.
9. Ćavar S, Klapac T, Grubešić RJ, Valek M. High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Sci Total Environ.* 2005;339(1-3):277-82.
10. Oreščanin V. Arsen u vodama – porijeklo, toksični učinak i metode uklanjanja. *Hrvatske vode.* 2013;83:7-16.



11. Hasan MK, Shahriar A, Jim KU. Water pollution in Bangladesh and its impact on public health. *Heliyon*. 2019;5(8):e02145.
12. Mondal D, Rahman MM, Suman S, Sharma P, Siddique AB, Rahman MA, i sur. Arsenic exposure from food exceeds that from drinking water in endemic area of Bihar, India. *Sci Total Environ*. 2021;754:142082.
13. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. *Narodne Novine* 2004;182.
14. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Arsenic. 2005. Dostupno na adresi: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/arsenic/cover-page.html>. Datum pristupa: 07.06.2022.
15. European Food Safety A, Arcella D, Cascio C, Gomez Ruiz JA. Chronic dietary exposure to inorganic arsenic. *EFSA J*. 2021;19(1):06380.
16. Palma-Lara I, Martinez-Castillo M, Quintana-Perez JC, Arellano-Mendoza MG, Tamay-Cach F, Valenzuela-Limon OL, i sur. Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;110:104539.
17. Kumarathilaka P, Seneweera S, Ok YS, Meharg A, Bundschuh J. Arsenic in cooked rice foods: Assessing health risks and mitigation options. *Environ Int*. 2019;127:584-91.
18. Garbinski LD, Rosen BP, Chen J. Pathways of arsenic uptake and efflux. *Environ Int*. 2019;126:585-97.
19. National Research Council (US) Subcommittee on Arsenic in Drinking Water. Arsenic in Drinking Water. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. 5, Disposition of Inorganic Arsenic. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230892/>. Datum pristupa: 07.06.2022.
20. Winterbottom EF, Ban Y, Sun X, Capobianco AJ, Marsit CJ, Chen X, i sur. Transcriptome-wide analysis of changes in the fetal placenta associated with prenatal arsenic exposure in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Environ Health*. 2019;18(1):100.
21. Kuivenhoven M, Mason K. Arsenic Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.

22. Signes-Pastor AJ, Gutierrez-Gonzalez E, Garcia-Villarino M, Rodriguez-Cabrera FD, Lopez-Moreno JJ, Varea-Jimenez E, i sur. Toenails as a biomarker of exposure to arsenic: A review. *Environ Res.* 2021;195:110286.
23. Kuo CC, Moon KA, Wang SL, Silbergeld E, Navas-Acien A. The Association of Arsenic Metabolism with Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect.* 2017;125(8):087001.
24. Huang HW, Lee CH, Yu HS. Arsenic-Induced Carcinogenesis and Immune Dysregulation. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15).
25. Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Chemical Risk Factors of Primary Liver Cancer: An Update. *Hepat Med.* 2020;12:179-88.
26. Smith AH, Marshall G, Roh T, Ferreccio C, Liaw J, Steinmaus C. Lung, Bladder, and Kidney Cancer Mortality 40 Years After Arsenic Exposure Reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(3):241-9.
27. Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Bates MN, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, i sur. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect.* 1992;97:259-67.
28. Vidosavljević D. Metali i metaloidi u populaciji, vodi i tlu Istočne Hrvatske kao moguća posljedica dugotrajnih ratnih djelovanja [Disertacija]. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014.
29. Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, i sur. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environ Res.* 2008;106(1):110-20.
30. Rahman M, Vahter M, Sohel N, Yunus M, Wahed MA, Streatfield PK, i sur. Arsenic exposure and age and sex-specific risk for skin lesions: a population-based case-referent study in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2006;114(12):1847-52.
31. Lindberg AL, Rahman M, Persson LA, Vahter M. The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;230(1):9-16.

