

ZNANSTVENO MIŠLJENJE

Znanstveno mišljenje o označavanju prirodne mineralne vode navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“

Radna grupa za donošenje znanstvenog mišljenja

(Zahtjev HAH – Z – 2011- 7)

Usvojeno 02.04.2014.

ČLANOVI RADNE GRUPE

doc. dr. sc. Mirna Habuda-Stanić

mr. sc. Irena Martinis

Tena Niseteo, dipl. ing. preh. teh.

dr. sc. Lea Pollak

KOORDINATOR IZ HAH-a

Sandra Bašić, univ. spec. oecol.

SAŽETAK

Označavanje pakirane prirodne mineralne i izvorske vode navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“ zahtjeva postavljanje uvjeta pod kojima se taj navod može koristiti.

Navedeni uvjeti moraju zadovoljiti određene mikrobiološke i fizikalno-kemijske parametre.

Postavljanje mikrobioloških i fizikalno-kemijskih parametara temelji se na osnovi standarda Codex Alimentarius komisije (Codex Stan 108-1981-rev. 1997) za prirodne mineralne vode, Hrvatskog pravilnika o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/13), Pravilnika o hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu (NN 74/08), korištenjem WHO vodiča za vodu za piće i ostalim podacima dostupnim iz literature.

Vrijednosti za mikrobiološke parametre preuzeti su iz Direktive Europske unije o crpljenju i prodaji prirodnih mineralnih voda (2009/54/EEC). U navedenoj direktivi mikrobiološki parametri su određeni na osnovi niza znanstvenih studija i postoje već dugi niz godina bez uočenih posljedica na zdravlje ljudi.

Kemijski parametri koji su razmatrani pri donošenju Znanstvenog mišljenja u svezi označavanja prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“ su: akrilamid, aluminij, amonijak, antimon, arsen, bakar, barij, benzen, benzo(a)piren, bor, bromati, cijanidi, cink, 1,2 dikloreten, epiklorhidrin, fluoridi, jod, kadmij, kalij, kloridi, krom, magnezij i kalcij, mangan, natrij, nikal, nitrati i nitriti, olovo, policiklički aromatski ugljikovodici, pesticidi, radioaktivnost, selen, sulfati, tetrakloreten, trikloreten, trihalometani, vinil klorid, željezo i živa.

U svrhu navođenja prijedloga za maksimalno dopuštene mikrobiološke i fizikalno-kemijske parametre, putem EFSA Focal Point mreže konzultirane su zemlje članice Europske unije koje imaju definirane parametre za navedenu prehrambenu tvrdnju i Taiex stručnjaci.

Na osnovu gore navedenog za svaku kemijsku tvar načinjena je procjena rizika na način da se uzela u obzir opasnost koju predstavlja pojedina kemijska tvar kao i toksikološke referentne vrijednosti usvojene od strane međunarodnih tijela. Za dnevni unos vode koja može sadržavati određenu kemijsku tvar za koju se određuje maksimalno dopuštena koncentracija (MDK), korišteni su podaci Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) koja kod odraslih osoba koristi vrijednost za dnevni unos vode od 2 L/dnevno, za djecu 1 L/dnevno te za dojenčad 0,75 L/dnevno. Također su uzeti u obzir svi izvori unosa određene kemijske tvari putem vode, hrane i zraka kojima dojenčad može biti izložena. Osim toga, u razmatranje su uzete u obzir i preporučene dnevne količine unosa (RDA) i uspoređene s vrijednostima koje sadržava hrana kojom se dojenčad hrani zajedno s podacima o vrijednostima pojedinih elemenata u prirodnoj mineralnoj i prirodnoj izvorskoj vodi.

Slijedom svih napravljenih izračuna radna grupa HAH-a o označavanju vode navodom “Pogodno za pripremu hrane za dojenčad” donijela je slijedeći zaključak: ne preporučuje se označavanje prirodne mineralne i prirodne izvorske vode navodom “pogodno za pripremu hrane za dojenčad”.

U dodatku 1. nalaze se tablice s izračunima koji potkrepljuju navedeni zaključak.

KLJUČNE RIJEČI: pogodna za pripremu hrane za dojenčad, pakirana prirodna mineralna i prirodna izvorska voda

SUMMARY

Labelling of bottled natural mineral and spring water with allegation "suitable for the preparation of food for infants" requires setting conditions under which this statement can be used. Terms under which bottled natural mineral and spring waters may contain allegation "suitable for the preparation of food for infants," must meet certain microbiological and physico-chemical parameters.

Settings of microbiological and physico-chemical parameters will be based on the standards adopted by Codex Alimentarius Commission (Codex Stan 108-1981-rev. 1997) for natural mineral waters, the Croatian Regulations on natural mineral, spring and table water (81/13), the Ordinance on foods for infants and young children and processed cereal-based foods for infants and young children (NN 74/08), using WHO guidelines for drinking water and other data available from the literature.

Values for microbiological parameters will be drawn from EU directives related to extraction and sale of natural mineral waters (2009/54/EC). In the mentioned directive microbiological parameters were determined based on a number of scientific studies that have been observed effects of defined microbiological parameters on human health.

Values of following physico-chemical and chemical substances: acrylamide, aluminum, ammonia, antimony, arsenic, copper, barium, benzene, benzo(a)pyrene, boron, bromates, cyanide, zinc, 1,2-dichloroethane, epichlorohydrin, fluoride, iodine, cadmium, potassium, chloride, chromium, magnesium and calcium, manganese, sodium, nickel, nitrates and nitrites, lead, polycyclic aromatic hydrocarbons, pesticides, radioactivity, selenium, sulfates, tetrachlorethene, trichloroethene, trihalomethanes, vinyl chloride, iron and mercury that may occurred in different concentrations in natural mineral and spring water were interpreted based on results of many different epidemiological, clinical and toxicological studies.

In the purpose of the proposal for specifying a maximum allowable microbiological, physico-chemical and chemical parameters, the members of working group consulted EFSA Focal Point Network and TAIEX European Committee experts. The information about procedures and parameter values definitions for labeling of bottled natural mineral and spring water with the allegation: "suitable for prepare food for infants" were also considered, as well as risk assessment, the values of recommended daily allowance (RDA) and toxicological reference values adopted by international agencies and health organizations. All those values and defined maximum permissible concentrations (MPC) by World Health Organization (WHO) were set on the basis daily water intake for adults – 2L/day, for children – 1L/day and for infants – 0,75 L/day, as well as all sources of ingestion for specified substances (food, water and air) that infants may be exposed.

In addition, the recommended daily allowances (RDA) were taken into consideration and compared with the values contained in the infant formula, together with the values of individual elements in natural mineral water and spring water.

Following all calculations that were made, regarding to the labelling of bottled natural mineral and spring water, with allegation "suitable for the preparation of food for infants", HAH Working Group has adopted the following conclusion: labelling of bottled natural mineral and spring water with allegation "suitable for the preparation of food for infants" is not recommended.

In annex 1. you can find tables with calculations which supporting the above conclusion.

KEY WORDS: suitable for prepare food for infants, bottled natural mineral and spring water

Sadržaj

SAŽETAK.....	1
ZAHVALE	7
PROCJENA RIZIKA	9
1. MIKROBIOLOŠKI PARAMETRI	11
2. KEMIJSKI PARAMETRI	13
2.1. AKRILAMID	13
2.2. ALUMINIJ	18
2.3. AMONIJAK	23
2.4. ANTIMON	25
2.5. ARSEN	29
2.6. BAKAR	35
2.7. BARIJ	41
2.8. BENZEN	48
2.9. BENZO(a)PIREN.....	51
2.10. BOR.....	56
2.11. BROMATI	61
2.12. CIJANIDI	67
2.13. CINK	70
2.14. 1,2- DIKLORETAN	73
2.15. EPIKLORHIDRIN.....	75
2.16. FLUORIDI.....	77
2.17. JOD	86
2.18. KADMIJ	90
2.19. KALIJ.....	93
2.20. KLORIDI.....	96
2.21. KROM.....	99
2.22. MAGNEZIJ I KALCIJ	102
2.23. MANGAN	111
2.24. NATRIJ.....	117
2.25. NIKAL	120
2.26. NITRATI I NITRITI	127

2.27. OLOVO	140
28. POLIAROMATSKI UGLJIKOVODICI (PAH).....	146
2.29. PESTICIDI	153
2.29.1. ALDRIN I DIELDRIN.....	154
2.29.2. HEPTAKLOR I HEPTAKLOREPOKSID	156
2.30. RADIOAKTIVNOST.....	158
2.31. SELEN.....	162
2.32. SULFATI.....	175
2.33. TETRAKLORETEN.....	178
2.34. TRIKLORETEN.....	187
2.35. TRIHALOMETANI (THM)	191
2.36. VINIL KLORID	196
2.37. ŽELJEZO.....	202
2.38. ŽIVA	205
ZAKLJUČCI:.....	210
PREPORUKE:	210
LITERATURA:.....	211
DODATAK 1:.....	262

ZAHVALE

Hrvatska agencija za hranu zahvaljuje svim članovima Radne grupe na doprinosu u izradi ovog znanstvenog mišljenja.

POZADINA SLUČAJA

Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske (u daljnjem tekstu MP) uputilo je zahtjev Hrvatskoj agenciji za hranu (u daljnjem tekstu HAH) za donošenje znanstvenog mišljenja o označavanju prirodne mineralne vode i prirodne izvorske vode navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“. Navod „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“ trebala bi obuhvatiti i stolne vode. Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/13) u dodatku 4, dozvoljeno je koristiti te navode ali uvjeti za njihovo korištenje nisu navedeni. Prema Direktivi 2009/54/EEC, države članice EU mogu na nacionalnoj razini propisati posebne odredbe za pakirane vode i njihovo označavanje. Označavanje pakirane prirodne mineralne i izvorske vode navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“ zahtjeva postavljanje uvjeta pod kojima se taj navod može koristiti. Uvjeti pod kojima se pakirane prirodne mineralne i prirodne izvorske vode mogu označiti navodom „pogodna za pripremu hrane za dojenčad“, moraju zadovoljiti određene mikrobiološke i fizikalno-kemijske parametre. Radna grupa je u izradi ovog znanstvenog mišljenja donijela određene zaključke i preporuke.

UVOD

Vrijednosti za mikrobiološke parametre preuzete su iz Direktive Europske unije o crpljenju i prodaji prirodnih mineralnih voda (2009/54/EC). U navedenoj direktivi mikrobiološki parametri su određeni na osnovi niza znanstvenih studija i postoje već dugi niz godina bez uočenih posljedica na zdravlje ljudi. Na osnovu gore navedenog za svaku kemijsku tvar načinjena je procjena rizika na način da se uzela u obzir opasnost koju predstavlja pojedina kemijska tvar kao i toksikološke referentne vrijednosti usvojene od strane međunarodnih tijela. Za dnevni unos vode koja može sadržavati određenu kemijsku tvar za koju se određuje maksimalno dopuštena koncentracija (MDK), korišteni su podaci Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) koja kod odraslih osoba koristi vrijednost za dnevni unos vode od 2 L/dnevno, za djecu 1 L/dnevno te za dojenčad 0,75 L/dnevno. Također su uzeti u obzir svi izvori unosa pojedine tvari putem vode, hrane i zraka kojima dojenčad može biti izložena, kao i preporučene dnevne količine (RDA) koje sadržava hrana kojom se dojenčad hrani.

Za svaki mikrobiološki i fizikalno–kemijski parametar napravljen je pregled sljedećih podataka:

- Opasnosti koju predstavlja pojedina kemijska tvar (toksikološki i epidemiološki podaci)
- Toksikološke referentne vrijednosti
- Glavni izvor prisutnosti pojedinih kemijskih tvari u vodi
- Omjer unosa u organizam određene tvari putem hrane i vode te ostalih izvora
- Granice sigurnosti za određene kemijske tvari te sigurnost potrošača kada pojedina kemijska tvar u vodi prelazi maksimalno dozvoljenu koncentraciju u određenom vremenskom periodu

U definiranju navedenih fizikalno-kemijskih parametara uzelo su u obzir:

- Podrijetlo i izvori određene kemijske tvari u vodi
- Procjena izloženosti (prosječan dnevni unos za pojedinu kemijsku tvar putem hrane, vode i drugih izvora)
- Učinci na zdravlje koji mogu nastati zbog izloženosti pojedinim kemijskim tvarima
- Navođenje referentnih vrijednosti za određenu kemijsku tvar
- Referentne vrijednosti u vodi za piće
- Usporedba dnevnog unosa pojedine kemijske tvari iz različitih izvora s referentnom vrijednošću definiranom od relevantnih svjetskih i EU institucija

PROCJENA RIZIKA

POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA:

ADI	Acceptable Daily Intake, Prihvatljiv dnevni unos
AFSSA	French Food Safety Agency, Francuska agencija za sigurnost hrane
ATP	Adenozintrifosfat
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Agencija za toksične supstance i registar bolesti
BDCM	bromodichloromethane, bromdiklormetan
BMDL	benchmark dose level, mjerilo za granicu doze
CNS	Central nervous system, centralni nervni sustav
DAAC	Bolesti arterija, arteriola i kapilara
DBCM	dibromochloromethane, dibromklormetan
DMA ^V	Dimetilarsenatna kiselina
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene, 7,12-dimetilbenzantracen
DNA	Deoxyribonucleic acid, deoksiribonukleinska kiselina
DNHW	Department of National Health and Welfare of Canada, Kanadski odjel nacionalnog zdravlja i dobrobiti
EFSA	European Food Safety Authority, Europska agencija za sigurnost hrane
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology for Chemicals, Europski centar za ekotoksikologiju i toksikologiju za kemikalije
FAO	Food and Agriculture Organization, Organizacija za hranu i poljoprivredu
FFQ	Food frequency questionnaire, Upitnik o prehrambenim navikama
HSDB	Hazardous Substances Data Bank, Banka podataka za opasne tvari
IARC	International Agency for Research on Cancer, Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma
IOM	Institute of Medicine, Institut za Medicinu
IPCS	International Programme on Chemical Safety, Međunarodni program za sigurne kemijske tvari
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Zajedničko stručno povjerenstvo FAO/WHO za prehrambene aditive
LED	Lowest Effective Dose, Najniža efektivna doza
LOAEL	Lowest observed adverse effect level, Najniža doza kod koje je uočen štetan učinak
MDK	Maksimalno dopuštena količina
MMA ^V	Monometilarsenatna kiselina
MMT	Metilciklopentadienil mangan trikarbonil
NAS	National Academy of Sciences, Nacionalna akademija za znanost

NOAEL No observed adverse effect level, Najviša doza bez uočenog štetnog
učinka

NRC National Research Council, Nacionalno istraživačko vijeće

OEHHA California Office of Environmental Health Hazard Assessment, Kalifornijski ured za procjenu
opasnosti za zdravlje okoliša

PBPK Physiologically-based pharmacokinetic modeling, Fiziološko baziran farmakokinetički model

PMTDI Provisional maximum tolerable daily intake, Privremeni maksimalni tolerirani dnevni unos

PTMI Provisional tolerable monthly intake, Privremeni tolerirani mjesečni unos

PTWI Provisional tolerable weekly intake, Privremeni tolerirani tjedni unos

RfD Reference Dose, Referentna doza

RIVM National Institute of Public Health and the Environment of Netherlands, Nizozemski nacionalni
institut za javno zdravstvo i zaštitu okoliša

STS Skin tumor susceptible, Podložnost tumoru kože

TI Tolerable Intake, Toleriran unos

TDI Tolerable Daily Intake, Tolerirani dnevni unos

TDS Total Diet Study, Studija o ukupnoj prehrani

THM Trihalomethanes, Trihalometani

UF Uncertainty factor, Faktor sigurnosti

UKEVM United Kingdom, Expert Group on Vitamins and Minerals, Ujedinjeno kraljevstvo, stručna
grupa za vitamine i minerale

US EPA Environmental Protection Agency, Agencija za zaštitu okoliša

WHO World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija

1. MIKROBIOLOŠKI PARAMETRI

Mikrobiološki pokazatelji pakiranih voda u Hrvatskoj definirani su Pravilnikom o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama Republike Hrvatske (NN 81/2013) (u daljnjem tekstu „Pravilnik“), odnosno člancima 14, 15 i 16 kako sljede:

Članak 14.

- (1) Ukupni broj mikroorganizama sposoban za razmnožavanje u prirodnoj mineralnoj vodi na izvoru mora odgovarati normalnom broju mikroorganizama te pružati zadovoljavajući dokaz o zaštiti izvora od svih oblika onečišćenja.
- (2) Ukupni broj mikroorganizama sposoban za razmnožavanje iz stavka 1. ovog članka određuje se prema kriterijima za mikrobiološka ispitivanja na izvoru propisanim u Dodatku 1. točki c) podstavku 3. ovog Pravilnika.
- (3) Normalni broj mikroorganizama u prirodnoj mineralnoj vodi iz stavka 1. ovog članka podrazumijeva konstantan broj mikroorganizama u prirodnoj mineralnoj vodi na izvoru prije bilo kakvog dozvoljenog postupka obrade, čiji se kvalitativan i kvantitativan sastav uzima u obzir u postupku priznavanja prirodne mineralne vode, a kontrolira se periodičkim analizama.
- (4) Ukupni broj mikroorganizama sposobnih za razmnožavanje u prirodnoj mineralnoj vodi na izvoru mora biti manji od:
 - 20 u 1 mL poraslih pri temperaturi 20 – 22 °C u vremenu od 72 sata na agar-agaru ili agar-želatini i drugim podlogama koje daju istovjetne rezultate;
 - 5 u 1 mL poraslih pri temperaturi od 37 °C u vremenu od 24 sata na agar-agaru i drugim podlogama koje daju istovjetne rezultate.
- (5) Vrijednosti iz stavka 4. ovog članka smatraju se orijentacijskim brojčanim vrijednostima, a ne maksimalno dopuštenim koncentracijama.
- (6) Ukupni broj mikroorganizama sposobnih za razmnožavanje u prirodnoj mineralnoj vodi nakon punjenja u ambalažu ne smije biti veći od:
 - 100 u 1 mL poraslih pri temperaturi 20 – 22 °C u vremenu od 72 sata na agar-agaru ili agar-želatini i drugim podlogama koje daju istovjetne rezultate;
 - 20 u 1 mL poraslih pri temperaturi od 37 °C u vremenu od 24 sata na agar-agaru i drugim podlogama koje daju istovjetne rezultate.
- (7) Broj mikroorganizama iz stavka 6. ovog članka mora se određivati unutar 12 sati nakon punjenja vode u ambalažu, pod uvjetom da se voda održava na temperaturi od 4 °C ± 1 °C tijekom navedenog perioda od 12 sati.

Članak 15.

Prirodna mineralna voda na izvoru i pri stavljanju na tržište ne smije sadržavati:

- parazite i patogene mikroorganizme;
- bakteriju *Escherichia coli* i druge koliformne bakterije te fekalne streptokoke, odnosno enterokoke, u bilo kojem ispitanom uzorku od 250 mL;
- sporogene sulfitoreducirajuće anaerobne bakterije u bilo kojem ispitanom uzorku od 50 mL;
- bakteriju *Pseudomonas aeruginosa* u bilo kojem ispitanom uzorku od 250 mL.

Članak 16.

Bez dovođenja u pitanje odredbi članaka 14. i 15. ovog Pravilnika i uvjeta korištenja vode iz članka od 17. do 19. ovog Pravilnika, pri stavljanju prirodne mineralne vode na tržište:

- ukupni broj mikroorganizama sposobnih za razmnožavanje u prirodnoj mineralnoj vodi može biti jedino rezultat normalnog razvoja prirodne mikroflore koju je voda imala na izvoru te bez obzira na vrijednosti navedene u članku 14. ovog Pravilnika ne znači onečišćenje,
- prirodna mineralna voda ne smije imati nikakve nedostatke vezane uz senzorska svojstva.“

Navedene odredbe Pravilnika koje se odnose na mikrobiološke parametre su u skladu sa direktivom Europske unije vezanom za crpljenje i prodaju prirodnih mineralnih voda (2009/54/EC).

2. KEMIJSKI PARAMETRI

2.1. AKRILAMID

Pravilnik o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) akrilamida u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu dok za prirodnu izvorsku vodu na mjestu punjenja u ambalažu MDK akrilamida iznosi 0,10 µg/L uz *Napomenu 1* – MDK – vrijednost odnosi se na rezidualnu koncentraciju monomera u vodi, izračunato prema specifikacijama za maksimalno oslobađanje iz odgovarajućeg polimera u kontaktu s vodom.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu akrilamida putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.1.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Većina proizvedenog akrilamida primjenjuje se kao poluproizvod ili kao monomer pri proizvodnji poliakrilamida. Akrilamid i poliakrilamid često se primjenjuju kao flokulacijska sredstva u postupcima obrade vode za piće ili pročišćavanja komunalnih i industrijskih otpadnih voda, a može se naći i u cementnim masama koje se primjenjuju pri izgradnji zdenaca i spremnika vode za piće (IPCS, 1985). Akrilamid je vrlo mobilan spoj u prirodi, naročito u vodenom mediju i propusnim tlima, a istraživanja ukazuju na veću mobilnost i sporiju razgradnju akrilamida u pješčanim tlima nego u tlima s većim udjelom gline (Lande i sur., 1979) uslijed čega akrilamid može dospjeti i kontaminirati podzemne vode. Reakcije akrilamida iz cementnih masa koje se primjenjuju pri izgradnji podzemnih rezervoara i cjevovoda na vodocrpilištima nisu potpuno istražene.

Akrilamid je podložan biorazgradnji u površinskim vodama i tlu te se njegova koncentracija smanjuje u procesima pročišćavanja otpadnih voda (Arimitu i sur., 1975). Pri biorazgradnji akrilamida u tlu, najznačajniju ulogu ima enzimski kataliziran proces hidrolize, dok se hidrolitička razgradnja akrilamida u prirodnim vodama odvija abiološkim procesima. Uslijed visoke topljivosti u vodi i moguće biorazgradnje djelovanjem mikroorganizama, bioakumulacija akrilamida je zanemariva (Neely i sur., 1974).

2.1.2. Izloženost akrilamidu

Zrak

Zbog niskog tlaka isparavanja i visoke topljivosti u vodi, akrilamid nije uobičajen kontaminant u zraku te je u znanstvenoj literaturi vrlo malo podataka o pojavi akrilamida u zraku.

Hrana

Prisutnost akrilamida je utvrđena u namirnicama koje su pripremljene procesiranjem na visokim temperaturama ili kuhanjem i to naročito kod namirnica s visokim udjelima škroba. Prema podacima (FAO/WHO) iz lipnja 2002. godine, hrana ima značajnu ulogu u općoj izloženosti populacije akrilamidu i kreće se od 0,3–0,8 µg akrilamida/kg TM/d (FAO/WHO, 2002). Poliakrilamid se također koristiti u proizvodnji šećera te, iz navedenog razloga, isti može dospjeti i u finalni proizvod.

Voda

Najčešći uzrok pojave akrilamida u vodi za piće je primjena flokulanata na bazi poliakrilamida u postupcima obrade vode za piće, a koji sadrže rezidualne koncentracije akrilamidnih monomera. Najveća dopuštena količina dodanog polimera pri obradi vode iznosi 1 mg/L što je, pri udjelu od 0,05% monomera, teorijski najviše 0,5 µg/L vode (NSF, 1988). U realnim uvjetima, koncentracija anionskih i neioniziranih poliakrilamida je i manja, dok rezidualne koncentracije kationskih poliakrilamidnih monomera mogu biti i više.

Istraživanja ukazuju da se kod primjene poliakrilamida u cilju obrade vode za piće, akrilamid pojavljuje u riječnim vodama i vodi iz vodoopskrbne mreže u koncentracijama <5 µg/L. Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama navodi da su se koncentracije akrilamida u uzorcima vode za piće iz javnih vodoopskrbnih sustava kretale od 0,024 do 0,041 µg/L, dok su rezultati istraživanja provedenog u Velikoj Britaniji pokazali da su prosječne koncentracije akrilamida u vodovodnoj vodi manje od 1 µg/L (Brown i Rhead, 1979).

2.1.3. Utjecaj akrilamida na zdravlje ljudi

Subakutni toksični učinci zabilježeni kod peteročlane obitelji koja je bila izložena kontaminiranoj vodi s koncentracijom akrilamida od 400 mg/L. Voda je kontaminirana akrilamidom tijekom građevinskih radova na zidaru (Igisu i sur., 1975). Simptomi toksičnosti razvili su se nakon mjesec dana kao zbunjenost, dezorijentiranost, smetnje u pamćenju, halucinacije i slično. Navedena obitelj oporavila se u potpunosti nakon 4 mjeseca.

23-godišnja žena preživjela je nakon namjernog konzumiranja 18 g kristalnog akrilamida. Pet sati nakon konzumacije zabilježena je halucinacija i hipotenzija te epileptični napad nakon 9 sati. Trećeg dana navedenog trovanja zabilježeno je gastrointestinalno krvarenje, poremećaj u disanju te hepatotoksičnost i periferna neuropatija (Donovan i Pearson, 1987). Zabilježeni su i drugi slučajevi trovanja akrilamidom, uglavnom kao posljedica izloženosti radnika akrilamidu pri čemu je akrilamid u organizam unesen putem kože ili udisanjem kod građevinskih radova te u tvornicama za proizvodnju flokulanata na bazi akrilamida (Auld i Bedwell, 1967; Garland i Patmerson, 1967; Fullerton, 1969; Davenport i sur., 1976). Pri tome su zabilježeni sljedeći simptomi: iritacija kože, opći umor, slabost u ekstremitetima, promjene kod osjetila koje indiciraju disfunkciju ili središnjeg ili perifernog živčanog sustava.

Studija provedena u Kini zabilježila je trovanje akrilamidom 41 radnika koji su udisali akrilamid u postrojenju za sintezu akrilamida i to u razdobljima od jednog mjeseca do 11,5 godina. Ispitivanjima je utvrđena koncentracija akrilamida od 0,3-34 nmol/g hemoglobina u izloženih radnika (Bergmark i sur., 1993). U istoj studiji analizirana je koncentracija slobodnog akrilamida u plazmi koja je indicirala neurotoksičnost. Prosječna razina slobodnog akrilamida u plazmi iznosila je 1,8 mmol/L. Zabilježene su i razlike u pojavnosti simptoma neurotoksičnosti i razlike u osjetljivosti i vibracijama elektroneuromiografa mjerenih kod izložene skupine i kontrolne skupine radnika (Calleman sur., 1994).

Zajedničko stručno povjerenstvo FAO/WHO o prehrambenim aditivima (JECFA) nedavno procjenjujući učinak akrilamida na ljude donijela je sljedeći zaključak (FAO / WHO, 2011a, b):

Ponovljeno istraživanje provedeno među radnicima koji su akrilamidu izloženi udisanjem otkrilo je znatno niži rizik i smrtnost uslijed karcinoma gušterače nego što je prvotno utvrđeno studijama o zdravstvenom stanju izložene skupine, odnosno dobiveni rezultati o korelaciji između izloženosti i pojave navedenog oboljenja nisu bili statistički značajni. Pri obradi navedenih podataka također je provedena usporedba smrtnosti u općoj populaciji i različitih razina izloženosti akrilamidu unutar ispitivane skupine pri čemu je evidentirana i pušačka povijest ispitanika koja prethodno nije uzeta u obzir kao rizični čimbenik.

Rezultati navedenih istraživanja ukazuju da, unatoč visokoj izloženosti akrilamidu pojedinih ispitanika, ne postoji povezanost između izloženosti akrilamidu na radnom mjestu i smrtnosti od karcinoma. Potencijalnu povezanost između izloženosti akrilamidu putem hrane i pojave karcinoma pratilo je pet studija pri čemu nisu analizirane podskupine, odnosno, različiti tipovi karcinoma na pojedinim organima, različiti stupanj proširenosti karcinoma te pušačka povijest. Pri tome je utvrđeno da ne postoji statistički značajna povezanost između izloženosti akrilamidu putem hrane i sljedeće četiri vrste karcinoma: karcinoma dojke (četiri studije), karcinoma jajnika (dva), karcinoma endometrija (dva), karcinoma prostate (dva), karcinoma mokraćnog mjehura, debelog crijeva i rektuma (dva), karcinoma želudca, jednjaka, gušterače, pluća (muškarci), mozga, usne šupljine, ždrijela, grkljana i štitnjače. Statistički značajna povezanost utvrđena je u pojedinim studijama između unosa akrilamida putem hrane i karcinoma bubrega.

2.1.4. Štetnost akrilamida iz vode

Istraživanja provedena na pokusnim životinjama utvrdila su nakupljanje akrilamida u prednjem dijelu mozga pri dnevnom unosu akrilamida manjem od 44 mg/kg tjelesne mase dok su količine serotina, dopamina i njihovih metabolita bile nepromijenjene. Također su primijećene motoričke smetnje za koje se pretpostavlja da su uzrokovane oštećenjem živčanog sustava (leđna moždina, periferni neuroni).

Utjecaj unosa akrilamida na razvoj živčanog sustava štakora ispitan u dvije odvojene studije izlaganjem životinja akrilamidu tijekom gestacijskog i postnatalnog razdoblja. U prvoj studiji, praćen je

utjecaj hrane na ponašanje, a dobiveni rezultati izloženosti u razdoblju od 6 do 12 tjedana ukazuju na značajne promjene apetita kod unosa najviših testiranih doza (5 mg/kg TM/d).

Genotoksičnost

In vitro studije genotoksičnosti ukazuju da je akrilamid u nedostatku aktivacije slab mutagen, ali uzrokuje značajna oštećenja kromosoma, dok glicidamid posjeduje mutagena svojstva te uzrokuje oštećenja kromosomskog materijala. Ispitivanje mutagenosti *in vivo* je pokazalo da prisutnost akrilamida ili glicidamida u vodi za piće može uzrokovati mutaciju limfocita HPRT, jetre i pluća te genskog materijala odraslih tzv. „Big Blue“ miševa. Također, unos akrilamida i glicidamida putem vode za piće u koncentracijama od 3-5 mg/kg TM/d djeluju mutageno na štitnjaču muških i ženskih „Big Blue“ štakora.

Istraživanja provedena među ljudskom populacijom utvrdila su obrnutu povezanost karcinoma pluća kod ispitanog ženskog dijela populacije, odnosno utvrđena je česta pojava adenokarcinoma kod nepušača. Navedeni rezultati, međutim do danas nisu potvrđeni novijim studijama.

Istraživanje povezanosti unosa akrilamida i koncentracije biomarkera *AA-Val* hemoglobin te karcinoma prostate nije utvrdilo njihovu međusobnu povezanost kod kontrolne skupine u populaciji. Također nije utvrđena povezanost između koncentracije biomarkera *AA-Val/GA-Val* i rizika pojave karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi. Međutim, utvrđen je značajno povećan rizik pojave karcinoma dojke kod pušačica ovisno o trajanju i intenzitetu pušenja. Značajniji učinak pušenja uočen je pri ispitivanju slučajeva s ER + [estrogen receptor pozitivnih] karcinoma. Kod navedenih skupina utvrđena je promjena kod *AA-Val*, ali ne i kod *GA-Val*.

Općenito se može reći da epidemiološke studije nisu dokazale povezanost profesionalne izloženosti pojedinca ili izloženost akrilamidu putem hrane s pojavom karcinoma kod ljudi. Ipak, pojedina istraživanja ukazuju na povezanost pojave karcinoma, naročito karcinoma povezanih s hormonalnim promjenama kod žena, no navedene zaključke je potrebno potkrijepiti dodatnim epidemiološkim studijama. Također se dvoji, s obzirom na dobivene statističke pokazatelje, oko rezultata studija koje nisu utvrdile povezanost pojave karcinoma i izloženosti akrilamidu putem hrane.

Rezultati provedenih studija, uključujući i studije s relativno većim brojem ispitanika, ukazuju na povećani rizik od pojave karcinoma pri izloženosti akrilamidu. Podaci dobiveni putem FFQs [upitnici o prehranbenim navikama], koji su korišteni za procjenu izloženosti akrilamidu putem hrane, pokazali su slabu korelaciju između koncentracije biomarkera akrilamida i izloženosti glicidamidu. Procjena izloženosti akrilamidu određena putem FFQs ukazuje na slabu povezanost između koncentracije biomarkera i izloženosti akrilamidu i glicidamidu. Ipak, naglašava se da je putem FFQs testova teško precizno utvrditi razinu izloženosti pojedinca akrilamidu putem hrane te se rezultati dobiveni navedenom metodom smatraju orijentacionim pokazateljem korelacije između izloženosti akrilamidu i povećanog rizika pojave karcinoma.

2.1.5. Postupci uklanjanja akrilamida iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja akrilamida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.2. ALUMINIJ

Pravilnik o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) aluminija u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu dok MDK aluminija u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,20 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu aluminija putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.2.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Pojava aluminija u prirodnim vodama je najčešće geološkog porijekla te se u vodi najčešće pojavljuje u tri oblika: netopljivi, koloidni i topljivi, a često je praćena uglavnom alumosilikatima, hidroksidima, topljivim slobodnim oblicima i mineralnim ili organskim kompleksima.

Pojava aluminija u vodi za piće također može biti posljedica primjene aluminijevih soli (uglavnom aluminijeva sulfata i polimeriziranih aluminijevih soli) kao koagulanata u procesu obrade vode.

2.2.2. Izloženost aluminiju

Zrak

Uslijed vrlo rijetkih slučajeva inhalacije povećanih koncentracija aluminija, unos aluminija putem zraka smatra se zanemarivim putem izloženosti osim u slučaju profesionalne izloženosti. Procjenjuje se da unos aluminija u organizam putem zraka u urbanim sredinama iznosi manje od 1%.

Hrana

Osim profesionalne izloženosti, ljudi su aluminiju najčešće izloženi putem hrane te se procjenjuje da čak 95% prosječnog dnevnog unosa aluminija čovjek unese putem hrane.

Opće je prihvaćena procjena da kod odrasle populacije, koja nije profesionalno izložena aluminiju ili ne konzumira lijekove s određenim udjelom aluminijevih spojeva, prosječan unos aluminija putem hrane i/ili uslijed migracije aluminija iz ambalaže iznosi 6 mg/d.

Voda

Na temelju gore navedenog, procjenjuje se da količina aluminija koja se unosi putem vode za piće predstavlja manje od 10% ukupne izloženosti populacije aluminiju.

2.2.3. Utjecaj aluminija na zdravlje ljudi

Učinci aluminija na zdravlje ljudi uglavnom su praćeni kod ljudi kronično izloženih aluminiju. Prvi znakovi toksičnosti aluminija uočeni su kod radnika s kroničnom izloženošću aluminiju te kod

pacijenata koji boluju od zatajenja bubrega i nalaze se na dijalizi. Provedena istraživanja na izloženoj populaciji bila su usmjerena ka bilježenju pojave neuroloških poremećaja pri čemu su zabilježeni slijedeći poremećaji: encefalopatija, psihomotorni poremećaji, osteomalacija i hipokromna anemija.

2.2.4. Štetnost aluminija iz vode

Više studija ispitalo je štetan utjecaj aluminija iz vode na pokusnim životinjama pri čemu su određene toksikološke referentne vrijednosti. U tablici 1. nalazi se popis navedenih studija.

Tablica 1. Istraživanja na temelju kojih su određene toksikološke referentne vrijednosti za aluminij

Izvor	Referentna vrijednost	Vrijednost	Referenca	Vrsta	Kritični učinak
WHO (1994)	PTWI (privremeni tolerirani tjedni unos)	7 mg/kg TM/t		psi	Nema učinka
US EPA (1991)	RfD (referentna doza)	0,4 µg/kg TM/d	Hackenburg i sur.	štakori	Nema učinka
ATSDR (1999)	MRL (minimalna razina rizika)	Nije definirano	-	-	-
OEHHA	Javno zdravstveni cilj (Referentna vrijednost za vodu)	0,6 mg/L	Golub i sur. 1993	miševi	Promjena citokinske produkcije
			Greger i Braier 1983; Bishop i sur. 1997 u OEHHA 2001	Odrasli ljudi Nedonoščad	Nema učinka Neurološki učinak

Svjetska zdravstvena organizacija je 1989. godine utvrdila PTWI (privremeni tolerirani tjedni unos) od 7 mg/kg TM/t na temelju rezultata istraživanja provedenog na psima kojima su aluminij i natrijev hidrogenfosfat davani putem hrane u ekvivalent dozama od 110 mg/kg TM. U monografiji N° 194, objavljenoj 1997, IPCS navodi da ne postoje čvrsti dokazi između izloženosti aluminiju i njegova učinka na zdravlje, da bi se napravila revizija prethodno definirane vrijednosti PTWI za izloženost zdravih pojedinaca koji nisu profesionalno izloženi aluminiju. PTWI vrijednost odgovara toleriranom unosu od 420 mg/t za odraslu osobu tešku 60 kg. To je ekvivalentno toleriranom dnevnom unosu (TDI) od 1 mg/kg TM ili 60 mg/dan kod odraslih osoba.

US EPA je 1988. godine publicirala podatke o kroničnoj izloženosti štakora aluminiju putem hrane u koju je doziran aluminijev fosfid (Hackenburg i sur., 1972). Muški i ženski štakori bili su izloženi aluminiju više od dvije godine pri čemu nije uočen značajan učinak kod doze od 0,043 mg/kg TM/d aluminijeva fosfida za vrijeme studije (količina utvrđena kao NOAEL). Upotrebom faktora sigurnosti 100 US EPA je postavila RfD od 0,4 µg/kg TM/d.

Revizija prethodno navedene studije o štetnosti aluminija zaključila je da postoje dvojbe oko utvrđenih zaključaka jer je istraživanje provedeno upotrebom samo jedne doze. Stoga je nemoguće pouzdano utvrditi odnos doza-učinak. Također navode da kemijski oblik aluminija upotrijebljen u studiji nije oblik aluminija koji se najčešće može pronaći u okolišu, da nisu navedeni podaci o bioraspoloživosti spojeva aluminija, da se ne navode podaci o kinetici izloženosti pokusnih životinja spojevima aluminija te da ne postoji pisano izvješće o evaluaciji studije.

Golub i sur. (1989) su proučavali izloženost odraslih miševa aluminijevu laktatu putem hrane tijekom šest tjedana. Zabilježena je 20% manja spontana motorička aktivnost. Određen je NOEL od 62 mg/kg TM/d uz faktor sigurnosti 30 i određen MRL od 2 mg/kg TM/d.

Uslijed svega navedenog, pojedine institucije su dale preporuke ili postavile MDK vrijednosti za aluminij u vodi za piće koje su navedene u tablici 2.

Tablica 2. Referentne vrijednosti predložene od različitih institucija

Vrijednost Directive 98/83/EC	WHO (1994)	WHO (2004)	OEHHA (2001)	Health Canada (1998)	US EPA (1988)
0,2 mg/L	0,1 ili 0,2 mg/L ovisno o veličini tvornice	0,1 ili 0,2 mg/L ovisno o veličini tvornice	0,6 mg/L	0,1 ili 0,2 mg/L ovisno o vrste tvornice	0,05 do 0,2 mg/L

Novija istraživanja su dovela u uzročno posljedičnu vezu visoku razinu aluminija nađenih u tekućinama za dijalizu i pojavu demencije kod bolesnika koji su na dijalizi. Brojne studije su provedene kako bi se utvrdilo da li aluminij može uzrokovati demenciju ili kongitivna oštećenja kod ljudi koji su mu dugotrajno izloženi putem okoliša. Aluminij je identificiran zajedno s drugim elementima u amiloidnim plakovima koji su jedan od dijagnostičkih lezija u mozgu za Alzheimovu bolest, najčešći oblik senilne i presenilne demencije. Provedene su brojne epidemiološke studije kako bi se provjerili navodi ove tvrdnje. Navode su provjeravala slijedeća tijela: JECFA, 2007; WHO, 2007; United Kingdom Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT, 2005); United States Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2008) i Environment Canada i Health Canada (2010). Istraživanjima je utvrđeno da su postojale brojne teškoće u provođenju takvih studija u uvjetima na kojima uzroke uvjetuju brojni čimbenici. Osim toga postavlja se pitanje vezano uz razinu izloženosti aluminiju iz različitih izvora i relativne bioraspoloživosti. Većina studija fokusirala se na aluminij iz vode za piće, iako je to zanemariv izvor izloženosti i Alzheimovu

bolest. Većina studija ne uzima u obzir posebne specije aluminija a procjena izloženosti iz vode za piće i hrane obično nije dobro definirana. Konkretno, postoje teškoće u određivanju prisjećanja izloženosti kada osoba ima degenerativno neuronsko stanje koje utječe na kongitivne sposobnosti. Zaključak JECFA evaluacijom (2007) bio je „neke od epidemioloških studija sugeriraju moguću povezanost između Alzheimove bolesti s prisutnošću aluminija u vodi, ali druge studije ne potvrđuju ovu povezanost. Sve studije imaju manjak informacija o unosu aluminija putem hrane i kako koncentracija aluminija u hrani utječe na povezanost s aluminijem u vodi i Alzheimove bolesti. Postoje prijedlozi da neke genetske varijante mogu apsorbirati više aluminija od drugih, ali postoji potreba za više analitičkih istraživanja za određivanje da li aluminij iz različitih izvora ima značajnu uzročnu vezu s Alzheimovom bolesti i drugim neurodegenerativnim bolestima“.

U cjelini pozitivan odnos između aluminija u vodi za piće i Alzheimove bolesti koji je pokazan u nekoliko epidemioloških studija ne može biti potpuno odbačen. Međutim kod zaključivanja treba uzeti s jakom rezervom uzročnu vezu i garantirati da su uzeti u obzir svi propusti u studijama kod procjene pokazatelja zbunjujućih faktora i ukupnog unosa aluminija iz svih izvora. Relativni rizik za alzheimovu bolest uzrokovanu izloženosti aluminiju u vodi za piće iznad 100 µg/L je nizak (manji od dva). Ali zato što je estimacija rizika neprecizna zbog raznih metodoloških razloga, dodatni rizik za populaciju ne može biti precizno izračunat. Međutim takvo neprecizno predviđanje može biti korisno u donošenju odluka o potrebi kontrole izloženosti aluminiju opće populacije. JECFA (2007) je postavila privremeni tolerirani tjedni unos (PTWI) za aluminij iz svih izvora od 1 mg/kg TM/t. Raspoložive studije su imale ograničenja i nisu adekvatne za definiranje odnosa doza-činak. Studije rukovođene izloženosti aluminiju putem prehrane su najpovoljnije za evaluaciju. Odbor je primijenio faktor nesigurnosti 100 za LOEL od 50 mg/kg TM. Postoje nedostaci u bazi podataka naročito za vrijednost NOEL, većina studija je evaluirana ne uzevši u obzir studije za dugotrajnu izloženost na relevantne toksikološke pokazatelje. Također Odbor smatra da se zdravstveno bazirana vrijednost treba izraziti kao PTWI zbog potencijala bioakumulacije. Odbor je uspostavio PTWI od 1 mg/kg TM/t za aluminij koji se primjenjuje za sve spojeve aluminija u hrani, uključujući aditive. Zdravstveno bazirane vrijednosti dobivene iz JECFA PTWI je 0,9 mg/L (zaokružena vrijednost 1 mg/L) bazirano na doprinosu iz vode za piće od 20% i pretpostavci da odrasla osoba teži 60 kg i pije 2 L vode dnevno. Međutim još uvijek postoje nejasnoće u vezi razmjera apsorpcije aluminija iz vode za piće što ovisi o nizu parametara kao što su aluminijske soli, pH (za aluminijske spojeve i topljivost), bioraspoloživost i prehrambeni faktori.

Kao što je gore navedeno, zdravstveno bazirana vrijednost temelji se na JECFA PTWI 0,9 mg/L. Kod te vrijednosti se uzelo u obzir praktično izvedive razine bazirane na optimiranju koagulacijskih procesa u vodi za piće u postrojenjima koja upotrebljavaju koagulate na bazi aluminija od 0,1 mg/L ili manje, u velikim uređajima za pročišćavanje i 0,2 mg/L ili manje. S obzirom na važnost optimiranja koagulacije kako bi se spriječilo onečišćenje mikroorganizmima i potreba za minimaliziranjem

taloženja aluminija u distribucijskom sustavu, važno je da prosječne vrijednosti ne prelaze 0,1 odnosno 0,2 mg/L.

2.2.5. Postupci uklanjanja aluminija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja aluminija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.3. AMONIJAK

Pravilnik o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) amonijaka u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu, dok za prirodnu izvorsku vodu na mjestu punjenja u ambalažu MDK amonijaka iznosi 0,50 mg/L uz *Napomenu 2* – Dozvoljena je vrijednost amonijaka iznad 0,5 mg/L, ako se dokaže da je amonijak geogenog podrijetla.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu amonijaka putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.3.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Naziv amonijak (NH_3) podrazumijeva i neionizirani oblik NH_3 i amonijev kation (NH_4^+). Koncentracija granice mirisa amonijaka u vodi je 1,5 mg/L, a granica okusa iznosi 35 mg/L.

Amonijak se primjenjuje u poljoprivredi kao gnojivo za biljke, u proizvodnji stočne hrane te u proizvodnji vlakana, plastike, eksploziva, papira i gume. Koristi se i kao rashladno sredstvo u obradi metala te kao polazni proizvod za mnoge spojeve koji sadrže dušik. Amonijak i amonijeve soli koriste se kao sredstva za čišćenje i aditivi u hrani, dok se amonijev klorid koristi kao diuretik (*Hazardous Substances Data Bank: Ammonium chloride*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 1990).

Amonijev kation je manje pokretan u tlu i vodi od amonijaka a sudjeluje u biološkim procesima fiksacije dušika, mineralizacije i nitrifikacije (EPA, 1989).

Zrak

Zrak u urbanim područjima može sadržavati i do 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ amonijaka, dok u područjima gdje se intenzivno uzgajaju domaće životinje sadržaj amonijaka u zraku može biti i do 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Ellenberg, 1987).

Hrana

Amonijak je prirodni sastojak mnogih namirnica. Male količine spojeva amonijaka (<0.001–3.2%) se dodaju hrani kao regulatori kiselosti, stabilizatori, aromatične tvari te kao sredstva za pomoć pri fermentaciji (WHO, 1986).

Voda

Prosječno se amonijak u podzemnim vodama pojavljuje u koncentracijama manjim od 0,2 mg/L. Visok prirodni sadržaj amonijaka (do 3 mg/L) može se naći u slojevima bogatim humusom ili željezom te u šumama. Površinske vode mogu ga sadržavati i do 12 mg/L (WHO, 1986). Amonijak može biti prisutan u vodi za piće kao rezultat dezinfekcije kloraminom. Prisutnost amonijaka također može ukazivati na fekalno zagađenje (IOS, 1984). Prisutnost povišene koncentracije amonijaka u sirovoj

vodi može smanjiti učinak uklanjanja magnezija filtracijom jer dolazi do povećane potrošnje kisika zbog nitrifikacije što rezultira pojavom plijesni i zemljanim okusom vode (Dieter i sur., 1991). Prisutnost amonijevog kationa u sirovoj vodi može uzrokovati prisutnost nitrata u vodi za piće uslijed katalitičke reakcije (Reichert i sur., 1984) ili slučajne kolonizacije filtra amonij-oksidirajućim bakterijama.

Procjenjuje se da dnevni unos amonijaka putem hrane i vode za piće iznosi oko 18 mg, dok se udisanjem unosi manje od 1 mg dnevno čak i kod pušačke populacije. Nasuprot tome, u ljudskim crijevima dnevno se proizvede 4000 mg amonijaka (WHO, 1986).

2.3.2. Izloženost amonijaku

Amonijak toksično djeluje na ljudski organizam samo u slučaju kada je njegov unos veći od kapaciteta detoksikacije. Ako se amonijak upotrebljava u obliku amonijevih soli, učinci aniona se također moraju uzeti u obzir. Kod doze veće od 100 mg/kg TM/d (33,7 mgNH₄⁺/kg TM/d), amonijev klorid utječe na metabolizam pomicanjem kiselo-bazne ravnoteže, narušavanje glukozne vrijednosti te uzrokuje smanjenu osjetljivost tkiva na inzulin (EPA, 1989). Amonij ne utječe bitno na zdravlje ljudi u prosječnim koncentracijama koje se nalaze u vodama za piće.

2.3.3. Postupci uklanjanja amonijaka iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja amonijaka iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.4. ANTIMON

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) antimona u prirodnoj mineralnoj vodi i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 5 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu antimona putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.4.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Antimon (Sb) se u okolišu može naći u elementarnom obliku te kao antimonov trioksid (Sb_2O_3), antimonov kalijtartarat ($\text{KSbOC}_4\text{H}_4\text{O}_6$) i antimonov natrijrtarat ($\text{NaSbOC}_4\text{H}_4\text{O}_6$). U vodenom mediju, antimon je prisutan u obliku iona ili topljivih kompleksa.

Voda

Antimon nije široko rasprostranjen u Zemljinoj kori. Najčešće se pojavljuje u obliku antimonova sulfida (SbS_2) koji se u kombinaciji s drugim sulfidima, uključujući galenit i pirit, nalazi u stijenama te u smjesi s kvarcnim pijeskom u hidrotermalnim žilama. Može biti prisutan u podzemnim vodama i u tlu s visokim sadržajem mineralnih sulfida. Antimon se dodaje u legure s ciljem da drugim metalima poveća tvrdoću. Koristi se u proizvodnji poluvodiča, plastike i kemikalija.

U javnim vodoopskrbnim sustavima antimon se često nalazi u bezolovnim (Sb/Sn) spojevima cijevi.

2.4.2. Izloženost antimonu

Zrak

Kod profesionalne izloženosti (metalna industrija, rudarstvo, kemijska industrija, itd.), antimon se u tijelo unosi putem dišnih puteva najčešće u obliku antimonova trioksida.

Hrana

Apsorpcija putem probavnog sustava ovisi o topljivosti i kemijskom obliku antimona. Pretpostavlja se da se u životinja apsorbira između 5 i 20% unesenog antimona, dok se kod ljudi apsorbira oko 5 % unesenog antimona. Istraživanje o unosu antimona (Merz i sur., 1996) procjenjuje da maksimalni unos antimona putem hrane iznosi oko 20 µg/d.

Voda

Osim u posebnim slučajevima, doza antimona unesena putem probavnog trakta znatno je viša od inhalacijske doze kod urbane populacije i iznosi između 60 i 460 ng/d (Slooff, 1992).

Ukupni unos antimona iz različitih izvora (zrak, tlo, hrana i voda) je znatno niži u odnosu na potencijalnu profesionalnu izloženost.

2.4.3. Utjecaj antimona na zdravlje ljudi

Toksični potencijal peterovalentnog antimona, koji je dominantan u vodi, manji je od trovalentnog antimona. Antimon u organskom obliku je manje toksičan od antimona u anorganskom obliku (Stemmer, 1976). Topljive soli antimona nakon gutanja izazivaju nadražaj sluznica u probavnom traktu što dovodi do povraćanja, bolova, grčeva i proljeva. Veće doze (nekoliko stotina miligrama) mogu izazvati kardijalnu toksičnost. Također je utvrđeno da ponovljeno izlaganje visokim dozama antimona (lijekovi koji sadrže antimon) može uzrokovati upalu srednje ovojnice oka, edem mrežnice ili čak oštećenje vidnog živca.

Oralni toksični testovi provedeni pomoću oksida antimona, pokazuju da antimon ima veću toksičnost pri visokim dozama zbog manje topljivosti oksida antimona te da antimon povećava toksični učinak arsena (Gebel, 1999).

2.4.4. Štetnost antimona iz vode

Profesionalna izloženost antimonovu triksidu putem respiratornog sustava povezana je s povećanom učestalošću karcinoma pluća, no smatra se da dostupna istraživanja i podaci nisu potpuni. Kod unosa antimona oralnim putem, nekoliko genotoksičnih studija, uglavnom *in vitro*, su pokazale genotoksičan učinak, no niti jedna studija provedena na štakorima ili miševima nije pokazala toksične efekte oralnog unosa antimona.

Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) predlaže klasifikaciju antimonovih spojeva kako slijedi:

- antimonov triksid je klasificiran u grupu 2b kao "vjerojatno karcinogen" za ljude
- antimonov trisulfid klasificiran u grupu 3 kao nekarcinogen za ljude

Prema Europskoj klasifikaciji karcinogena (EU 67/548/EEC), mutagena i agenasa koji su toksični za reprodukciju: antimonov triksid je klasificiran kao karcinogen u kategoriji 3 i posjeduje potencijalni rizik za ireverzibilne efekte R40 - postoji dovoljno dokaza da posjeduje karcinogeno djelovanje.

Referentne toksikološke vrijednosti

Više međunarodnih institucija predlaže toksikološke referentne vrijednosti (TRVs) za antimon. Vrijednosti su prikazane u tablici 1.

Tablica 1. Studije ispitivanja toksikoloških referentnih vrijednosti za antimon

Izvor	Toksikološka referentna vrijednost	Vrijednost	godina	Populacija	Efekt
WHO (1994)	Tolerirani dnevni unos TDI	0,86 µg/kg TM/d	1970	Štakori	Smanjenje životnog vijeka

WHO (2003)	Tolerirani dnevni unos TDI	6 µg/kg TM/d	1998	Štakori	Gubitak tjelesne mase
EPA (1991)	Referentna doza	0,4 µg/kg TM/d	1970	Štakori	Smanjenje životnog vijeka
ATSDR (1992)	Najveća dopuštena količina rezidua	Nije definirana	-	-	-
HEALTH CANADA (1997)	Tolerirani dnevni unos TDI	0,2 µg/kg TM/d	1998	Štakori	Histološke promjene

Kriteriji odabira u studiji EPA-u (1991): Odabrana studija je relativno stara. (Schroeder i sur., 1970) Nije uočena razina učinka nakon kronične intoksikacije štakora s antimonom i kalij tartratom putem vode (5 mg/L), ali je uočena najniža doza kod koje je uočen štetan učinak (LOAEL) od 0,35 mg/kg TM/d. Korištenjem faktora sigurnosti od 1000, EPA je utvrdila referentnu dozu 0,4 µg/kg TM/d.

Kriteriji odabira u studiji Svjetske zdravstvene organizacije (1994): na temelju iste studije Schroeder i sur. (1970), zabilježili su u intoksiciranih životinja smanjenje životnog vijeka te povećane vrijednosti glukoze i kolesterola u krvi. Uočena je najniža razina učinka 0,43 mg/kg TM/d, korištenjem faktora sigurnosti 500, WHO je odredila dozvoljen dnevni unos od 0,86 µg/kg TM/d.

Kriteriji odabira u studiji kanadske institucije Health Canada (1997) studija Poon i sur. (1998), nije uočila učinak pri unosu od 0,5 mg/L antimona što je ekvivalent za srednji unos od 0,06 mg/kg TM/d. Korištenjem faktora sigurnosti 300, Health Canada je odredila dozvoljen dnevni unos od 0,2 µg/kg TM/d.

WHO (2003): Poon i sur. (1998) proveli su subkronično istraživanje (90 dana) koristeći jednak kemijski obrazac i jednake metode povećanja doze od 0 do 500 mg antimona/L. Tretirane životinje pokazale su samo nekoliko kliničkih znakova kao na primjer reverzibilno smanjenje mase u skupini koja je tretirana najvišom dozom (500 mg/L). Autori su na temelju malih patohistoloških promjena u štitnjači (debljine epitela i smanjenje veličine štitnjače folikula), jetri i slezeni ostali pri tvrdnji da nije uočen učinak na razini od 0,5 mg/L. Navedenu studiju su kritizirali Lynch i sur. (1999) koji su uzeli gubitak mase kao jedini štetan učinak te utvrđuju da je najviša doza bez uočenog štetnog učinka 50 mg/L, odnosno 6 mg/kg/d. Studija Svjetske zdravstvene organizacije načinjena 2003. godine (WHO, 2003), primjenom faktora sigurnosti 1000 (100 za varijacije između vrsta i unutar iste vrste te 10 za korištenje u subkroničnoj studiji), utvrdila je da je najviša dozvoljena dnevna doza 6 µg/kg TM/d. Toksikološku referentnu vrijednost od 6 µg/kg TM/d predložila je WHO u kontekstu revizije smjernica za kvalitetu vode. Međutim, kriteriji za odabir toleriranog dnevnog unosa su još uvijek predmet rasprave u znanstvenoj zajednici.

2.4.5. Postupci uklanjanja antimona iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj

obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja antimona iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.5. ARSEN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim, prirodnim izvorskim i stolnim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) arsena u prirodnoj mineralnoj vodi i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu arsena iz vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.5.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Arsen je u prirodnim vodama prisutan uglavnom u anorganskom obliku (oko 90%). Pri oksidacijskim uvjetima (voda sa povećanim koncentracijama kisika) arsen se pojavljuje u peterovalentnom obliku (As(V) kao arsenatna kiselina H_2AsO_4^- ili u neutralnom obliku kao HAsO_3). Ukoliko u vodi prevladavaju redukcijski uvjeti, arsen se uglavnom nalazi u najvećem dijelu u obliku arsenita (As(III) - H_3AsO_4). Utvrđeno je da povećanje pH-vrijednosti vode može povećati količinu otopljenog arsena u vodi.

Arsen se u prirodnim vodama može pojaviti i u organskom (metiliranom) obliku i to kao MMA (monometilarsenatna kiselina) i DMA (dimetilarsenitna kiselina).

Arsen se u prirodi pojavljuje kao sastavni dio više od 200 minerala, no najčešće dolazi u obliku arsenopirita (FeAsS), odnosno u mineralima s dominantnom sulfidnom komponentom i to kod metamorfnih i stijena vulkanskog podrijetla. Česta je pojava arsena u glinovitim sedimentima, u aluvijalnim naslagama pri čemu je najčešće adsorbiran na površini željeznih oksida i hidroksida, a ponekad se pojavljuje u obliku karbonata.

U podzemnim vodama arsen se najčešće pojavljuje u malim koncentracijama osim u slučajevima kada tlo sadrži visoke koncentracije sulfida te kod određenih aluvijalnih formacija. Redoks uvjeti u vodonosnicima imaju najznačajniji utjecaj na pojavu i koncentraciju arsena u podzemnim vodama.

Arsen i spojevi arsena imaju vrlo velik broj različitih industrijskih primjena (proizvodnja legura i obojenih metala, primjena u ljevaonicama, proizvodnja mikroelektronike i tekstila), u poljoprivrednoj djelatnosti.

2.5.2. Izloženost arsenu

Općenito se može reći da je populacija najviše izložena negativnom djelovanju arsena putem vode za piće i hranom, dok se prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije smatra da je izloženost populacije arsenu putem zraka prosječno manja od 1 µg/d.

Općenito se može reći da ukupna izloženost ljudske populacije arsenu varira ovisno o njihovoj prehrani. Najviše dostupnih podataka o izloženosti populacije arsenu bazira se izloženosti ukupnom arsenu dok se podaci o izloženosti populacije toksičnijem anorganskom obliku arsena često ne navode.

Tablica 1. Procjene izloženosti arsenu u različitim zemljama.

Država	Vrsta studije	procjena dnevnog unosa	Put izloženosti	Izvor
Francuska	Studija o ukupnoj prehrani	Odrasli (> 15 godina) 1 µg/d** i 2 µg/d*** Djeca (3 do 14 godina) 0.8 µg/d** i 1,6 µg/d***	Hrana i voda	Leblanc i sur., 2004
Francuska	Dupliciranje porcije – ugostiteljski objekt	147 µg/d As(uk), 15 µg/d As(anor.)	Hrana	Noël i sur., 2003
Francuska	Dupliciranje porcije – ugostiteljski objekt	109 µg/d	Hrana	Leblanc i sur., 2000
Kanada, Poljska, SAD, Velika Britanija		16,7 do 129 µg/d (odrasli) 1,26 do 15.5 µg/d (djeca)	Hrana – odrasli Hrana - djeca	Health Canada 1989
Velika Britanija	Studija o ukupnoj prehrani	65 µg/d* 120 µg/d** do 420 µg/d***	Hrana	Ysart i sur., 1999

* opća populacija, bez udjela arsena iz vode

** prosječna konzumacija

***povećana konzumacija, 97,5%

Plodovi mora (školjke i riba) te meso, glavni su izvori izloženosti ljudi arsenu. S obzirom na različitu biološku raspoloživost arsena unesenog u organizam putem vode za piće i putem hrane, teško je uspoređivati vrijednosti unosenog arsena navedenim putevima.

Na primjer, u ribama se mogu pronaći visoki udjeli organskog arsena (arsenobetaina i trimetilarsina) koji nemaju visoku toksičnost i brzo se izlučuju iz organizma. Svjetska zdravstvena organizacija navodi da rezultati pojedinih studija ukazuju da i do 25% ukupnog arsena u hrani može biti u toksičnijem anorganskom obliku, dok su rezultati francuske studije (Noel i sur., 2000) pokazuju prosječnu vrijednost anorganskog arsena od 10% u ribljim prerađevinama. Ista studija navodi da prosječni dnevni unos anorganskog arsena iznosi 15 µg/d što je i u skladu s rezultatima studije provedene u SAD koja bilježi da se prosječan unos anorganskog arsena kreće između 12-14 µg/d.

2.5.3. Utjecaj arsena na zdravlje ljudi

Anorganski oblici arsena su toksičniji od organskih oblika. Arsin (AsH_3) se smatra najtoksičnijim spojem arsena, a potom slijede arseniti (As(III)), arsenati (As(V)) te organski spojevi arsena.

Anorganski spojevi arsena u tijelu se metaboliziraju, odnosno metiliraju, uglavnom u jetri, pri čemu nastaje monometilarsenatna kiselina (MMA) i dimetilarsenitna kiselina (DMA) koje se iz tijela izlučuju mokraćom. Međutim, tijekom metabolizma arsena u tijelu mogu nastati reaktivni međuprodukti. Tako apsorbirani As(V) naglo se u krvi reducira u toksični As(III) oblik. Istraživanja su također pokazala da postoji značajna razlika u metabolizmu arsena između različitih vrsta sisavaca (Wang i sur., 2002.), kao i između populacijskih skupina i pojedinaca (Noel i sur., 2003).

Metilirani oblici As(III), naročito MMA, nastala unosom anorganskog arsena hranom ili vodom, mogu imati povećanu toksičnost, a navedena pojavu se još nastoji razjasniti (Vahter, 2002). Također je uočeno da antimon može povećati toksični učinak arsena (Gebel, 1999).

Kronična toksičnost i karcinogenost

Najviše proučavani učinci arsena u ljudskom organizmu su pojave pojedinih vrsta karcinoma. Na temelju mnogobrojnih rezultata epidemioloških istraživanja koji upućuju na izravnu povezanost unosa arsena i povećanog rizika od karcinoma mjehura, pluća i kože kod ljudi, Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) je klasificirala anorganski arsen u skupinu 1 (IARC, 2002).

Utvrđeno je da se kod produljenog izlaganja povećanim koncentracijama arsena putem vode za piće, najčešće pojavljuju kožne lezije (najmanje razdoblje izloženosti od 5 dana), dok se karcinom kože razvija kasnije, prosječno se pojavljuje nakon 10 godina izloženosti. Negativni učinci na kardiovaskularni sustav uočeni kod djece koja su konzumirala vodu s koncentracijama arsena s prosječnom koncentracijom od 0,6 mg/L u trajanju od 7 godina.

Studije koje su pratile učinak izloženosti ljudi arsenu zabilježile su pojavu hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa te fetalne malformacije. Simptomi uzrokovani izloženošću arsenu razlikuju se ovisno o pojedincu, skupini stanovništva i zemljopisnom području.

Bolest "crnih stopala" je višestruko proučavana u Tajvanu, no navedeno oboljenje nije primijećeno u drugim zemljama. Studije provedene u nekoliko različitih zemalja ipak su nedvojbeno pokazale da arsen može uzrokovati druge manje teške oblike perifernih vaskularnih bolesti. Također je dokazano da anorganski arsen u ljudskom organizmu ne može prijeći krvno-moždanu barijeru, no potvrđeno je da je moguća migracija arsena iz krvi u posteljicu (WHO, 2003).

Referentne toksikološke vrijednosti

Međunarodne institucije predložile su različite referentne toksikološke vrijednosti arsena i to:

* Za nekarcinogeno djelovanje na kožu

Američka agencija za zaštitu okoliša (EPA) utvrdila je referentnu dozu (RfD) za ukupni arsen od 0,3 µg/kg TM/d (EPA, 1993).

Navedena referentna doza uzima u obzir dva glavna izvora izloženosti populacije anorganskom arsenu: vodu (voda za piće i voda za pripremu hrane) i hranu. RfD vrijednost postavljena je na temelju dvije epidemiološke studije o pojavi „bolesti crnih stopala“, hiperpigmentacije i keratoza. Na temelju navedene dvije studije utvrđen je NOAEL od 9 µg/L koji preračunat iznosi 0,8 µg/kg TM/d (Tseng, 1977; Tseng i sur., 1968; ATSDR, 2000). Faktor nesigurnost 3 uzima u obzir varijabilnost unutar vrste.

Za kroničnu izloženost arsenu oralnim putem ATSDR predlaže referentnu toksikološku vrijednost od 0,3 µg/kg TM/d (ATSDR, 2000). Navedena vrijednost utvrđena je na temelju rezultata studija koji su

korišteni pri utvrđivanju RfD od strane US EPA (Tseng, 1977; Tseng i sur., 1968; ATSDR, 2000) s primjenom faktora nesigurnosti 3 koji uzima u obzir varijabilnost unutar vrste.

* Za karcinogeno djelovanje na kožu

Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA) utvrdila je referentnu dozu za karcinogeno djelovanje na kožu (bazo-stanični karcinom, spino-celularni karcinomi i Bowenovu bolest) izraženu kao jedinica rizika od $1,5 \times 10^{-3}$ ($\mu\text{g/kg TM/d}$)⁻¹. Računato za prosječno dnevno konzumiranje vode od 2 L, navedena razina rizika iznosi 5×10^{-5} ($\mu\text{g/L}$)⁻¹. Navedena vrijednost je utvrđena na temelju ukupnih prikupljenih podataka (Tseng i sur., 1968; Tseng, 1977; ATSDR, 2000) pri čemu su prvi puta povezane doze unosa arsena s izazvanim učinkom u ljudskom organizmu. Pri tome je primjenjen linearizirani višefazni model koji je pretpostavku pojave karcinoma kože korelirao sa unesenom dozom arsena i starosti pojedinca. Svjetska zdravstvena organizacija predložila je vrijednost za privremeni tolerirani tjedni unos (provisional tolerable weekly intake, PTWI) oralnim putem od 15 $\mu\text{g/kg TM/t}$ (WHO, 1996).

* Za ostale karcinogene učinke

2003. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2003), dala je mišljenje u kojem navodi da još uvijek nije jasno spoznat učinak kroničnog unosa niskih koncentracija arsena. Prema mišljenju američkog Nacionalnog vijeća za istraživanja (NRC, 2001) pouzdana biološka baza za primjenu linearnog ili nelinearnih modela za procjenu rizika još nije utvrđena.

Američko Nacionalno vijeće za istraživanja (NRC) i US EPA (OEHHA, 2004) smatraju da procjena rizika pojave karcinoma pluća i mjehura treba biti temelj za izračun maksimalno dozvoljene koncentracije arsena u vodi za piće. Analiza nekoliko studija provedenih u Čileu, Tajvanu i Argentini pokazuje da se kritični učinci, odnosno pojava karcinoma pluća i mokraćnog mjehura, mogu povezati s unosom arsena. Modeliranjem podataka navedenih studija moguće je načiniti procjenu pojave karcinoma mokraćnog mjehura i karcinoma pluća za američku populaciju koja je dnevno konzumirala vodu s koncentracijom od 10 $\mu\text{g/L}$ arsena, a koja iznosi 12 odnosno 18 oboljelih na 10.000 jedinki u ženskoj populaciji, odnosno od 14 do 23 oboljele osobe na 10.000 jedinki u muškom dijelu populacije (InVS, 2002; WHO, 2003; NRC, 2001).

Važno je napomenuti da svaka vrsta procjene rizika ima nekoliko razina nesigurnosti. Procjene izloženosti uglavnom su rezultat istraživanja provedenih na populaciji Tajvana, gdje voda za piće često sadrži i druge tvari koje mogu izazvati štetne učinke, a koje sinergijski djeluju na štetne učinke unosa arsena (IRIS, 1998). Zbog toga primjena linearnih modela sa krivuljama korelacije doze i učinka nije pouzdana pri niskim vrijednostima arsena u vodi (IRIS, 1998). Studija provedena u Argentini (Bates i sur., 2004) utvrdila je da ne postoji pouzdana povezanost između konzumacije vode za piće koja sadrži arsen (tijekom 40 godina) i razvoja karcinoma mokraćnog mjehura. Unatoč navedenim rezultatima, EPA je zadržala predloženu vrijednost TRV za rizik nastanka karcinoma kože.

Tablica 2. Preporučene referentne toksikološke vrijednosti

Izvor	Period studije	Put izloženosti	Referentna vrijednost	toksični učinci
US EPA	1993	Oralni	RfD=0,3 µg/kg /d UF= 3	„bolest crnih stopala“
ATSDR	2000	Oralni	MRL=0,3 µg/kg/d UF=3	„bolest crnih stopala“
JECFA	1988	Oralni	PTWI = 15 µg/kg TM/t (privremena vrijednost)	karcinom kože
US EPA	1988	Oralni	Oral Slope Factor $1,5 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg TM/d)}^{-1}$ $5 \times 10^{-5} \text{ (µg/L)}^{-1}$	karcinom kože

Referentna vrijednost arsena u vodi

Sukladno hrvatskom zakonodavstvu, maksimalno dozvoljena koncentracija arsena u vodi za piće iznosi 10 µg/L. U tablici 3. prikazane su preporučene maksimalne dopuštene koncentracije arsena u vodi za piće.

Svjetska zdravstvena organizacija tumači da je preporučena granica arsena u vodi za piće od 10 µg/L u neposrednoj blizini stvarne vrijednosti neškodljive granice te konačna koncentracija arsena u vodi koju je moguće postići primjenom dostupnih metoda uklanjanja arsena, dok bi smanjenje arsena u vodi za piće ispod preporučene vrijednosti od 10 µg/L predstavljalo kompleksan i teško ostvariv proces.

Tablica 3. Preporučene maksimalno dozvoljene koncentracije arsena u vodi za piće

EUROPSKA DIREKTIVA 98/83/CE	WHO (1993)	HEALTH CANADA (2006)	US EPA (2001)
10 µg/L	10 µg/L	10 µg/L	10 µg/L

Procjena razine rizika izloženosti arsenu u korelaciji s prekoračenjem MDK vrijednosti

Na temelju vrijednosti jedinice rizika od $1,5 \times 10^{-3} \text{ (µg/kg TM/d)}^{-1}$, EPA je predložila vrijednost rizika pojave karcinoma kože od 6×10^{-4} za cijeloživotnu izloženost arsenu putem vode za piće s koncentracijom arsena od 10 µg/L (2 L, 70 kg, 70 godina). Drugim pristupom analize rizika, koji u obzir uzima osjetljivost djece i dojenčadi, EPA (US-EPA, 2003) je predložila slijedeće:

- rizik povezan s konzumacijom vode s koncentracijom arsena od 10 µg/L iznosi 2×10^{-3} za cijeloživotnu izloženost,
- u tablici 4 prikazane su vrijednosti jedinica rizika pri konzumaciji vode s koncentracijama arsena iznad 10 µg/L u korelaciji s dužinom razdoblja izloženosti arsenu.

Tablica 4. Procjena rizika za unos arsena iznad koncentracije arsena od 10 µg/L u pojedinim vremenskim razdobljima.

Koncentracija arsena	Razdoblje		
	3 godine	6 godina	9 godina
15 µg/L	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$
20 µg/L	$2,8 \times 10^{-3}$	3×10^{-3}	$3,2 \times 10^{-3}$
30 µg/L	$3,6 \times 10^{-3}$	4×10^{-3}	$4,4 \times 10^{-3}$
40 µg/L	$4,4 \times 10^{-3}$	5×10^{-3}	$5,6 \times 10^{-3}$
50 µg/L	$5,1 \times 10^{-3}$	6×10^{-3}	$6,8 \times 10^{-3}$

2.5.4. Postupci uklanjanja arsena iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10, 11 i 12 navedenog Pravilnika, dozvoljeno je uklanjanje arsena iz prirodnih mineralnih voda.

2.6. BAKAR

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) bakra u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1 mg/L dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu MDK bakra iznosi 2 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu bakra putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.6.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Bakar je sastavni dio Zemljine kore (30 do 100 mg/kg) prisutan u tlu u obliku minerala. Bakar se u vodi najčešće pojavljuje kao bakrov klorid (CuCl_2), bakrov hidroksid ($\text{Cu}(\text{OH})_2$), bakrov sulfat (CuSO_4) ili bakrov karbonat (CuCO_3).

Bakar se upotrebljava u mnogim industrijskim djelatnostima, kao što su izrada električnih žica ili metalnih legura (mjed i bronca), uklanjanje merkaptana u preradi nafte, u poljoprivredi (sredstva protiv gljivica i algi te u obliku veterinarskih lijekova). Bakar u vodi iz distribucijske mreže može potjecati iz raznih legura (mjed, bronca) koje se upotrebljavaju kao materijali pojedinih dijelova vodovodnog sustava (cijevi, priključci, ventili). Pojava bakra u vodi iz vodoopskrbne mreže često je prouzročena pojavom korozije u sustavu pri čemu se ioni Cu^{2+} otpuštaju u vodu i uzrokuju neželjene promjene organoleptičkih i estetskih svojstava vode (plava boja, metalni okus).

2.6.2. Izloženost bakru

Zrak

Najveće koncentracije bakra u zraku izmjerene su u blizini antropogenih aktivnosti (metalurška industrija, prerada obojenih metala, proizvodnja bakra, talionice i spalionice).

Hrana i voda

Prosječan ukupni dnevni unos bakra kod odraslih osoba putem hrane i vode za piće iznosi od 0,93 do 4,2 mg/d. Školjke, orasi, uljarice i iznutrice (jetra) sadrže najviše bakra, ali njihova potrošnja je relativno niska. Najznačajnije količine bakra se u organizam unesu putem kruha, krepera, keksa i krumpira.

Bakar kao legura prisutan je u medicinskim uređajima i mnogim prehrambenim dodacima. Prema podacima WHO, redovita upotreba prehrambenih dodataka može značajno povećati unos bakra iznad 2 mg/d.

Bakar daje vodi neugodan okus. Prema rezultatima istraživanja prag osjetljivosti bakra u vodi iznosi između 0,8 i 5 mg/L (Health Canada, 1992; Dietrich i sur., 2004). Kanadski institut za zdravstvo (Health Canada) iz estetskih razloga, preporučio je maksimalnu koncentraciju bakra od 1 mg/L u vodi za piće. Navedena vrijednost određena je na temelju organoleptičkih svojstava, a osigurava

zadovoljavajući okus vode te smanjuje pojavu negativnih aspekata povećanih koncentracija bakra u vodi (pojava zelenih mrlja na rublju, nastanak naslaga i korozije na dijelovima vodovodnog sustava) (Health Canada, 1992).

Istraživanja su pokazala da povećane koncentracije bakra u vodi iz vodoopskrbne mreže uzrokuju pojavu tzv. fenomena "plave vode" (engl. *Blue Water*) i to kada voda sadrži između 3 i 10 mg/L bakra, no pojava plavičaste boje zabilježena je i pri nižim koncentracijama i to između 0,5 i 1,0 mg Cu/L (Edwards i sur., 2000; Dietrich i sur., 2004). Temperatura i agresivnost vode mogu doprinjeti otpuštanju bakra iz bakrenih cijevi. Budući da potiče koroziju aluminija i cinka, otopljeni bakar također može imati negativan utjecaj na pocinčane proizvode.

Pojava korozije u vodoopskrbnom sustavu i povećane koncentracije bakra u vodi često su uzrokovane slabom mineralizacijom vode te njenom niskom pH vrijednosti.

2.6.3. Utjecaj bakra na zdravlje ljudi

Biološki učinci i prehrambene potrebe

Bakar je neophodan element za ljudsko zdravlje. Između ostalog sudjeluje u održavanju integriteta hrskavice, mineralizaciji kosti, regulaciji neurotransmitera, sudjeluje u metabolizmu željeza. Također, igra važnu ulogu u oksidativnom metabolizmu glukoze (citokrom oksidaza), zbog čega je neophodan za dobro funkcioniranje miokarda. Bakar može djelovati i kao antioksidans u borbi protiv slobodnih radikala te kao pro-oksidans u stvaranju slobodnih radikala koji sudjeluju u razvoju Alzheimerove bolesti i cervikalne displazije (Harris, 1997; Barceloux, 1999; Coudray, 2001).

Najznačajniji dio bakra u organizam dopijeva oralnim putem pri čemu se apsorbira se od 15 do 97% unesene količine, a veći dio apsorbiranog bakra (>90%) izlučuje se putem žuči u probavni trakt. Značajno manji dio unesenog bakra izlučuje se iz organizma mokraćom (oko 5%) (Barceloux, 1999; Coudray, 2001).

Tablica 1. Preporučeni dnevni unosi bakra prema dobi i spolu osobe.

DOB I SPOL OSOBE	RDA (mg/d)
0-6 mjeseci	0,4
6-12 mjeseci	0,6
1-3 godina	0,75
4-6 godina	1
7-10 godina	1,2
11-20 godina	1,5
Odrasli muškarci (20-50) godina	2
Odrasle žene (20-50) godina	1,5
Trudne žene	2
Dojilje	2
Odrasli preko 50 godina	1,5

2.6.4. Štetnost bakra iz vode

Subkronična i kronična toksičnost

Istraživanja o prekomjernom unosu bakra provedena na pokusnim životinjama ukazuju da nakon unosa povećanih količina bakra, nema pokazatelja embriotoksičnog ili teratogenog učinka (Chappuis, 1991; WHO, 1996; Barceloux, 1999).

Postoji malo podataka o kroničnoj toksičnosti bakra u općoj populaciji ljudi. Međutim, identificirane su dvije rizične skupine: osobe s manjkom glukoza-6-fosfata dehidrogenaze i osobe koje pate od Wilsonove bolesti (Barceloux, 1999).

Kod dugotrajne profesionalne izloženosti zabilježeni su slučajevi kroničnog trovanja (Chappuis, 1991; WHO, 1996; Barceloux, 1999; Pizzaro i sur., 1999) u obliku promjena na koži, negativnih učinaka na pluća, negativnih učinaka na periferni živčani sustav (pojava parestezije, bol u udovima i senzorni poremećaji) i/ili oštećenja jetre.

Istraživanje provedeno na uzorku od 60 žena (Pizarro i sur., 1999) koje su tijekom dva tjedna konzumirale otopine bakrenog sulfata u koncentracijama od 0, 1, 3 ili 5 mg/L vode za piće je zabilježilo značajan porast učestalosti gastrointestinalnih poremećaja (proljev, mučnina, bolovi u trbuhu i povraćanje) pri čemu su navedeni simptomi zabilježeni pri unosu bakra u koncentraciji od 1 i 3 mg/L. Određena je prilagodba uočena samo kod dijarealnih poremećaja. U dodatnom ispitivanju koje su proveli Pizarro i suradnici (2001), ispitanici su putem vode za piće unosili 5 mg/L bakrova sulfata i oksida u različitim omjerima tijekom pet različitih razdoblja u trajanju po tjedan dana, uz prekid unošenja u trajanju po tjedan dana po razdoblju. Učestalost gastrointestinalnih poremećaja kod osoba koje su uzimale bakar bila je četiri puta veća nego u kontrolnoj skupini. Povećana razina bakra u ceruloplazmina i jetrenih enzima u serumu nije zabilježena niti u jednom ispitivanju.

Koncentracija bakra i jetreni enzimi praćeni su kod dojenčadi u dobi od tri do dvanaest mjeseci koja su hranjena majčinim mlijekom ili formulom sličnom majčinom mlijeku (Olivares i sur., 1998). Djeca i majke su podijeljena u dvije skupine, od kojih su ispitanici u prvoj skupini upotrebljavali vodu koja je sadržavala manje od 0,1 mgCu/L, dok je druga skupina koristila vodu s koncentracijom bakra od 2 mg/L. Rezultati su pokazali da ne postoji značajna razlika u rezultatima određivanih parametara u krvi. Podatke o gastrointestinalnim učincima bakra treba koristiti s oprezom jer oni ovise o načinu izloženosti. Tako je zabilježeno da pri dnevnom unosu za iste količine bakra, izraženije djelovanje bakra u organizmu ima ukoliko se količina uzme u jednom obroku nego kada se uzima u više navrata tijekom 24 sata (WHO, 2004).

Genotoksičnost, karcinogenost i mutagenost

Rezultati istraživanja karcinogenosti bakra kod pokusnih životinja ne upućuju na karcinogene učinke soli bakra. Ispitivanja mutageneze i genotoksičnosti bila su pozitivna *in vitro*. No, autori navode da bakar u visokim koncentracijama može biti genotoksičan ili povećati genotoksičnost drugih spojeva putem metabolizma kisika. Na temelju rezultata studija o štetnosti bakrova oksida i bakrova sulfata,

komisija Europske unije, kao ni Međunarodni centar za istraživanje karcinoma (IARC) nisu svrstali bakar i njegove spojeve u skupinu genotoksičnih i karcinogenih tvari. US EPA je, uslijed nedostataka pouzdanih podataka, svrstala spojeve bakra u skupinu D, "klasifikacija nemoguća" (IRIS,1998).

Referentne toksikološke vrijednosti

U tablici 2. prikazane su referentne toksikološke vrijednosti bakra koje su dale pojedine institucije.

Tablica 2. Popis referentnih toksikoloških vrijednosti bakra

Izvor	Referentna vrijednost		Populacija	Kritični učinak	Autori
ATSDR (2004)	MRL (minimalna razina rizika)	0,01 mg/kg TM/d	Odrasli	Gastrointestinalne smetnje	Araya i sur., 2003
RIVM (2001)	TDI (tolerirani dnevni unos)	0,14 mg/kg TM/d	Odrasli	Maksimalna vrijednost pri istraživanju potrošača	Vermeire i sur., 1991
FSA (2003)	SUL (sigurna gornja razina) (subkronična)	0,16 mg/kg TM/d	štakori	Utjecaj na jetru, bubrege i trbuh	Hebert i sur., 1993

Američka Agencija za toksične tvari i registar bolesti (engl. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*) (ATSDR, 2004) je na temelju rezultata istraživanja provedenog na uzorku od 1365 odraslih osoba, tijekom koje su iste dva mjeseca primale <0,1; 2; 4 ili 6 mg/L bakra dodanog u vodu za piće i kuhane hrane u obliku sulfata uz procijenjeni dijetetski unos od 0,9 mg dnevno, zaključila da je najniža koncentracija bakra kod koje je zabilježen negativan učinak (gastrointestinalne poteškoće) 4 mg/L. Također je procijenjeno da najviša koncentracija bakra kod koje nije zabilježen negativan učinak iznosi 0,042 mg Cu/kg TM/d (koncentracija od 2 mg/L za potrošnju vode od 1,5 L) (Araya i sur., 2003). Pri tome korišten je sigurnosni faktor 3 kako bi se u obzir uzela varijabilnost između pojedinaca što u konačnici rezultira maksimalno dopuštenom količinom od 0,01 mg Cu/kg TM/d. ATSDR smatra da podaci nisu dovoljni za određivanje maksimalne dopuštene količine tijekom čitavog života te da se subkronična MDK može upotrebljavati samo za izloženost tijekom najviše jedne godine.