32. Zhang Z, Deng C, Lu Q, Richardson B. Age-dependent DNA methylation changes in the ITGAL (CD11a) promoter. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(9):1257-68.
33. Bhattacharjee P, Paul S, Bhattacharjee P. Risk of occupational exposure to asbestos, silicon and arsenic on pulmonary disorders: Understanding the genetic-epigenetic interplay and future prospects. *Environ Res.* 2016;147:425-34.
34. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, i sur. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study. *Int J Cancer.* 2013;133(9):2182-91.
35. Kumar A, Kumar R, Rahman MS, Ali M, Kumar R, Nupur N, i sur. Assessment of arsenic exposure in the population of Sabalpur village of Saran District of Bihar with mitigation approach. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(32):43923-34.
36. Fernandez MI, Valdebenito P, Delgado I, Segebre J, Chaparro E, Fuentealba D, i sur. Impact of arsenic exposure on clinicopathological characteristics of bladder cancer: A comparative study between patients from an arsenic-exposed region and nonexposed reference sites. *Urol Oncol.* 2020;38(2):40.
37. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int.* 2008;102(1):48-54.
38. Mochizuki H. Arsenic Neurotoxicity in Humans. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14).
39. Jergović M. Prisutnost metala i drugih rijetkih elemenata i utjecaj na zdravlje stanovništva Istočne Hrvatske [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011.
40. Romić Ž. Arsen u podzemnoj vodi osječkog vodocrpilišta i oksidacija arsenita pri kondicioniranju vode. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera; 2009.
41. Bulka CM, Scannell Bryan M, Lombard MA, Bartell SM, Jones DK, Bradley PM, i sur. Arsenic in private well water and birth outcomes in the United States. *Environ Int.* 2022;163:107176.

42. Mailloux BJ, Procopio NA, Bakker M, Chen T, Choudhury I, Ahmed KM, i sur. Recommended Sampling Intervals for Arsenic in Private Wells. *Ground Water*. 2021;59(1):80-9.
43. Jurić D, Vidosavljević D, Gvozdić V, Lončarić Z, Puntarić A. Cabbage (*Brassica oleracea* var. *capitata*) as possible indicator of wartime metal and metalloid contamination in eastern Croatia (ICP-MS method). *Acta Agriculturae Scandinavica*. 2016;67(3):270-7.
44. Upadhyay MK, Shukla A, Yadav P, Srivastava S. A review of arsenic in crops, vegetables, animals and food products. *Food Chem*. 2019;276:608-18.
45. Bijelić L, Gvozdić V, Vidosavljević D, Lončarić Z, Puntarić A. Maslačak kao mogući pokazatelj ratnih onečišćenja u istočnoj Hrvatskoj. *Acta Med Croatica*. 2017;71:25-32.
46. Bijelić L. Opterećenje okoliša istočne Hrvatske onečišćenjem metalima i metaloidima [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2020.
47. Gonzalez N, Esplugas R, Marques M, Domingo JL. Concentrations of arsenic and vanadium in environmental and biological samples collected in the neighborhood of petrochemical industries: A review of the scientific literature. *Sci Total Environ*. 2021;771:145149.
48. Vidosavljević D, Gvozdić V, Jergović M, Miškulin M, Puntarić I, Puntarić E, i sur. Soil contamination as a possible long-term consequence of war in Croatia. *Acta Agriculturae Scandinavica*. 2013;63(4):322-9.

## 11. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci :

Datum i mjesto rođenja : 18. srpnja 1996., Slavonski Brod

Adresa: Turinina 7, 10 000 Zagreb

Telefon: +385 95 522 4386

E-mail : culapam@gmail.com

### Školovanje:

2003.-2011. Osnovna škola Vladimira Nazora, Odžak (Bosna i Hercegovina)

2011.-2015. Opća gimnazija, Srednja škola Pere Zečevića u Odžaku (Bosna i Hercegovina)

2016. - 2022. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

### Ostale aktivnosti:

2017. – 2018. – student mentor

2017. – volontiranje u trgovini za Crveni križ

2017. – volontiranje u sklopu Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a

2017. – 2019. – članica odbojkaške ekipe fakulteta

2019. – Radionica za učenike u sklopu Tjedna mozga – Zašto imamo veliku potrebu provjeravati mobitel?

2022. – prikazi slučajeva na studentskom kongresu OSCON u Osijeku

- „ Severe COVID-19 in a 17-year old patient „

- „ Zinc in the population of eastern Croatia“

- „ Obesity and COVID-19, a case report of vaccinated patient on invasive mechanical ventilation“

2022. – prikaz slučaja na 8. Hrvatskom kongresu o debljini u Opatiji

- Barijatrijska kirurgija – učinkovita metoda u liječenju pretilosti

## 12. PRILOZI

### 12.1. Anketni upitnik

Liječnik obiteljske medicine:

1. SPOL:    M        Ž

2. DOB (godine):

3. PUŠAČ:

- a) DA (izrazit preko 20 cigareta dnevno)
- b) DA (umjeren do 20 cigareta dnevno)
- c) NE

4. KONZUMIRATE ALKOHOLNA PIĆA:

- a) NE uopće
- b) DA umjeren (manje od 5 čaša/časića tjedno)
- c) DA (više od 5 čaša/časića tjedno)

5. KONZUMIRATE VODU:

- a) Iz javnog vodovodnog sustava (gradski vodovod)
- b) Iz lokalnog vodovodnog sustava (mali «seoski» vodovod)
- c) Iz bunara (vlastitog ili zajedničkog za više obitelji)
- d) Ostalo (kupovna voda,...)