Nizozemski Nacionalni institut za zdravlje i zaštitu okoliša (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene* – RIVM) je 2001. godine na temelju ispitivanja, koje su proveli Massie i Aiello (1984), naveo da najniža uočena razina štetnog učinka ustanovljena tijekom kronične oralne izloženosti miševa bakrovom glukonatu putem vode za piće iznosi 4,2 mg/kg TM/d, a što je odgovaralo povećanju smrtnosti od 15% tretirane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu životinja. Međutim, prema RIVM-u, uobičajeni čimbenici ekstrapolacije (interindividualna varijabilnost, ekstrapolacija među vrstama i ekstrapolacija na najnižu dozu kod koje je uočen štetan učinak) nisu dovoljni pri razmatranju toksičnosti bakra. Stoga je čimbenik nesigurnosti od 1000 doveo do prihvatljive dnevne doze od 4 µg/kg TM/d, odnosno niže doze u odnosu na minimalne granične vrijednosti potrebne da bi se spriječio nedostatak bakra (od 20 do 80 µg/kg TM/d). Stoga RIVM (Baars i sur., 2001) preporučuju

zadržavanje vrijednosti maksimalnog dnevnog unosa bakra od 140 µg/kg koju su ustanovili Vermeire i suradnici (1991) tijekom ispitivanja unosa bakra.

Svjetska zdravstvena organizacija je 2004. godine dala mišljenje u kojem rezultate studije provedene na životinjama ne smatra relevantnima. Navode da se gornja granica za oralnu izloženost ne može precizno definirati te da, na temelju gastrointestinalnih učinaka uočenih nakon konzumacije vode bogate bakrom, ista iznosi između 2 i 3 mg bakra dnevno (IPCS,1998). Svjetska zdravstvena organizacija navodi da promatrane gastrointestinalne smetnje ovise o načinu izloženosti, a za istu količinu dnevnog unosa učinci su veći kod povremenog unosa većih količina nego pri unosu manjih količina raspoređenih tijekom dana. Stoga je 1998. godine kao MDK vrijednost za bakar kod vode za piće predložena koncentracija od 2 mg/L koja je i naknadnom revizijom ponovno prihvaćena 2004. godine.

Agencija za hranu (*Food Standards Agency – FSA*) Velike Britanije je na temelju ispitivanja koje su proveli Hebert i suradnici (1993) na štakorima kojima je tijekom 2 tjedna u hranu doziran bakrov sulfat putem vode i/ili tijekom 2 do 13 tjedana hranom, zaključila da najniža doza bakra bez učinka iznosi 16 mg/kg TM/d. Primjena čimbenika sigurnosti od 100 u svrhu uzimanja u obzir interindividualne varijabilnosti i ekstrapolacije među vrstama dovodi do "sigurne gornje granice" od 0,16 mg/kg TM/d ili 10 mg dnevno za odraslu osobu koja teži 60 kg.

Pojedine institucije predložile su tolerirane dnevne unose bakra (Tablica 3) prema pojedinim dobnim skupinama koje odgovaraju količini dnevnog unosa određene tvari pri kojoj, ako se unosi na dnevnoj bazi, i u određenoj dobnoj skupini, nema negativnih učinaka na zdravlje.

Tablica 3. Preporuke maksimalnih dnevnih unosi bakra ovisno o dobnim skupinama

Izvor (godina)	Maksimalnih dnevni unos		Populacija	Kritični efekt	Autori
IOM (2001)	Tolerirani dnevni unos	/	0-12 mjeseci	Učinci na jetru	Pratm i sur., 1985
		1 mg/d	1-3 godina		
		3 mg/d	4-8 godina		
		5 mg/d	9-13 godina		
		8 mg/d	14-18 godina		
		10 mg/d	Odrasli		
SCF (2003)	Tolerirani dnevni unos	1 mg/d	1-3 godina	Učinci na jetru	Pratm i sur., 1985
		2 mg/d	4-6 godina		
		3 mg/d	7-10 godina		
		4 mg/d	11-17 godina		
		5 mg/d	Odrasli		

Institut za medicinu Sjedinjenih Američkih Država (*Institute of Medicine – IOM*, 2001) temelji svoju preporuku o toleriranom dnevnom unosu bakra na rezultatima istraživanja koje su proveli Pratm i suradnici (1985) tijekom 12 tjedana sa sedam odraslih osoba koje su primale bakar u dozama od 10 mg dnevno. Tijekom navedenog istraživanja nisu zabilježeni negativni učinci na funkcije jetre te IOM

navodi da gornja granica toleriranog dnevnog unosa bakra iznosu 10 mg dnevno kod odraslih osoba, pri čemu nije primjenjen faktor sigurnosti.

Znanstveni odbor za hranu, Scientific Committee on Food (SCF, 2003) je koristio rezultate iste studije (Pratm i suradnici, 1985) te primijenio faktor sigurnosti 2 u svrhu uzimanja u obzir interindividualne varijabilnosti, što dovodi do toleriranog dnevnog unosa bakra od 5 mg dnevno za odrasle osobe, ne uključujući trudnice i dojilje.

Referentne toksikološke vrijednosti

Svjetska zdravstvena organizacija 2004. godine dala je preporuku za referentnu toksikološku vrijednost bakra od 2 mg/L na temelju rezultata nekoliko istraživanja (Araya i sur., 2003; Olivares i sur., 2001; Pizarro i sur., 1999., Pizarro i sur., 2001; Zeitz i sur., 2003).

Svjetska zdravstvena organizacija navodi da preporučena referentna toksikološka vrijednost za bakar dozvoljava konzumaciju i do 3 litre vode dnevno, konzumaciju različitih prehrambenih aditiva i hrane pri čemu neće doći do prekoračenja "sigurne granice" od 10 mg bakra dnevno koju je predložio Institut za medicinu Sjedinjenih Američkih Država. Međutim, WHO naglašava da još uvijek postoje nesigurnosti u smislu učinaka dugotrajnog unosa povećanih količina bakra (WHO, 2004).

Tablica 4. Referentne toksikološke vrijednosti bakra predložene od različitih organizacija

Direktiva 98/83/EC (1998)	WHO (2004)	Health Canada (1992)	US EPA (2002)
2 mg/L	2 mg/L	1 mg/L	1,3 mg/L

Procjena rizika

Rezultati istraživanja dostupni u literaturi ukazuju da se količina bakra unesenog hranom kod odraslog dijela populacije kreće u prosjeku od 1 mg dnevno i ne prelazi 1,6 mg dnevno uz pretpostavku da odrasla osoba dnevno konzumira 2 L vode za piće. Stoga, čini se da je koncentracija od 2 mg/L bakra u vodi za piće te ukupna količina bakra unesena vodom i hranom vrlo blizu ili neznatno iznad toleriranog dnevnog unosa bakra koju je predložio Znanstveni odbor za hranu (SCF, 2003).

2.6.5. Postupci uklanjanja bakra iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja bakra iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.7. BARIJ

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) barija u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1,0 mg/L dok za prirodnu izvorsku vodu na mjestu punjenja u ambalažu MDK vrijednost nije propisana.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu barija putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.7.1. Nastanak i izvori onečišćenja

U prirodnim vodama barij se može pojaviti uslijed geološkog sastava tla i najčešće se nalazi u sedimentnim i magmatskim stijenkama u obliku sulfata (dominantan oblik) ili karbonata. Najvažnija i najkorištenija barijeva ruda je barijev sulfat (ili barit) (BaSO_4) te benstonit ($\text{Ba, Sr}_6(\text{CO}_3)_{13}(\text{Ca, Mg, Mn})_7$), sanbornit (BaSi_2O_5), viterit (BaCO_3) i norsetit $\text{BaMg}(\text{CO}_3)_2$. Koncentracije i topljivost barija u vodi ovisi o pH vrijednosti vode i više koncentracije se bilježe u vodama s kiselim pH (<7). Barij (metal ili oksid) i njegove soli (osobito sulfat i karbonat) često se koriste pri proizvodnji fotografskog papira, stakla, boja, itd.

2.7.2. Izloženost bariju

Zrak

Barij u zraku može se pojaviti u blizini industrijskih aktivnosti u obliku čestica, točnije kao produkt sagorijevanja ugljena, dizela i spaljivanja otpada. Procjenjuje se da je prosječna koncentracija barija u zraku manja od $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IPCS, 1990), odnosno da se kreće u rasponu od 0,0015 do $0,95 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Health Canada, 1990; IRIS, 1998; WHO, 2004).

Hrana

Većina namirnica sadrži manje od 2 mg barija/kg hrane (Gormican, 1970; Ysart i sur., 1999), a namirnice koje najčešće i najviše doprinose izloženosti bariju putem hrane su žitarice i orašasti plodovi te neki čajevi i kakao. Provedeno istraživanje na anglo-saksonskoj populaciji procjenjuje da se unos barija u organizam kreće od 0,3 do 1,77 mg/d (IPCS, 1990).

Istraživanja o prehranbenim navikama populacije i ukupnom unosu pojedinih nutrijenata (Total Diet Study - TDS) provedena su u različitim zemljama. Tako je 1994. godine u Velikoj Britaniji utvrđeno da prosječni unos barija iznosi 0,58 mg/d za cjelokupnu populaciju dok je unos kod odraslih osoba (potrošača) procenjen na 1,3 mg/d (Ysart i sur., 1999). Istraživanje o prehranbenim navikama provedeno između 1993. i 1999. godine u Kanadi (Health Canada, 2005), pokazalo je da prosječni unos barija putem hrane iznosi oko 0,6 mg/d kod odraslih osoba s prosječnom tjelesnom masom od

60 kg (tablica 1. Rezultati navedenog istraživanja također su pokazali da djeca u svim ispitanim dobnim skupinama dnevno unose značajno veće količine barija u odnosu na odrasli dio populacije.

Tablica 1. Prosječni dnevni prehrambeni unos barija kanadskog stanovništva s obzirom na dob

dobna skupina (godina)	0 – 1	1 – 4	5 – 11	12 – 19	20 – 39	40 – 64	65 i više	prosj.
dnevni unos (µg/kg TM/d)	20- 22,8	25,3	18,7	9,3- 11,8	8,4- 9,7	7,9- 8,9	7,5- 7,8	8,8

Istraživanje provedeno u Francuskoj (Biego i sur., 1998) analiziralo je unos barija kod dojenčadi stare 3 mjeseca koja su se hranila različitim vrstama mlijeka, a rezultati su pokazali da unos barija majčinim mlijekom iznosi samo 4 µg/d, dok je unos barija kroz različite vrste mlijeka u rasponu od 39 do 59 µg/d. Najveći prosječni unos barija zabilježen je kod dojenčadi u čijoj se prehrani koristilo sojino mlijeko (91 µg /d).

Usporedba podataka kontaminacije hrane dostupnih u Sjedinjenim Američkim Državama (Gormican, 1970) i Velikoj Britaniji (Ysart i sur.,1999) s podacima INCA (1999) pokazala je da prosječni dnevni unos barija iznosi 0,63 mg/d, što je u skladu s procjenama učinjenim u Velikoj Britaniji i Kanadi.

Voda

Povećane koncentracije barija u podzemnim vodama zabilježene su kod voda s nižom pH vrijednošću koje su u doticaju s granitnim i vulkanskim stijenama te sedimentima bogatim spojevima mangana. Istraživanje provedeno u Nizozemskoj s ciljem određivanja koncentracije barija u podzemnim vodama pokazalo je da prosječna koncentracija barija u podzemnim vodama iznosi 0,23 mg/L dok je najviša zabilježena koncentracija barija iznosila 2,5 mg/L (Van Duijvenbooden, 1989). Rezultati istraživanja provedenog u Kanadi s ciljem određivanja barija u vodi za piće iz vodoopskrbnih sustava pokazali su da se koncentracije barija kreću u rasponu od 5 µg/L (prag detekcije) do 600 µg/L dok je prosječna koncentracija barija bila 18 µg/L (Subramanian i Meranger, 1984). Analize vode za piće iz vodoopskrbnih sustava u Nizozemskoj su pokazale da je u 83% ispitanih uzoraka uzetih iz 262 različita vodoopskrbnih sustava, koncentracija barija bila ispod 50 µg/L, dok je najviša zabilježena koncentracija barija iznosila oko 200 µg/L (Fonds i sur., 1987). Istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je da prosječna koncentracija barija u vodi iz vodoopskrbnih sustava iznosi 43 µg/L (IPCS, 1990), dok su analize vode iz vodoopskrbnih sustava Švedske pokazala da koncentracije barija se kreću u rasponu od 1 do 20 µg/L (IPCS, 1990). Flaten je analizirao koncentracije barija u vodi u vodoopskrbnim sustavima Norveške te zabilježio da prosječna koncentracija barija iznosi 9 µg/L (Flaten, 1991), dok su istraživanjem Lanciotmi i suradnici u regiji Tuscany u Italiji utvrdili da se koncentracija barija u vodi za piće vodoopskrbnih sustava dobivenoj iz podzemnih ležišta, kreće između 700 i 1160 µg/L (Lanciotmi i sur., 1992). Visoka prosječna

koncentracija barija u podzemnim vodama zabilježena je na području Estonije (2.41 mg/L) dok je kao najviša koncentracija barija iznosila 6,37 mg/L (Marandi, 2003).

2.7.3. Utjecaj barija na zdravlje ljudi

U ispitivanjima provedenim na životinjama korištene su barijeve soli i to barij klorid (BaCl_2) i barij nitrat ($\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$). Istraživanje je pokazalo da se navedene soli barija brzo apsorbiraju u gastrointestinalnom traktu (Taylor i sur., 1962).

Transport i skladištenje barija u raznim tkivima u organizmu ovisi o mehanizmima o kojima je još uvijek malo spoznaja, no pretpostavlja se da je mehanizam sličan metabolizmu kalcija i stroncija (IPCS, 1990) te se najzančajniji dio barija prije svega pohranjuje u kostima (Beliles, 1994; IPCS, 1990). Procjenjuje se da poluživot barija u kostima iznosi približno 50 dana (Machata, 1988). Barij aktivira izlučivanje kateholamina nadbubrežne žlijezde što može utjecati na metabolizam kalcija u staničnoj membrani koji regulira njezinu propusnost i stimulira mišićne stanice. Barij se iz organizma izlučuje uglavnom putem fecesa (90%) dok se manji dio (2%) eliminira putem urina.

Epidemiološke studije

Brenniman i sur. (1979; 1981; 1984) istraživali su negativne učinke izloženosti bariju putem vode za piće na kardiovaskularni sustav pri čemu su istraživanje usmjerili k učestalosti smrtnosti (1971-1975) populacije sjevernog Illinoisa koja je bila izložena visokim koncentracijama barija (2-10 mg/L). Postotak smrtnosti, kao posljedicu kardiovaskularnih oboljenja navedene populacije, autori su dobivene rezultate usporedili sa smrtnosti u skupinama sa sličnim demografskim obilježjima i socio-ekonomskim statusom, a koja je bila izložena koncentracijama barija manjim ili jednakim 0,2 mg/L. Autori navedenog istraživanja naglasili su da je barij jedini parametar koji je prelazio dozvoljene zakonske granice koncentracije u vodi za piće. Uočeno je da je mortalitet uslijed posljedica kardiovaskularnih oboljenja, arteroskleroze i svih ostalih uzroka, bilo visok i kod muškarca i kod žena u zajednicama izloženim vodi bogatoj barijem. Autori su istaknuli i činjenicu da ostale varijable koje su mogle utjecati na rezultat, kao što su mobilnost populacije, obrada vode, pušenje, prehrambene navike i tjelovježba, nisu uzeti u obzir.

Isti autori proveli su istraživanje o smrtnosti u dvije skupine, McHenry (1197 odrasle osobe) i zapadni Dundee (1203 odrasle osobe), sličnih demografskih i socio-ekonomskih uvjeta, ali s različitim unosom barija: unos barija u zajednici zapadnog Dundee (7,3 mg/L) bila je 70 puta veća. Ispitanicima je tri puta izmjeren krvni tlak te je ispunjen medicinski upitnik. Razlike u vrijednostima krvnog tlaka ili učestalost bolesti srčanog miokarda, arterijske hipertenzije ili bubrežnih bolesti nisu zabilježene.

Ispitanici su podjeljeni u dvije podskupine po 85 ljudi iz svake zajednice. Ispitanici obje skupine nisu konzumirali prerađenu vodu za piće, nisu bili liječeni od hipertenzije i živjeli su u zajednici više od deset godina. Rezultati svih varijabli koje su mjerene ili praćene kod obje navedene skupine bili su podjednaki.

Wones i sur. (1990), ističući da epidemiološke studije ne pokazuju jasnu povezanost između izloženosti bariju putem vode za piće i kardiovaskularnih smetnji, izložili su jedanaest volontera dnevnom unosu 1,5 L vode s različitim koncentracijama barija: 2 tjedna koncentracija barija 0 mg/L, zatim 4 tjedna koncentracija barija 5 mg/L te konačno 4 tjedna koncentracija barija 10 mg/L. Nisu primjećene nikakvi značajni učinci na kardiovaskularni sustav ili promjene mjerenih parametara (EKG, krvni tlak, metabolički parametri). Autori navedene studije izabrali su koncentraciju barija u vodi od 10 mg/L koja odgovara dozi od 0,21 mg/kg TM/d kod koje nisu zamjećeni nepovoljni učinci na zdravlje ispitanika (NOAEL). Uočeno je, međutim, da navedene epidemiološke studije nisu pratile markere bubrežne funkcije. Također treba istaknuti da u vrijeme provedbe navedenih epidemioloških studija, analitičke metode nisu bile precizne, a karakterizirale su ih i značajne smetnje pri određivanju.

2.7.4. Štetnost barija iz vode

Kronična toksičnost barija najviše se proučavala kod peroralnog unosana na štakorima i miševima, a s obzirom na kliničke slike uočene kod ljudi s značajnim unosom barija (Roza i Berman, 1971; US-NTP, 1994), istraživanje je bilo usmjereno na pojavu kardiovaskularnih promjena, a bezvodni barijev klorid davan je životinjama u razdoblju od 4 do 13 tjedana (Tardiff i sur., 1980) ili više od pet mjeseci (Perry i sur., 1989; Mc Cauley i sur., 1985; US-NTP, 1994). Schroeder i Mitchener (1975a) izložili su štakore barijevom acetatu putem vode za piće s koncentracijama barija od 0 do 5 mg/L. Primijećen je porast učestalosti proteinurije koja je otkrivena upotrebom reagensne trake, dok drugih značajnih anomalija nije bilo. Autori studije navode da rezultati upućuju da najniža doza kod koje je uočen štetan učinak (LOAEL) iznosi 0,61 mg/kg TM/d. Perry i sur. (1983; 1985; 1989) izložili su štakore tijekom 16 mjeseci različitim dozama barija u vodi za piće, u koncentracijama od 0,098 do 7,4 mg/kg TM/d. Utjecaj barija je ispitivan nakon 8 mjeseci izloženosti do kraja istraživanja pri čemu je uočen porast sistoličkog krvnog tlaka. Međutim, autori ovih istraživanja naglašavaju da životinjska hrana nije u skladu s preporučenim nutritivnim dnevnim unosima te su moguća odstupanja od navedenih koncentracija kod kojih su uočene promjene kod životinja.

Mc Cauley i suradnici (1985) su u svom istraživanju izložili štakore mužjaka tijekom 36 do 68 tjedana te ženke 46 tjedana različitim dozama barija u vodi za piće (oblik barija nije naveden) u rasponu od 1 do 38 mg/kg TM/d pri čemu nisu uočena oštećenja organa. No, nakon izlaganja životinja koncentracijama barija od 150 mg/kg TM/d, autori navode pojavu promjena na bubrezima te da kod unosa barija u koncentraciji od 250 mg/L putem vode za piće (tj. LOAEL od 38 mg/kg TM/d) dolazi do promijena u kardiovaskularnom sustavu. Mogući učinci barija na krvni tlak istraženi su na štakorima s normalnim krvnim tlakom i štakorima osjetljivih na hipertenziju. Istraživanje koje je trajalo 16 tjedana nije uočilo značajniji učinak barija na krvni tlak.

Američki nacionalni toksikološki program (US National Toxicology Program – US NTP, 1994) proveo je istraživanje na miševima (B6C3F1) i štakorima (F334/N) oba spola, izlaganjem barijevom kloridu u vodi za piće u trajanju od 103 do 105 tjedana. Uočen je značajan porast učestalosti nefropatije

(*characterised by tubular effect*) i u muških i u ženskih miševa izloženih dozama od 160 mg/kg TM/d i 200 mg/kg TM/d. Autori istraživanja su zaključili da se lezije nastale na bubrezima ispitivanih miševa razlikuju od onih nastalih spontanim degenerativnim promjenama bubrega koja se obično uočavaju kod starijih miševa. Nefropatija je kod štakora zabilježena u kod barijem opterećenih skupina i kod kontrolnih skupina, no povećanje mase bubrega ženskih štakora primjećena je u skupini koja je konzumirala vodu za piće u kojoj je koncentracija barija bila 2500 mg/L barija.

Genotoksičnost barija ispitana je *in vitro* na bakterijskim vrstama sa ili bez metaboličke aktivacije. rezultati ukazuju da barijev nitrat i barijev klorid ne izazivaju genetske mutacije (US NTP 1994; Monaku i sur.,1990., Rossman i sur.,1991). Dva *in vitro* istraživanja na stanicama sisavaca (kineski hrčak) koje je proveo NTP (1994) pokazala su negativne rezultate, a samo jedno istraživanje na stanicama limfoma kod miševa daje pozitivan rezultat metaboličke aktivacije (NTP,1994).

Istraživanja karcinogeneze nisu otkrila porast učestalosti karcinoma, bez obzira na životinjske vrste i ispitane koncentracije barija (US NTP,1994).

Dietz i sur. (1992) su proučavali učinak bezvodnog barijeva klorida na reprodukciju štakora i miševa. Mužjaci obje vrste bili su izloženi određenoj količini barija, 60 dana, a ženke 30 dana prije parenja. U štakora je primječen pad tjelesne mase mladunčadi u skupini izloženoj najvišoj dozi od 200 mg Ba /kg TM/d, no i oporavka nakon nekoliko dana. U miševa, neovisno o dozi barija, zabilježen je pad broja mladih po leglu. Učinci su, dakle, prolazni i nevezani za dozu barija.

U tablici 2. nalaze se toksične referentne vrijednosti za barij preporučene od pojedinih organizacija i institucija.

Tablica 2. Toksične referentne vrijednosti za barij preporučene od strane raznih zakonodavnih institucija

Izvor (godina)	Dugoročne toksične referentne vrijednosti za barij		Tip istraživanja	vrsta	Efekt	Referenca istraživanja
ATSDR (2005)	Kronično oralno MRR	0,6 mg/kg TM/d	Dugoročna studija (2 godine)	Miševi	nefropatija	US NTP, 1994
US EPA IRIS (2005)	Referentna doza za kroničnu oralnu izloženost (RfD)	0,2 mg/kg TM/d	Dugoročna studija (2 godine)	Miševi	nefropatija	US NTP, 1994
WHO (2003)	Smjernice	0,7 mg/L	Epidemiološka studija	Ljudi	Povećanje krvnog tlaka	Brenniman i Levy, 1984
Health Canada (1990)	MPK	1 mg/L	Epidemiološka studija, srednja i dugoročna studija	Ljudi, štakori	Povećanje krvnog tlaka	Brenniman i Levy, 1984 Perry i sur., 1983, 1985

¹MRR: Minimalna Razina Rizika

²MPK: Maksimalna Prihvatljiva Koncentracija

Američka Agencija za otrovne tvari i registar bolesti (engl. *Agency for Toxic Substance and Disease Registry* - ATSDR) je na temelju dugotrajnog istraživanja učinaka barija kod miševa koje je proveo američki Nacionalni toksikološki program (US NTP, 1994), dala preporuku za referentnu dozu od 80 mg/kg TM/d, koja odgovara 5%-tnom povećanju učestalosti nefropatije uz nisku vrijednost intervala pouzdanosti od 95% što od referentne doze iznosi 61 mg/kg TM/d. Minimalna razina rizika određena je na temelju navedene referentne doze od 61 mg/kg TM/d uz primjenu faktora sigurnosti 100:10 za ekstrapolaciju doze sa životinje na čovjeka, a 10 za varijabilnost unutar skupine.

Na temelju rezultata više studija koje su dokazale nefrotoksičnost barija, Svjetska zdravstvena organizacija je procjenila da se negativan učinak unosa barija najčešće javlja u obliku povišenog krvnog tlaka. Također se navodi da, s obzirom na rezultate epidemiološkog istraživanja o unosu povećanih koncentracija barija (Brenniman i Levy, 1984) koji nisu uočili negativne učinke barija na krvni tlak kod osoba koje su konzumirale vodu sa 7,3 mg Ba/L, WHO preporučuje referentnu vrijednost koncentracije barija od 0,7 mg/L sa primjenom faktora sigurnosti 10 (interindividualna varijabilnost) za navedenu koncentraciju kod koje se ne javljaju nepovoljni učinci na zdravlje.

Health Canada je zadržala svoje preporuke za maksimalnu prihvatljivu koncentraciju (MPK) od 1,0 mg/L iz 1978. godine, s obzirom na sličnost rezultata epidemiološke studije koje su proveli Brennimana i Levya iz 1984. godine i rezultata ispitivanja toksičnosti barija na životinjama koje su proveli Perry i sur., 1983. i 1985. godine.

Tablica 3. Referentne vrijednosti barija u vodi za piće preporučene od pojedinih institucija

Directive 98/83/EC	WHO (2004)	Health Canada (1990)	US EPA
/	0,7 mg/L	1 mg/L	2 mg/L

Pri utvrđivanju referentne vrijednosti barija u vodi za piće, Svjetska zdravstvena organizacija naglašava da je arterijska hipertenzija najznačajniji kritični učinak te svoju preporuku o maksimalnoj koncentraciji barija u vodi za piće temelji rezultatima istraživanja koja su utvrdila koncentracije barija kod kojih se ne pojavljuju nepovoljni učinci na zdravlje a koja odgovara i koncentraciji barija koja se ne povezuje s pojavom arterijske hipertenzije (Brenniman i Levy, 1984).

Procjena unosa barija i usporedba s toksikološkom referentnom vrijednosti

Studije provedene u Kanadi i Velikoj Britaniji s ciljem procjene ukupnog dnevnog unosa (Total Diet Study - TDS) ukazuju da je unos barija putem hrane manji od 2 mg/d i kod potrošača koji konzumiraju namirnice s visokim udjelom barija. Najviše koncentracije barija zabilježene su u vodi za piće u Francuskoj (2 mg/L). Procjenjuje se da pri konzumaciji takve vode odrasla osoba tjelesne mase od 60 kg, koja dnevno konzumira 2 litre vode, prosječno dnevno unosi 0,07 mg barija/kg TM/d.

2.7.5. Postupci uklanjanja barija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja barija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.8. BENZEN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) benzena u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije propisana dok za prirodnu izvorsku vodu MDK benzena na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1,0 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu benzen putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.8.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Benzen ima karakterističan miris. Prag osjetljivosti mirisa benzena prisutnog u vodi iznosi 10 mg/L (Verschuere i sur.,1983). Benzen se koristi u kemijskoj industriji za proizvodnju stirena/etilbenzena, kumena/fenola, i cikloheksana (IARC,1982). Njegova uporaba kao otapala u industriji je uvelike smanjena posljednjih nekoliko godina (Slooff,1988). Benzen se dodaje pri dobivanju benzina u cilju povećanja oktanskog broja (Verschuere i sur.,1983).

Biorazgradnja benzena u tlu odvija se isključivo pod aerobnim uvjetima. Iz površinskih voda, benzen vrlo brzo isparava u zrak, gdje se razgradi u vremenu od nekoliko dana do nekoliko tjedana, ili reagira s hidroksilnim radikalima pri čemu se vrijeme razgradnje produžuje i do nekoliko mjeseci (US EPA,1987).

2.8.2. Izloženost benzenu

Zrak

U ruralnim područjima koncentracije benzena, koje potječu iz prirodnih izvora (šumski požari i ispuštanje nafte), kreće se od 0,3 do 54 µg/m³, dok koncentracija benzena u zraku u urbanim područjima procjenjuju da se kreću i do 50 µg/m³. Nekoliko istraživanja zabilježilo je koncentracije benzena u zraku između 5 i 112 µg/m³, a koji je uglavnom bio porijekom iz ispušnih plinova motornih vozila (IARC, 1982).

U zatvorenim prostorima pojedinci su izloženi benzenu putem dima cigareta. Analizom se utvrdilo da je koncentracija benzena u glavnoj struji dima jedne cigarete između 0,01 i 0,1 mg te u sporednoj struji duhanskog dima između 0,05 – 0,5 mg (Slooff, 1988). Istraživanje provedeno u cilju utvrđivanja koncentracija benzena u zraku u zatvorenim prostorijama zabilježilo je da se one kreću u rasponu od 34 µg/m³ do 230 µg/m³. U studiji provedenoj u SAD-u, izmjerene koncentracije benzena kretale su se od 9,08 do 16 µg/m³ u zraku u zatvorenom prostoru te od 0,4 do 7,2 µg/m³ na otvorenom prostoru (Wallace i sur.,1987).

Hrana

Benzen se u hrani može pojaviti uslijed njegove migracije iz metalnih dijelova ambalaže koja je u doticaju s hranom ili kontaminacijom iz okoline. Benzen je uvršten i u pojedinim namirnicama i to u slijedećim koncentracijama: jaja od 500 - 1900 ng/g; govedina: 19 ng/g; termički obrađena ili konzervirana govedina: 2 ng/g. Analizama je utvrđena prisutnost benzena i u namirnicama kao što su bakalar, sir, crvena paprika, ananas i crni ribizl (ATSDR,1993).

Voda

Benzen u vodu najčešće dopire putem padalina iz atmosfere, zatim izlivanjem benzina i drugih naftnih derivata, kemikalija iz kemijskih postrojenja u vodne cjeline. Najveće koncentracije benzena (i do 179 µg/L) zabilježene su u otpadnim vodama kemijske industrije (IARC,1982), dok su analize pokazale da se koncentracije benzena u morskoj vodi kreću između 5 do 20 ng/L (obalno područje), dok na otvorenom moru prosječna koncentracija benzena iznosi 5 ng/L (Slooff, 1988). Koncentracije benzena između 0,2 i 0,8 µg/L su izmjerene u vodama rijeke Rajne (Merian i sur., 1982), dok su analize površinskih i podzemnih voda u SAD-u pokazale da se koncentracije benzena kreću od 0,03 do 0,3 mg/L (Burmester, 1982). Analizom uzoraka vode za piće uzorkovanih iz 30 vodoopskrbnih sustava u Kanadi utvrđena je prisutnost benzena u približno 60% uzoraka i to u prosječnim koncentracijama od 1 do 3 µg/L (maksimalno 48 µg/L) (DNHW,1978). US EPA je procijenila da je benzen prisutan u 1,3% podzemnih voda SAD-a u koncentracijama većim od 0,5 g/L (najviša zabilježena koncentracija iznosi 80 µg/L) (US EPA,1987). Ipak, smatra se da količina benzena unešena putem vode za piće je minimalna u odnosu na količine unešene putem hrane i zraka (Slooff, 1988).

Cjelokupna izloženost benzenu ovisi o navikama pojedinaca te se procjenjuje da nepušači prosječno dnevno unose od 200 - 450 µg benzena pri čemu se procjenjuje da putem hrane se unosi oko 180 µg/d, dok je prosječni dnevni unos benzena kod pušača dvostruko veći.

2.8.3. Utjecaj benzena na zdravlje ljude

Akutna izloženost visokim koncentracijama benzena utječe na središnji živčani sustav dok letalna koncentracija benzena u zraku za čovjeka iznosi 65 g/m³ (Slooff,1988).

Epidemiološke studije zabilježile su kod pojedinaca profesionalno izloženih benzenu u koncentracijama većim od 162 mg/m³ poremećaje u krvnoj slici i to najčešće u koncentraciji leukocita (FOE,1982) koje, tijekom vremena, najčešće rezultiraju pojavom leukemije što su i potvrdili rezultati epidemioloških studija (Rinsky i sur.,1981; Rinsky,1989) te nekoliko zabilježenih pojedinačnih slučajeva pri čemu je najčešće zabilježena pojava akutne mijeloične leukemije (Slooff, 1988; ATSDR, 1993; Ware, 1988; IARC, 1987).

Prema klasifikaciji IARC-a benzen je svrstan u grupu 1 što znači da postoji dovoljno dokaza da je karcinogen za ljude. Iz tih razloga Svjetska zdravstvena organizacija je predložila MDK vrijednost benzena u vodi od 1 µg/L.

2.8.4. Postupci uklanjanja benzena iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja benzena iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.9. BENZO(a)PIREN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) benzo(a)piren u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije propisana dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,01 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu benzo(a)pirena putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.9.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Benzo(a)piren (BP) pripada skupini policikličkih aromatskih ugljikovodika (PAH) koja obuhvaća više od stotinu vrsta organskih molekula s najmanje dva aromatična prstena. Iz skupine PAH-ova, štetnost benzo(a)pirena je najdetaljnije istražena.

Benzo(a)piren prirodno nastaje tijekom šumskih požara i vulkanskih erupcija. Procjenjuje se da se uslijed ljudske aktivnosti, odnosno industrijskih procesa, oslobađa oko 22% benzo(a)pirena, dok oko 11% benzena nastaje grijanjem stambenih prostora, oko 8% spaljivanjem ostataka kultura na poljoprivrednim površinama te 4% kroz ispušne plinove automobila (LCPE, 1994).

PAH-ovi, kao i benzo(a)piren, su zastupljeni u proizvodima na bazi bitumena koji se koriste u fiksnim instalacijama kod crpljenja, prerade i distribucije vode namijenjene za ljudsku potrošnju. Preparati na bazi bitumena se najčešće koriste pri brtvljenju dijelova spremnika sirove vode ili vodovodnih cijevi koje se koriste za distribuciju vode za piće u vodoopskrbnoj mreži.

Pojedine institucije dale su preporuke ili zakonski propisale maksimalno dozvoljene koncentracije benzo(a)pirena u vodi za piće (tablica 1).

Tablica 1. Preporuke MDK vrijednosti za benzo(a)piren u vodi za piće

EU Direktiva 98/83/EC	WHO (2004)	Health Canada (1986)	US EPA (1994)
0,01 µg/L	0,7 µg/L	0,01 µg/L	0,2 µg/L

Preporuka Svjetske zdravstvene organizacije o maksimalno dopuštenoj koncentraciji benzo(a)pirena u vodi za piće od 0,7 µg/L dana je na temelju studija koje su utvrdile povezanost povećanih koncentracija benzo(a)pirena u vodi za piće i povećanog rizika pojave karcinoma želuca. Navedena vrijednost MDK se temelji na rezultatima ispitivanja toksičnosti benzo(a)pirena koje su na miševima proveli Neal i Rigdon (1967) prateći pojavu karcinoma kroz dvije faze. Svjetska zdravstvena organizacija također naglašava da su istraživanja koja su proveli Weyand i suradnici (1995) te Culp i suradnici (1996) o učestalosti pojave karcinoma želuca u miševa dala slične rezultate, što potvrđuje rezultate ispitivanja navedene studije koju su proveli Neal i Rigdon (1967).

2.9.2. Izloženost benzo(a)pirenu

Podaci o učincima izloženosti benzo(a)pirenu se rijetko mogu naći u literaturi jer istraživanja najčešće prate učinke izloženosti ukupnim policikličkim aromatskim ugljikovodicima (PAH). Hrana koja najviše doprinosi izloženosti benzo(a)pirenu su žitarice, ulja i masti, a to je ujedno i hrana koja je najviše zastupljena u prehrani stanovništva. Pržena, pečena i dimljena hrana te hrana pripremljena na roštilju povećava ukupan unos PAH-ova. U tablici 2. nalaze se rezultati pojedinih studija o izloženosti stanovništva PAH-ovima.

Tablica 2. Rezultati pojedinih studija o izloženosti populacije PAH-ovima

Način procjene	Procjenjeni unos (µg/dnevno)		Referenca
potrošnja pomnožena s kontaminacijom (Francuska)	Odrasli 0,060 – 0,089		Afssa, 2003
	Djeca 0,047 – 0,069		
Analiza ukupnog unosa putem hrane	Odrasli	Nizozemska: 0,12 - 0,29	De Vos i sur., 1990 (SCF, 2002)
		Austrija: 0,05	Pfannhauser, 1991 (SCF 2002)
		Njemačka: 0,02 – 0,14	IPCS,1998 SCF, 2002
		Italija: 0,17	Turrio-Baldassarri i sur., 1996 SCF, 2002
		Švedska: 0,08	Larsson, 1986; Beckman Sundh i sur., 1998 SCF, 2002
		Velika Britanija: 0,04 – 0,11	COT, 2002
Izloženost stanovništva u svijetu	Odrasli	Prosječan unos 0,024; najveći zabilježen 0,6	JECFA, 2005

Prema rezultatima istraživanja provedenim u šest europskih zemalja, prosječni dnevni unos benzo(a)pirena putem hrane kod odraslih osoba kreće se između 0,05 i 0,29 µg/d.

Ukupna količina dnevne izloženosti benzo(a)pirenu značajno se povećava udisanjem dima cigareta. Procjenjuje se da odrasle osobe pušači dnevno mogu unijeti benzo(a)pirena i do 0,02 mg/d. Kod nepušača se glavnim putem izloženosti benzo(a)pirenu smatra kontaminirana hrana biljnog porijekla (kontaminirana tijekom uzgoja). Također je zabilježeno da pojedine životinjske vrste, poput mekušaca, akumuliraju PAH-ove, a pojava, odnosno nastajanje PAH-ova zabilježeno je i tijekom pripreme hrane.

2.9.3. Utjecaj benzo(a)pirena na zdravlje ljudi

Vrlo je malo ispitivanja uspjelo identificirati toksični učinak benzo(a)pirena kod ljudi, a postojeći podaci se uglavnom odnose na učinke smjese policikličkih aromatskih ugljikovodika.

Rezultati nekoliko epidemioloških studija su pokazali povećanu učestalost karcinoma pluća i kože kod radnika izloženih složenim smjesama PAH-ova (radnici u koksarama, rafinerijama, talionicama), dok je vrlo malo podataka o posljedicama izloženosti PAH-ovima (SCF, 2002).

2.9.4. Štetnost benzo(a)pirena iz vode

Genotoksičnost i karcinogenost

Klasifikacija benzo(a)pirena načinjena je na temelju rezultata ispitivanja njegove karcinogenost kod životinja. Genotoksičnost benzo(a)pirena određena je pomoću testova kojima se pratio učinak benzo(a)pirena na DNA (Howard i sur., 1986; Lu i sur., 1986). Navedenom metodom dokazano je da već i vrlo niske koncentracije benzo(a)pirena mogu negativno utjecati na replikaciju DNA. Yen i suradnici (2004) razvili su metodu kojom su potvrdili genotoksičnost BP-a. Istraživanja su također dokazala da se genotoksičnost benzo(a)pirena povećava u prisutnosti nikla i željezovih oksida (Hu i sur., 2004; Garry i sur., 2004). Yamada i suradnici (2004) su istraživanjima utvrdili da mutageni učinak benzo(a)pirena pojačava uslijed prisutnosti drugih tvari u vodi ili u okolišu.

Karcinogenost benzo(a)pirena potvrđena je i mnogobrojnim testovima provedenim na pokusnim životinjama bez obzira na put unosa pri čemu su zabilježeni i lokalni i sustavni štetni učinci na organizam (Neal i Rigdon, 1967; CIRC, 1987). Dvije studije o učincima peroralne izloženosti štakora benzo(a)pirenu koje su proveli Kroese i suradnici (2001) te Culp i suradnici (1998) utvrđeni su karcinogeni učinci kod probavnih organa (jetra, želudac) pri unosu dnevne doze benzo(a)pirena od 10 mg/kg TM/d. Pri ispitivanju štetnosti benzo(a)pirena na miševima Culp i suradnici (1998) su dozirali benzo(a)piren ili mješavinu PAH-ova u vidu katrana pri čemu je uočeno da mješavina katrana izaziva povećanu učestalost pojave karcinoma jetre, pluća, želuca i tankog crijeva. Ispitivanjima provedenim na životinjama potvrđen je i toksični učinak benzo(a)pirena na embrije i potomstvo miševa (IPCS, 1998).

Referentne toksikološke vrijednosti

Nizozemski Nacionalni institut za zdravlje i zaštitu okoliša (RIVM) dao je preporuke za referentne toksikološke vrijednosti za utvrđivanje karcinogenog učinka benzo(a)pirena od 5 ng/kg TM/d po modelu linearne ekstrapolacije, zadržavajući vrijednost kritične doze od 10 mg/kg TM/d benzo(a)pirena koja kod životinja izaziva učestalu pojavu karcinoma.

Uporabom složenijih modela istraživanja US EPA nastoji specificirati svaku pretpostavljenu fazu nastanka karcinoma te navodi da se povećanim rizikom pojave karcinoma smatra izloženost benzo(a)pirenu u koncentraciji od 7,3 po mg/kg TM/d uz naglasak da mehanizam nastanka karcinoma još uvijek nije do kraja razjašnjen (SCF, 2002). Ipak, smatra se da je metoda na temelju koje je RIVM odredio referentnu toksikološku vrijednost i načinio procjene rizika unosa PAH-ova putem hrane pouzdanija. Culp i suradnici (1998) su na sličan način obradili i rezultate svog istraživanja toksičnosti benzo(a)pirena te prema njihovoj procjeni gotovo sigurna doza (GSD) iznosi 4 ng/kg TM/d 2005.

JECFA je razmatrala alternativni pristup za procjenu zdravstvenih rizika izloženosti policikličkim aromatskim ugljikovodicima na temelju rezultata dvije studije (Kroese i sur., 2001; Culp i sur., 1998) te naveo da tzv "mjerilo za granicu doze" (*benchmark dose limit* – BMDL) benzo(a)pirena od 0,1 mg/kg TM/d odgovara povećanju rizika od nastanka karcinoma od 10%, dok povećani rizik pojave karcinoma želuca ($1,4 \times 10^{-7}$ tijekom cjeloživotne izloženosti) može se povezati s konzumacijom vode u kojoj su koncentracije benzo(a)pirena veće od 0,01 µg/L pri konzumaciji 2 L dnevno i prosječnoj tjelesnoj masi od 60 kg.

Metode procjene rizika za nastanak karcinoma koje je predložila Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA, 2003) posebno kategoriziraju osjetljivost djece i novorođenčadi te navode da razina rizika nastanka karcinoma za navedene dvije kategorije pri konzumaciji vode za piće s koncentracijom benzo(a)pirena jednakom 0,01 µg/L iznosi približno $5,2 \times 10^{-7}$ za cjeloživotnu izloženost. U tablici 3. prikazana je procjena Svjetske zdravstvene organizacije o razinama rizika oboljevanja od malignih bolesti povezanog s izloženosti pojedinim koncentracijama benzo(a)pirena tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Tablica 3. Procjena rizika pojave karcinoma ovisno o vremenskom razdoblju izloženosti benzo(a)pirenu putem vode u koncentracijama iznad MDK.

Koncentracija	Vrijeme u kojem se prelazi MDK vrijednost				
	1 godina	2 godina	3 godina	6 godina	9 godina
0,015 µg/L	$0,6 \times 10^{-6}$	$0,6 \times 10^{-6}$	$0,6 \times 10^{-6}$	$0,7 \times 10^{-6}$	$0,7 \times 10^{-6}$
0,02 µg/L	$0,6 \times 10^{-6}$	$0,7 \times 10^{-6}$	$0,7 \times 10^{-6}$	$0,8 \times 10^{-6}$	$0,85 \times 10^{-6}$
0,03 µg/L	$0,7 \times 10^{-6}$	$0,9 \times 10^{-6}$	$0,9 \times 10^{-6}$	$1,05 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-6}$
0,04 µg/L	$0,8 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-6}$
0,05 µg/L	$0,9 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,35 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-6}$	$1,8 \times 10^{-6}$
0,06 µg/L	1×10^{-6}	$1,5 \times 10^{-6}$	$1,55 \times 10^{-6}$	$1,8 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-6}$
0,07 µg/L	$1,1 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-6}$	$1,75 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-6}$	$2,4 \times 10^{-6}$

Na temelju jediničnog povećanja rizika od $0,2 \times 10^{-3}$ (µg/kg TM/d)⁻³ koje je utvrdio RIVM i preuzela Francuska agencija za sigurnost hrane, razina rizika povezanog s potrošnjom vode za piće s koncentracijom benzo(a)pirena od 0,01 µg/L iznosi približno $6,7 \times 10^{-8}$ za cjeloživotnu izloženost (prosječni unos vode 2 L, prosječna tjelesna masa 60 kg).

Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA, 2003), uzimajući u obzir povećanu osjetljivost djece i novorođenčadi navodi da razina rizika pojave karcinoma povezanog s potrošnjom vode za piće s koncentracijom benzopirena od 0,01 mg/L kod cjeloživotne izloženosti iznosi približno $2,4 \times 10^{-7}$.

2.9.5. Postupci uklanjanja benzo(a)pirena iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja benzo(a)pirena iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.10. BOR

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) bora u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu (najveća dopuštena koncentracija bora propisat će se nakon propisivanja na razini EU) dok MDK bora u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1,0 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu bora putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.10.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Bor se u prirodi nikada ne nalazi u elementarnom obliku, već dolazi kao smjesa izotopa ^{10}B (približno 19%) i ^{11}B (približno 80%) (Budavari i sur., 1989) koja je na sobnoj temperaturi u obliku crnog kristala ili, ukoliko je ima primjesa, kao žuti ili smeđi amorfnj prah. Bor je relativno inertni metaloid, osim u kontaktu s jakim oksidansima.

Borna kiselina i borati se koriste u proizvodnji stakla (stakloplastike, borosilikatnog stakla, emajla, staklenog frita i glazura), sapuna i deterdženata (u manjoj mjeri) te kod nuklearnih postrojenja. Borna kiselina, borati i perborati koristili su se za proizvodnju blagih antiseptika, kozmetike, lijekova (kao pH puferi) te kod terapije malignih oboljena, proizvodnji pesticida i poljoprivrednih gnojiva.

Zrak

Bor u atmosferi nije prisutan u značajnim količinama (Sprague, 1972). Budući da su borati teško hlapivi, bor se vrlo rijetko nalazi u obliku para. Pojava borata i borne kiseline u obliku čestica (veličine $<45\text{ }\mu\text{m}$) ili u obliku para, rezultat isparavanja borne kiseline iz mora, vulkanskih ili rudarskih aktivnosti, proizvodnje stakla i keramike, primjene zaštitnih sredstava u poljoprivredi te korištenja ugljena u termoelektranama. Općenito se može reći da je unos bora u organizam iz zraka zanemariv.

Hrana

Procjene dnevnih unosa bora različitih dobnih i spolnih skupina načinjene su na temelju analize hrane i prehrambenih proizvoda (WHO, 1998) pri čemu je utvrđeno da su najznačajniji izvori bora voće, povrće, mahunarke i orašasti plodovi, dok su mliječni proizvodi, riba, meso i većina žitarica siromašni borom (United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002). Procjenjuje se da se dnevni unos bora kod pojedinih dobnih skupina kreće od 0,75, 0,93 i 2,19 mg/dan. Na temelju istraživanja prehrambenih navika Britanske populacije utvrđeno je da se unos bora putem hrane kreće između 1,5 i 2,6 mg/d (United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002). Dobiveni rezultati u skladu su i s rezultatima istraživanja koje je proveo Medicinski institut Sjedinjenih Američkih Država (2001) a koja ukazuju da je srednji unos bora u žena fertilne dobi i trudnica približno 1,0 mg/d (medijan 1,05 mg/d kod trudnica; 1,27 mg/d). Također je uočeno da konzumacija pojedinih vrsta namirnica ili pića

značajno povećava ukupan unos bora. Tako je, na primjer, utvrđeno da se konzumacijom pojedinih sorti vina može jednokratno unijeti i do 0,42 mg bora, dok je jednom porcijom avokada moguće unijeti i do 1,11 mg bora (Anderson i sur., 1994).

Analize su utvrdile da prosječna koncentracija bora u majčinom mlijeku iznosi približno 4 µg/L (Hunt i sur., 2005).

Voda

U prirodnim vodama, bor se pojavljuje u obliku nedisocirane borne kiseline, a bor se iz vode može adsorbirati u tlo ili sedimente. Stoga se smatra da su adsorpcijsko-desorpcijski procesi ključni čimbenici pojave bora u vodi (Rai i sur., 1986) koji značajno ovise o pH vrijednosti vode i koncentraciji bora u otopini. Najintenzivnija adsorpcija bora zabilježena je pri pH vrijednostima do 7,5 do 9,0 (Waggoner, 1969; Keren i Mezuman, 1981; Keren i sur., 1981).

Količina bora u slatkim vodama ovisi o geokemijskim karakteristikama tla, blizine morskih te industrijskih i komunalnih otpadnih voda (Butterworth i sur., 1989). Sadržaj borata u površinskim vodama može se povećati kao rezultat ispusta otpadnih voda opterećenih borom, budući da su boratni spojevi sastavni dio sredstava za pranje u domaćinstvima (ISO, 1990). Ipak, u novije vrijeme uporaba sredstava na bazi bora se smanjuje te je i koncentracija bora u otpadnim vodama općenito manja. Bor u podzemnim vodama može biti prirodno prisutan uslijed ispiranja stijena i tla koji sadrže borate i borosilikate.

Prosječno najviše koncentracije bora zabilježene su u oceanima (oko 4,5 mg/L) (Weast i sur., 1985) dok se koncentracija bora u podzemnim vodama širom svijeta kreću između 0,3 i 100 mg/L. Visoke koncentracije bora zabilježene su u mnogim dijelovima svijeta u visoko mineraliziranim i prirodno karboniziranim podzemnim vodama. Na području Europe najmanje koncentracije bora (približno 0,5 mg/L) zabilježene su u vodama Italije i Španjolske, dok su najviše koncentracije bora zabilježene u vodama turske regije poznate po rudarskim aktivnostima (do 29 mg/L) (WHO, 1998; Col i Col, 2003). Visoke koncentracije bora zabilježene su i u visoko mineraliziranim prirodnim vodama u Rumunjskoj (do 20 mg/L) te u Gruziji (do 10 mg/L), u Slovačkoj (9,48 mg/L) te u Sloveniji (5,5 mg/L) (European Federation of Bottled Waters, 2008).

Koncentracija bora u većini površinskih voda je uvijek manja od 0,5 mg/L (Coughlin, 1998; Neal i sur., 1998; Wyness i sur., 2003). Ispitivanje provedeno od 1992. do 1995. godine (Haberer, 1996) utvrdilo je da prosječna koncentracija bora u rijeci Rajni (Njemačka) se kreće između 0,31 i 0,37 mg/L. Ispitivanja su pokazala da se koncentracije bora u površinskim vodama u Europi kreću između 0,001 i 2 mg/L (najčešće do 0,6 mg/L). Koncentracije bora između 0,01 i 7 mg/L zabilježene su u vodama Pakistana, Ruske Federacije i Turske, dok su se koncentracije bora u površinskim vodama Japana kretale do 0,01 mg/L te do 0,3 mg/L u površinskim vodama Južnoafričke Republike.

U uzorcima vode dvije južnoameričke rijeke, Rio Arenales u Argentina i Loa River u Čileu, gdje su tla bogata borom, zabilježene su koncentracije bora u vodi između 4 i 26 mg/L, dok je u ostalim

područjima vodotoka rijeke Rio Arenales sadržaj bora bio manji od 0,3 mg/L. Analizom uzoraka površinskih voda na području Sjeverne Amerike zabilježene su koncentracije bora između 0,02 i 360 mg/L koja je utvrđena u području koja su sadržavala borom bogate depozite. Ipak, prosječna koncentracija bora u površinskim vodama Sjeverne Amerike je manja od 0,1 mg/L.

Mjerenjem koncentracija bora u vodi za piće u Čileu, Njemačkoj, Velikoj Britaniji i SAD-u zabilježene su koncentracije od 0,01 do 15,0 mg/L s prosječnom koncentracijom manjom od 0,5 mg/L pri čemu je utvrđeno da koncentracija bora u vodama najčešće ovise o slijedećim čimbenicima: o procesima desorpcije bora iz geoloških izvora, o količini i sastavu otpadnih voda koja dospjevaju u vodne cjeline te o vrsti tehnologije obrade vode za ljudsku potrošnju (WHO, 1998).

Bor se putem vode može unijeti u organizam i konzumacijom mineralnih voda s visokom udjelima bora, no njihova potrošnja je relativno mala.

2.10.2. Utjecaj bora na zdravlje ljudi

Pojedine studije pratile su utjecaj unosa bora na zdravlje ljudi. Tako je Stokinger (1981) istraživanjem utvrdio da najniža letalna doza borne kiseline pri oralnom unosu iznosi 640 mg/kg TM, putem kože 8600 mg/kg TM te intravenskim putem 29 mg/kg TM. Rezultati istraživanja koje je proveo Stokinger (1981) ukazuju da smrtonosna doza borne kiseline kod odraslog dijela populacije iznosi između 5 i 20 g borne kiseline te <5 g kod dojenčadi, dok Litovitz i sur. (1988) navode da se potencijalno smrtonosne doze kod dojenčadi kreću između 3 i 6 g bora, odnosno 15 i 20 g kod odraslih. Zabilježen je slučaj sedmero dojenčadi (u dobi od 6 do 16 tjedna) koja su koristila dudu varalice prekrivene mješavinom boraksa i meda kroz 4 do 10 tjedna pri čemu je utvrđeno da je dojenčad bila izložena od 12 do 90 g bora, s vrlo grubom procijenom prosječne dnevne izloženosti boru od 18 do 56 mg/kg TM/d (O'Sullivan i Taylor, 1983). Toksičnost bora kod navedene dojenčadi se manifestirala pojavom razdražljivosti i gastrointestinalnih poremećaja.

Goldbloom i Goldbloom (1953) izvijestili su o četiri slučaja trovanja bornom kiselinom pri čemu su naveli i dodatnih 109 slučajeva navedenih u literaturi. U četiri od navedenih 109 slučajeva, dojenčad je bila izložena bornoj kiselini opetovanom primjenom dječjeg pudera pri čemu se toksičnost bora očitovala u vidu kožnih lezija, probavnih smetnji i konvulzija. 35% od navedena 109 slučajeva trovanja bornom kiselinom činila su djeca mlađa od 1 godine starosti sa stopom smrtnosti od 70,2%. Također je zabilježena smrtnost 53% bolesnika koji su bili izloženi boru oralnim putem, 75% bolesnika podvrgnutih želučanoj lavaži bornom kiselinom, 68% bolesnika izloženih kožnoj primjeni bora za liječenje opekline, rana i oštećena kože te 54% bolesnika koji su bili izloženi boru drugim putem. Istraživanje zdravstvenog stanja 80 pacijenata otrovanih borom, kod 73% slučajeva utvrđene su probavne smetnje, kod 67% pacijenata zabilježene su poremećaji funkcija središnjeg živčanog sustava a kod 76% bolesnika pojavile su se i kožne lezije. Istraživanje također navodi da su od 80 bolesnika, njih 88% bila djeca mlađa od 2 godine. Utvrđeno je da je borna kiselina uzrokovala iritaciju

prvenstveno na mjestima primjene pri čemu su često zabilježena oštećenja na središnjem živčanom sustavu (oštećenja moždanog tkiva) te povećanje jetre, zakrčenost krvnih žila i drugo.

Pojedine studije preispitivale su prethodno objavljene podatke o toksičnosti bora. Tako je retrospektivnom analizom rezultata studija koju su publicirali Goldbloom i Goldbloom (1953) te Litovitz i suradnici (1988) utvrđeno da je oralna toksičnost bora manja nego što se prvotno pretpostavilo. Istraživanje koje je zabilježilo 784 slučaja gutanja borne kiseline u Americi u razdoblju od 1981. do 1985. utvrdilo je da kod približno 88% slučajeva nisu utvrđeni uobičajeni simptomi trovanja bornom kiselinom te da se u 80% slučajeva radilo o djeci mlađoj od 6 godina. U navedenim slučajevima nisu zabilježeni po život opasni učinci, unatoč razinama borne kiseline u krvi i krvnom serumu koje su bile između 0 i 340 µg/ml. Trovanje bornom kiselinom najčešće se manifestiralo probavnim smetnjama i to u vidu povraćanja, bolova u trbuhu, proljeva i mučnine. Ostali simptomi kao što su poremećaji središnjeg živčanog sustava i oštećenja kože su zabilježeni kod manjeg broja trovanja. Također je zabilježeno da je prosječna količina bora unesena peroralnim putem iznosila 1,4 g. Prema istraživanju Litovitz i suradnika (1988), 21 djeteta mlađe od 6 godina, od kojih je njih 15 bilo mlađe od dvije godine, oralnim putem unijelo je potencijalno smrtonosnu dozu bora od 3 g te osam odraslih potencijalno smrtonosnu dozu od 15 g pri čemu nisu zabilježeni letalni učinci.

Sayli (1998, 2001) je istraživao utjecaj bora na reprodukciju kod populacije koja je bila izložena koncentracijama bora u rasponu od 0,7 do 29 mg/L na području Turske s najvećim prirodnim depozitima bora i bornih spojeva uslijed kojih se bor pojavljuje u povećanim koncentracijama u vodi za piće (od 0,05 do 0,45 mgB/L). Reproductivnost populacije izložene boru usporedio je s reproductivnošću populacije koja nije bila izložena visokim koncentracijama bora putem vode za piće te zaključio da ne postoje značajne razlike.

Nalazi iz istaživanja provedenih na ljudima pokazuju da je bor dinamičan element u tragovima koji može utjecati na metabolizam ili korištenje brojnih tvari uključenih u životne procese, uključujući kalcij, bakar, magnezij, dušik, glukozu, trigliceride, reaktivni kisik i estrogen. Iako su se prvi rezultati koji su uključivali niski udio bora u organizmu pojavili 1987. godine (Nielsen i sur., 1987), najuvjerljivija otkrića prijavile su dvije studije u kojima su muškarci u dobi od 45 godina, žene u postmenopauzi i žene u postmenopauzi na terapiji estrogenom su bili na prehrani s niskim udjelom bora (0,25 mg/8,4 MJ) 63 dana, a onda im se u istu prehranu dodalo 3 mg bora po danu kroz period od 49 dana (Nielsen, 1989, 1994, Nielsen, Mullen i Gallagher, 1990; Nielsen, Mullen i Nielsen, 1991; Nielsen i sur, 1992; Penland, 1994). Ovi prehrambeni unosi bili su blizu niske i visoke vrijednosti s obzirom na raspon uobičajenih prehrambenih unosa bora. Navedena istraživanja razlikovala su se po unosu bakra i magnezija. U jednom istraživanju, njihov unos je bio marginalan ili neadekvatan; u drugom, njihov unos bio je adekvatan. Marginalan ili neadekvatan unos bakra i magnezija uzrokovao je očite štetne promjene koje su bile izraženije tijekom razdoblja sa smanjenim unosom bora nego tijekom razdoblja s povišenim unosom bora. Iako uloga bora nije u potpunosti razjašnjena, na temelju rezultata

istraživanja provedenih na ljudima i životinjama, bor postaje prepoznat kao element potencijalne prehrabene važnosti.

Stručna grupa za vitamine i minerale Velike Britanije (engl. The United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals) 2002. godine donio je slijedeće zaključke:

Bor je esencijalna hranjiva tvar neophodna za ljude što potvrđuje činjenica da je prehrana siromašna borom uzrokovala štetne promjene bioloških funkcija, a koje su nestale povećanjem unosa bora. Slični učinci prikazani su i na životinjskim modelima. Međutim, još uvijek, nije otkrivena specifična biokemijska uloga bora. Znakovi nedostatka bora kod životinja su promjenjive prirode i ozbiljnosti (promjene u koncentraciji organskog kalcija te kalcija i magnezija u plazmi, promjene koncentracije alkalne fosfataze u plazmi i kalcifikacije kostiju) i ovisile su o unosu aluminija, kalcija, kolekalciferola, magnezija, metionina i kalija. Ipak, zabilježeno je da su pouzdani znakovi pomanjkanja bora zaostajanje u rastu i promjena u sastavu krvi, odnosno koncentraciji steroidnih hormona.

Primjenom faktora sigurnosti 60 na BMDL₀₅ od 10,3 mg/L dobije se vrijednost za TDI od 0,17 mg/kg TM/d. Opsežni podaci iz Velike Britanije i SAD-a o dnevnom unosu bora iz drugih izvora osim vode pokazali su se niski u usporedbi s TDI vrijednosti.

2.10.3. Postupci uklanjanja bora iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja bora iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.11. BROMATI

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) bromata u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije propisana dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu bromata putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.11.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Bromati u vodi mogu nastati tijekom obrade vode, odnosno, uslijed oksidacije ozonom bromida prirodno prisutnih u sirovoj vodi. Prema Songu i suradnicima (1997) tri su načina stvaranja bromata djelovanjem molekule O_3 i hidroksilnog radikala $OH\cdot$: 1) izravni način u kojem u postupku stvaranja bromata sudjeluje samo ozon; 2) izravno-neizravan način pri čemu molekularni ozon oksidira ione bromida nakon čega se nastali ioni hipobromita u ravnoteži s hipobromitnom kiselinom ($HOBr/OBr\cdot$) naizmjenice oksidiraju hidroksilnim radikalima pri čemu nastaje ion BrO_2^- koji oksidiran ozonom na posljepku daje bromate; 3) neizravno-izravan način: hidroksilni radikali prvo oksidiraju ione bromida u radikale broma $Br\cdot$ koji, u reakciji s molekulom ozona stvaraju radikale hipobromita i ion BrO_2^- , a koji potom oksidira ozon te na kraju reakcije nastaju bromati. Ukoliko su prisutni ioni bromida, nastajanje bromata se povećava s koncentracijom ozona i vremenom. Temperatura također povećava količinu nastalih bromata (značajno iznad 15 °C) kao i porast pH-vrijednosti (>7,2).

Pojavu bromata u vodi može uzrokovati i primjena otopine natrijeva hipoklorita s ciljem dezinfekcije vode. Otopina natrijeva hipoklorita može sadržavati bromate u većim ili manjim koncentracijama jer tijekom pripreme navedene otopine koristi se elektroliza pri čemu bromati nastaju iz iona bromida prisutnih u obliku nečistoća soli natrijeva klorida.

2.11.2. Utjecaj bromata na zdravlje ljudi

Pojedine institucije i tijela prema utjecaju na zdravlje ljudi načinile su klasifikaciju bromata na temelju pokazatelja karcinogenosti bromata kod životinja (tablica 1).

Tablica 1. Predložena klasifikacija bromida od strane pojedinih institucija i tijela

ORGANIZACIJE	PREDLOŽENA KLASIFIKACIJA	
EU	Kategorija 2	smatra se karcinogen za ljude
Health Canada	Vjerojatno karcinogen za ljude (1999)	dovoljno dokaza na životinjama nema podataka za ljude
IARC	2B (1999)	vjerojatno karcinogen za ljude
US EPA	B2 (2001)	vjerojatno karcinogen za ljude unesen

		oralnim putem (Vodič za karcinogenu procjenu rizika 1986)
--	--	--

Do danas nisu provedena epidemiološka ispitivanja koja bi upućivala na određene učinke bromata na ljudsko zdravlje. U studiji Richardson i suradnici (2007) navode rezultate epidemioloških ispitivanja koja su provedena u cilju utvrđivanja uzročne veze između pojave karcinoma i izloženosti populacije nusproduktima dezinfekcije vode (trihalometani) pri čemu se nije pratio isključivo učinak bromata u smjesi trihalometana.

2.11.3. Štetnost bromata iz vode

Subkronična i kronična toksičnost

Uneseni bromati brzo se apsorbiraju u probavnom traktu i kod ljudi i kod životinja. Bromati se uglavnom u nepromijenjenom obliku (60–70% unesene doze) uklanjaju iz organizma putem bubrega, što znači da je bubrež kao organ, primarno pod utjecajem bromata (Lichtenberg i sur., 1989), a Fujii i suradnici su studijom (1984) utvrdili da je količina bromata izlučena mokraćom proporcionalna unesenoj dozi.

Provedena istraživanja ukazuju da se simptomi akutnog trovanja unosom toksičnih doza bromata (kalijevih bromata u količini od 5 do 500 mg/kg TM/d) značajno razlikuju ovisno o količini unesenih bromata. Među navedenim simptomima, najčešće se pojavljuje nefrotoksičnost, znakovi kardiovaskularnih bolesti i depresija središnjega živčanog sustava. Letalna doza (LC50) unesena oralnim putem je između 300 i 500 mg/kg TM, dok se smrtnost pojavljuje u periodu između 2 i 5 dana (38%).

Toksičnost bromata ispitana kalijevim bromatom kod mužjaka i ženki štakora uzrokuje smrt u roku od sedam tjedana pri dozama većim od 140 mg/kg TM/d. Pri unosu manjih doza bromata, toksični učinci su primijećeni na jetri (enzimske promjene) i bubrezima (histološke abnormalnosti). Kao najmanja količina bromata koja je uzrokovala štetno djelovanje zabilježena je količina bromata od 63 mg/kg TM/d (Kurokawa i sur., 1990). Kronična toksičnost bromata ispitana je tijekom 15 mjeseci izloženosti mužjaka štakora Wistar pri čemu je utvrđeno da je 30 mg/kg TM/d najniža doza bromata kod koje su uočeni štetni učinci (Nakano i sur., 1989).

Wolf i Kaiser (1996) su proveli studiju kojom su ispitali učinak bromata na reprodukciju i postnatalni razvoj. Kod izlaganja štakora obaju spolova bromatima u dozama od 2,2 do 22 mg/kg TM/d putem vode za piće tijekom 28 do 34 dana primijećeno je smanjenje gustoće spermija (18%), dok toksični učinci nisu uočeni kod potomstva. Navedeni autori studije su procijenili da najviša doza bromata bez štetnog učinka iznosi 7,7 mg/kg TM/d.

Genotoksičnost

Mutagenost kalijeva bromata ispitana je i dokazana pomoću bakterijskih sustava te *in vitro* na stanicama sisavaca. Tako rezultati testova toksičnosti bromata provedeni pomoću bakterija *Salmonella Typhimurium* ukazuju na mutacije gena ispitane bakterije (Ishidate i sur., 1984), a ispitivanja provedena na kineskim hrčkovima potvrdila su genotoksičnost bromata (Speit i sur., 1999; Moore i Chen, 2006). Genotoksično djelovanje bromata na DNA molekule potvrđene su *in vitro* i *in vivo* testovima (Moore i Chen, 2006; Robbiano i sur., 1999; Plewa i sur., 2002; Poul i sur., 2004) kao i utvrđenim promjenama u strukturi kromosoma (Kawashi i sur., 1980; Ishidate i sur., 1984; Speit i sur., 1999). Umemura (2006) je također *in vivo* istraživanjem utvrdio da bromati uneseni vodom za piće (500 mg/L) uzrokuju mutacije u stanicama bubrega nakon 12 tjedana unošenja.

Karcinogenost

Karcinogenost bromata ispitana je testovima na štakorima (Kurokawa i sur., 1986a, 1986b; De Angelo i sur., 1998) pri čemu je utvrđeno da se najniže doze s uočenim štetnim akutnim ili kroničnim djelovanjem kreću od 19,6-33 mg/kg TM/d. Navedena ispitivanja provedena su na štakorima i miševima obaju spolova tijekom razdoblja od 70 do 108 tjedana pri čemu su životinje kalijev bromat unosile putem vode za piće. Tijekom navedenog razdoblja zabilježena je smrtnost testiranih životinja od približno 80% u odnosu na kontrolnu skupinu. Istraživanjem o karcinogenosti bromata provedenim na mužjacima štakora, Kurokawa i suradnici (1986a) su kod 95% ispitanih životinja utvrdili adenome i karcinome bubrežnog tkiva te štitnjače. Isti autori su drugom studijom (Kurokawa i sur., 1986b) kod mužjaka i ženki štakora tretiranih maksimalnom dozom bromata od 19,6 mg/kg TM/d putem vode za piće uočili nastanak adenoma, karcinoma bubrežnog tkiva kod oba spola životinja te samo kod mužjaka štakora karcinom abdomena. De Angelo i suradnici (1998) su, također, pri unosu doze bromata od 28,7 mg/kg TM/d putem vode za piće uočili nastanak karcinoma abdomena te karcinoma bubrega i štitnjače, dok je smrtnost životinja izloženih bromatima bila približno 80% nakon 70. tjedna u usporedbi s kontrolnom skupinom. Dobiveni rezultati su potaknuli daljnje istraživanje o utvrđivanju dužine razdoblja pri kojem dolazi do nastanka bubrežnih karcinoma. Pokusne životinje bile su izložene dozi bromata od 32 mg/kg TM/d tijekom 13, 26, 39, 52 i 104 tjedna.

Neoplastična žarišta i adenomi bubrega otkriveni su u 26. tjednu; njihov broj i njihova ozbiljnost postaju značajni s 52. tjednom. Učestalost displastičnih žarišta u bubrezima, koja iznosi 65% nakon 13 tjedana, raste na 100% nakon 39. tjedna kod životinja tretiranih od 13 do 52 tjedna koje nisu liječene sve do 104. tjedna. To upućuje na potrebu za tretiranjem tijekom najmanje 13 tjedana i ukupnom dozom od 4 g bromata po kilogramu tjelesne mase potrebnom da izazove karcinome i adenokarcinome u štakora (Kurokawa i sur., 1987).

2.11.4.Referentne vrijednosti

Referentne toksikološke vrijednosti bromata za nekarcinogene učinke

Kurokawa i suradnici istraživanjem (1990) su utvrdili subkronične učinke degenerativne promjene u bubrezima uzrokovane unosom bromata od 63 mg/kg TM/d, no nisu u potpunosti odredili nekarcinogene učinke povezane s nižim dozama. Wolf i Kaiser (1996) su provedenim istraživanjem o reproduktivnim učincima i učincima na razvoj potomstva utvrdili da su bromati potencijalno reprotoksični te da uzrokuju smanjenje gustoće sperme. Navedeno istraživanje utvrdilo je da je najniža doza bromata s uočenim štetnim učinkom 22 mg/kg TM/d, dok je količina bromata od 7,7 mg/kg TM/d navedena kao najviša doza bez štetnih učinaka.

Ispitivanje De Angela i suradnika (1998) o štetnosti bromata provedeno na štakorima naglašava da bromati imaju najizraženiji štetni učinak na bubrege. Navedeno ispitivanje utvrdilo je nemaligne lezije u bubrezima štakora, kao i značajan odnos doze i uočenih promjena na urinarnom sustavu. Autori navode dozu bromata bez uočenog štetnog učinka od 1,1 mg/kg TM/d i najnižu dozu s uočenim štetnim učinkom od 6,1 mg/kg TM/d. Navedene vrijednosti je uzela u obzir i Američka agencija za sigurnost hrane (2001) pri procjeni rizika od unosa bromata i određivanju najviše doze bromata od 1,1 mg/kg TM/d kod koje ne dolazi do pojave štetnih učinaka na zdravlje ljudi.

Referentne toksikološke vrijednosti bromata za karcinogene učinke

Svjetska zdravstvena organizacija (1994) je upotrebom lineariziranog modela i rezultata studije autora Kurokawe i suradnika (1986b) koji su ispitali pojavu karcinoma bubrega kod štakora dugotrajno izloženih bromatima, utvrdila da je povećani rizik od pojave karcinoma moguć pri dnevnom unosu bromata od 0,1 mg/kg TM.

Kanadski institut za zdravstvo (Health Canada, 1998) vrednovao je rizike pojave karcinoma pri unosu bromata na temelju studija provedenih na mužjacima i ženka štakora i pojave bubrežnih karcinoma (Kurokawa i sur., 1986b) te samo na mužjacima štakora s nižim dozama bromata (Kurokawa i sur., 1986a). Navedena ispitivanja su pokazala genotoksičnost bromata te je Kanadski institut za zdravlje primijenom metode predložene od strane Krewski i suradnika (1991) procijenjeno da rizik od pojave karcinoma tijekom životnog vijeka iznosi između 1,55 i $2,19 \times 10^{-6}$ pri unosu bromata u koncentraciji od 1 µg/L u vodi za piće.

Nizozemski Nacionalni institut za zdravlje i zaštitu okoliša (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene* – RIVM, 2000) napravio je procjenu rizika štetnosti bromata na temelju podataka o učestalosti bubrežnih karcinoma uočenoj kod testiranih štakora (Kurokawa i sur., 1983, 1986b; De Angela i sur., 1998) te naveo dozu bromata od 0,013 mg/kg TM/d kao referentnu toksikološku vrijednost za karcinogene učinke (prosječna tjelesna masa od 74,5 kg).

Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA, 2001) je pri procjeni rizika pojave karcinoma koristila ispitivanje De Angela i suradnika (1998) koje je provedeno na više jedinki pokusnih životinja pri čemu su pokusnim životinjama davane manje doze bromata. Iako je navedeno ispitivanje provedeno na mužjacima štakora, Američka agencija za zaštitu okoliša smatra da rezultati vrijede i za ženke jer ispitivanje Kurokawe i suradnika (1986b) nije pokazalo razliku između mužjaka i ženki u smislu pojave

i razvoja bubrežnih karcinoma. Američka agencija za zaštitu okoliša je, također, pri procjeni primijenila pristup nazvan "vrijeme za karcinom" (engl. *time to tumor*) prema Weibullovom modelu koji u više faza ekstrapolira doze bromata danih životinjama na čovjeka. Utvrdili su vrijednosti doze bromata pri čijem unosu postoji 95%-tna pouzdanost povećanja rizika pojave karcinoma kod pojedinih organa i tkiva (tablica 2).

Tablica 2. Najniže doze bromata pri čijem unosu postoji 95%-tna vjerojatnost povećanja rizika pojave karcinoma.

MJESTO KARCINOMA	Q (mg/kg TM/d)
pluća i organi u trbušnoj šupljini	0,54
bubrežni kanali	0,18
Štitnjača	0,10

Uslijed mnogobrojnih rezultata istraživanja koja su potvrdila karcinogenost bromata, pojedine institucije su dale preporuku o ograničavanju koncentracije bromata u vodi za piće kako je prikazano u tablici 3.

Tablica 3. Preporučene vrijednosti bromata u vodi za piće od strane pojedinih institucija.

Europska Direktiva 98/83/CE (1998)	Svjetska zdravstvena organizacija (1994)	Svjetska zdravstvena organizacija (2004)	Kanadski institut za zdravstvo (1990)	US EPA (2005)
10 µg/L	25 µg/L	10 µg/L	10 µg/L	10 µg/L

Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA, 2005) je, uzimajući u obzir osjetljivost novorođenčadi i djece, procijenila razine pojedinačnog rizika pojave karcinoma pri unosu povišenih koncentracija bromata putem vode za piće tijekom pojedinih razdoblja izloženosti. Procijenjene vrijednosti navedenog rizika nalaze se u tablici 4. Američka agencija za zaštitu okoliša navodi da razina rizika pojave karcinoma pri unosu 10 µg/L bromata putem vode za piće tijekom jednogodišnjeg razdoblja izloženosti iznosi $2,3 \times 10^{-4}$.

Tablica 4: Procijenjena razina rizika pojave karcinoma pri unosu bromata putem vode za piće u koncentracijama većim od preporučene ili zakonski postavljene MDK vrijednosti od 10 µg/L.

Koncentracija	Vrijeme izloženosti				
	1 godina	2 godina	3 godina	6 godina	9 godina
12 µg/L	$2,4 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-4}$
15 µg/L	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-4}$
20 µg/L	$2,7 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$

25 µg/L	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-4}$
30 µg/L	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$	$4,6 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-4}$
40 µg/L	$3,5 \times 10^{-4}$	$4,7 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-4}$	$6,5 \times 10^{-4}$

2.11.5. Postupci uklanjanja bromata iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 navedenog pravilnika, prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja bromata iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.12. CIJANIDI

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) cijanida u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,07 mg/L dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,05 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu cijanida putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.12.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Cijanid su sveprisutni u prirodi, a nalaze se u približno 2000 vrsta biljaka u obliku cijanogenih glikozida. Cijanidi imaju široku primjenu u industriji, a procjenjuje se da je ukupna godišnja proizvodnja cijanovodika u svijetu 1,4 milijuna tona (Mudderi Botz, 2000). Cijanidi se koriste u velikom broju industrijskih procesa, uključujući galvanizaciju i kaljenje metala, ekstrakciju zlata i srebra iz ruda. Cijanidi se također primjenjuju u postupcima uništavanja insekata tj. dezinfekcije brodova, željezničkih vagona, zgrada, silosa, mlinova itd.

Značajne količine natrijeva cijanida koriste se u kemijskim reakcijama uvođenja cijano skupine u organske spojeve, posebno kroz reakcije s organskim halogenidima a u cilju dobivanje nitrila koji se dalje koristi u procesima sinteze karboksilne kiseline, amida, estera i amina. Kalijev cijanid se upotrebljava za elektrolitičko čišćenje platine, te kao elektrolit za odvajanje zlata, srebra i bakra iz platine (Eisler i sur., 1999; Patnaik, 1999; ACGIH, 2001; ECETOC, 2004). Soli cijanida koriste se kao kelati, a kompleksni cijanidi bakra, cinka i kadmija primjenjuju se kod galvanizacije željeza, čelika i cinka (ECETOC, 2004). Kalcijev cijanid često se koristi u poljoprivredi kao herbicid, dodaje se kao stabilizacijsko sredstvo u cementne smjese, a koristi se i u postupku proizvodnje nehrđajućeg čelika (ACGIH, 2001). Cijanid kalijeva srebra koristi se za posrebrivanje te se primjenjuje i kao baktericidno sredstvo. Navedena rasprostranjena primjena cijanida u različitim industrijskim i privrednim granama uzrokuje njegovu čestu pojavu u okolišu i u prirodnim vodama.

Cijanidni ioni su relativno stabilni u okolišu, a najznačajniji čimbenici koji utječu na stabilnost i ponašanje cijanida u vodi su pH, prisutnost drugih metalnih iona, koncentracija otopljenog kisika i temperatura.

2.12.2. Izloženost cijanidima

Hrana

Cijanidi su prirodno prisutni u mnogim namirnicama jer mnoge jestive biljke sadrže gliceride cijanida čije koncentracije mogu varirati uslijed genetskih i/ili okolišnih čimbenika, lokacije, sezone i vrste tla (Ermans i sur., 1980; FAO/WHO, 1993). Cijanovodik se otpušta iz glikozida hidrolizom uz djelovanje raznih enzima kao katalizatora. Postoje pojedini postupci obrade biljaka koje sadrže gliceride cijanida a u cilju poticanja fermentacije pri kojoj se isparavanjem oslobađa cijanovodik. Ukoliko se cijanogeni

glikozidi nisu uklonili predobradom iz biljaka, pri konzumaciji dolazi do oslobađanja cijanovodika iz cijanogenih glikozida nakon gutanja, pri hidrolizi glikozida u crijevnoj flori te, u manjoj mjeri, djelovanjem glukozidaza iz jetre i drugih tkiva (Padmaja, 1995).

Voda

Koncentracije cijanida u prirodnim vodama su općenito niske, a pojava povećanih koncentracija je najčešće posljedica ispuštanja otpadnih voda sa visokim udjelima cijanida. Također je utvrđeno da klorov cijanid može nastati tijekom obrade vode za piće, a njegovim raspadom nastaju cijanidi. Istraživanjima u industrijaliziranim područjima Nigerije zabilježene su koncentracije cijanida i klorova cijanida u prirodnim vodama između 1,58 i 7,89 mg/L (Okafor i sur., 2001).

Doprinos cijanida iz vode za piće ukupnom unosu cijanida u ljudski organizam značajno ovisi o pojavi i koncentracijama cijanogen klorida u vodi za piće nakon obrade vode, no procjenjuje se da prosječni dnevni unos cijanida je manji od 1,0 µg.

Istraživanja ipak ukazuju da je dominantni put unosa cijanidima kod opće populacije koja nije izložena visokoj količini cijanogen glikozida putem hrane (manioke) i dima cigarete, voda. Izloženost putem vode za piće može biti samo nakon nekog incidenta. (ATSDR, 1997).

2.12.3. Utjecaj cijanida na zdravlje ljudi

Toksični utjecaj cijanida na zdravlje ljudi je najbolje ispitan kod inhalacijske izloženosti cijanovodiku. Slabi učinci cijanovodika na ljude uočeni su pri koncentraciji cijanovodika u zraku od 20 do 40 mg/m³. Koncentracije cijanovodika od 50 do 60 mg/m³ mogu se podnijeti bez neposrednog ili naknadnog štetnog učinka ukoliko je osoba istome izložena najduže do 1 h, dok je koncentracija od 120 do 150 mg/m³ opasna za život i može dovesti do smrti nakon pola sata do 1 h izloženosti. Koncentracija cijanovodika od 150 mg/m³ je letalna nakon pola sata izloženosti, 200 mg/m³ je letalno nakon 10 minuta, dok 300 mg/m³ cijanida ima trenutni letalni učinak. Potrebno je naglasiti da navedene vrijednosti predstavljaju grubu procjenu i temelje se na rezultatima više studija (DECOS, 2002).

Akutno trovanje cijanidima najčešće je posljedica suicidalnih pokušaja gutanja natrijeva ili kalijeva cijanida, no zabilježena su i trovanja nakon konzumacije koštica marelice ili divljih badema (ne kultiviranih) (Rieders, 1971; NIOSH, 1976; USEPA, 1990; ATSDR, 1991; Alarie, 2002).

Na temelju podataka o količini cijanida u tkivima i probavnom traktu kod slučajeva oralnog trovanja s letalnom posljedicom Getmler i Baine (1938) su utvrdili da je najniža letalna adsorbirana doza cijanida u četiri slučaja samoubojstva bila 0,54 mg/kg TM za cijanovodik, dok je prosječna letalna doza cijanovodika iznosila 1,4 mg/kg TM. Utvrđeno je da je kod većine slučajeva trovanja, najveća količina progutanog cijanida ostala u probavnom traktu u trenutku smrti te su prethodno navedene letalne doze cijanida Getmler i Baine (1938) izračunali iz ukupne količine cijanovodične kiseline u tijelu u trenutku smrti i količine nađene u probavnom traktu. Nesigurnost u procjeni stvarne toksične doze što je kod zabilježenih slučajeva gutanjem uneseno 1-3 g soli cijanida (ATSDR, 1991). Cleven i van

Bruggen (2000) u istraživanju toksičnog djelovanja cijanida navode da niska oralna izloženost cijanidima od 2,9 do 4,7 mg/d nije letalna za ljude koji imaju učinkovit detoksikacijski sustav a koji podrazumijevaju reakcije konverzije cijanida u tiocijanate koji su značajno manje toksični pri nižim koncentracijama. Vrijeme reakcije konverzije cijanida u tiocijanate za ljude je između 20 min i 1h. Akutna izloženost cijanidima ima, ponajprije, toksični učinak na centralni živčani sustav a manifestira se i kardiovaskularnim poremećajima (ATSDR, 1991). Uobičajeni znakovi akutnog trovanja cijanidima su glavobolja, vrtoglavica, nedostatak motoričke koordinacije, slab puls, srčane aritmije, povraćanje, ukočenost, konvulzije i koma (Ballantyne, 1983; Way, 1984; Johnson i Mellors, 1988). Analize toksičnih učinaka cijanida ukazuju da posljedice trovanja često uključuju zagušenje dušnika uslijed krvarenja, pojavu moždanih i plućnih edema te želučane erozije (Way, 1984). Posljedice teške akutne izloženosti cijanidima mogu se pojaviti kao Parkinsonov sindrom, razna oštećenja kardiovaskularnog sustava, neuropsihijatrijski poremećaji kao što su encefalopatija (Uitmi i sur., 1985; Carella i sur., 1988; Kadushin i sur., 1988; ATSDR, 1991).

2.12.4. Postupci uklanjanja cijanida iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja cijanida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.13. CINK

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) cinka u prirodnoj mineralnoj i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije određena.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu cinka putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.13.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Cink se upotrebljava u proizvodnji legura i mjedi otpornih na koroziju i za galvanizaciju čeličnih i željeznih proizvoda. Cinkov oksid upotrebljava se kao bijeli pigment u proizvodnji gumica za brisanje, a on je ujedno i najčešće korišten spoj cinka. Cink se primjenjuje i u vidu lijeka kod ljudi kod kojih je dijagnosticiran nedostatak cinka. Cinkov karbamat se koristi u poljoprivredi kao pesticid (Elinder, 1986).

2.13.2. Izloženost cinku

Zrak

U ruralnim područjima, atmosferske koncentracije cinka su obično između 10 i 100 ng/m³. Istraživanje o koncentracijama cinka u zraku provedeno u Finskoj utvrdilo je da prosječna koncentracija cinka vezanih na čestice u zraku iznosi 170 ng/m³ (Matmsson i sur., 1979).

Hrana

Hrana bogata bjelanjčevinama, poput mesa i morskih plodova, sadrži visoke koncentracije cinka (10-50 mg/kg), dok žitarice, povrće i voće imaju niske koncentracije cinka (manje od 5 mg/kg) (Elinder, 1986). Istraživanje o prosječnom dnevnom unosu cinka je utvrdilo da ono iznosi između 5 i 22 mg/kg hrane, ovisno o prehranbenim navikama i području (Elinder 1986).

Pojedine studije o unosu preporučenih dnevnih doza cinka navode da ista kod muškaraca iznosi 15 mg/d, kod žena 12 mg/d, za dojenčad hranjenu adaptiranim mlijekom 5 mg/d te za predadolescente 10 mg/d (NRC, 1989; Cousins i sur., 1990).

Voda

U površinskim vodama koncentracija cinka je obično ispod 10 µg/L, dok se u podzemnim vodama koncentracije cinka kreću od 10 do 40 µg/L (Elinder, 1986). U vodi iz vodoopskrbnog sustava koncentracija cinka može biti i puno veća kao posljedica ispiranja cjevovoda i armature (Nriagu, 1980). Istraživanje o koncentracijama cinka u vodoopskrbnoj vodi provedeno u Finskoj u 67% javnih vodoopskrbnih sustava, utvrdilo je da srednja koncentracija cinka u uzorcima vode za piće iznosi 1,1 mg/L (Hiisvirta i sur., 1986).

Općenito, smatra se da je voda za piće zanemariv put unosa cinka u ukupnom unosu cinka, osim u slučajevima kada se cink pojavljuje kao posljedica korozije cjevovoda i armatura. Samo u posebnim slučajevima, kada voda sadrži povećane koncentracije cinka, unos cinka putem vode za piće može zadovoljiti do 10% dnevnog unosa (Lahermo i sur., 1990; Gillies i Paulin, 1982).

Uočeno je da voda koja sadrži cink u koncentraciji iznad 3 mg/L, razvija masni film pri kuhanju i ima nepoželjan okus za potrošača.

2.13.3. Utjecaj cinka na zdravlje ljudi

Provedene studije o unosu cinka utvrdile su opći nedostatak cinka u prehrani (Cavdar i sur., 1980; Chen i sur., 1985; Smith i sur., 1985; Jackson i sur., 1988).

Namjerni ili slučajni unos prekomjernih količina cinkovih soli (više od 500 mg cinkovog sulfata) uzrokuje akutnu toksičnost koje se manifestira povraćanjem. Pojava masovnog trovanja zabilježena je nakon konzumacije pića skladištenih u pocinčanim kontejnerima uz simptome kao što su mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu i proljevi 3 do 12 sati nakon konzumacije. Zabilježena trovanja cinkom putem hrane najčešće su bila posljedica čuvanja hrane u pocinčanim kontejnera za pripremu hrane, a simptomi trovanja, poput mučnine, povraćanja, proljeva uz krvarenje i grčeve u trbuhu, najčešće su zabilježeni tijekom 24 sata nakon konzumacije (Elinder, 1986). Akutni toksični učinci, kao što su bol u plućima, groznica i gastroenteritis, zabilježeni su kod industrijskih radnika izloženih parama cinka (Elinder, 1986). Studija provedena na radnicima u tvornici prerade cinka zaključila je da nema dokaza da postoji povećana smrtnost od bilo koje vrste karcinoma (Elinder, 1986). Kod ispitanika s niskom početnom koncentracijom cinka u serumu nema značajne razlike u riziku pojave i smrti od nekog oblika karcinoma ili kardiovaskularnih bolesti u odnosu na ispitanike s visokom početnom koncentracijom cinka u krvnom serumu (Kok i sur., 1988).

Kronično trovanje cinkom zabilježeno je u slučaju prekomjernog i dugotrajnog unosa povećanih količina cinka (105 - 405 mg/d) kod liječenja celijakije i anemije srpastih stanica što je uzrokovalo nedostatak bakra u organizmu (Porter i sur., 1977; Prasad i sur., 1987; Hoogenraad i sur., 1985; Cousins i sur., 1990). Smanjenje koncentracije bakra u krvi uočeno je i kod volontera koji su unosili 18,5 mg cinka na dan (Festa i sur. 1985), dok su rezultati studije u kojoj su zdrave osobe unosile i do 20 puta veću količinu bakra od preporučene, kroz šest tjedana pokazali slabljenje imunološkog sustava (Chandra i sur., 1984). Oštećenje želučane sluznice je također zabilježeno kao posljedica prekomjernog dnevnog unosa cinka (440 mg cinkova sulfata) (Elinder, 1986), dok je svakodnevni dodatak od 80 - 150 mg cinka tijekom nekoliko tjedana uzrokovao pad gustoće lipoproteina, no isti učinak nije zabilježen i u drugim studijama (Elinder, 1986).

Stručno povjerenstvo Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Svjetske organizacije za hranu i poljoprivredu (FAO) je 1982. godine dalo preporuku za optimalni dnevni unos cinka od 0,3 mg/kg TM/d i preporuku za privremeni maksimalni tolerirani dnevni unos (PMTDI) od 1 mg/kg TM/d (FAO/WHO, 1982) Navodi se da je dnevna potreba za cinkom odraslih osoba između 15 i 22 mg/d.

2.13.4. Postupci uklanjanja cinka iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja cinka iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.14. 1,2- DIKLORETAN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) 1,2-dikloretana u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije određena dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 3,0 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu 1,2-dikloretana putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.14.1. Nastanak i izvori onečišćenja

1,2-dikloretan je tekućina aromatskog, eteričnog mirisa po kloroformu. Koristi se u proizvodnji 1,1,1-trikloretana, vinilklorida i drugih kemikalija. Također se primjenjuje kao otapalo za boje, sredstvo za čišćenje te se primjenjuje u postupcima obrade ruda. Na taj način najveći dio 1,2-dikloretana dopijeva u okoliš i atmosferu gdje se oksidira pod utjecajem Sunčeva svjetla. Procjenjuje se da je vrijeme poluraspada 1,2-dikloretana u atmosferi 44 dana, dok se njegova biorazgradnja u vodenim sustavima smatra zanemarivo malom (ATSDR, 1989).

1,2-dikloretan je ranije korišten anestetik, no kada su utvrđena njegova toksična i karcinogena svojstva, primjena je zabranjena.

2.14.2. Izloženost 1,2-dikloroetanu

Zrak

Prisutnost 1,2-dikloretana zabilježena je u zraku gradskih sredina u koncentracijama od 0,4 – 6,1 µg/m³. Istraživanja provedena na području SAD utvrdila su prosječnu koncentraciju 1,2-dikloretana od 0,22 µg/m³, uzimajući u obzir zabilježene vrijednosti u urbanim, ruralnim i industrijskim područjima. Ispitivanja pokazuju da se u industrijskim područjima 1,2-dikloretan pojavljuje u koncentracijama od 0,23 – 0,56 µg/m³. Navedena istraživanja zabilježila su najveću koncentraciju 1,2-dikloretana od 22,5 µg/m³ u zraku u blizini odlagališta opasnog otpada.

Voda

Uzorkovanjem vode iz 945 javna vodoopskrbna sustava u Sjedinjenim Američkim Državama utvrđena je prisutnost 1,2-dikloroetana u 4,3% ispitana sustava i to u koncentracijama najviše do 4,2 µg/L. 1,2-dikloretan je zabilježen i vodama iz privatnih zdenaca koji se koriste u cilju opskrbe vodom za piće i to uglavnom u koncentracijama ispod 10 µg/L, dok je najveća zabilježena koncentracija iznosila 400 µg/L (Colacci i sur., 1985).

2.14.3. Utjecaj 1,2-dikloretana na zdravlje ljudi

Ljudska populacija može biti izložena 1,2-dikloretanu putem vode za piće, no ipak mu je najčešće izložena putem zraka. Temeljeno na prosječnoj koncentraciji 1,2-dikloretana u zraku od 0,22 µg/m³, procjenjuje se da je čovjek prosječno dnevno izložen 4 µg 1,2-dikloretana.

Kod ljudi koji su udisali visoke koncentracije 1,2-dikloretana zabilježeni su simptomi depresije. 1,2-dikloretan je korišten kao anestetik sve dok nije utvrđeno da primjena visokih koncentracija u svrhu anestezije (> 100 000 mg/m³) uzrokuju srčane aritmije kod pacijenata (Verschueren, 1985).

2.14.4. Štetnost 1,2-dikloretana iz vode

Utvrđivanje metabolita 1,2-dikloretana u urinu nakon unosa oralnim putem, odnosno primjenom 1,2-dikloretana u vidu anestetika, dokazuje da se 1,2-dikloretan apsorbira u organizmu pri oralnom ili inhalacijskom unosu (Hatch i sur., 1983). Općenito, klorirana organska otapala unesena u tijelo, apsorbiraju se i krvotokom raspoređuju po cijelom tijelu pri čemu se najčešće nakupljaju u masnom tkivu (Hofmann i sur., 1971).

Nakon intraperitonealne primjene 1,2-dikloretana na štakorima, spoj je otkriven u jetri, bubrezima, plućima, i želučanom tkivu (Mitoma i sur., 1985; Klaunig i sur., 1986). Studijom kojom je 1,2-dikloretan davan peroralno miševima i štakorima, 29%, odnosno 7% 1,2-dikloretana je metabolizirano (Hatch i sur., 1983) pri čemu je glavni metabolit, kod obje vrste životinja bio ugljični dioksid. Studije provedene *in vitro* pokazuju da se primarna biotransformacija 1,2-dikloretana odvija u jetri pri čemu, kao dominantni metabolit nastaje octena kiselina (Browning, 1965; Loew i sur., 1973, McCall i sur., 1983). Apsorbirani 1,2-dikloretan se izlučuje uglavnom urinom ili prilikom izdisaja (Hatch i sur., 1983, Hofmann i sur., 1971).

Malo je podataka o akutnoj toksičnosti 1,2-dikloretana. Nekoliko je studija testovima na miševima i štakorima ispitalo karcinogenost 1,2-dikloretana pri čemu nisu dobiveni pouzdani dokazi o karcinogenosti kod tretiranih životinja (US EPA, 1983). S obzirom na vrlo ograničeni broj podataka o toksičnosti i karcinogenosti 1,2-dikloretana, pojedine institucije i organizacije su zaključile da nije potrebno dati preporuku za maksimalno dozvoljenu koncentraciju 1,2-dikloretana u vodi za piće.

2.14.5. Postupci uklanjanja 1,2-dikloretana iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja 1,2-dikloretana iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.15. EPIKLORHIDRIN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) epiklorhidrina u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije određena dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,10 µg/L uz *Napomenu 1* – vrijednost se odnosi na rezidualnu koncentraciju monomera u vodi, izračunato prema specifikacijama za maksimalno oslobađanje iz odgovarajućeg polimera u kontaktu s vodom.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu epiklorhidrina putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.15.1. Nastanak i izvori onečišćenja

ECH se uglavnom koristi za proizvodnju glicerola i nemodificirane epoksidne smole, u manjoj mjeri u proizvodnji elastomera, vodenih smola, tenzida, ionskih izmjena smole, plastifikatora, bojila, lijekova, uljnih emulgatora, maziva i ljepila (IPCS, 1984).

Epiklorhidrin u okoliš dopijeva kao posljedica njegove proizvodnje, uporabe, skladištenja, transporta i odlaganja. Vrijeme njegova poluživota u neutralnim, kiselim i baznim sredinama na sobnoj temperaturi iznosi 148, 79 i 62 sata, dok se brzina hidrolize povećava i do sedam puta pri povećanju temperature medija na 40°C (von Pringer, 1980).

2.15.2. Izloženost epiklorhidrinu

Zrak

Malo je podataka o prisutnosti epiklorhidrina u zraku, a postojeći podaci uglavnom su rezultati mjerenja koncentracije epiklorhidrina u blizi industrijskih pogona za proizvodnju istog. Tako je u krugu tvorničkog postrojenja (100 - 200 m) koje je ispuštalo epiklorhidrin u atmosferu, na području bivšeg Sovjetskog Saveza, zabilježena koncentracija epiklorhidrina u zraku između 0,5 – 1,2 mg/m³. Na 400 m od postrojenja zabilježena razina epiklorhidrina bila je 0,2 mg/m³ dok se na udaljenosti od 600 m epiklorhidrin nije detektirao (Fomin, 1966; IPCS, 1984).

Hrana

Epiklorhidrin u hranu može dospjeti iz ambalažnih materijala, no pretpostavlja se da se tada radi o vrlo malim koncentracijama (IPCS, 1984). Epiklorhidrin ima mali potencijal za bioakumulaciju u prehrambenom lancu (Santodonato i sur., 1980).

Istraživanja pokazuju kako se epiklorhidrin brzo i intenzivno apsorbira nakon unosa oralnim putem, kao i nakon udisanja ili dermalne izloženosti (Gingell i sur. 1985). Nakon oralne primjena i inhalacije metaboliti epiklorhidrina se brzo izlučuju putem mokraće i izdaha. Izlučivanje mokraćom je dva puta brže od izdisaja, a samo mala količina (oko 4%) se izlučuje izmetom. Izlučivanje nemetaboliziranog epiklorhidrina nije uočen (Gingell i sur., 1987).

Voda

Epiklorhidrin u vodu može dospjeti uslijed uporabe sredstava za flokulaciju koja sadrže epiklorhidrin ili se može izlučivati iz epoksidnih smola kojima se oblažu vodovodne cijevi. Istraživanje kojim se utvrđivala prisutnost epiklorhidrina u rezervoarima za vodu za piće, koji su bili presvučeni epoksidnom smolom, nije utvrđena prisutnost epiklorhidrina (granica detekcije 3 µg/L) (van Lierop, 1978).

Potencijalni izvor epiklorhidrina u vodi za piće mogu biti materijali koji sadrže epiklorhidrin a u kontaktu s vodom za piće ga otpuštaju.

2.15.3. Utjecaj epiklorhidrina na zdravlje ljudi

Pri dodiru s kožom, epiklorhidrin izaziva pojavu crvenila, svrbeža ili peckanja koja se s vremenom pojačavaju, a tkivo postaje natečeno i pojavljuju se plikovi. Početni simptomi nakon izloženosti parama epiklorhidrina su lokalna iritacija, peckanje očiju i grla, oticanje lica, mučnina, povraćanje i jaka glavobolja. Dugotrajna i kontinuirana izloženost epiklorhidrinu već nakon dvije godine uzrokuje oštećenja jetre i bubrega (Schultz, 1964). Kod radnika profesionalno izloženih epiklorhidrinu uočene su promjene na kromosomskom materijalu i smanjenju broja krvnih stanica (Sram i sur., 1980).

Epidemiološka studija provedena na 863 radnika koji su na radnom mjestu bili izloženi epiklorhidrinu. Analizirana je smrtnost radnika uslijed karcinoma, leukemije i drugih uzroka te je ista uspoređena s razinom izloženosti epiklorhidrinu. Najznačajnija korelacija utvrđena je između razine izloženosti i pojave srčanih bolesti (Enterline i sur., 1990).

Kao glavni toksični učinci epiklorhidrina su zabilježeni lokalna iritacija i oštećenje centralnog živčanog sustava. IARC je 1987. klasificirao epiklorhidrin u grupu 2A (vjerojatno karcinogen za ljude) i preporučio dozu epiklorhidrina u iznosu 0,14 µg/kg TM/d kao graničnu vrijednost njegovog dnevnog unosa. Preporučena vrijednost je određena kao privremena jer se dvoji oko pouzdanosti podataka o toksičnosti epiklorhidrina.

2.15.4. Postupci uklanjanja epiklorhidrina iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja epiklorhidrina iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.16. FLUORIDI

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) fluorida u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 5,0 mg/L dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1,5 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu fluorida putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.16.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Fluoridi se u vodama najčešće pojavljuju u obliku natrijeva fluorida (NaF), kalijeva fluorida (KF), kalcijeva fluorida (CaF_2) te fluoridne kiseline. Također se mogu pojaviti u obliku kompleksa sa silicijem, borom ili aluminijem.

Izuzev mineralnih voda u kojima se fluor može pojaviti kao posljedica vulkanskog porijekla tla, fluor najčešće u podzemnim vodama potječe od kalcijeva fluorita i apatita. U sedimentnim stijenama često nastaje kao sekundarni nusproizvod izlučivanja eruptivnog ili metamorfnog stijenja. Fluor se pojavljuje i u glinenim tlima, a najviše koncentracije su zabilježene u vodama s niskim sadržajem kalcija.

Fluor se koristi u proizvodnji stakla, keramike, cakline, cigle, cementa, aluminijskog, čelika, pri lijevanju, obradi površina, varenju i presvlačenju metala broncom, kao i u proizvodnji fluoriniranih kemikalija. Natrijev fluorid se koristi u proizvodnji raznovrsnih pesticida i može se naći u fosfatnim gnojivima u obliku nečistoća.

2.16.2. Izloženost fluoridima

Glavni izvori izloženosti fluoridima za opću populaciju su hrana (uglavnom čaj i riba), voda, proizvodi zubne higijene i, u manjem omjeru, zrak. Iz grupe namirnica, najveće koncentracije fluorida zabilježene su u čajevima i morskoj ribi, dok meso, mlijeko i jaja sadrže značajno manje fluorida.

Fluoridi se u organizam najčešće unose oralnim putem pri čemu se brzo apsorbiraju u gastrointestinalnom traktu, uglavnom u dvanaesniku. Apsorpcija ovisi o želučanom pH, prirodni fluoridni soli, prisustvu mogućih kompleksa (Al, Ca, Mg i Cl smanjuju apsorpciju fluorida dok je PO_4^{2-} i SO_4^{2-} povećavaju) i fiziološkom stanju organizma. Apsorbirani fluoridi se šire krvotokom i prenose do organa koji ih pohranjuju (uglavnom zubi i koštana tkiva) dok se oko 50-60% istih izlučuje urinom. Dugotrajan unos fluorida u povećanim koncentracijama putem vode za piće (6 mg/L) moguće je utvrditi analizom krvnog seruma (Cerklewski, 1997).

Određene mineralne vode prirodno su bogate fluoridima (nekoliko mg/L). Razina u povrću je niska, ali i više varira. Biodostupnost fluorida ovisi o prehranbenoj matrici u kojoj se nalaze. U prisustvu kalcija stvaranje kompleksa čini fluoride tek minimalno biodostupnima. Kod subjekata koji djeluju u

poljoprivrednim (gnojiva) ili industrijskim okruženjima, dodatan izvor može biti zrak kontaminiran česticama fluora.

Ovisno o državi i primjeni postupka fluorinacije vode, unos fluorida putem vode za piće se kreće između 0,3 i 1,9 mg/d (Arnaud, 2001). U tablici 1 prikazane su vrijednosti procijenjenih prosječnih dnevnih unosa fluorida za pojedine dobne skupine koje je načinio Odbor za toksičnost kemikalija u hrani, predmeta široke potrošnje i okoliša (engl. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment) 2000. godine.

Tablica 1. Procjena izloženosti fluoridima po dobnim skupinama.

DOBNA SKUPINA (GODINE)	GODINA STUDIJE	DNEVNI UNOS U mg/kg TM/d	
		Srednja vrijednost 97,5. percentil	
1,5 – 4,5	2000	0,023 (0,30 mg/d)	0,053 (0,69 mg/d)
4 - 6	1995	0,031 (0,84 mg/d)	0,060 (1,62 mg/d)
7 - 10	1995	0,024 (0,65 mg/d)	0,047 (1,27 mg/d)
11 - 14	1995	0,017 (0,97 mg/d)	0,037 (2,1 mg/d)
15 - 18	1995	0,015 (1,5 mg/d)	0,034 (2,38 mg/d)
Odrasli	1990	0,016 (1,12 mg/d)	0,033 (2,31 mg/d)

Unos fluorida kod djece

Fluor djeca mogu u organizam unijeti putem fluorirane kuhinjske soli čiji je stvarni iznos nepoznat, putem vode za piće te putem fluoriranih lijekova. Preporučene doze su 0,25 mg/d kod djece mlađe od 2 godine, 0,50 mg/d u dobi 2 - 4 godine, 0,75 mg/d kod djece starosti od 4 do 6 godina te 1 mg/d za djecu stariju od 6 godina. Fluorirani lijekovi proizvode se u obliku tableta ili oralnih otopina. U njima se nalazi kalcijev fluorid ili natrijev fluorid. Ukupnu količina fluorida koja se dnevno konzumira teško je precizno odrediti, no pojedine studije procjenjuju da se kreće između 1 i 2 mg/d (Afssaps, 2002).

2.16.3. Utjecaj fluorida na zdravlje ljudi

Fluor nema ključnu metaboličku ulogu u životinja i ljudi, no ima temeljnu ulogu u stvaranju fluorapatita u zubima i kostima (Arnaud, 2001). Tako je za čvrstoću zubne cakline neophodno da ista sadrži određenu količinu fluorapatita. Fluor mora biti dostupan u dovoljnim količinama tijekom mineralizacije zubnih pupoljaka trajnih zubi od kojih neki zamjenjuju mliječne zube. Fluor djeluje adsorpcijom na površinu cakline, no to je djelovanje ograničeno. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO, 2003), minimalna koncentracija od 0,5 mg/L u vodi neophodna je za pravilnu zaštitu zubi. No, nažalost, i količina konzumiranih fluorida koja uzrokuju glavno

(estetsko) zubno oštećenje približna je vrijednosti optimalne količine za mineralizaciju cakline.

Fluor se uglavnom veže za kosti i pridonosi njihovoj čvrstoći. Štetni učinci javljaju se pri većim dozama od onih koje uzrokuju zubnu fluorozu. Stručnjaci navode da u slučaju kada je dnevno konzumirana količina fluorida putem vode za piće i/ili mineralne vode niska ($<0,5$ mg/L), preporuča se djeci davati nadomjestak fluora, u obliku fluorirane kuhinjske soli ili fluoriranih lijekova (Afssaps, 2002). Općenito se može reći da je fluor ambivalentan element s pozitivnim učinkom kod umjerenog unosa, a sa štetnim učinkom na ljudsko zdravlje kod pretjeranog ili dugotrajnog unosa. U tablici 2 prikazane su preporučene količine dnevnog unosa fluora prema dobnim skupinama (Arnaud, 2001).

Tablica 2. Preporučeni unos fluora prema dobnim skupinama.

Dob - spol	Preporučeni unos fluora hranom (RDA u mg/d)	Gornja granica unosa (mg/d)
Djeca 0 – 6 mj.	0,1	0,4
Djeca 6 – 12 mj.	0,2	0,5
Djeca 1 – 3 god.	0,5	0,7
Djeca 4 – 8 god.	1	2,2
Dječaci i djevojčice 9 – 13 god.	1,5	4
Adolescenti 14 – 18 god.	2	4
Odrasli muškarci	2,5	4
Odrasle žene	2	4
Zdrave starije osobe	2 (žene), 2,5 (muškarci)	4

2.16.4. Štetnost fluorida iz vode

Toksičnost i karcinogenost

Unos velikih doza fluorida može dovesti do probavnih smetnji (mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, proljev), umora i pospanosti ili čak grčeva i kome te zastoja srca. U biološkom pogledu, unos većih količina fluorida može uzrokovati poremećaj zgrušavanja krvi uslijed stvaranja kompleksa fluora s kalcijem i željezom. Kod odraslih, smrtna doza fluora je 2-4 g. Prema više studija, doza dnevnog unosa od 1 mg/kg TM/d je navedena kao najviša doza unosa koja ne izaziva simptome akutnog trovanja fluoridima (Health Canada, 1997; Cerklewski, 1997; WHO, 1988-2003).

Zubna fluoroza

Prekomjerni unos fluorida može imati negativne učinke na zubnu caklinu (pojava smečkastih mrlja) te oštećenje gingive i alveolarno oštećenje što uzrokuje razvoj zubne fluoroze. Općenito, u područjima s umjerenom klimom zubna se fluoroza javlja unosom fluora putem vode u koncentracijama od 1,5 - 2,0 mg/L vode (WHO, 2003)

Zubna fluoroza se javlja kao posljedica unosa povećanih koncentracija fluorida tijekom više mjeseci ili godine dana u razdoblju mineralizacije zuba: od trećeg mjeseca života u maternici (za mliječne zube) do 12. godine (za trajne zube) (Afssaps, 2002).

Istraživanja navode da se pri dnevnom unosu fluorida jednakom ili manjem od 122 µg/kg TM/d kod djece u dobi između 22 i 26 mjeseci starosti (razdoblje najvećeg rizika) ne očekuje pojava zubne fluoroze na prednjim trajnim zubima (Health Canada, 1997).

Proučavajući literaturu 214 studija, McDonagh i sur. (2000) ističu blagotvornu ulogu fluoriranja vode za piće, no primjećuju i značajnu vezu između sadržaja fluorida u vodi za piće i prevalencije zubne fluoroze te navode da pri koncentraciji fluorida u vodi od 1 mg/L, prevalencija zubne fluoroze iznosi 48%.

Fluoroza kosti

Proučivši literaturu, Jones i sur. (1999) ističu da fluoriranje vode iz vodovoda, kao što se to trenutačno prakticira u određenim državama (1 mg fluorida po litri), ne povećava značajno rizik od fluoroze kosti ili spontane frakture. Fluoroza kosti, uz modifikaciju koštane strukture i mineralizaciju, primijećena je kod koncentracija u rasponu 3-6 mg/L vode (WHO, 2003).

Deformirajuća fluoroza kosti je dokumentirana kod koncentracije od 10 mg/L vode. Američka Agencija za zaštitu okoliša (EPA) smatra da je 4 mg/L koncentracija koja štiti od paralizirajuće fluoroze kosti.

Na temelju studija provedenih u Kini i Indiji, međunarodni program kemijske sigurnosti (IPCS, 2002) navodi da je za razinu izloženosti od 14 mg/d zabilježen povišen rizik od fluoroze kosti, te da je dokazano da vrijednosti iznad 6 mg/d nose povišen rizik od posljedica ukupne izloženosti fluoru za kosti. No, značajan porast prevalencije frakture kosti primijećen je u populaciji od 8266 kineskih ispitanika koji su redovito pili vodu za piće koja je sadržavala između 4,3 i 7,9 mg F/L (Li i sur., 2001).

Osjetljiva populacija

Najviša stopa taloženja u kalcificiranim tkivima (kosti, zubi) primijećena je u djece zbog izraženog rasta kostiju u tom stadiju (Health Canada, 1997). Ključni utjecaj fluora na mineralizaciju zubnih pupoljaka trajnih zuba čini malu djecu naročito podložnom već minimalno povišenim razinama fluora. Budući da fluor pretežno izlazi s mokraćom posebnu pozornost treba pridati osobama koje pate od oštećenja bubrega.

2.16.5. Referentne vrijednosti

Toksikološke referentne vrijednosti

Razne međunarodne agencije predlažu toksikološke referentne vrijednosti (TRV) za fluoreide. Te se vrijednosti nalaze u tablici 3., a njihov izračun je objašnjen dalje u tekstu.

Tablica 3. Toksikološke referentne vrijednosti prema međunarodnim agencijama

IZVOR	STUDIJA	TRV	REFERENTNA VRIJEDNOST	CILJNA SKUPINA	UČINAK
Health Canada	1996		122 µg/kg TM/d	22-26 mj.	Zubna fluoroza
US EPA (IRIS 2001)	1950	RfD	60 µg/kg TM/d	Djeca	Zubna fluoroza
ATSDR 2003	2001	MRL	50 µg/kg TM/d	Odrasli Kinezi	Porast broja od nekralježničnih
Health Canada	LCPE 1993		200 µg/kg TM/d (12 mg/d)	Odrasli	Koštana fluoroza
Izvešće ANC	2001	Gornja razina unosa	0,4 do 4 mg/d	Dojenčad - Odrasli	
WHO	IPCS 2002		6 mg/d	Odrasli	Koštana fluoroza

Stajalište EPA-e (IRIS, 2002):

Referentna doza (RfD) oralnim putem koji definira EPA iznosi: RfD = 60 µg/kg TM/dan

- Kritični učinak: zubna fluoroza (estetski učinak)
- Izvor: epidemiološka studija među djecom u dobi 12-14 god (1950). Razina kod koje nisu zabilježeni nikakvi učinci iznosila je 1 mg/L fluorida. Uz pretpostavku da dijete prosječne tjelesne mase od 20 kg popije 1 L vode dnevno te da hranom unese 0,01 mg/kg TM/d, smatra se da ukupni unos od 0,06 mg/kg TM/d nema nikakvih štetnih posljedica, ne uzimajući u obzir zaštitni čimbenik budući da je proučavana skupina zapravo ciljna populacija.

Stajalište ATSDR-a (2001):

Referentna doza s minimalnom razinom rizika (MRL) oralnim putem koju definira ATSDR iznosi:

MRL = 50 µg/kg TM/dan

- Kritični učinak: gustoća kostiju se mijenja, što dovodi do povećanje stope nekralježničnih fraktura.
- Izvor: Ovaj se MRL temelji na vrijednostima NOAEL od 0,15 mg fluorida/kg/dan i LOAEL od 0,25 mg fluorida/kg/dan za kosti (povećana stopa fraktura) (Li i sur. 2001). MRL je dobiven dijeljenjem NOAEL-a čimbenikom nesigurnosti 3 zbog ljudske varijabilnosti.

Prema preporukama AFSSA-e¹ i izvješću "Preporučeni unos za populaciju Francuske" ("Apports Nutritionnels Conseillés pour la Population Française") (ANC, 2001), gornja razina unosa fluora za djecu (novorođenčad) i odrasle osobe iznosi 0,4 za djecu i 4 mg F/dan za odrasle. Razina maksimalne sigurnosti koju preporučuje Javnozdravstveno vijeće Francuske (Conseil supérieur d'hygiène publique) za odrasle iznosi 4 mg/d s ciljem izbjegavanja pretjeranog taloženja fluora.

Iz tog razloga je za odrasle koncentracija od 6 mg/d koju preporučuje WHO zadržana u kontekstu ove procjene. Djeca predstavljaju podložnu skupinu.

Referentne vrijednosti u vodi za piće

Nekoliko je preporuka i preporučenih vrijednosti pronađeno u literaturi. Ove su vrijednosti navedene u tablici 4., a njihov je izračun objašnjen u tablici 5 .

U preporukama za 2004. godinu (WHO, 2004), WHO predlaže vrijednost fluora od 1,5 mg/L na konzumiranih 2 L vode dnevno budući da "ne postoje dokazi koji bi opravdavali izmjenu preporučene vrijednosti od 1,5 mg/L ustanovljene 1984. godine i potvrđene 1993. Sve koncentracije iznad ove vrijednosti povišuju rizik zubne fluoroze, a značajno više vrijednosti uzrokuju koštanu fluorozu ". Najnovija revizija (WHO, 2004) predlaže da se ova preporučena vrijednost potvrdi.

Tablica 5. Referentne vrijednosti koje predlažu razne agencije

VRIJEDNOST IZ DIREKTIVE 98/83/EC DODATAK IB	PREPORUČENA VRIJEDNOST, WHO, 2004.	HEALTH CANADA 1996.	US EPA 2002.
1,5 mg/L	1,5 mg/L	1,5 mg/L	4 mg/L (MCL*) 2 mg/L (SDWR**)

* Maksimalna razina kontaminanata

**** Sekundarna maksimalna razina kontaminanata**

Tablica 6. Izračun referentnih vrijednosti u vodi

MEĐUNARODNE INSTITUCIJE	GODINA STUDIJE	U F	TIP REFERENTNE VRIJEDNOSTI	REFERENTNA VRIJEDNOST	UDIO VODE ZA PIĆE	TJELESNA MASA	KONZUMACIJA VODE	DOBIVENA VRIJEDNOST
Health Canada 1996	1996	1	Dozvoljen dnevni unos	0,122 mg/kg TM/d	50 %	13 kg	0,8 L/d	1 mg/L
WHO*								1,5 mg/L

* metoda izračuna navedena u prethodnom odlomku

¹Afssa, mišljenje od 10. srpnja 2001. o prijedlogu određivanja graničnih vrijednosti za određene sastojke u flaširanim prirodnim mineralnim vodama, a kao nadopuna mišljenju od 21. ožujka 2001. o prijedlogu određivanja graničnih vrijednosti za određene sastojke u flaširanim prirodnim mineralnim vodama

Usporedba dnevnog unosa s dozvoljenim dnevnim unosom

Rizici obolijevanja od zubne fluorozе su, u teoriji, povezani s ukupnom izloženosti populacije fluoridima, naročito putem hrane.

Kratkoročna izloženost, čak i manja od 3 mjeseca, pretjeranim razinama fluora može imati dugoročne učinke ako se javi tijekom razdoblja mineralizacije zubnih pupoljaka u djece.

Djeca i dojenčad

- Izračunom na temelju konzumacije vode od 0,75 L/d kod dojenčadi, konzumacija vode koja sadrži 1,5 mg/L fluorida rezultira prekoračenjem predložene gornje razine unosa za djecu starosti 1-3 god (0,4-0,7 mg/d).
- Na temelju gornje razine unosa od 2,2 mg/d za djecu starosti 4-8 god, tablica 7. daje udjele gornje razine unosa koji se mogu dovesti u vezu s izloženosti populacije putem konzumacije vode s različitom koncentracijom fluorida.

Izračuni se rade na temelju pretpostavke pojedinačne konzumacije vode u količini 1 L/d, što predstavlja konzumaciju najvećih potrošača vode.

Tablica 7. Udio gornje razine unosa iz vode za piće za različite koncentracije fluorida – dijete starosti 4-8 god

KONCENTRACIJA U VODI	KOLIČINA DOBIVENA IZ VODE	UDIO GORNJE RAZINE UNOSA ZA DJECU
1,5 mg/L	1,5 mg/d	68%
2 mg/L	2 mg/d	90%
2,5 mg/L	2,5 mg/d	114%

Za djecu mlađu od 9 god, dakle, razine fluorida dobivene iz vode koja sadrži vrijednost fluorida blisku kvalitativnoj granici (1,5 mg/L) nalaze se unutar ili iznad raspona gornje razine unosa koju preporučuje izvješće ANC (2001). Tome se mogu dodati stope unosa iz hrane i zubne paste.

Odrasla populacija

Na temelju preporuke WHO u koncentraciji od 6 mg/d, tablica 8. daje udjele dozvoljenog dnevnog unosa koji se mogu pribrojiti izloženosti populacije konzumacijom vode s različitim sadržajem fluora. Izračuni se rade na temelju pretpostavke pojedinačne konzumacije vode od 2 L/d, što predstavlja konzumaciju najvećih potrošača vode.

Tablica 8. Udjeli dozvoljenog dnevnog unosa iz vode za piće za različite koncentracije fluorida

KONCENTRACIJA U VODI	KOLIČINA DOBIVENA IZ VODE	UDIO TDI ZA ODRASLE
1,5 mg/L	3 mg/d	50%
2 mg/L	4 mg/d	67%
2,5 mg/L	5 mg/d	83%
3 mg/L	6 mg/d	100%

Formulirane su sljedeće postavke:

- Na temelju dostupnih studija procijenjeno je da unos fluora hranom u odraslih iznosi 2 mg/d.
- Izračun stopa unosa fluora vodom za piće u odraslih temelji se na pretpostavci pojedinačne konzumacije 2 L/d vode, što predstavlja stopu konzumacije najvećih potrošača vode.

Čini se, dakle, da su pri koncentraciji od 2 mg/L fluorida u vodi za piće ukupne stope unosa iz vode i krute hrane jednake dozvoljenom dnevnom unosu od 6 mg/d za odraslog pojedinca.

2.16.6. Postupci uklanjanja fluorida iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 11, odvajanje fluorida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda dozvoljeno je primjenom aktivnog aluminijevog oksida.

2.17. JOD

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštene koncentracije (MDK) joda u prirodnoj mineralnoj i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu joda putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.17.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Tablica 1. Fizikalno-kemijska svojstva joda

Svojstvo	Vrijednost
Vrelište	184,4 °C
Talište	113,5 °C
Gustoća	4,93 g/cm ³ pri 25 °C
Tlak pare	40 Pa pri 25 °C
Topljivost u vodi	0,34 g/L pri 25 °C
Koeficijent raspodjele oktanol/voda	2,49

Jod, molekularne formule I₂, ima sljedeća fizikalno – kemijska svojstva (Budavari, 1989; NAS, 1980)

Po pitanju organoleptičkih svojstava, granica detekcije za okus i miris joda je od 0,147 do 0,204 mg/L, u vodi i 9 mg/m³ u zraku (Ruth, 1986).

Jod se većinom koristi kao aseptik za rane na površini kože, kao sredstvo za dezinfekciju u bolnicama i laboratorijima i za hitnu dezinfekciju vode za piće. Također se koristi u farmaceutskoj industriji i pri izradi fotografskih materijala.

Jod se prirodno nalazi u vodi u obliku jodida (I⁻), koji se u velikoj mjeri oksidira prilikom tretmana vode.

2.17.2. Izloženost jodu

Voda

Prosječna koncentracija ukupnog joda u vodi za piće u SAD-u je 4 µg/L, a maksimalna koncentracija je 18 µg/L (NAS, 1980). Ovo se većinom odnosi na razine jodida.

Hrana

Glavni, prirodni izvor jodida u prehrani su morski plodovi (od 200 do 1000 µg/kg) i alge (od 0,1 do 0,2% jodida po masi). Jodid se također može pronaći u kravljem mlijeku (od 20 do 70 µg/L) te

može biti dodan u kuhinjsku sol (100 µg kalij jodida po gramu natrij klorida) zbog osiguranja adekvatnog unosa joda (NAS, 1980; Hetzel i Maberly, 1986). Procijenjene prehrambene potrebe za jodom kod odraslih se kreću od 80 do 150 µg/dan (NRC, 1989).

Procijenjena ukupna izloženost

Izloženost jodu može biti preko vode za piće, lijekova i hrane. Pri koncentraciji od 4 µg/L u vodi za piće, odrasla osoba će dnevno unijeti 8 µg joda, uz pretpostavku dnevne konzumacije od 2 litre vode za piće.

Molekularni jod se brzo konvertira u jodid nakon konzumiranja hrane te se učinkovito apsorbira preko gastrointestinalnog trakta (Welt i Blythe, 1970). Pare molekularnog joda se konvertiraju u jodid prije apsorpcije (NAS, 1980). Najveća koncentracija joda u ljudskom tijelu je pronađena u tiroidnoj žlijezdi, koja sadrži 70 do 80% od ukupne količine joda (15 do 20 mg). Mišići i oči također sadrže visoke koncentracije jodida (Hetzel i Maberly, 1986; Welt i Blythe, 1970).

Jod je esencijalni element u sintezi hormona štitnjače tiroksina (T₄) i trijodtironina (T₃) preko prekursorškog proteina tireoglobulina i pod djelovanjem enzima tiroid peroksidaze. Jodid se izlučuje prvenstveno preko bubrega i djelomično reapsorbira preko bubrežnih tubula prateći glomerularnu filtraciju (Welt i Blythe, 1970). Manje količine joda izlučuju slina, znoj i žuč (Stokinger, 1981).

2.17.3. Utjecaj joda na zdravlje ljudi

Kratkotrajna izloženost

Oralne doze od 2000 do 3000 mg joda (oko 30 do 40 mg/kg TM) se procjenjuju kao smrtonosne za ljude, ali su bili zabilježeni slučajevi preživljavanja i pri konzumiranju 10 000 mg joda. Doze od 30 do 250 mL jodne tinkture (oko 16 do 130 mg od ukupnog joda po kg tjelesne mase) su zabilježene kao kobne. Do akutne oralne toksičnosti prvenstveno dolazi uslijed nadražaja gastrointestinalnog trakta, pri čemu su zabilježeni gubici vode te stanje šoka u težim slučajevima. Izloženost parama joda uzrokuje iritaciju pluća, očiju i kože, dok visoke koncentracije brzo dovode do pulmonalnog edema (NAS, 1980). U rijetkim slučajevima, hipersenzibilne reakcije se mogu dogoditi neposredno nakon ili u roku nekoliko sati od oralne ili kožne izloženosti jodidu. Najupečatljiviji simptomi su angioedem (pojava akutnog edema kože ili sluznice) te oteklina grkljana, koja može uzrokovati gušenje (Welt i Blythe, 1970). Jodid se u prošlosti koristio za iskašljavanje pri tretmanu astme i sličnih oboljenja obično pri dozi od 3,3 mg/kg TM (NAS, 1980).

Dugotrajna izloženost

Kronična izloženost jodu dovodi do jodizma; stanja u kojem su simptomi slični onima kao kod prehlade sinusa, ali uz to mogu izazvati oteklinu žlijezde slinovnice, iritaciju očiju i otok očnih kapaka

(Welt i Blythe, 1970). Kronični unos od 2 mg jodida na dan (0,03 mg/kg TM/d) mnogi autori smatraju prekomjernim, ali dnevne doze od 50 do 80 mg (od 0,8 do 1,3 mg/ kg TM/d) se konzumiraju u Japanu bez posljedica (Hetzel i Maberly, 1986).

Kronična konzumacija jodirane vode za piće nije dovela do štetnih učinaka po zdravlje ljudi, iako su zabilježene neke promjene štitnjače. U petogodišnjoj studiji na zatvorenicima koji su konzumirali vodu obogaćenu jodom pri koncentracijama od 1 mg/L (oko 0,03 mg/kg TM/d) nisu zabilježeni slučajevi hiper- ili hipotireoidizma, urtikarije ili jodizma. Međutim, uočeno je malo, ali statistički značajno smanjenje u unosu radioaktivnog joda u štitnjači i povećanje koncentracije joda vezanog za proteine (Thomas i sur., 1969). Nisu zabilježeni štetni učinci po zdravlje kod muškaraca koji su pili vodu obogaćenu jodom pri dozama od 0,17 do 0,27 mg/ kg TM/d kroz 26 tjedana (Morgan i Karpen, 1953).

U jednoj studiji, razina unosa radioaktivnog joda kroz štitnjaču se mjerila kod 22 osobe koje su imale bolest štitnjače i kod 10 zdravih osoba, prije i poslije unosa 2 mg jodida. Unos radioaktivnog joda se smanjio za 54 do 99% kod pacijenata s bolesti štitnjače i samo za 8 do 54% kod zdravih osoba. Ovi rezultati sugeriraju da jodid može pogoršati određene, postojeće bolesti štitnjače (Paris i sur. 1961).

Osam slučajeva urođene gušavosti i hipotireoidizma kod djece su povezani s neadekvatnim unosom joda u trudnoći (Carswell i sur. 1970). Procijenjena izloženost jodu u trudnoći se kretala od 12 do 1650 mg/dan (oko 0,02 do 27 mg/kg TM/d) kod osoba koje su uzimale jodid kao sredstvo za iskašljavanje pri tretmanu astme. Nije dokazan izravan odnos uzroka i učinka između izloženosti jodidu i zdravstvenih učinaka u trudnoći.

Hipotireoidizam je također zabilježen kod dojenčadi i majki koje su bile pod višestrukom topikalnom primjenom povidon – joda (oko 1% slobodnog joda) tijekom trudnoće i dojenja (Danzinger i sur. 1987). 1988. god. JECFA je uspostavila privremeni maksimalni tolerirani tjedni unos (PMTDI) za jod od 1 mg/dan (17 µg/ kg TM/d) iz svih izvora, na temelju podataka o učincima joda (JECFA 1989). Međutim, nedavni podaci, dobiveni iz studija na štakorima, upućuju da je učinak joda u vodi za piće, na koncentraciju hormona štitnjače u krvi, različit od onih od jodida (Thrall i Bull 1990; Sherer, Thrall i Bull 1991).

Dostupni podaci stoga ukazuju da je dobivena preporučena vrijednost za jod, koja je temeljena na podacima o učincima jodida, neprimjerena. Također, malo je relevantnih podataka o učincima joda. Pošto se jod ne preporučuje za dugotrajnu dezinfekciju, cjeloživotna izloženost jodu je malo vjerojatna. Zbog tih razloga, preporučene vrijednosti za jod za sada nisu uspostavljene.

2.17.4. Postupci uklanjanja joda iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan,

sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja joda iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.18. KADMIJ

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) kadmija u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 3 µg/L dok u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 5 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu kadmija iz vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.18.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Kadmij je metal s oksidacijskim stanjem +2. Kemijski je sličan cinku i u prirodi dolazi s cinkom i olovom kao sulfidna ruda.

Kadmij je metal koji se uglavnom upotrebljava kao antikorozijski, legura za čelik. Kadmij sulfid i selenid se obično upotrebljavaju kao pigmenti u plastici. Kadmijevi spojevi se upotrebljavaju u električnim baterijama, elektronskim komponentama i nuklearnim reaktorima (Friberg i sur. 1986; Ros i Slooff, 1987). Proizvodnja gnojiva iz fosfatnih ruda predstavlja glavni izvor širenja onečišćenja kadmijem. Topivost kadmija u vodi ovisi o kiselosti. Suspendiran ili kadmij vezan u sedimentu može se otopiti povećanjem kiselosti (Ros i Slooff, 1987). U prirodnim vodama kadmij se nalazi uglavnom na sedimentnim naslagama i suspendiranim česticama (Friberg i sur., 1986).

2.18.2. Izloženost kadmiju

Kadmij je prisutan u zraku u obliku čestica gdje kadmij oksid vjerojatno predstavlja važan dio (Friberg i sur., 1986). Prosječna godišnja koncentracija u četiri grada u Njemačkoj, 1981.–1982. bila je 1-3 ng/m³. U Nizozemskoj, prosječna godišnja koncentracija od 1980.-1983. bila je 0,7-2 ng/m³. Razina je bila veća u blizini metalurških tvornica. U industrijskom području u Belgiji prosječna godišnja koncentracija 1985.-1986. bila je 10-60 ng/m³ (Ros i Slooff, 1987). Za populaciju koja ne živi u takvim područjima, unos kadmija putem zraka nije veći od 0,8 µg/d (JECFA, 1989).

Dim cigarete povećava koncentraciju kadmija unutar kuće. Prosječna dnevna izloženost kadmiju iz dima cigarete (20 kom. dnevno) iznosi 2-4 µg (Ros i Slooff, 1987).

Koncentracija kadmija u nezagađenim vodama je obično ispod 1 µg/L (Friberg i sur. 1986). Srednja koncentracija otopljenog kadmija na 110 postaja diljem svijeta bila je manja od 1 µg/L, maksimalna vrijednost od 100 µg/L bila je zabilježena u Rio Rimao (Peru) (WHO/UNEP, 1989). Prosječna vrijednost u Rajni i Dunavu 1988. bila je 0,1 µg/L i 0,025 µg/L. U sedimentima blizu Rotterdamske luke, razina kadmija u mulju iznosi od 1 do 10 mg/kg suhe mase za 1985.-1986. i od 5-19 mg/kg suhe mase za 1981. (Ros i Slooff, 1987). Kontaminacija vode za piće kadmijem se može dogoditi kao rezultat prisutnosti njegovih nečistoća u cinkom galvaniziranim vodovodnim cijevima ili na spojevima, grijačima vode, uređajima za hlađenje vode i cijevima. Voda za piće iz bunara za piće u Švedskoj gdje je tlo bilo zakiseljeno, sadržavalo je koncentracije kadmija od 5 µg/L (Friberg i sur. 1986). Razina

kadmija može biti veća u područjima s „mekom“ vodom s niskim pH. U Nizozemskoj nadzorom 256 vodovoda u 1982. godini u 1% ispitanih uzoraka, koncentracija kadmija iznosila je od 0,1-0,2 µg/L.

Hrana je glavni put unosa kadmija za ljude koji mu nisu profesionalno izloženi. Usjevi koji rastu na zagađenom tlu ili su navodnjavani zagađenom vodom mogu sadržavati povećane koncentracije kadmija, kao i meso životinja koje su na ispaši na kontaminiranim pašnjacima. Razine u voću, povrću i mesu su obično ispod 10 µg/kg, u jetri 10-100 µg/kg i u bubrezima 100-1000 µg/kg. U žitaricama, koncentracija kadmija je 25 µg/kg mokre mase. Od 1980.-1988. prosječna koncentracija kadmija u ribi bila je 20 µg/kg mokre mase. Visoka razina pronađena je u školjkašima (200-1000 µg/kg) (Galal-Gorchev, 1991). Bazirano na mjerenju koncentracije kadmija od 1977.-1984., estimirani dnevni unos putem hrane u Nizozemskoj iznosio je 20 µg/osobi (IARC, 1976). Dnevni unos kadmija hranom estimiran je od 10-35 µg (Galal-Gorchev, 1991.). U kontaminiranim područjima u Japanu dnevni unos u 1980. godine bio je od 150-250 µg, bazirano na mjerenju kadmija u fecesu (Friberg i sur. 1986).

Hrana je glavni put izloženosti kadmiju s dnevnim unosom od 10-35 µg. Unos putem vode za piće je manji od 2 µg/d (JECFA 1989). Pušenje povećava dnevni unos kadmija. U Zapadnoj Europi, Australiji i USA, prosječni dnevni unos kadmija za nepušače koji žive izvan kontaminiranog područja iznosi 10-25 µg (WHO, 1992).

2.18.3. Utjecaj kadmija na zdravlje ljudi

Estimirana oralna letalna doza za ljude iznosi 350-3500 mg kadmija, doza od 3 mg kadmija nema akutni učinak na odrasle (Krajnc i sur. , 1987).

Kod kronične izloženosti, bubrezi su čini se najosjetljiviji organi. Kadmij utječe na resorpcijsku funkciju proksimalnih tubula, prvi simptomi započinju s porastom izlučivanja niske molekularne mase proteina, poznate kao tubularna proteinurija (Krajnc i sur., 1987). Unos 140-255 µg/kadmija/d povezani su s niskom molekularnom težinom proteinurija u starijih osoba; minimalna (kritična) razina kadmija u korteksu bubrega odnosi se na prve znakove tubularne disfunkcije pri unosu 100 do 450 mg/kg mokre mase (JECFA, 1989). Estimacija kritične koncentracije u korteksu bubrega za prevalenciju niske molekularne mase proteinurija doseže 10% u općoj populaciji oko 200 mg/kg: ovo će biti postignuto nakon dnevnog unosa od 175 µg po osobi nakon pedeset godina, izračunava se upotrebom regresijske analize unosa kadmija i srednje vrijednosti koncentracije kadmija u bubrezima u raznim zemljama (JECFA, 1989). Estimirano je da se dnevnim unosom od 100 µg kadmija po osobi dovodi do kritične koncentracije kadmija u korteksu bubrega kod 2% populacije (JECFA, 1989.). Teža oštećenja uzrokovana kadmijem mogu uključivati glomerulu, detektiranu povećanjem klirens inulina. Drugi mogući efekt uključuje aminoaciduriju, glucosuria i phosphaturia. Poremećaji u bubrežnom korištenju fosfora i kalcija može uzrokovati resorpciju minerala iz kosti, koje može dovesti do razvoja bubrežnih kamenaca i osteomalacije. Mnogi slučajevi itai-itai bolesti (osteomalacija s raznim stupnjevima osteoporoze praćene teškim bubrežnim tubularnim bolestima) i niska molekularna masa

proteinurija su bile zabilježene među ljudima koji žive u kontaminiranom području Japana i izloženi su kadmiju putem vode i hrane. Dnevni unos kadmija u najteže kontaminiranim područjima iznose 600-2000 µg/d; u drugim manje kontaminiranim područjima dnevni unos kadmija iznosi 100-390 µg/d (WHO, 1992). Odnos između kronične profesionalne izloženosti kadmiju ili kroničnom oralnom unosu kadmija preko hrane u kontaminiranom području i hipertenzije nije uočen (Krajnc i sur., 1987).

Epidemiološke studije na ljudima kronično izloženim kadmiju preko hrane kao rezultat okolišne kontaminacije ne pokazuju povećani rizik za karcinom. Rezultati studije kromosomskih aberacija u perifernim limfocitima pacijenata s itai-itai bolesti, kronično izloženi kadmiju putem hrane su bili kontradiktorni. Nema pouzdanih istraživanja za reproduktivni, teratogeni ili embriotoksični učinak za ljude. Epidemiološke studije na ljudima izloženim relativno visokim koncentracijama kadmija udisanjem na radnom mjestu otkriva neke dokaze o povećanom riziku za karcinom pluća, ali konačan zaključak ne može biti donesen (Krajnc i sur., 1987).

Brojne nove studije koje povezuju izloženost kadmiju i utjecaju na zdravlje ljudi obavljeni su od Jarup i sur. (1998). Ova istraživanja uključuju disfunkciju bubrega i osteoporoze. Neki podaci pokazuju da se štetni učinci mogu pojaviti kod nižih koncentracija kadmija nego što se prije mislilo. JECFA (2000 a,b) je razmotrila sve nove podatke vezane uz izloženost kadmiju i odlučila da vrijednost PTWI od 7 µg/kg TM/t ostaje.

U svojoj najnovijoj evaluaciji kadmija JECFA (2011) je potvrdila da se podaci koji se odnose na izlučivanje biomarkera β2-mikroglobulina u urinu nastalih izlučivanjem kadmija u urinu osoba koje su starosti 50 godina i stariji, pružaju najpouzdaniji temelj za određivanje kritične koncentracije kadmija u urinu. Urinarno izlučivanje manje od 5,24 µg kadmija po gramu kreatinina nije bilo povezano s povećanim izlučivanjem β2-mikroglobulina i prehrambenom izloženosti koja bi rezultirala koncentracijom kadmija u urinu kao prelomna točka od 5,24 µg po gramu kreatinina bila je estimirana na 0,8 µg/kg TM/d ili 25 µg/kg TM mjesečno. Zbog kadmijevog izuzetno dugog poluživota prethodna PTWI vrijednost od 0,7 µg /kg TM/t je opozvana i uspostavljen je PTMI od 25 µg/kg TM/m.

Promjena PTWI u PTMI nema nikakvog utjecaja na izračun preporučene vrijednosti a preporučena vrijednost od 0,003 mg/L je ostala.

2.18.4. Postupci uklanjanja kadmija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja kadmija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.19 KALIJ

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) kalija u prirodnoj mineralnoj i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu kalija putem vode u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.19.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Kalij je esencijalan element za ljude i rijetko se u prirodnim vodama nalazi u koncentracijama koje bi predstavljale rizik za zdravlje. Kalij se u vodi može pojaviti kao posljedica uporabe kalijeva permanganata (oksidans pri obradi vode) i tamo gdje se kalijev permanganat upotrebljava pri obradi vode, ukupna koncentracija dodanog kalija ne smije prijeći 10 mg/L, no u praksi se najčešće primjenjuju značajno manje vrijednosti.

U nekim zemljama se kalijev klorid koristi u domaćinstvima za mekšanje vode ili se miješa s natrijevim kloridom u cilju izmjene iona kalija ionima kalcija i magnezija.

2.19.2. Izloženost kaliju

Kalij je esencijalni element, prisutan u svim biljnim i životinjskim tkivima. Primarni izvor kalija u općoj populaciji je hrana jer se kalij nalazi u svojoj hrani, naručito u voću i povrću. Neki prehrambeni aditivi su također kalijeve soli (npr. kalij jodid).

Koncentracije kalija koje se nalaze u vodi za piće su niske i ne predstavljaju zdravstveni problem, no ukoliko se voda mekša pomoću kalijeva klorida, može doći pojave povećanih koncentracija kalija u vodi uslijed njegove visoke topljivosti. Istraživanja provedena u Velikoj Britaniji (Powell i sur., 1987) pokazuju da se koncentracije kalija u vodi za piće kreću u rasponu od 2,5 do 5,2 mg/L, dok istraživanja provedena u Kanadi pokazuju da se koncentracije kalija u sirovoj i obrađenoj vodi za piće kreću od 1 do 8 mg/L (Health Canada, 2008).

Značajna izloženost kaliju može biti upotrebom uređaja za omekšavanje vode. Slijedeća tablica pokazuje izloženost kaliju kod mekšanja vode za piće različite tvrdoće.

Tablica 1. Procjene unosa kalija pri mekšanju vode kalijevim kloridom kod različitih razina tvrdoće

Tvrdoća vode za piće (mg/L CaCO ₃)	Koncentracija kalija (mg/L)	Unos (mg/kg TM/d)
100	82	2,7
200	164	5,5
500	411	13,7

2.19.3. Utjecaj kalija na zdravlje ljudi

Osim iz voća i povrća, kalij se u ljudski organizam može unijeti i putem dodataka prehrani. Neophodno je da pri tome osobe budu pod liječničkim nadzorom, no značajan je i broj ljudi koji uzimaju kalij kao dodatak prehrani bez nadzora što nije preporučljivo jer povećana izloženost kaliju može dovesti do dodatnih štetnih učinaka kod osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom, kod osoba koje pate od srčanih bolesti, koronarnih arterija, hipertenzije, dijabetesa, postojeće hiperkalijemije te kod starijih osoba koje imaju smanjene fiziološke rezerve, kao i kod osoba koje uzimaju lijekove a koji ometaju normalnu funkciju kalija u tijelu. Dojenčad je uslijed nezrele funkcije bubrega značajno osjetljivija na niske razine kalija. Iako unos povećanih količina kalija u organizam izazva zabrinutost zbog povećanog ukupnog unosa natrija, naručito u razvijenim zemljama u kojima je visok unos soli putem prerađene hrane, postoji i zabrinutost ukoliko je udio kalija u prehrani nizak.

Kalij je esencijalni element u ljudskoj prehrani jer natrij i kalij održavaju normalan osmotski tlak u stanicama, a narušena ravnoteža između kalija i natrija u organizmu uzrokovana prekomjernim unosom natrija može rezultirati manjom razinom kalija u organizmu. U nedostatku magnezija, nastaje problem zadržavanja kalija u dovoljnim količinama, a preveliki unos natrija utječe i na udio magnezija u organizmu.

Kalij je kofaktor za mnoge enzime a potreban je za izlučivanje inzulina, kreatinin fosforilacije, metabolizam ugljikohidrata i sintezu proteina. Prekomjerni gubitak soli nastao teškom dijarejom ili intenzivno i dugo znojenje može dovesti do gubitka kalija što može uzrokovati hipokalijemiju, srčanu aritmiju, slabost u mišićima, mučninu i povraćanje i niski mišićni tonus u crijevima. Istraživanja navode da dugotrajna hipokalijemija može uzrokovati hipertenziju (UKEVM, 2003).

Tablica 2. Preporučeni dnevni unos kalija (IOM, 2004)

Populacija	Dobne skupine	Preporučeni dnevni unos (g)
Dojenčad	0-6 mjeseci	0,4
	7-12 mjeseci	0,7
Djeca	1-3 godine	3
	4-8 godina	3,8
Muška mladež i odrasli	9-13 godina	4,5
	14-70 godina	4,7
Ženska mladež i ostali	9-13 godina	4,5
	14-70 godina	4,7
Trudnice	-	4,7
Dojilje	-	5,1

Intoksikacija kalijem je rijetka jer se kalij ubrzano izlučuje iz organizma kod osoba koje nemaju problema s bubrežima, ali zbog velike pojedinačne doze može doći do povraćanja (Gosselin i sur., 1984). Studije o toksičnosti kalija unešenog u organizam putem visokih doza nadomjestaka soli, navode da su zabilježeni slijedeći simptomi: mučnina i povraćanje, dijareja, hiperkalijemija, otežano disanje i zatajenje srca, a navodi se i primjer smrtnosti nastale zbog hiperkalijemije uzrokovane gutanjem oko 11 g kalija u vodi kao nadomjestak soli, koja je rezultirala zatajenjem srca (Restuccio, 1992). Također je zabilježeno stezanje u prsima, mučnina i povraćanje, dijareja, hiperkalijemija, otežano disanje i zatajenje srca. Stručnjaci za unos vitamina i minerala iz Velike Britanije smatraju da se kod zdravih osoba pri dnevnom unosu kalija do najviše 3700 mg, najvjerojatnije neće pojaviti negativan učinak na zdravlje, iako uzimanje tableta kalija može dovesti do nekih neznatnih gastrointestinalnih problema s sluznicom (UKEVM, 2003). Navedeni zaključak stručnjaci su dali na temelju rezultata studija koje su publicirali Grimm i suradnici (1988, 1990) te McMahon i suradnici (1982, 1984).

Rizični dio populacije su osobe kod kojih je izlučivanje kalijevih iona smanjeno uslijed bubrežnih bolesti ili bubrežne insuficijencije, starije osobe s sniženim fiziološkim rezervama kod njihovih bubrega kao i pojedinci s drugim problemima (bolesti srca, koronarne arterijske bolesti, hipertenzija, dijabetes, problemi s nadbubrežnom žlijezdom, postojeća hiperkalijemija) te osobe koje uzimaju lijekove koji ometaju kalijev metabolizam u tijelu. Osim navedenih skupina i djeca mogu biti osjetljiva zbog ograničenih bubrežnih rezervi i nezrelih bubrega. Tako je zabilježena smrt dvomjesečnog dječaka nakon što su mu dane tri doze po 1,5 g kalijevog klorida pomiješanog s majčinim mlijekom tijekom 1,5 dana (Wetli i Davis, 1978).

Štetni učinci kalija pri unosu prosječnih količina kalija putem hrane (hiperkalijemija) zabilježeni su kod populacije koja konzumira vodu za piće s povišenim koncentracijama kalija uzrokovanih primjenom ionskih izmjenjivača za mekšanje tvrde vode.

Trenutno nema dokaza da razina kalija u tretiranoj vodi za piće, čak i vodi tretiranoj kalij permanganatom predstavlja rizik za zdravlje populacije, stoga preporuke o MDK kalija u vodi za piće nisu dane.

2.19.4. Postupci uklanjanja kalija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju uklanjanja kalija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.20. KLORIDI

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) klorida u prirodnoj mineralnoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nije propisana dok kod prirodne izvorske vode na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 250 mg/L uz *Napomenu 10* – voda ne smije biti agresivna.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu klorida putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.20.1. Nastanak i izvori onečišćenja

U vodi : Kloridi potječu prvenstveno iz kišnice u kojoj su prisutni kao rezultat isparavanja iz oceana i od određenog industrijskog otpada. U nekim područjima porijeklo klorida je povezano s nalazištima soli i prodiranjem morske vode u kopno. Izvori iz ljudskih aktivnosti uključuju gnojiva (KCl) i industrijski otpad.

Faze tretiranja vode:

Željezov klorid i aluminijev klorid mogu se koristiti kao kemijski reagensi u fazama koagulacije. Solna kiselina može se koristiti kao kemijski reagens u stadiju zakiseljavanja. Kloridi se koriste za dezinfekciju vode.

2.20.2. Izloženost kloridima

Prirodna koncentracija klorida u prehrambenim proizvodima općenito ne prelazi 0,36 mg/g hrane (WHO, 2004). Neke namirnice su ipak glavni nositelji soli (NaCl) (npr. suhomesnati proizvodi sadrže između 10 i 70 mg/g (AFSSA, 2002) ili između 6 i 42 mg/g izraženi kao kloridi). Dva istraživanja provedena među francuskim stanovništvom (Inca i SU.VI.MAX. u AFSSA, 2002) procijenila su da je prosječna potrošnja soli između 5 i 12 g/dan (maksimalno do 16 g/dan za potrošače koji konzumiraju velike količine soli).

Izloženost klorida zrakom smatra se zanemarivom (Health Canada, 1987).

Prosječni unos klorida putem vode za piće zanemariv je u odnosu na unos iz hrane. Vodom za piće se unosi 0,33-8 % klorida od ukupnog unosa.

Zaključak: Ukupna izloženost stanovništva

S obzirom na rezultate provedenih istraživanja u Hrvatskoj, može se procijeniti da je dnevni unos soli između 12-13 g/dan za odrasle. Glavni izvor klorida je dodavanje soli hrani, to je veći izvor nego voda za piće.

2.20.3. Utjecaj klorida na zdravlje ljudi

Klorid su glavni izvanstanični ioni u tijelu*. Tijelo odrasle osobe sadrži između 82 i 105 g klorida (Health Canada, 1987; WHO, 2004). Kloridi se gotovo u potpunosti apsorbiraju kod zdravih ljudi i uglavnom se izlučuju u mokraći i sekundarno u znoju. Malo klorida je izgubljeno u fecesu. Zbog svega navedenog preporučuje se unos klorida od 9 mg/kg TM (odnosno oko 0,6 g klorida/dan) (Health Canada 1987; WHO, 2004).

Subkronična i kronična toksičnost

Nema znakova toksičnosti kod ljudi, osim ako su prisutni poremećaji u regulaciji vode i ravnoteže elektrolita, osobito u ljudi koji pate od nekih bubrežnih bolesti. Povišeni krvni tlak povezan je s natrij kloridom i to zbog natrijevog iona a ne klorid iona (Afssa, 2003).

Prema mišljenju objavljenom 2. prosinca 2003. postavljeni kriteriji kvalitete za prirodne mineralne vode i izvorske vode u bocama dozvoljavaju potrošnju navedenih bez rizika na zdravlje dojenčadi i male djece. Afssa navodi da u odsutnosti bolesti bubrega, kloridi ne mogu imati veliki utjecaj na djecu.

Stoga nije potrebno strože postaviti vrijednost od referentne vrijednosti sadržane u pravilnicima za vode namijenjene za ljudsku potrošnju, odnosno 250 mg/L.

Klorid je vrlo mobilni ion koji prolazi lako kroz stanične membrane i doprinosi ravnoteži vode i elektrolita, kod ljudi 88% klorida se nalazi u ekstracelularnom prostoru i doprinose održavanju stanične osmolarnosti

Referentne toksikološke vrijednosti

Svjetska zdravstvena organizacija ne predlaže preporučenu vrijednost na temelju zdravstvenih kriterija ali navodi, da prisutnost klorida u vodi za piće može utjecati na okus. Prag okusa ovisi o kationima povezanim s kloridima te je od 200 do 300 mg/L natrij, kalij i kalcij klorida (WHO, 2004a).

Tablica 1. Referentne vrijednosti klorida predložene od različitih institucija

EUROPSKA DIREKTIVA 98/83/EC	WHO (2004)	HEALTH CANADA (1987)	US EPA
250 mg/L	250 mg/L	250 mg/L	250 mg/L

Utjecaj prekoračenja razine referentne vrijednosti kvalitete klorida u vodi

Glavni razlozi za ograničavanje koncentracije klorida u vodi su okus i korozija.

- prag okusa za natrij, kalij i kalcij klorid u vodi za piće varira između 210 i 310 mg/L (Health Canada, 1987).
- prisutnost soli klorida u vodi potiče koroziju metalnih cijevi kroz elektrolitski učinak (WHO, 2004).

2.20.4. Postupci uklanjanja klorida iz vode

Sljedeći postupci mogu smanjiti kloride u vodi:

- Elektrodijaliza;
- Reverzna osmoza.

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja klorida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.21. KROM

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) kroma u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,05 mg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu kroma putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.21.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Krom je široko rasprostranjen u zemljinoj kori. Oksidacijska stanja u kojima se pojavljuje su od +2 do +6. Tlo i stijene mogu sadržavati malu količinu kroma, gotovo uvijek u trovalentnom stanju.

Krom i njegovi spojevi upotrebljavaju se u industriji kože, proizvodnji katalizatora, pigmenata i boja, fungicida, u industriji keramike i stakla, te u fotografiji, za izradu legura kroma, proizvodnji metala, oplata od kroma i antikorozijskih (US EPA, 1987; WHO, 1988; Slooff i sur., 1989).

Raspodjela spojeva koji sadrže krom(III) i krom(IV) ovisi o redoks potencijalu, pH, prisutnosti oksidacijskih i redukcijских spojeva, kinetici redoks reakcija, stvaranju krom(III) kompleksa ili netopljivih krom(III) soli i koncentraciji ukupnog kroma. U okolišu krom(VI) oksid se javlja uglavnom u obliku CrO_4^{2-} ili HCrO_4^- i krom(III) $\text{Cr}(\text{OH})_{(3-n)}^+$. U tlu prevladava krom(III). Krom(VI) se lako reducira do krom(III) npr. uz pomoć organske materije i njegova prisutnost u tlu je često posljedica ljudskih aktivnosti. U vodi krom(III) kao pozitivan ion tvori hidrokside i komplekse, adsorbira se kod relativno visoke vrijednosti pH. U površinskim vodama omjer krom(III) i krom(VI) varira i relativno visoke koncentracije krom(VI) se mogu pronaći lokalno. U principu soli krom(VI) su više topivi u vodi od krom(III), što krom(VI) čini relativno mobilnim.

2.21.2. Izloženost kromu

Zrak

U zraku krom je prisutan u obliku aerosola. On se može ukloniti iz atmosfere vlažnim ili suhim taloženjem. Trovalentni i heksavalentni krom se ispuštaju u zrak. Zbog analitičkih poteškoća, podaci o spojevima kroma u zraku su rijetko dostupni, ali je u jednoj studiji procijenjeno da je prisutnost krom(VI) od 0,01-30% (Slooff i sur. 1989).

U arktičkom zraku izmjerena je koncentracija kroma od 5-70 pg/m³. Atmosferski zrak na većini postaja u SAD-u sadrži vrlo malo kroma, srednje koncentracije su ispod 300 ng/m³, a srednja vrijednost manja od 20 ng/m³ (US EPA, 1984). U ne industrijskim područjima koncentracije iznad 10 ng/m³ (NAS, 1980) su rijetke. Koncentracije u urbanim područjima su 2-4 puta veće nego u ruralnim područjima (Nriagu i Niober, 1988). Srednja koncentracija ukupnog kroma u zraku u Nizozemskoj varira od 2-5 ng/m³ (Slooff i sur., 1989). Kao rezultat pušenja koncentracija kroma u zatvorenom prostoru može biti 10-400 puta veća nego u vanjskom (oko 1000 ng/m³).

Prosječna koncentracija kroma u kišnici je od 0,2-1 µg/L. Koncentracija kroma u morskoj vodi kreće se od 0,04-0,5 µg/L (US EPA, 1988). U Sjevernom moru koncentracija je 0,7 µg/L (Slooff i sur., 1989). Sadržaj ukupnog kroma u površinskim vodama je oko 0,5-2 µg/L, a otopljenog kroma od 0,02-0,3 µg/L (Slooff i sur., 1989; Xingzhen i Xiuxia, 1987; Shiller i Boyle, 1987). Koncentracija kroma u antartičkim jezerima povećava se s dubinom od 0,6 do 30 µg/L (Masuda i sur., 1988). Većina površinskih voda sadrži između 1-10 µg/L kroma. U principu koncentracija kroma u površinskim vodama odražava industrijsku aktivnost. U površinskim vodama u SAD-u razine su do 84 µg/L (US EPA, 1987), u središnjoj Kanadi koncentracije kroma u površinskim vodama kretale su se od 0,2-44 µg/L. U Rajni razina kroma je ispod 10 µg/L (RIWA, 1986). U principu koncentracija kroma u podzemnim vodama je niska (1 µg/L). U Nizozemskoj srednja koncentracija iznosi 0,7 µg/L a maksimalna 5 µg/L (Slooff i sur., 1989).

Hrana

Hrana sadrži krom u koncentracijama od 10 do 1300 µg/kg (Slooff i sur., 1989; MAFF, 1985; ATSDR, 1989). Najviše koncentracije pronađene su u mesu, ribi, voću i povrću. Pribor koji se koristi za pripremu hrane može pridonijeti razinama kroma.

Srednji unos kroma iz hrane i vode za piće iznosi 52-943 µg/d (WHO 1988). Estimacija ukupnog unosa kroma iz zraka, hrane i vode u općoj populaciji u Velikoj Britaniji u rasponu je od 78-106 µg/d. Ukupan unos putem hrane je od 93-98%, od vode 1,9-7%. Unos putem zraka je zanemariv. U Nizozemskoj srednja vrijednost dnevnog unosa kroma je 100 µg, tj. unos je u rasponu od 50-200 µg (Slooff i sur., 1989). Općenito hrana je glavni put unosa kroma. Voda za piće može predstavljati značajan unos kada je koncentracija kroma u njoj iznad 25 µg/L.

2.21.3. Utjecaj kroma na zdravlje ljudi

Dnevna potreba za kromom za odrasle iznosi 0,5-2 µg apsorbiranog krom(III). Ako je apsorpcijska frakcijska vrijednost 25% za „biološku ugradnju“ kroma(III) iz hrane, pretpostavlja se da je to dnevni unos kroma(III) 2-8 µg, što je ekvivalentno 0,03-0,13 µg kroma(III)/kg TM/d za čovjeka od 60 kg (Janus i Krajnc 1990).

Akutna izloženost

Gutanjem 1-5 g „kromata“ (nije detaljnije navedeno) rezultira teškim akutnim učincima kao što su gastrointestinalni poremećaji, hemoragijska dijateza i konvulzije. Smrt može nastupiti nakon kardiovaskularnog šoka (Janus i Krajnc 1990).

Dugotrajna izloženost

Mutagenost

U nekim studijama profesionalno izloženih osoba krom(VI) spojevima, uočeni su slučajevi genotoksičnih učinaka kao što su kromosomska aberacija i razmjena sestrinskih kromatida (Janus i Krajnc 1990).

Karcinogenost

U epidemiološkim studijama pronađena je povezanost između profesionalne izloženosti krom(VI) spojevima i smrtnosti od karcinoma pluća. Na temelju tih studija, zaključeno je da postoji dovoljno dokaza za karcinogenost dišnog sustava. Podaci o riziku od karcinoma pluća povezanih s profesionalnom izloženosti drugim spojevima kroma kao i rizik od karcinoma izuzev na plućima ne smatraju se dovoljnim. Epidemiološki podaci ne omogućuju procjenu relativnih doprinosa karcinogenosti za krom, krom(III), krom(VI) ili topljivi oblici u odnosu na netopljive spojeve kroma, ali se čini da izloženost mješavini krom(VI) spojeva različite topljivosti rezultira najvećem riziku za ljude (IARC, 1980; IARC, 1990).

IARC je klasificirao krom(VI) u grupu 1 (karcinogeni za ljude) i krom i krom(III) u grupu 3 (nisu klasificirani kao karcinogeni za ljude (IARC, 1980; IARC, 1990).

2.21.4. Postupci uklanjanja kroma iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja kroma iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.22. MAGNEZIJ I KALCIJ

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštene koncentracije (MDK) magnezija i kalcija u prirodnoj mineralnoj i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu nisu propisane.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu magnezija putem vode za piće u povećanim koncentracijama

2.22.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Tvrdoća vode je tradicionalna mjera kapaciteta vode da reagira sa sapunom, tvrda voda zahtijeva znatno više sapuna za proizvodnju sapunice. Tvrda voda često stvara primjetnu količinu taloga (npr. netopivi metali, sapuni ili soli) u kontejnerima, uključujući i "prsten u kadi". Ova pojava nije uzrokovana jednom tvari, već različitim otopljenim polivalentnim metalnim ionima, pretežno kalcijevim i magnezijevim kationima, iako drugi kationi (npr. aluminijev, barijev, željezov, manganov, stroncijev i cinkov) također doprinose. Tvrdoća je najčešće izražena kao miligrami ekvivalenta kalcijeva karbonata po litri. Voda koja sadrži kalcij-karbonate u koncentracijama ispod 60 mg/L se općenito smatra kao meka; 60-120 mg/L umjereno tvrdom, 120-180 mg/L, tvrdom, i više od 180 mg/L, vrlo tvrdom (McGowan, 2000). Iako je tvrdoća uzrokovana kationima, također može biti objašnjena u smislu karbonatne (privremene) i nekarbonatne (stalne) tvrdoće.

Glavni prirodni izvori tvrdoće u vodi su otopljeni polivalentni metalni ioni sedimentnih stijena i tla. Kalcij i magnezij, dva glavna iona, prisutni su u mnogim sedimentnim stijenama, najčešće krečnjak i kreda. Također su i esencijalni mineralni sastojak hrane. Kao što je već spomenuto, manji doprinos ukupnoj tvrdoći vode također čine i drugi polivalentni ioni, kao što su ioni aluminija, barija, željeza, mangana, stroncija i cinka.

Organoleptička svojstva

Prag za okus kalcijevih iona je u rasponu 100-300 mg/L, ovisno o vezanom anionu, ali i veće koncentracije su prihvatljive potrošačima (vidi pod naslov „Prihvatljivost okusa“).

Hrana

Hrana je glavni dijetalni izvor kalcija i magnezija. Mliječni proizvodi najbogatiji su izvori prehranbenog kalcija te pridonose s više od 50% ukupnog kalcija u mnogim vrstama prehrane. Neke namirnice biljnoga porijekla, uključujući mahunarke, zeleno lisnato povrće i brokulu, također mogu pridonijeti prehranbenom unosu kalcija, ali u ovim namirnicama njegov sadržaj je niži nego u mliječnim proizvodima te je, ukoliko je koncentracija oksalata ili fitata visoka, bioraspoloživost kalcija i magnezija u namirnicama biljnoga porijekla niska. Prehranbeni izvori magnezija su raznovrsniji te kao važnije uključuju mliječne proizvode, povrće, žitarice, voće i orašaste plodove.

Tipični preporučeni prehrambeni unos kalcija je oko 1000 mg dnevno i 200-400 mg magnezija dnevno. Smanjenje konzumacije mliječnih proizvoda zbog količine masti koju sadrže dovesti će do snižavanja unosa kalcija i magnezija u nekim skupinama stanovništva. Populacije koje koriste samo vrlo malu količinu mliječnih proizvoda također će imati niži unos kalcija.

Voda

Podzemne vode često sadrže značajnu razinu tvrdoće, ali isto tako isti problem se javlja i kod nekih većih površinskih voda. Koncentracije kalcija idu i preko 100 mg/L uobičajene su u prirodnim izvorima vode, posebno podzemnim vodama. Magnezij je u prirodnim podzemnim vodama obično prisutan s nižim koncentracijama (od zanemarivih koncentracija do koncentracija od 50 mg/L, rijetko iznad 100 mg/L, tako da tvrdoća porijekom od kalcija obično prevladava (National Research Council, 1977).

Na temelju unosa vode u količini od 2 L dnevno u odraslih osoba procijenjeni dnevni unos magnezija iz meke vode je oko 2,3 mg te 52,1 mg iz tvrde vode (Neri i sur., 1985).

2.22.2. Izloženost magneziju i kalciju

Tipičan dijetetski doprinos kalcija i magnezija je preko 80% od ukupnog dnevnog unosa. Od toga se apsorbira, oko 30% kalcija i 35% magnezija. Bioiskoristivost kalcija i magnezija iz mlijeka i vode iznosi oko 50% (Ong, Grandjean i Heaney, 2009). Tipični doprinos vode za kalcij i magnezij obično iznosi 5-20% (WHO, 1973; National Research Council, 1977; Neri i Johansen, 1978).

Zbog prehrabnenim navika u većini zemalja, mnogi ljudi svojom prehranom ne uspijevaju unijeti u organizam preporučeni unos jednog ili oba od ovih hranjivih tvari. Dok koncentracije kalcija i magnezija u vodi za piće uvelike variraju s obzirom na izvor, u nekim populacijama ili populacijskim podgrupama, mineralima bogata voda za piće može osigurati znatan doprinos ukupnom unosu ovih hranjivih tvari. Tretiranje vode može utjecati na koncentraciju mineralnih tvari, pa time i na ukupan unos kalcija i magnezija nekih pojedinaca.

2.22.3. Utjecaj magnezija i kalcija na zdravlje ljudi

I kalcij i magnezij esencijalni su i korisni za ljudsko zdravlje u nekoliko aspekata. Neadekvatan unos ovih hranjivih tvari može rezultirati štetnim posljedicama na zdravlje. Preporučeni dnevni unos svakog elementa postavljen je na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Potrebe i potrošnje pojedinaca za ove elemente znatno se razlikuju.

KALCIJ

Neadekvatan unos

Neadekvatan unos kalcija povezan je s povećanim rizicima od osteoporoze, nefrolitaze (bubrežni kamenac), karcinoma debelog crijeva, hipertenzije i moždanog udara, koronarnih bolesti, inzulinske rezistencije i pretilosti. Za većinu ovih bolesti i poremećaja postoje načini liječenja, no ne i lijek. Zbog

nedostatka uvjerljivih dokaza o ulozi kalcija kod navedenih bolesti, procjenjene potrebe za kalcijem napravljene su na temelju koštanih zdravstvenih ishoda, s ciljem optimizacije mineralne gustoće kostiju.

Kalcij je jedinstven među hranjivim tvarima, tome u prilog ide i funkcionalnost tjelesnih rezervi; povećanje koštane mase je u linearnom odnosu sa smanjenjem rizika od loma. Ukupne tjelesne zalihe iznose oko 1200 g, od kojih je oko 99% uskladišteno u kostima i zubima. Veliki broj randomiziranih kontroliranih studija pokazuje da povećanje unosa kalcija, osobito u onih kojima je uobičajeno unos kalcija bio nizak, povećava koštanu masu tijekom rasta te smanjuje gubitak koštane mase i rizik od loma u kasnijoj životnoj dobi. Osteoporoza je jedan od najrasprostranjenijih bolesti povezanih s dobi. Združeni, kalcij i vitamin D korisni su za povećanje koštane mase.

Epidemiološki dokazi ukazuju da prehrambeni kalcij smanjuje pojavu bubrežnih kamenaca. Nasuprot tome, rezultati velike randomizirane studije ukazuju na povećani rizik od pojave bubrežnih kamenaca povezanih s uzimanjem kalcija kao dodatka prehrani, vjerojatno zbog toga što se kalcij tada uzima intravenski, a ne s hranom ili je kalcij uziman kao dodatak prehrani u onih koji su već premašili gornju preporučenu razinu 2500 mg/dan.

Iako je hipertenzija multifaktorijalna podrijetla, adekvatan unos kalcija povezan je sa sniženim rizikom od povišenog krvnog tlaka u nekim, ali ne u svim, provedenim istraživanjima. Jasan mehanizam nije identificiran, no smatra se da elektroliti vjerojatno igraju veću ulogu u regulaciji krvnoga tlaka. U randomiziranim studijama, djelovanje mliječnih proizvoda, više od samog kalcija, povezano je sa smanjenim krvnim tlakom, a u prospektivnim istraživanjima njihov učinak se povezuje sa potencijalnim smanjenim rizikom od moždanog udara.

Pojedinci koji izbjegavaju konzumaciju ili nemaju pristup mlijeku i mliječnim proizvodima imaju povećani rizik od nedostatka kalcija. Dojenčad hranjena adaptiranim mliječnim pripravkom u pravilu neće biti u opasnosti od manjka ili viška kalcija, a čak ni ekstremno niske ili visoke koncentracije kalcija u vodi neće dovesti do apsorpcije nefizioloških količina kalcija iz dojenačke formule pripremljene s vodom. Međutim, ukoliko se u prehrani dojenčeta koriste druge namirnice ili prehrambeni pripravci koji ne osiguravaju količinu kalcija koju osigurava dojenački mliječni pripravak, tada, voda može predstavljati važan izvor minerala za dojenčad.

Suvišan unos

Zbog postojeće čvrsto regulirane crijevne apsorpcije i mehanizma eliminacije kalcija kroz djelovanje 1,25-dihidroksivitamin D, hormonski aktivni oblik vitamina D, ljudski organizam je u velikoj mjeri zaštićen od suvišnog unosa kalcija. Kada dođe do prekomjerne apsorpcije kalcija, višak se, u zdravih ljudi koji nemaju renalne smetnje i oštećenja, izlučuje upravo pomoću bubrega. Zabrinutost za suvišan unos kalcija usmjerena je prvenstveno na one koji su skloni mliječno-alkalijskom sindromu (istodobno prisustvo hiperkalcemije, metaboličke alkaloze i renalne insuficijencije) i hiperkalcemiji. Iako kalcij, u crijevu, može reagirati s željezom, cinkom, magnezijem i fosforom, čime se smanjuje njihovu

apsorpciju, dostupni podaci ne ukazuju na deficit navedenih minerala prilikom unosa kalcija iznad preporučene razine. Na primjer, iako visoki unos kalcija može imati akutne učinke na apsorpciju željeza, nema dokaza o smanjenom statusu željeza ili zaliha željeza pri dugoročnoj suplementaciji kalcijem.

MAGNEZIJ

Neadekvatan unos

Magnezij je četvrti najobilniji kation u tijelu i drugi najobilniji kation intracelularne tekućine. On je kofaktor za oko 350 staničnih enzima, od kojih su mnogi uključeni u metabolizam energije. Magnezij je također uključen i u sintezu proteina i nukleinskih kiselina te je nužan za normalan vaskularni tonus i inzulinsku osjetljivost. Ukupne tjelesne zalihe iznose oko 25 grama, s oko 60% u kostima. Ukupno tjelesno opterećenje magnezijem teško je odrediti budući da je samo mali dio prisutan u krvi ili tjelesnoj tekućini, što može biti promjenjivo. Niske razine magnezija povezane su s endotelnim disfunkcijama, povećanim vaskularnim reakcijama, povišenom razinom C-reaktivnog proteina (proupalni marker, faktor rizika koronarnih oboljenja) i smanjenom osjetljivošću na inzulin. Niske razine magnezija mogu upućivati na hipertenziju, koronarna oboljenja, dijabetes tip 2 i metabolički sindrom.

Nedostatak magnezija povezan je i s patogeneom hipertenzije, gdje su neke epidemiološke i eksperimentalne studije pokazale negativnu korelaciju između krvnog tlaka i razine magnezija u serumu. Međutim, podaci kliničkih ispitivanja bili su manje uvjerljivi. Srčane aritmije ventrikularnog i supraventrikularnog (atrijskog) porijekla zabilježene su u bolesnika s hipomagnezemijom te kod žena u postmenopauzi, u istraživanjima s kontroliranom prehranom. Doista se ozbiljna srčana aritmija, Torsade de Pointes, liječi terapijom koja podrazumijeva intravensku aplikaciju magnezija.

Već se desetljećima preeklampsija (definirana kao hipertenzija nakon 20 tjedana trudnoće) s proteinurijom tretira magnezijevom soli. Istraživanje provedeno 2002. godine (Aitman i sur., 2002) pokazalo je smanjenje rizika od preeklampsije za 50% upotrebom magnezij sulfata.

Istraživanja provedena na životinjama dokumentirala su inverzni (zaštitni) odnos između unosa magnezija i stope ili učestalosti ateroskleroze. Postoje i dokazi da u ljudi postoji inverzni (zaštitni) odnos između unosa magnezija i smrtnosti uzrokovane koronarnim bolestima. Tri presječna istraživanja su dokumentirala inverzni odnos između koncentracije C-reaktivnog proteina i unosa magnezija, odnosno koncentracije magnezija u serumu, sugerirajući da magnezij može imati antiupalni učinak.

Nekoliko istraživanja dokumentiralo je važnost magnezija za osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2. Dvije studije pokazale su inverzni (zaštitni) odnos između unosa magnezija i rizik od razvoja dijabetesa tipa 2. Oralni unos magnezija poboljšava inzulinsku osjetljivost i metaboličku kontrolu kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Alkoholizam i crijevna malapsorpcija vezani su uz nedostatak magnezija u organizmu. Lijekovi, poput nekih diuretika, antibiotika te pojedinih kemoterapijskih tretmana povećavaju gubitak magnezija kroz bubrege, stoga bi ovi bolesnici, kao dio svoje terapije, trebali uzimati magnezij kao dodatak prehrani.

Suvišni unos

Glavni uzrok hipermagnezemije je renalna insuficijencija povezana sa znatno smanjenom sposobnošću izlučivanja magnezija. Povećani unos magnezijevih soli može uzrokovati privremenu prilagodljivu promjenu u radu crijeva (proljev), ali rijetko uzrokuje hipermagnezemiju u osoba s normalnom funkcijom bubrega. Voda za piće u kojoj su i magnezij i sulfati prisutni u visokim koncentracijama (iznad približno 250 mg/L svaki) može imati laksativni učinak, iako podaci pokazuju da se potrošači prilagode tim razinama ako se izloženost nastavi. Laksativni učinci također su povezane s viškom unosa magnezija uzetim u obliku dodataka prehrani, ali ne i s magnezijem u prehrani.

Epidemiološke studije

Veliki broj studija istražilo je potencijalne korisne zdravstvene učinke vode za piće s obzirom na njezinu tvrdoću. Većina istraživanja su ekološke epidemiološke studije, a izvijestile su o inverznom odnosu između tvrdoće vode i smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim oboljenjima. Slabosti ekoloških epidemioloških istraživanja su u njihovom dizajnu koji ograničava zaključke koji se može izvući iz same studije.

Nekoliko utvrđenih istraživanja parova i kohortnih istraživanja pokazala su negativnu povezanost (tj. zaštitni učinak) između kardiovaskularnog mortaliteta i magnezija sadržanog u vodi za piće. Iako ove udružene studije nužno ne dokazuju uzročnost, u skladu je s već dobro poznatim učincima magnezija na kardiovaskularni sustav. Nije bilo nikakvih dokaza o povezanosti ukupne tvrdoće vode ili kalcija i akutnog infarkta miokarda ili smrti uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima (akutni infarkt miokarda, moždani udar i hipertenzija). Čini se da nema povezanosti između magnezija sadržanog u vodi za piće i akutnog infarkta miokarda. U Nizozemskoj je nedavno provedeno veliko istraživanje (Leurs sur., 2010) u kojem nisu našli povezanost između ukupnog kalcija, magnezija ili ukupne tvrdoće vode i smrtnosti uzrokovane ishemijskom bolesti srca ili moždanim udarom. Međutim, izvijestilo se o značajnom korisnom učinku magnezija sadržanog u vodi za muškarce u najizloženijoj grupi te suprotan učinak za žene. Dakle, daljnja proučavanje su potrebna.

Za istraživanje uzročno-posljedičnih veza korisnija su istraživanja parova i kohortna istraživanja od ekoloških epidemioloških studija. Sedam istraživanja parova i dvije kohortne studije prihvatljive kvalitete istražuju odnos između kalcija ili magnezija i kardiovaskularnih bolesti ili smrtnost ako su identificirani u literaturi. Od istraživanja parova, jedna studija se odnosila na povezanost između kalcija i akutnog infarkta miokarda i druge tri na odnos između kalcija i smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim oboljenjima. Niti jedna navedena studija nije pronašla pozitivnu ili inverznu

korelaciju između kalcija i bilo morbiditeta ili mortaliteta. Dvije studije ispitivale su odnos između magnezija i akutnog infarkta miokarda, no ne nalaze povezanost. Pet studija ispituje odnos između magnezija i smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima, dok neke nisu našle statistički značajne rezultate, združeno pokazuju sličan trend smanjenja smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim oboljenjima povećanjem koncentracije magnezija u vodi. Statistički značajni benefit (je primijećen) i općenito se javlja pri koncentracijama magnezija oko 10 mg/L i većim. Kohortne studije ispitale su odnos između tvrdoće vode (umjesto sadržaja kalcija ili magnezija) i kardiovaskularnih oboljenja i smrtnosti, no nisu našle povezanost.

Ostali učinci na zdravlje

Smatra se da je izloženost tvrdoj vodi faktor rizika koji bi mogao pogoršati pojavu ekcema. Okoliš igra važnu ulogu u etiologiji atopijskog ekcema, ali specifični uzroci su nepoznati. Brojni čimbenici su povezani s pojačanjem ekcema, uključujući prašinu, najlon, šampone, znojenje, plivanje i vunu (Langan, 2009). Predloženo je objašnjenje u odnosu na tvrdnu vodu: povećano korištenje sapuna u tvrdoj vodi, rezultira nastajanjem metalnih ili sapunastih soli koje ostaju na koži (ili na odjeći) a koje nije lako isprati i što dovodi do kontaktilne iritacije (Thomas i Sach, 2000). Postoje izvješća o odnosu između učestalosti jednogodišnjeg i doživotnog atopijskog ekcema i tvrdoće vode među djecom koja idu u osnovnu školu. Trend prevalencije ekcema u srednjoškolskoj populaciji nije bio značajan (McNally sur., 1998). Dodatne studije su u tijeku.

OSTALA RAZMATRANJA

Prihvatljivost okusa

Otopljeni minerali u različitom stupnju doprinose okusu vode za piće. Prihvatljivost vode obično ovisi o pojedincu, njegovom ukusu i upoznatosti s okusom. Demineralizirana voda je bezukusna, pa proizvođači demineraliziranim flaširanim ili pakiranim vodama često, da bi poboljšali okus, dodaju neke minerale. Neke flaširane mineralne vode imaju iznimno visoke koncentracije mineralnih tvari što je nekim potrošačima ukusno, no ovakva voda se ne bi smatrala prihvatljivom za većinu dobavljača javne vode za piće. Koncentracija kalcija i magnezija te drugih otopljenih tvari u vodi koje mogu detektirati potrošači mogu se tretirati različitim procesima obrade ili miješanja javnih voda za piće.

Korozija i čišćenje kamenca

Ovisno o interakciji s drugim čimbenicima, kao što su pH i lužnatost, tvrda voda može izazvati povećanu potrošnju sapuna i taloženje kamenca u sustavu distribucije vode, kao i na mjestima aplikacije grijane vode gdje se stvaraju netopivi metalni karbonati koji oblažu površinu i smanjuje učinkovitost izmjenjivača topline. Prekomjerno tvrda voda također može imati i korozivna svojstva. Meka voda koja nije stabilizirana ima veliku tendenciju da uzrokuje koroziju metalnih površina i cijevi, čime rezultira u prisutnosti određenih teških metala, poput kadmija, bakra, olova i cinka, u vodi za piće

(National Research Council, 1977). Korozija može biti povezana sa zdravstvenim rizicima (filtrati olova, bakra i drugih metala) te smanjuje vijek trajanja distribucijske mreže i uređaja (npr. bojleri) koji koriste vodu. Meka ili omekšana voda ostavlja manje taloga kamenca i stoga omogućava učinkovitiji prijenos topline u izmjenjivačima i time vjerojatno produžuju vijek trajanja grijača vode.

Kondicioniranje vode

Nakon kondicioniranja (poboljšavanja), obično je cilj postizanje ravnoteže bikarbonata i pogodne pH vrijednosti i lužnatosti. Drugi ioni, kao što su sulfatni, nitratni i kloridni, mogu biti uključeni u proces korodiranja (nagrizanja).

Središnji tretman omekšavanja vode, koji se ujedno i najčešće koristi, obično uključuje mekšanje gašenim vapnom (hidratizirani kalcijev oksid) ili vapnenom sodom (mješavina vapna i natrijevog karbonata). Ove kemikalije povećavaju taloženje kalcija i magnezijeva karbonata te smanjuju kalcijevu tvrdoću pročišćene vode. Ove vode su uravnotežene kako bi se smanjilo post-taloženje vapna te ih se treba stabilizirati u cilju kontrole korozije.

Postoje značajne razlike između prirodno meke vode, uključujući i kišnicu ili meke deionizirane vode i vode koja je omekšana u sustavu za razmjenu kationa, pri čemu su dvovalentni kationi (Ca^{2+} , Mg^{2+} , itd.) zamijenjeni natrijem. Kationskom razmjenom omekšana voda, iako sadrži znatne količine natrija i klorida, nema nužno korozivno djelovanje. Prirodno meke vode također zahtijevaju sličnu stabilizaciji i tretman smanjenja korozivnosti prije distribucije.

Desalinizacija

Desalinizacija morske i bočate vode prevodi vodu s visokim sadržajem otopljenih tvari u vodu s vrlo niskim sadržajem otopljenih tvari. Procesi tretiranja koji desaliniziraju vodu nanofiltracijom, koja je prilično selektivna za uklanjanje dvovalentnih iona, reverznom osmozom ili toplinskom desalinizacijom će smanjiti mineralni sadržaj i povećati korozivnost. Ove demineralizirane vode su vrlo agresivne te ih je prije distribucije potrebno stabilizirati dodatkom vapna i lužine i, eventualno, kelatora, poput fosfata. Neke desalinizirane vode ponovno se mješaju s izvornim vodama u cilju povećanje mineralizacije što će smanjiti korozivnost (Cotruvo i sur., 2010).

Stabilizacijske čestice trebale bi osigurati da cjelokupan proces značajno ne smanji cjelokupni udio hranjivih tvari poput kalcija i magnezija ispod preporučenih vrijednosti. Na temelju lokalnih okolnosti, dobavljači vode i javno zdravstvene vlasti mogu dodatno izmijeniti konačni sastav vode za piće s obzirom na cjelokupni udio minerala u prehrani.

Reupotreba vode

Indirektna upotreba otpadne vode podrazumjeva ekstrakciju vode iz izvora koji imaju inpute iz ispusta otpadnih voda. Planirana neizravna reupotreba otpadnih voda, gdje su ispusti otpadnih voda

smješteni u blizini izvora vode za piće, sve više predstavlja izvor vode za piće u nekim mjestima. Za takve planirane prenamjene obično se koristi poboljšani tretman vode.

Ukupna količina otopljenih krutina sadržajem je veća u otpadnim vodama domaćinstva od količine krutih tvari otopljenih u izvornim vodama za piće. U nekim postrojenjima u cilju smanjenja razine ukupnih otopljenih tvari, otpadne vode se tretiraju membranskim tehnologijama za pročišćavanje. Ukoliko se radi o nadopunjavanju ili skladištenju podzemnih voda potrebna je dodatna stabilizacija nakon povlačenja i prije distribucije vode.

Pakirane vode

Zapakirana voda može biti izvorna ili mineralna voda u boci ili vodovodna voda u boci. Zbog ekstremnih varijacija u mineralnom sastavu obilježenih flaširanih voda, gdje je razina ukupnih otopljenih tvari u rasponu od gotovo nula do nekoliko tisuća miligrama po litri te sa sličnim varijacijama u koncentracijama esencijalnih elemenata, javnost bi trebala imati pristup informacijama o mineralnom sastavu flaširane ili pakirane vode.

Prirodno meka voda

Prirodno meka voda može imati agresivna svojstva i zbog toga oštetiti materijal cjevovoda kroz koji se distribuira. Da bi se izbjegla korozija materijala cjevovoda, voda se obično kondicionira ili stabilizira. Obično, to uključuje povećanje lužnatosti i/ili dodavanje tvari koje inhibiraju nastajanje korozije (npr. fosfati). Izbor najprikladnijeg načina i vrste tehnologije za tretiranje vode ovisno o lokalnim okolnostima (npr. kvaliteti vode, materijalu cjevovoda, koroziji). Na temelju lokalnih okolnosti, dobavljača vode i javne zdravstvene vlasti mogu dodatno modificirati sastav vode za piće s obzirom na cjelokupni udio mineralna u prehrani.

Prikupljanje kišnice

Prikupljanje kišnice odnosi se na prikupljanje vode u domaćinstvu ili na lokalnoj razini zajednice za lokalnu primjenu. Kišnica je mekana i obično malo kisela. Ako se distribuira kroz cijevni sustav, u obzir se uzimaju ista razmatranja kao i u slučaju distribucije prirodno meke vode. U nekim postavkama, mramorne pločice (kalcijev karbonat) se dodaju u spremnike za kišnice. To će doprinijeti unosu kalcija i prevenciji korozije.

Voda u domaćinstvu

Točka ulaska ionskih izmjenjivačkih uređaja (omekšivača) u nekim kućanstvima se koriste za uklanjanje tvrdoće (kalcija, magnezija) i željeza iz vode. Svaki dvovalentni ion (npr. Ca^{2+} ili Mg^{2+}) u vodi je zamijenjen s dva natrijeva iona. Omekšavanje vode imati će nekoliko pozitivnih učinaka u domaćinstvu, kao što su smanjenje taloženja kamenca u cijevima, vodovodnim instalacijama i grijačima vode te poboljšano pranje rublja, ali ono također povećava sadržaj natrija (i klorida) u vodi

za piće. Potrošnja kalcija i magnezija u vodi za piće će biti manja osim ako voda koja se konzumira nije omekšana ili remineralizirana.

Korištenje reverzne osmoze i destilacijskih uređaja ukloniti će gotovo sve minerale iz ulazne vode pri čemu će se ukloniti i nekoliko vrsta potencijalnih onečišćenja prisutnih u tragovima kao i hranjivi minerali. Iako ova voda ne treba biti kondicionirana ukoliko se nakon tretmana koriste materijali koji ne podliježu koroziji, dobivena voda za piće lišena je minerala. Dakle, korištenje navedenih uređaja može dovesti do smanjenja ukupnog unosa hranjivih minerala kod potrošača u domaćinstvima.

Korisnici ovih uređaja trebaju biti svjesni promjena u mineralnom sastavu koje nastaju i mogućih posljedice na ukupni unos nutrijenata. Primjerice, oni koji prodaju ili ugrađuju ove uređaje trebaju biti potaknuti da korisniku tih uređanja usmjere pozornost na mogućnost smanjenja unosa minerala.

Jedan od načina da se osigura da voda koja se koristi za piće i kuhanje nije demineralizirana jest omekšati samo struju tople vode na ulasku u bojler čime se pruža nekoliko prednosti i također smanjuju troškovi. Osim toga, proizvođači omekšivača vode mogu osigurati očuvanje određene količine minerala u vodi koja se konzumira (npr. voda u kuhinji) ili razviti i dodati odgovarajuću remineralizacijsku jedinicu na struju vode prije točke potrošnje.

Flaširana i pakirana voda može biti prirodno mineralizirana ili prirodno demineralizirana. Potrošnja minerala iz vode za piće i kuhanjem ovisi o mjestu, pročišćavanju vode i izvoru. Potrošači bi trebali biti informirani o sastavu njihove vode. Nema dovoljno podataka koji bi sugerirali minimalnu ili maksimalnu koncentraciju minerala i zbog toga nisu predložene preporučene vrijednosti.

2.22.4. Postupci uklanjanja magnezija i kalcija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo koje metode obrade vode u cilju odvajanja magnezija i kalcija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.23. MANGAN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) mangana u prirodnoj mineralnoj vodi i prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 50 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu mangana putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Mangan je jedan od najzastupljenijih metala u zemljinoj kori, obično se pojavljuje s željezom. On je sastavni dio preko 100 minerala ali nije pronađen u elementarnom stanju (ATSDR, 2000). Mangan je esencijalni element bitan za funkcioniranje ljudi i životinja i potreban je za funkcioniranje staničnih enzima (npr. mangan superoksid dismutaze, piruvat karboksilaze) i za aktiviranje drugih enzima (kinaze, dekarboksilaze, transferaze, hidrolaze) (IPCS, 2002). Mangan može postojati u 11 oksidativnih stanja; najvažniji okolišni i biološki spojevi mangana su spojevi mangana Mn^{2+} , Mn^{4+} ili Mn^{7+} (US EPA, 1994).

Fizikalna i kemijska svojstva različitih spojeva mangana znatno variraju. Ove karakteristike određuju ponašanje u okolišu i sudbinu, mogućnost izloženosti i naknadni toksikološki potencijal svakog spoja. Kod koncentracija većih od 0,1 mg/L ioni mangana daju nepoželjan okus piću i boju vodovodne instalacije i rublje (Griffin, 1960). Kada se mangan(II) spojevi u otopini oksidiraju, mangan se taloži i dolazi do problema. Pri niskim koncentracijama 0,02 mg/L mangan može stvoriti premaz na vodovodnim cijevima koji se može odstraniti kao crni talog (Bean, 1974). Mnoge zemlje su postavile standard za mangan od 0,05 mg/L, iznad te vrijednosti mogu se dogoditi problemi s mijenjanjem boje.

2.23.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Mangan se uglavnom koristi u proizvodnji željeza i čeličnih slitina i spojeva mangana kao i sastojak u različitim spojevima (IPCS, 1999; ATSDR, 2000). Mangan dioksid i drugi spojevi mangana koriste se u proizvodima kao što su baterije, staklo i pirotehnika. Kalij permanganat se koristi kao oksidans za čišćenje, izbjeljivanje i dezinfekciju (ATSDR, 2000; HSDB, 2001). Zeleni pijesak koji sadrži manganov dioksid se na nekim mjestima koristi u tretiranju vode za piće (ATSDR, 2000). Organski spoj mangana metilciklopentadienil mangan trikarbonil (MMT) koristi se za povećanje oktanskog broja u bezolovnim benzinima u Kanadi, SAD, Europi, Aziji i Južnoj Americi (Lynam i sur., 1999). Drugi spojevi mangana koriste se za gnojiva, lakove i fungicide i kao dodatak za hranjenje stoke (HSDB, 2001).

Spojevi mangana mogu biti prisutni u atmosferi kao suspendirane čestice koje proizlaze iz industrijskih plinova, erozije tla, vulkanske emisije i izgaranja MMT iz goriva (IPCS, 1999). U površinskim vodama mangan se javlja i u otopljenom i suspendiranom obliku, ovisno o čimbenicima kao što su pH, prisutni anioni i oksidacijsko-redukcijski potencijal (ATSDR, 2000). Anaerobne podzemne vode često sadrže povišene razine otopljenog mangana. Divalentni oblik $Mn(2+)$

prevladava u većini voda kod pH od 4-7, više oksidirani oblici mangana mogu se pojaviti pri višim pH vrijednostima ili kao rezultat mikrobiološke oksidacije (ATSDR, 2000). Mangan može biti adsorbiran u tlu, opseg apsorpcije ovisi o organskom sadržaju i kapacitetu kationske izmjene tla. On se može bioakumulirati u niže organizme (npr. fitoplankton, alge, mekušci i neke ribe); ali ne u višim organizmima i ne očekuje se njegovo bio povećanje u lancu prehrane (ATSDR, 2000).

2.23.2. Izloženost manganu

Zrak

Razina manganovih spojeva u zraku može široko varirati ovisno o blizini izvora kao što su proizvodni pogoni ferolegura, koksara i elektrana. Prosječne razine mangana u zraku blizu industrijskih izvora kreću se od 220 do 300 ng/m³, dok se razine mangana u urbanim i ruralnim područjima kreću od 10 do 70 ng/m³. (Barceloux, 1999). Postojeći podaci pokazuju da je mala razlika u koncentracijama mangana u zraku u područjima gdje se MMT koristi kao dodatak gorivu i područjima gdje se on ne koristi (Lynam i sur., 1999). USEPA (1990) procjenjuje da je godišnja razina koncentracije mangana u zraku u ruralnim područjima SAD 40 ng/m³ (102 grada u SAD).

Hrana

U hrani mangan je prirodno prisutan u mnogim namirnicama kao što su lisnato povrće, orašasti plodovi, žitarice i proizvodi životinjskog porijekla (IOM, 2002). Hrana je najvažniji izvor izloženosti manganu u općoj populaciji (ATSDR, 2000; USEPA, 2002).

Koncentracije mangana prisutne u hrani:

- orasi i orašasti proizvodi 18,21–46,83 (mg/kg)
- žitarice i proizvodi od žitarica 0,42–40,70 (mg/kg)
- leguminoze 2,24–6,73 (mg/kg)
- voće 0,20–10,38 (mg/kg)
- voćni sokovi i pića 0,05–11,47 (mg/kg)
- povrće i proizvodi od povrća 0,42–6,64 (mg/kg)
- deserti 0,04–7,98 (mg/kg)
- dojenačka hrana 0,17–4,83 (mg/kg)
- meso, perad, riba i jaja 0,10–3,99 (mg/kg)
- mješovita jela 0,69–2,98 (mg/kg)
- začini, masti i sladila 0,04–1,45 (mg/kg)
- pića (uključujući čaj) 0,00–2,09 (mg/kg)
- juhe 0,19–0,65 (mg/kg)
- mlijeko i mliječni proizvodi 0,02–0,49 (mg/kg)

Ljudi s visokim unosom čaja imaju veći unos mangana od opće populacije. Šalica čaja može prosječno sadržavati 0,4–1,3 mg mangana (ATSDR, 2000). Osim iz prehrane izvor mangan mogu biti dodaci mangana u prehrani (Moss i sur., 1989). Opasnost koju predstavlja prevelika izloženost manganu mora se odvagati s potrebom za minimalnim unosom mangana putem hrane jer je mangan bitan nutrijent, on djeluje kao bitan dio nekoliko enzima i sudjeluje u brojnim važnim fiziološkim procesima. Freeland-Graves i sur. (1987) sugeriraju unos od 3,5–7 mg/d za odrasle na osnovu provedenih studija na ljudima. Nakon provedenog prehrambenog nadzora Greger (1999) sugerira prosječni unos za odrasle na zapadnoj i vegetarijanskoj prehrani od 0,7–10,9 mg mangana dnevno.

Hrana za dojenčad sadrži 50–300 µg/L mangana (Collipp i sur., 1983), dok ljudsko mlijeko sadrži 3,5–15 µg/L (US EPA, 1997; ATSDR, 2000). Pretpostavimo da dojenče unese 742 ml majčinog mlijeka dnevno (US EPA, 1996), ono će imati dnevni unos mangana od 2,6–11,1 µg. Dojenče koje unosi istu količinu hrane za dojenčad imat će dnevni unos mangana od 37,1–223 µg.

Osim koncentracije mangana u hrani važno je uzeti u obzir za određivanje ljudske izloženosti manganu i bioraspoloživost. Nekoliko čimbenika može utjecati na stupanj apsorpcije mangana iz hrane nakon gutanja. To uključuje unos dijetalnih vlakana, oksalne kiseline, tanina i fitinske kiseline, koje imaju tendenciju smanjiti apsorpciju mangana (Gibson, 1994; US EPA, 2002), kao i eventualno status željeza prema spolu (nisko željezo može dovesti do povećane apsorpcije mangana) (Finley, 1999).

Voda

Mangan se prirodno pojavljuje u mnogim površinskim vodama i podzemnim izvorima i tlima koje nagrizaju te vode. Ljudske aktivnosti su također odgovorne za povećane količine mangana u određenim područjima. Količina mangana povećava se sa gustoćom prometa.

Koncentracija mangana u morskoj vodi kreće se od 0,4 to 10 µg/L s prosjekom oko 2 µg/L.

Redukcijski uvjeti u podzemnim vodama, nekim jezerima i akumulacijama imaju visoke koncentracije mangana od 1300 µg/L u neutralnim vodama i do 9600 µg/L u kiselim. U SAD frekvencija pojave mangana u podzemnim vodama je velika zbog prisutnosti mangana u stijenama i tlu, ali su razine ispod vrijednosti javno zdravstvene zabrinutosti. Također mangan je detektiran i u 97% površinskih voda bez značajnih vrijednosti koncentracija. U Njemačkoj vode za piće sadrže manje od 20 µg mangana/L.

Odbor za hranu i prehranu američkog Instituta za medicinu (IOM, 2002) postavio je za adekvatan unos mangana vrijednost od 2,3 mg/d za muškarce i 1,8 mg/d za žene. Adekvatan unos postavljen je i za slijedeće dobne skupine: 0,003 mg/d za dojenčad od rođenja do 6 mjeseci života; 0,6 mg/d za djecu od 7 mjeseci do 1 godine; 1,2 mg/d za djecu od 1-3 godine; 1,5–1,9 mg/d za djecu od 4-13 godina i 1,6–2,3 mg/d za adolescente i odrasle (IOM, 2002). Adekvatan unos za dojenčad određen je na osnovu prosječne koncentracije mangana 0,0035 mg/L u majčinom mlijeku i prosječnoj potrošnji mlijeka od 0,78 L/d. Koncentracija mangana u majčinom mlijeku varira. Npr. koncentracija mangana u

majčinom mlijeku prema (ATSDR, 2000) iznosi od 0,003 do 0,01 mg/L i od 0,007 do 0,015 mg/L prema US EPA, 1997. Pretpostavimo da je unos mlijeka 0,78 L/d koncentracija u majčinom mlijeku varira od 0,003 do 0,015 mg/L, dojenčad do 6 mjeseci će unositi 0,002–0,012 mg mangana dnevno. IOM (2002) je postavio da je tolerirani gornji unos mangana 11 mg/d za odrasle osobe na zapadnjačkoj i vegetarijanskoj prehrani jer je nizom istraživanja pokazano da je dnevni unos mangana od 0,7 do 10,9 mg/d.

Prosječan dnevni unos mangana u SAD, UK i Nizozemskoj iznosi 2,3–8,8 mg/d. Normalan unos može biti i veći od 10 mg ovisno o prehranbenim navikama (Schroeder i sur., 1966).

Najveća izloženost manganu je putem hrane. Odrasli koji konzumiraju između 0,7 i 10,9 mg/d (Greger, 1999), povezuju se s vegetarijanskom prehranom (Schroeder i sur., 1966; Freeland-Graves i sur., 1987). Unos mangana putem vode za piće je znatno niži od one unosom hrane. Medijan mangana u vodi za piće iznosio je 10 µg/L prema nacionalnom nadzoru anorganskih tvari i radionuklida gore navedenih zemalja. Unos mangana iz vode za piće iznositi će 20 µg/d ako pretpostavimo da odrasla osoba konzumira 2 litre vode dnevno. Redoviti unos mineralne vode može značajno doprinijeti unosu mangana (Dieter i sur., 1992). Izloženost manganu putem zraka puno je niža od one iz hrane i prosječno iznosi 0,04 ng/d (US EPA, 1990), iako to može varirati ovisno o blizini izvora mangana.

2.23.3. Utjecaj mangana na zdravlje ljudi

Mangan je esencijalni element za mnoga živa bića uključujući ljude. Npr. neki enzimi zahtijevaju mangan (npr. mangan superoksid dismutaza), a neki se aktiviraju manganom (kinaza, dekarboksilaza). Štetan utjecaj na zdravlje može biti zbog neadekvatnog unosa ili prevelikog unosa. Nedostatak mangana kod ljudi je rijedak jer je mangan prisutan u mnogim namirnicama. Eksperimentom manjka unosa mangana na životinjama utvrđeno je slijedeće: slab rast, skeletne abnormalnosti, oslabljena reproduktivnost, ataksija kod novorođenčeta i nedostaci u lipidima i metabolizmu ugljikohidrata (US EPA, 1984; Hurley i Keen, 1987).

Neurološki efekti prilikom udisanja mangana ljudi kronično izloženi na radnom mjestu su dobro dokumentirani (Canavan i sur., 1934; Cook i sur., 1974; Roels i sur., 1999; ATSDR, 2000). Sindrom znan kao „manganizam“ uzrokovan visokom koncentracijom mangana putem para ili prašine okarakteriziran je kao „Parkinsu sličan sindrom“, a uključuje slabost, anoreksiju, bol u mišićima, apatiju, usporeni govor, monotoni ton glasa i nespretne pokrete udova. U principu ti efekti su nepovratni. Neke motoričke funkcije mogu biti pogođene kroničnom izloženošću manganu u koncentracijama nižim od 1 mg/m³ (ako se mangan udiše).

Oralni unos mangana predstavlja jedan od najmanje toksičnih unosa, iako postoje neke kontroverze da li su neurološki učinci povezani s inhalacijskom izloženošću ili oralnom. U nekoliko slučajeva oralne izloženosti visokim dozama mangana opisana su neurološka oštećenja kao učinak, ali kvantitativni i kvalitativni podaci o izloženosti potrebni za uspostavljanje direktne uzročnosti nedostaju. Pojedina

koji je uzeo veliku količinu mineralnih dodataka tijekom nekoliko godina pokazuje simptome manganizma (Banta i Markesbery, 1977). Drugi pojedinac koji je unio 1,8 mg kalijevog permanganata po kg TM tijekom 4 tjedna razvije simptome slične Parkinsonovoj bolesti nakon 9 mjeseci (Holzgraefe i sur., 1986; Bleich i sur., 1999).

Provedene su epidemiološke studije u Grčkoj u cilju istraživanja moguće korelacije između dugotrajne izloženosti (više od deset godina) manganu iz vode za piće i neuroloških učinaka kod starijih osoba (Kondakis i sur., 1989). Razine mangana u vodi za piće iz tri različita zemljopisna područja gdje je kontrolno područje sadržavalo 3,6–14,6 µg/L mangana, a područja koja su korištena za ispitivanje, sadržavala su koncentracije mangana 81–253 µg/L i 1800–2300 µg/L. Autori su zaključili da su povećane koncentracije mangana u vodi za piće povezane s povećanom učestalošću neuroloških znakova kroničnog trovanja manganom i većim koncentracijama mangana u kosi starijih stanovnika. Međutim, nisu dani podaci o izloženosti iz drugih izvora kao što je hrana i prašina, i malo je informacija dano o nutritivnom statusu i drugim mogućim zbunjujućim varijablama. Pojedinci ispitani u studiji Kondakisa i sur. 1989 također su izloženi manganu u svojoj prehrani. Procijenjen je dnevni unos mangana od 10–15 mg/d zbog visokog unosa povrća. Ova procjena je naknadno smanjena na 5–6 mg/d. U ovoj studiji je zbog nesigurnosti unosa mangana putem hrane i vode nemoguće procijeniti dnevni unos mangana. Ova ograničenja spriječavaju korištenje ove studije za određivanje kvantitativnog odnosa doza-odgovor za toksičnost mangana u ljudi.

Nasuprot gornjoj studiji, drugo istraživanje o dugotrajnoj izloženosti manganu iz vode za piće koja je provedena u sjevernom ruralnom području Njemačke (Vieregge i sur., 1995), kod koncentracije od najmanje 300 µg/L nije pronašla neurološke učinke mangana. Nema značajne razlike u neurološkim testovima provedenim na odraslim ljudima (41 ispitanik stariji od 40 godina s prosječnom starošću od 57,5 godina) koji su konzumirali vodu iz bunara koja je sadržavala 300 µg/L mangana, (0,3–2,16 mg/L) za razdoblje 10 do 40 godina. Kontrolna grupa (74 ispitanika, prosječne starosti 56,9 godina) bila je izložena vodi za piće koja je sadržavala manje od 0,05 mg/L mangana. Ispitanici u obje grupe su slučajno odabrani i usklađeni su s obzirom na dob, spol, prehrambene navike i unos lijekova. Međutim, kao i u istraživanju koje je proveo Kondakis i sur. 1989 nedostaju podaci o izloženosti iz drugih izvora, a koncentracija mangana u vodi je u širokom rasponu.

Štetni neurološki učinci (smanjena postignuća u školi i neurološka testiranja WHO) bili su uočeni kod djece od 11–13 godina koja su bila izložena prekomjernoj količini mangana kroz gutanje kontaminirane vode te iz pšenice nagnojene kanalizacijskom vodom (He i sur., 1994; Zhang i sur., 1995). Izložena i kontrolna skupina dolazile su iz farmerskih zajednica i bile su usklađene prema dobi, spolu, razredu, obiteljskim prihodima i razini roditeljske naobrazbe. Prosječna koncentracija mangana u vodi za piće u izloženoj grupi iznosila je 241 µg/L za razliku od kontrolne grupe gdje je koncentracija mangana iznosila 40 µg/L. Ukupni podaci o izloženosti sadržavali su izloženost manganu iz hrane, vode i zraka, trajanje izloženosti i „druge zbunjujuće faktore“ koji nisu dobro definirani. Iz ovog razloga nije moguće uspostaviti vezu između uzroka i učinka, odnosno unošenja prekomjerne količine mangana i

predkliničkih neuroloških učinaka u djece. Oralno uzimanje mangana iz okoliša povezano s manjkom drugih minerala predloženo je kao mogući faktor doprinosa za objašnjenje povećane učestalosti neuroloških simptoma u izoliranim populacijama na Guamu i poluotoku Kii u istočnoj Aziji (Yoshida i sur., 1988; Florence i Stauber, 1989; Iwami i sur., 1994).

Iako je u nekoliko studija određivana prosječna razina mangana u raznoj hrani, nema kvantitativnih informacija koji ukazuju na toksičnu razinu mangana u prehrani ljudi. Zbog homeostatske ravnoteže koju u ljudskom organizmu održava mangan, ovaj element se općenito ne smatra toksičnim kad se unosi putem hrane. Pregledom tipične zapadnjačke i vegetarijanske prehrane utvrđeno je da prosječna odrasla osoba dnevno unosi od 0,7 do 10,9 mg mangana (Greger, 1999; IOM, 2002). Gornja vrijednost unosa mangana određena nutricionističkim studijama iznosi 11 mg/d za što je ujedno uočeno da nema štetnog učinka (NOAEL). Ne smatra se da ova količina mangana u prehrani predstavlja preveliku izloženost ovom elementu (IOM, 2002), a zdravstveno utemeljena vrijednost može se izračunati upotrebom navedene vrijednosti. Tolerirani dnevni unos (TDI) od 0,06 mg/kg TM/d za odraslu osobu mase 60 kg može se izračunati dijeljenjem NOAEL vrijednosti koja iznosi 11 mg/d s faktorom sigurnosti 3 (kako bi se omogućila povećana bioraspoloživost mangana iz vode). Kako je ova vrijednost daleko iznad koncentracije mangana koja se nalazi u vodi za piće, ne smatra se potrebnim postavljanje preporučene vrijednosti.

Valja napomenuti da prisutnost mangana u vodi za piće može biti neugodna. Ukoliko dođe do taloženja mangana u vodovodu može doći do diskoloracije vode. Koncentracije ispod 0,05 mg/L su obično prihvatljive za potrošača, iako to može varirati ovisno o okolnostima.

2.23.4. Postupci uklanjanja mangana iz vode

Koncentracije mangana u vodi za piće lako se snižavaju upotrebom uobičajenih tretmana za vodu. Oksidacija i filtracije su obično dovoljne za postizanje koncentracije mangana od 0,05 mg/L u vodi za piće.

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Dopušteni tehnološki postupci odvajanja mangana iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda navedeni su u članku 11 i 12 navedenog Pravilnika.

2.24. NATRIJ

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) natrija u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK natrija u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 200 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu natrija putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Granica okusa za natrij u vodi za piće ovisi o povezanosti aniona i temperature otopine. Na sobnoj temperaturi granične vrijednosti iznose oko 20 mg/L za natrij karbonat, 150 mg/L za natrij klorid, 190 mg/L za natrij nitrat, 220 mg/L za natrij sulfat i 420 mg/L za natrij bikarbonat (WHO, 1979).

2.24.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Natrij se upotrebljava u proizvodnji tetraetil olova i natrij hidrida, zatim u proizvodnji titana, kao katalizator za sintetičke gume, kao laboratorijski reagens, rashladno sredstvo u nuklearnom reaktoru, materijal u energetskim kabelima, u neblještećoj rasvjeti za ceste i kao prijenosnik topline za srednje solarne električne generatore (Sax i Lewis, 1987). Natrijeve soli se upotrebljavaju u tretiranju vode, uključujući mekšanje, dezinfekciju, antikorozijsku, podešavanje pH vrijednosti i koagulaciju (NAS, 1980), te odleđivanju cesta i proizvodnju papira, stakla, sapuna, farmaceutika, u kemijskoj i prehrambenoj industriji.

Natrijeve soli su uglavnom topive u vodi i ispiru se iz tla u podzemne i površinske vode. One nisu hlapive i u atmosferi se mogu naći povezane s drugim česticama.

Zrak

S obzirom na razinu natrija u vodi i hrani, razine ovog elementa u zraku su relativno niske.

Hrana

Natrij je prirodno prisutan u svim namirnicama, a hrani se može dodati i tijekom prerade hrane. Svježe voće i povrće sadrži natrij u koncentracijama od 10-1000 mg/kg; žitarice i sir od 10-20 g/kg; ljudsko i kravlje mlijeko sadrže 180 do 770 mg/L (WHO, 1979; Diem i Lentner, 1970).

Voda

Natrijev ion je sveprisutan u vodi. Većina zaliha vode sadrži manje od 20 mg/L natrija, ali u nekim zemljama ta razina može premašiti 250 mg/L. Salinitet, taloženje minerala, prskanje morske vode, otpadna voda iz kanalizacije i sol za odleđivanje cesta mogu značajno doprinijeti količini natrija u vodi. Dodatno, kemikalije za obradu vode, kao što su natrij fluorid, natrijev bikarbonat i natrijev hipoklorit

mogu zajedno doprinijeti razini natrija u vodi od koncentracije 30 mg/L. U omekšivačima vode korištenim u kućanstvu, razina natrija može doseći 300 mg/L (WHO, 1979).

2.24.2. Izloženost natriju

Hrana je glavni izvor dnevnoj izloženosti natriju, prvenstveno u obliku natrij klorida. Procjena dnevnog unosa putem hrane je teška zbog velike razlike u koncentracijama i činjenici da mnogi ljudi dodaju sol u hranu. U Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi procjena ukupne dnevne potrošnje natrij klorida iznosi 5-20 g/d (2-8 g natrija dnevno), a prosječan unos iznosi 10 g/d (4 g natrija) (WHO, 1979). Ljudi s reduciranim unosom natrija trebaju ograničiti unos natrija na 2 g/d (NAS 1977). Konzumacija vode za piće koja sadrži 20 mg/L natrija trebala bi odgovarati dnevnom unosu od 40 mg natrija.

2.24.3. Utjecaj natrija na zdravlje ljudi

Iako postoji općenito mišljenje da je natrij bitan element za ljudski život, ne postoji dogovor o minimalnom dnevnom unosu. Procjena je da će dnevni unos od 120-400 mg zadovoljiti potrebe dojenčadi i male djece, a 500 mg dnevne potrebe odraslih (NRC, 1989). Natrijeve soli nisu akutno toksične zbog učinkovitosti bubrega koji izlučuju natrij. Međutim izvješća o smrti i predoziranju su zabilježena slučajnim prekomjernim unošenjem natrij klorida (WHO, 1979). Akutni učinci mogu uključivati mučninu, povraćanje, konvulzije, grčenje i ukočenost mišića te moždani i plućni edem (DNHW, 1992; Elton i sur., 1963). Pretjerani unos soli ozbiljno pogoršava kronično kongestivno zatajenje srca i uzrokuje bolesti zabilježene visokim unosom natrija iz vode za piće (WHO, 1979). Učinci na dojenčad su drugačiji u odnosu na one u odrasle populacije, a to je u prvom redu zbog nezrelosti bubrega u dojenčadi. Dojenčad s teškim gastrointestinalnim infekcijama može patiti od gubitka tekućine, što dovodi do dehidracije i podizanja razine natrija u plazmi (hipernatremija), u ovakvim uvjetima trajna neurološka oštećenja su uobičajena. Dodatak kravljeg mlijeka ili vode za piće koja sadrži visoku koncentraciju natrija u krutu hranu može pogoršati učinke (Sax, 1975; WHO, 1979). Odnos između povišenog unosa natrija i hipertenzije je bio predmet značajnih znanstvenih rasprava. Kratkoročne studije su sugerirale da takav odnos ne postoji (Luft i sur., 1979), većina ljudi u Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi konzumira povišenu količinu soli od djetinjstva i ne pokazuje znakove hipertenzije sve do četvrtog desetljeća (WHO, 1979). Smanjenim unosom natrija može se smanjiti krvni tlak nekih pojedinaca, no to nije učinkovito u svim slučajevima (Laragh i Pecker, 1983). Osim toga, neki podaci za ljude i životinje pokazuju da djelovanje natrija može biti barem djelomično modificirano razinom pratećih aniona, isto tako drugim kationima (Kurtz i Morris, 1983; Morgan 1982). Nekoliko studija povežalo je unos visoke razine natrija u vodi za piće s povećanim krvnim tlakom kod djece (Tuthill i Calabrese, 1981; Fatula, 1967), u drugim studijama ta poveznica nije pronađena (Tuthill i Calabrese, 1985; Pomrehn, 1983; Armstrong, 1982). Posebno upečatljivo je promatranje „ne zapadne“ populacije kod koje prehrana sadrži malu količinu natrija. Ovdje je pojava hipertenzije vrlo

mala, a razina krvnog tlaka se s dobi ne povećava. Nema čvrstih zaključaka, no može se ukazati na važnost natrija u vodi za piće i njegovu moguću povezanost s bolestima.

Količina natrija iznad 200 mg/L može utjecati na okus vode za piće.

2.24.4. Postupci uklanjanja natrija iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja natrija iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.25. NIKAL

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) nikla u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 20 µg/L.

Procjena zdravstvenog rizika pri unosu nikla putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

2.25.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Ograničenje koncentracije: 20 mg/L

Nikal je u vodi prisutan u obliku topljivih soli (klorida, nitrata, sulfata i, u manjoj mjeri, karbonata (NiCO_3) i hidroksida (Ni(OH)_2).

Na razini resursa:

Prirodno podrijetlo: nikal je relativno čest element u stijenama Zemljine kore, ali njegov je ukupni sadržaj manji od 1 µg/g. Međutim, razine ovog elementa mogu biti mnogo veće u nekim bazaltnim vulkanskim formacijama (Nova Kaledonija, Réunion) te blizu mineralnih područja.

Antropogeni izvor: nikal se upotrebljava u mnogim industrijskim djelatnostima, kao što su rudarstvo, prerada obojenih metala, recikliranje materijala, proizvodnja stakla, keramike, nakita, medicinskih proteza.

Na razini distribucijske mreže:

Nikal je sastavni dio različitih dijelova vodovodnog sustava (cijevi, priključci, slavine).

2.25.2. Izloženost niklu

Izvan stručnog konteksta, glavni izvor izloženosti za ljude je hrana te u manjoj mjeri voda za piće.

Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) navodi da migracija nikla putem materijala u kontaktu s vodom ili hranom (uključujući i kuhinjsko posuđe) može povećati unos nikla, stoga nije moguće zadržati vrijednost u sadašnjem stanju poznavanja.

2.25.3. Utjecaj nikla na zdravlje ljudi

Apsorpcija nikla na razini crijeva varira za manje od 1% kada je prisutan u čvrstoj hrani do više od 30% kada je prisutan samo u vodi za piće (Sunderman i sur., 1989).

Akutna toksičnost

Akutno trovanje niklom kod ljudi je rijetko. U nekoliko objavljenih slučajeva unesene doze povezane s toksičnim učincima bile su značajno povišene, više do 7 mg/kg TM (Sunderman i sur. 1988.; Sunderman i sur., 1989).

Subkronična i kronična toksičnost

Određeni broj ispitivanja provedenih na ljudima i životinjama upućuje na to da izloženost topivim solima nikla dovodi do pojave sustavnih posljedica za bubrege, neonatalnog mortaliteta i posljedica na imunološki sustav. Bubrege je glavni organ i kod ljudi i kod životinja (Ambrose i sur., 1976.; Dieter i sur., 1988.; Smith i sur., 1993.; Vyskocil i sur., 1994a, 1994b).

Kod životinja:

Najozbiljnija posljedica je smanjenje glomerularne funkcije u štakora izloženih niklu putem vode za piće tijekom 6 mjeseci (Vyskocil i sur., 1994b).

Nakon izlaganja pasa dozama od 3, 29 ili 70 mg Ni/kg TM/d tijekom dvije godine, Ambrose i suradnici (1976) primijetili su poteškoće u fizičkom razvoju i histološka oštećenja na razini pluća; najniža doza bez uočenog štetnog učinka je 29 mg/kg dnevno. U drugom ispitivanju provedenom na štakorima, s primjenom doza od 5, 50 ili 125 mg Ni/kg TM/d tijekom 2 godine, isti su autori zabilježili zaostalost u debljanju i povećanu učestalost neonatalnog mortaliteta u prvoj generaciji, kao i slabu kilažu novorođenčadi u kasnijim generacijama; najviša doza bez uočenog štetnog učinka iznosi 5 mg/kg dnevno.

Reproduktivna toksičnost i teratogenost

Ovdje se pozornost skreće na nedostatak ispitivanja provedenih na ljudima s obzirom na učinke nikla unesenog oralno na reproduktivnu funkciju i razvoj (WHO, IPCS, 1991.; ATSDR, 1997).

Ispitivanje koje su Jacquet i Mainz (1982) proveli na miševima pokazalo je učinke na plodnost u mužjaka miševa.

Ispitivanje Sundermana i suradnika (1978) pokazuje da jednokratne doze unesene putem mišića štakora utječu na stopu smrtnosti i težinu novorođenčadi.

Razna ispitivanja provedena na miševima i/ili štakorima izloženim različitim oblicima nikla oralnim putem (gutanjem ili prisilnim unosom vode za piće) naglašavaju učinke na potomstvo: smrtnost novorođenčadi, smanjenu tjelesnu masu i veličinu novorođenčadi (SLI, 2000.; Ambrose i sur., 1976). Ispitivanje Smitha i suradnika (1993), provedeno na štakorima tijekom 11 tjedana prije parenja, a potom tijekom dva uzastopna razdoblja trudnoće i dojenja, pokazuju povećanu stopu smrtnosti fetusa.

Mutagenost, genotoksičnost i karcinogenost

Nekoliko eksperimentalnih i epidemioloških ispitivanja pokazalo je da je nikal (Ni^{2+}) genotoksičan (Costa i sur., 2002.; Chen i sur., 2003). Prisutni su različiti mehanizmi genotoksičnosti: lomovi jednostrukih i dvostrukih lanaca DNK kod koncentracija od 0,1-10 μM (što iznosi otprilike 6-600 $\mu\text{g/L}$) s aktivacijom poli-ADP-riboze polimeraze koja je obično inducirana u prisustvu lezija u DNK (Lei i sur., 2001.; Cai i Zhuang, 1999. koje citira Lei i sur., 2001), proizvodnja reaktivnih kisikovih vrsta, kao što je hidroksilni radikal (Chen i sur., 2003.; Costa i sur., 2002), inhibicija (kod ne-citotoksičnih koncentracija

Ni²⁺) postupaka obnove lezija DNK uzrokovanih UV-zrakama i B(a)P93 (Hartwig i sur., 1994a i 1994b; Hong i sur., 1997.; Wozniak i Blasiak, 2004.; Hu i sur. 2004). Ovu inhibiciju mogu spriječiti ioni Mg²⁺ (Hong i sur., 1997). Prema tome Ni²⁺ uzrokuje transverzalnu mutaciju tipa CC-TM, što je, između ostalog, značajka mutagenosti bakra i UV-zraka (Tkeshelashvili i sur., 1993). Genotoksičnost je nestala nakon uklanjanja nikla iz kontaminiranih matrica (Montanaro i sur., 2005).

Ispitivanja karcinogenosti soli nikla u životinja su rijetka. Međutim, utvrđena su potencijalna karcinogena svojstva nikla u laboratorijskih životinja (Denkhaus i sur., 2002).

Epidemiološka ispitivanja provedena na ljudima ističu povećani rizik od karcinoma gornjih dišnih puteva i pluća, osobito u ispitanika čiji je respiratorni sustav zbog prirode posla izložen niklu (Doll i sur., 1970.; Doll, 1984). Udisanje topljivih spojeva prvenstveno je povezano s najvećim rizikom od karcinoma dišnih puteva, a za ostale vrste malignih oboljenja uslijed izloženosti niklu na radnome mjestu još uvijek nije moguće izvući čvrste zaključke.

Godine 1990. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma svrstala je nikal i spojeve nikla u skupinu 1, "potencijalni karcinogen za ljude".

Dostupna eksperimentalna ispitivanja za procjenu karcinogenosti nikla oralnim putem su malobrojna (WHO, 2005.; Haber i sur., 2000).

Konkretnije, u smislu izloženosti niklu putem vode za piće: nastojala se ustanoviti veza između unosa vode za piće koja sadržava soli nikla i određenih vrsta karcinoma pomoću dvaju epidemioloških ispitivanja ekološkog tipa. Isacson i suradnici (1985) otkrili su statističku vezu između sadržaja nikla u vodi za piće i stope učestalosti karcinoma mokraćnog mjehura i pluća.

Nakon analize rezultata zaključili su da nikal nije rizični čimbenik, ali može biti pokazatelj kontaminacije. Ling-wei i suradnici (1998) (citirano u izvještaju Ureda za procjenu utjecaja na zdravlje i okoliš, 2001) dokazali su povezanost između prisutnosti elemenata u tragovima, uključujući nikal, u vodi za piće i karcinoma nazofarinksa u jednoj kineskoj regiji. Značaj rezultata ograničen je u smislu da je korišten mali uzorak stanovništva, a osim nikla u ispitivanoj vodi bili su prisutni i kadmij i olovo.

Dakle, ova dva ispitivanja trenutačno ne omogućuju stvaranje zaključaka o karcinogenosti nikla uslijed unošenja vodom za piće.

Alergijske manifestacije

Nikal je alergen odgovoran za kontaktni dermatitis. Globalno gledajući, učestalost alergija na nikal iznosi oko 8 do 14% kod žena te 1% u muškoj populaciji (britanski Centar za istraživanje vode, 1996).

Ipak, specifični doprinos nikla unesenog vodom za piće nije određen. Brojna istraživanja pokazala su različite učinke na koži u osjetljivoj populaciji nakon gutanja nikla, a neka istraživanja pokazuju da konzumiranje nikla može pogoršati ekcem (Haber i sur., 2000).

U svom radu Haber i suradnici (2000) navode tri istraživanja koja daju zanimljive podatke o dozama koje uzrokuju ekcem kod senzibiliziranih pojedinaca, ali nisu formalno odredili okidač. Većina pojedinaca, gotovo svi, reagirali su na najveće doze nikla (odnosno doze od 2,5 ili 5,6 mg unesenih

odjednom). Nekoliko osoba reagiralo je na dozu od 1,2 mg nikla. Druga istraživanja upućuju na pojavu kontaktnog dermatitisa kod senzibiliziranih pojedinaca pri pojedinačnim dozama od 2,5 mg. Postoji jedan prijavljeni slučaj alergijskih simptoma nakon kontakta s vodom koja je sadržavala nikal u koncentraciji od 33 do 79 µg/L u kojem se opisuju ponavljajuće crvene mrlje na licu mlade korejske žene stare 26 godina; voda iz podvodnog izvora u ovom slučaju korištena je za piće i osobnu higijenu. Zamjena vode vodom iz drugog izvora dovela je do spontane i održive regresije kliničkih znakova (Lee i Lee, 1990).

Najniža oralna doza nikla dana uzorku od 15 osoba (3 su isključene), senzibiliziranih na nikal, u okviru prehrane bogate niklom, a koja je uzrokovala pogoršanje ekcema na rukama iznosila je otprilike 4,9 mg (Nielsen i sur., 1990), odnosno predstavlja ekvivalent 8 mg/kg TM i 12 mg/kg TM konzumiran na prazan želudac putem vode za piće (Nielsen i sur., 1999).

Svjetska zdravstvena organizacija utvrdila je 2005. godine novu preporučenu vrijednost temeljem ispitivanja koje su proveli Nielsen i suradnici (1999).

Referentne vrijednosti u vodi za piće

Tablica 1. Sažetak studija za postavljanje RfD

Izvor	RfD	Vrijednost	Autori	Populacija	Utjecaj
EFSA (2005)		Nedovoljno podataka	SLI, 2000 EU, 2004	Dvije generacije- štakori	Reproduktivna toksičnost i teratogenost
ATSDR (2003)	MRL (minimalna razina rizika)	Neodređeno			
WHO (2005)	TDI Toleriran dnevni unos	0,022 mg/kg TM/d	Nielsen i sur., 1999	Osjetljivi ljudi	ekcem
	TDI Toleriran dnevni unos	0,012 mg/kg TM			
WHO (1996)	TDI Toleriran dnevni unos	0,005 mg/kg TM/d	1976 Ambrose i sur.	Štakori	Smanjenje tjelesne mase
EPA (1996)	RfD referentna doza	0,02 mg/kg/d	1976 Ambrose i sur.	Štakori	Smanjenje tjelesne mase
Kanadski institut za zdravstvo	Pod kontrolom				

(1996)	
--------	--

Godine 1996. Svjetska zdravstvena organizacija preuzela je podatke istraživanja Ambrosea i suradnika (1976) provedenog na štakorima u trajanju 2 godine. Ovo istraživanje pokazuje promjenu relativne mase organa u odnosu na tjelesnu masu s najnižom dozom bez uočenog štetnog učinka od 5 mg/kg TM/d. Prihvatljiva dnevna količina od 5 mg/kg TM/d dobivena je primjenom faktora nesigurnosti od 1000 : 100 za varijacije unutar i između vrsta i dodatni faktor 10 u svrhu nadoknade nedostatka odgovarajućih ispitivanja dugoročne izloženosti i učincima na reprodukciju, te nepostojanja podataka o karcinogenosti uslijed unosa oralnim putem koja je mnogo veća kada se voda konzumira na prazan želudac.

Svjetska zdravstvena organizacija (2005) utvrdila je prihvatljivu dnevnu količinu nikla od 0,022 mg/kg TM/d temeljem ispitivanja koje je proveo laboratorij Springborn Laboratories Inc. na dvije generacije štakora (SLI, 2000). Za odrasle životinje i njihovo potomstvo utvrđena je doza nikla bez uočenog štetnog učinka od 2,2 mg/kg TM za sve promatrane ključne promjene. Primijenjen je faktor sigurnosti 100 (za varijacije unutar iste vrste i između vrsta).

Svjetska zdravstvena organizacija upozorava da referentne toksikološke vrijednosti nisu dovoljna zaštita za pojedince senzibilizirane na nikal te da izloženost može izazvati oralne ekceme. Ista institucija je, na temelju istraživanja Nielsena i suradnika (1999), koje pokazuje učinak (ekcem) na ljude senzibilizirane na nikal koji su putem vode za piće na prazan želudac (12 sati prije konzumacije i nakon toga 4 sata) primali pojedinačnu dozu od 12 mg/kg TM/d, zadržala prihvatljivu dnevnu dozu od 12 mg/kg TM/d bez primjene faktora sigurnosti s obzirom na to da je ova studija provedena konzumacijom vode na prazan želudac i kod pojedinaca senzibiliziranih na nikal, dakle, u vrlo nepovoljnim uvjetima.

Svjetska zdravstvena organizacija navodi da je utvrđena vrijednost bliska dozi predstavljenoj u publikaciji Hindséna i suradnika (2001) koja iznosi 17 mg/kg TM.

Američka agencija za zaštitu okoliša oslanja se na ispitivanje Ambrosea i suradnika (1976), isto ono kojim se koristila i Svjetska zdravstvena organizacija (1996). Najviša doza bez uočenog učinka potkrijepljena je subkroničnim ispitivanjem (90 dana) (ABC, 1986). Referentna doza od 0,02 mg/kg/d dobiva se primjenom faktora nesigurnosti od 300 : 100 za varijacije unutar i između vrsta i dodatni faktor 3 kojim se uzimaju u obzir nedosljednosti u ispitivanju reproduktivnih učinaka.

Europska agencija za sigurnost hrane u svom mišljenju od 25. siječnja 2005. navodi da nedostatak odgovarajućih podataka onemogućuje uspostavu sigurne granice za unos nikla prehrambenim putem.

Referentne vrijednosti u vodi za piće

Nekoliko preporuka i preporučene vrijednosti mogu se pronaći u literaturi (tablica 2).

Preporučena vrijednost Svjetske zdravstvene organizacije za vodu za piće iznosi 0,7 mg/L, uz napomenu da ta vrijednost treba pružiti dovoljnu zaštitu za pojedince senzibilizirane na nikal (WHO, 1996). Prema revidiranim smjernicama za kakvoću vode, Svjetska zdravstvena organizacija 2005. godine predlaže preporučenu vrijednost od 70 µg/L temeljenoj na novom istraživanju prema mišljenju ovog Tijela, može predstavljati zaštitu za osobe senzibilizirane na nikal (Svjetska zdravstvena organizacija, 2005).

Tablica 2. Referentne vrijednosti predložene od različitih organizacija

Vrijednost iz Direktive 98/83/CE, dodatak IB	Privremena preporučena vrijednost WHO 1996	Preporučene vrijednosti WHO 2005	Kanadski institut za zdravstvo	US EPA
20 µg/L	20 µg/L	70 µg/L	U pripremi	/

Zadržava se prihvatljiva dnevna doza od 22 mg/kg TM/d koju je 2005. predložila Svjetska zdravstvena organizacija, a koja se temelji na učincima na reproduktivnu toksičnost (WHO, 2005). Dio navedene doze koji se može povezati s izloženošću populacije različitim količinama nikla u vodi za piće procijenjen je i prikazan u tablici 3. Izračuni su izrađeni na temelju pretpostavljene potrošnje u količini 2 litre vode dnevno za pojedinca od 60 kilograma, ovo predstavlja potrošnju vode najvećih potrošača.

Tablica 3. Dio podnošljive dnevne doze unosa vode za piće za pojedinca od 60 kg koji pije 2 L vode

Koncentracija u vodi (µg/L)	Količina vode µg/dnevno	TDI za odrasle
20	40	3%
30	60	4,5%
40	80	6%
50	100	7,5%
60	120	9%
70	140	10,6%

Formulirane pretpostavke su kako slijedi:

- na temelju dostupnih studija u literaturi, visoka procjena unosa nikla hranom i vodom za piće iznosi približno 150 µg dnevno;
- smatra se da bioraspoloživost nikla u krutoj hrani iznosi gotovo 100%, što je visoka procjena;
- izračun količine unesene vodom za piće kod odrasle populacije provodi se na temelju pretpostavljene potrošnje 2 litre vode dnevno pojedinca od 60 kilograma, što predstavlja količinu vode koju unose najveći potrošači.

Dakle, čini se da kod koncentracija od 70 µg/L nikla u vodi za piće, što je preporučena vrijednost Svjetske zdravstvene organizacije iz 2005. godine (usp. *infra*), ukupni unosi (vodom i krutom hranom) ostaju puno niži od prihvatljive dnevne količine koju je odredila Svjetska zdravstvena organizacija na temelju reproduktivnih učinaka.

Međutim, neke osobe osjetljive na nikal mogu imati alergijske reakcije nakon izloženosti oralnim putem. Preporučena vrijednost Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2005) vodi brigu o tim potencijalnim učincima. Svjetska zdravstvena organizacija temelji svoje mišljenje na istraživanju Nielsena i suradnika (1999), koje pokazuje da jednokratni unos od 12 µg/kg nikla vodom za piće pogoršava ekcem na rukama kod ispitanika senzibiliziranih na nikal (9 od 20 slučajeva za razliku od nijednog slučaja u kontrolnoj skupini).

Svjetska zdravstvena organizacija nije primijenila faktor sigurnosti, iako se on temelji na najnižoj dozi s uočenim štetnim učinkom. Imuno-alergijska priroda učinka čini utvrđivanje takvog faktora sigurnosti delikatnim. No, preporučena vrijednost čini se dovoljnom za sprječavanje nastanka takvih pojava kod većine ljudi osjetljivih na nikal.

2.25.4. Postupci uklanjanja nikla iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja nikla iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.26. NITRATI I NITRITI

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) nitrata u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 50 mg/L.

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) nitrita u prirodnoj mineralnoj vodi iznosi 0,1 mg/L, dok MDK nitrita u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,50 mg/L u *Naponenu 4* - MDK – vrijednost iznosi za $[\text{nitrat}]/50 + [\text{nitrit}]/3 \leq 1$, gdje uglate zagrade označavaju koncentraciju u mg/L za nitrat (NO₃-) i nitrit (NO₂-).

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu nitrata i nitrita putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK

Kontekst zahtjeva

Francuska agencija za sigurnost hrane (Afssa) 17. travnja 2003., zaprimila je zahtjev iz Uprave za opće zdravstvo (Directorate General for Health) da donese mišljenje o procjeni zdravstvenih rizika koji se odnose na nepoštivanje određenih *quality limits* za nitrate i nitrite u vodi namijenjene za prehranu ljudi, stoga je, *ad hoc*, postavljena radna skupina. Parametri određeni za nitrate i nitrite pregledani su od rujna 2006. Društvo britanskih voda i rijeka (Britany Water and Rivers) pridružuje se zahtjevu za mišljenje.

Znanstveni odbor „Voda“ (Water) konzultiran je 4. prosinca 2007. te 8. siječnja 2008. Znanstveni odbor za kemijska i fizikalna onečišćenja i otpad konzultiran je 21. siječnja 2008.

Kontekst

s obzirom na:

- Preporučena vrijednost Svjetske zdravstvene organizacije koja iznosi 50 mg/L za nitrate
- Ograničenja (*quality limit*) postavljen je od:
 - 50 mg/L za nitrate
 - 0,5 mg/L za nitrite

U Dodatku I. Uredbe postavljene 11. siječnja 2007. o ograničenjima (*quality limits*) i odredbama za neobrađenu vodu te vodu namijenjenu za ljudsku prehranu propisane u člancima R. 1321-2 1321-3, R., R.1321-7 i R. 1321-1338, Zakon francuskog javnog zdravstva (French Public Health Code)

- Mišljenje Afssa-e o uspostavi kriterija kvalitete, donesenih 2. prosinca 2003., za prirodne mineralne vode i flaširane izvorske vode koji omogućuju bez rizika potrošnju za dojenčad i malu djecu te koji, da bi zaštitili izvor, navode smjernice vrijednosti 10 mg/L za nitrate koje se može

podesiti prema uvjetima iz stavka 3. članka 2. Pravilnika o graničnim koncentracijama u prirodnim mineralnim vodama 2003/40/CE donesenog 16. svibnja 2003.

- Inicijalnu procjenu zdravstvenih rizika povezanih s nepridržavanjem ograničenja (*quality limits*) i referenci za vode namijenjene za vodu za piće iznesenih u izvješću Afssa-e, rujan 2004.
- Procjenu zdravstvenih rizika povezanih s nesukladnosti s ograničenjima (*quality limits*) koncentraciji nitrata i nitrita u vodi namijenjenoj za prehranu ljudi

Argumenti

Vezani za proces liječenja

S obzirom na:

- Procesi obrade koji su u skladu s propisima mogu se koristiti za smanjenje koncentracije nitrata u vodi koja izlazi iz pogona za pročišćavanje vode;

Vezanih za SISE-Eaux podatke

S obzirom na:

- Podatke dostupne u SISE-Eaux baze podataka koji pokazuju da su tijekom 2006. godine, 99,5% srednjih vrijednosti za nitrate izlazne vodoopskrbe bili usklađeni te da u više od 99% izlazne vode čiji rezultati nisu bili usklađeni srednja koncentracija bila između 50 i 75 mg/L
- Dostupni podaci u SISE-Eaux bazi podataka pokazuju da je za nitrite, tijekom razdoblja od siječnja 2003. do prosinca 2006., 50. percentila nesukladnih analitičkih rezultata iznosila 0,62 mg/L, a iznos 95. percentile bio je 1,85 mg/L.

Vezanih za methaemoglobinaemia u dojenčadi

S obzirom na

- znanstvene nedoumice o ulozi samih nitrata u razvoju dojenačke methemoglobinemije i, posebice, moguće uloge mikrobioloških faktora i upalnih mehanizama probavnog trakta

Vezanih za procjene Međunarodna agencije za istraživanje karcinoma (IARC)

S obzirom na:

- IARC smatra da:
 - ne postoji dovoljno dokaza na ljudima za karcinogenost nitrata u vodi za piće
 - postoje ograničeni dokazi na eksperimentalnim životinjama o karcinogenosti nitrita *per se*;
 - nitrati i nitriti vjerojatno su karcinogeni za ljude nakon gutanja pod uvjetima koji rezultiraju endogenom nitrozacijom (redukcija nitrata u nitrite u želucu)

Vezano za procjene JECFA

S obzirom na:

- prihvatljiv dnevni unos (acceptable daily intake - ADI) za nitrate iznosi 3,7 mg/kg TM/d određeno od strane FAO/WHO – zajedničko stručno povjerenstvo FAO/WHO za prehrambene aditive (Joint Expert Committee on Food Additives - JECFA) u 2003. godini, za kronične izloženosti u štakora
- gore navedeno istraživanje (Lehman, 1958), imalo je različito razdoblje izloženosti i učinaka od onih kod kojih je nastala methemoglobinemija, a objavljivanjem rezultata kritizirane su metode korištene prilikom uspostavljanja prihvatljivog dnevnog unosa
- štakor kao toksikološki model nije primjeren te se ne može koristiti za procjenu rizika za zdravlje ljudi, posebno zbog nedostatka recirkulacije enterogrupe nitrata u slini u štakora
- prihvatljiv dnevni unos za nitrite od 0,07 mg/kg TM/d utvrđenih na modelu štakora zajedničko stručno povjerenstvo FAO/WHO za prehrambene aditive (JECFA) u 2003.

Vezano za izloženosti podataka

S obzirom na:

- procijenjeni unos (krute hrane i vode za piće) za nitrite
- trenutne znanstvene nesigurnosti vezane za kvantifikaciju endogenog N-nitrozo spoja nastalog iz unešenih egzogenih nitrata i nitrita
- jedino TNS Sofres- istraživanje o potrošnji vode iz slavine, provedeno 2005. godine, na 64 osobe navodi da **do trećeg mjeseca života dojenčad ne bi smjela konzumirati vodu iz javne vodoopskrbe**

Zaključci i preporuke

Francuska agencija za sigurnost hrane navodi:

- da je potrebno osigurati maksimalnu zaštitu kvalitete resursa sirove (neobrađene) vode za proizvodnju vode namijenjene za vodu za piće
- da je potrebno koristiti mjere za smanjenje koncentracije nitrata i nitrita u vodi namijenjenoj za vodu za piće, do ograničenja (*quality limit*), što je prije moguće.

Francuska agencija za sigurnost hrane smatra da:

- postoje dostatni podaci koji su trenutno dostupni i navode da se rizik od dojenačke methemoglobinemije može smatrati zanemarivim s obzirom na vodu u kojoj je koncentracija nitrata u skladu s ograničenjem (*quality limit*) od 50 mg/L
- fragmentarni podaci vezani za procjenu rizika od methemoglobinemije u dojenčadi i nepostojanje dovoljno velikog prihvatljivog dnevnog unosa onemogućavaju predlaganje vrijednosti sniženja u slučaju odstupanja od ograničenja (*quality limit*) za nitrate, kao rezultat toga bilo bi poželjno imati pristup toksikološkim istraživanjima provedenim na relevantnim životinjskim modelima

- da su prehrambeni dnevni unosi nitrita određeni na temelju konzervativnih procjena viši od prihvatljivog dnevnog unosa koju je predložila JECFA 2003. godine, a koji iznosi 0,07 mg/kg TM/d za djecu i odrasle s povećanom količinom konzumacije vode; konzumacija vode koja sadrži koncentraciju nitrita iznad ograničenja (*quality limit*) od 0,5 mg /L se ne preporuča
- iz sadašnjih znanja nije moguće kvantificirati endogeno stvaranje N-nitrozo spojeva iz unešenih nitrata i nitrita, a time ni procijeniti karcinogeni rizik unosa nitrata i nitrita

Dodatak

Nitrati (NO_3^-) i nitriti (NO_2^-) produkti su mikrobiološke oksidacije dušika u biljkama, tlu ili vodi, a prisutni su u čitavoj okolini.

Nitrat je najstabilniji oksidirani oblik dušika, koji se, međutim, uslijed mikrobiološke aktivnosti, reducira do nitrita. Zbog ove činjenice, ova dva iona se razmatraju zajedno.

U živim organizmima, nitrati i nitriti mogu dovesti do formiranja N-nitrozo spojeva koji su od velikog toksikološkog značaja.

U travnju 2008. godine, EFSA (European Food Safety Authority) je dala mišljenje Europskoj komisiji koje se odnosi na rizike i koristi nitrata u povrću, uzimajući u obzir varijacije u izloženosti zabilježene u Europi. Afssa u svom pristupu vodi računa o unosu nitrata putem vode i prehrane (uključujući i povrće) i stoga osigurava preciznu procjenu izloženosti francuske populacije nitratima i nitritima.

2.26.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Nitrati Pojedine vrste biljaka (mahunarke) donose nitrata u tlo vezanjem atmosferskog dušika zbog čega su spojevi dušika uvijek prisutni u tlu, čak i u odsutnosti gnojiva koja sadrže dušik, iako su upravo ona glavni izvor nitrata.

Nitrati u podzemne vode ulaze ispiranjem nitrata prirodno prisutnih u površinskom tlu ili dodanih u obliku gnojiva. **Prirodna koncentracija nitrata u podzemnim vodama je manja od 10 mg/L.**

Postoje dva glavna izvora kojima nitrati dospijevaju u površinske vode: iz podzemnih resursa vezanih za poljoprivredne aktivnost i urbanih otpadnih voda, koji također sadrže amonijak. Neke industrijske djelatnosti (npr. poljoprivredno-industrijski sektor) imaju otpadnu vodu s visokim koncentracijama nitrata. Ispiranje poljoprivrednog tla u vrijeme zime i jakih kiša nedugo nakon gnojenja, može predstavljati značajan izvor nitrata koji se pojavljuju u površinskim vodama. Ovakve sezonske varijacije u koncentraciji nitrata zabilježene su u brojnim francuskim rijekama, s visokim koncentracijama zimi i niskim koncentracijama tijekom ljeta.

Nitriti

Tragovi iona nitrita mogu biti prisutni u podzemnim vodama ili biti formirani u jako korodiranim cijevima, no ovaj ion, zbog prisutnosti slobodnih iona klor, vrlo brzo oksidira u nitrat pa se vrlo rijetko nalazi u vodi za piće.

2.26.2. Izloženost nitritima i nitratima

Nitrati

Zrak

Onečišćenje zraka, u odnosu na prehranu minimalni doprinosi izloženosti nitratima. Ukoliko koncentracija nitrata u vodi ne prelazi ograničenje (*quality limit*), biljke predstavljaju glavni izvor nitrata.

Hrana

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, srednja izloženost pojedinca nitratima je između 43 i 131 mg NO₃/d (istraživanje duplikat dijetom, WHO, 2007). Procjene se temelje na izlučivanju nitrata u mokraći čije su vrijednosti između 39 i 268 mg/d (WHO, 2007). Prehrambeni aditivi malo doprinose ukupnom unosu nitrata.

Unos nitrata uvelike se razlikuje od zemlje do zemlje te je različit među grupama ljudi (vegetarijanci/ne-vegetarijanci) (Schuddeboom, 1993; JECFA, 2003) i iznosi između 43 i 154 mg NO₃/d u Europi – ne uračunavajući unos iz vode (Schuddeboom, 1993; JECFA, 2003), odnosno 0,72 do 2,57 mg/kg TM/d za osobu tjelesne mase 60 kg.

Da bi objasnila razlike u razini unosa nitrata i kontaminiranosti povrća u Eurposkim zemljama, EFSA je definirala pet izvora izloženosti nitratima u Europi. Prikazana je procjena unosa nitrata iz povrća u iznosu 157 mg/osoba/d, dobivena pomoću medijana koncentracije nitrata u povrću od 392 mg/kg i individualnog dnevnog unosa koji iznosi 400 g/osoba/d povrća (temeljeno na WHO preporukama koje se odnose na unos voća i povrća). Iako je unos nitrata iznimno promjenjiv, dnevna izloženost nitratima iz ne-biljnih izvora procjenjuje se na 44 mg/osoba/d, od kojih 20 mg/osoba/d može se pripisati unosu porijekom iz vode (EFSA, 2008).

Voda

Prema podacima iz SISE-Eaux baze podataka (Ministarstvo zdravstva-DDASS) 46,8% ispitanih zaliha pokazuje koncentraciju nitrata 10 mg/L ili manje, a 99,5% rezultata je bilo ispod 50 mg/L.

Unos vode neznan za jelo

Podaci iz ankete provedene od INCA1 dali su informaciju o prehranbenoj potrošnji vode u Francuskoj te pokazuju da je potrošnja grijane i negrijane vode za piće u Francuskoj, isključujući obroke, u prosjeku 38% od ukupnog unosa vode.

Unos vode u dojenčadi (djeca do 12 mjeseci starosti)

Observatory of Food Consumptions – Nutritional Epidemiology (Afssa) koristi podatke istraživanja, provedenog 2005. godine od strane TNS-SOFRES u suradnji sa Sveučilištem u Burgundiji, o prehranbenoj potrošnji vode francuske dojenčadi i male djece (između 1 i 36 mjeseci starosti), za Francusku uniju za dječju prehranu – French Union for Childhood Food (SFAE).

Ovo istraživanje provedeno je tijekom kratkog razdoblja od 3 uzastopna dana na uzorku od 447 dojenčadi¹ (stare do 12 mjeseci). U istraživanje je bila uključena samo dojenčad koja nije bila na majčinom mlijeku (bilo isključivo ili djelomično) i koja tijekom provođenja studije nisu pohađala dječji vrtić. Prosječna potrošnja vode procijenjena kroz 3 dana. Rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Udio dojenčadi (dobi između 1 i 12 mjeseci) koja konzumiraju vodu iz slavine tijekom 3 dana i iznos konzumirane vode u ml/d

Dob (mjeseci)	Broj dojenčadi	Učestalost pijenja vode iz slavine		Količina popijene vode iz slavine u ml/d		
		n	%	Srednja vrijednost ± SD	Min	Max
1-3	64	0	0,00%	N/A	N/A	N/A
4-6	187	2	1,07%	148,3 ± 157,9	36,7	260,0
7-12	196	14	7,14%	73,4 ± 80,8	10,0	236,7
Ukupno 1-12 mjeseci	447	16	3,58%	82,7 ± 89,3	10,0	260,0

U jedinom ispitivanju koje je bilo dostupno (TNS-Sofres, 2005), čini se da voda iz slavine nije bila konzumirana u dojenčadi mlađe od tri mjeseca.

Doprinos ostalih izvora izloženosti ukupnom prehrambenom dnevnom unosu

Studija provedena od strane Afssa (2007), daje procjenu kumulativnog nitratnog unosa konzumacijom vode za različite koncentracije nitrata u vodi.

Nakon što se koncentracija nitrata u vodi za piće približi 20 mg/L, unos nitrata putem vode čini oko 10% unosa nitrata francuske populacije. Ukoliko je koncentracija nitrata u vodi 50 mg/L (*quality limit*), udio nitrata unešenih putem vode bi predstavljalo 34% ukupne izloženosti nitaratima.

Nitriti

Zrak

O koncentraciji nitrita u zraku nema podataka stoga se ovaj izvor izloženosti nitritima zanemaruje.

Hrana

Srednji unos nitrita po osobi iznosi:

- prema WHO, između 1, 2 i 3 mg/d (istraživanje duplikat dijetom) (WHO, 2007)

¹Ova dojenčad odabrana je pomoću TNS-SOFRES kvota metode dizajnirane da bi se osiguralo da kohorta bude teoretski, predstavnik francuske populacije.

- prema JECFA, između 0,21 i 0,63 mg/d (JECFA, 2002)
- prema US National Research Council, između 0,3 