6. DA LI STE BORAVILI (duže od godinu dana) ILI BORAVITE U BLIZINI:

- a) U blizini industrijskih pogona
- b) U blizini industrijskih pogona metalne industrije
- c) Odlagališta otpada
- d) Velikih prometnica sa gustim prometom vozila na fosilna goriva
- e) Benzinskih postaja (crpki)

f) Ostalo: \_\_\_\_\_

e) Ne

7. DA LI STE U PROFESIONALNOM ŽIVOTU, PREMA VAŠIM SAZNANJIMA ZNAČAJNO IZLOŽENI ŠTETNIM TVARIMA I KOJIM:

a) Štetnim metalima (živa, olovo, kadmij, arsen...)

b) Pesticidima i sličnim tvarima (polikloriranim bifenilima, dioksinima...)

c) Fosilnim gorivima ili njihovim ispušnim plinovima

d) Ostalo: \_\_\_\_\_

e) Ne

8. DA LI OSJEĆATE SMETNJE ILI SE LIJEČITE OD POSLJEDICA IZLOŽENOSTI ŠTETNIM TVARIMA:

a) DA

b) NE

c) Ako želite napišite dodatno pojašnjenje:

---

9. SKUPINE ISPITANIKA:

1. Branitelji, ranjeni ili koji su bili u višestrukom (dugotrajnom, redovitom) kontaktu s pješadijsko-eksplozivnim sredstvima (pješadijsko streljivo, minsko-eksplozivne naprave, topničko-tenkovski projektili i sl.)

2. Branitelji koji nisu bili u kontaktu s pješadijsko-eksplozivnim sredstvima (npr. sanitet, kuhari, vozači, opskrba intendantskim sredstvima i materijalima itd.)

3. Civili ranjeni pješadijsko-eksplozivnim sredstvima; civili koji su tijekom rata bili u višestrukom kontaktu s istim sredstvima; ostali civili iz područja koja su bila zahvaćena neposrednim ratnim zbivanjima.

4. Civili iz područja koja su nisu bila zahvaćena neposrednim ratnim zbivanjima.

5. Civili koji su 1991.–1995. imali 2 do 14 godina iz područja koja su bila zahvaćena neposrednim ratnim zbivanjima.

6. Civili koji su 1991.–1995. imali 2 do 14 godina iz područja koja su nisu bila zahvaćena neposrednim ratnim zbivanjima.

10. KAO VOJNIK BILI STE:

- a) Pješništvo
- b) Topništvo
- c) Oklopno mehanizirane postrojbe
- d) Inženjerija
- e) Veza
- f) ABKO (atomska-biološka-kemijska obrana)
- g) Postrojbe za elektronsko djelovanje
- h) Zrakoplovstvo
- i) Mornarica
- j) ZMIO (zemaljsko motrenje i osmatranje)
- k) Održavanje elektronske opreme
- l) Održavanje mehaničke i električne opreme
- m) Opskba
- n) Zdravstveni i veterinarski poslovi
- o) Administrativni poslovi
- p) Ostalo: \_\_\_\_\_

11. JESTE LI TIJEKOM RATA BILI RANJENI?:

- a) DA
- b) NE

12. BILI STE RANJENI:

- a) Eksplozivnom napravom topničko-tenkovskog tipa (granata,...)
- b) Pješadijskim streljivom (pištolj, mitraljez, puška, snajper,...)
- c) Ručna bomba
- d) Nagazna mina
- e) Ostalo: \_\_\_\_\_



13. TIJEKOM RATA BORAVILI STE:

- a) U Istočnoj Hrvatskoj na područjima zahvaćenim ratnim djelovanjima
- b) Uz granicu sa Srbijom (ili u Srbiji) gdje je bilo ratnih djelovanja
- c) Uz granicu sa BiH (ili u BiH) gdje je bilo ratnih djelovanja
- d) NE nisam boravio na područjima zahvaćenim ratom
- e) ostalo \_\_\_\_\_

14. POPIS DIJAGNOZA IZ LIJEČNIČKOG KARTONA U POSLJEDNJIH 10 GODINA: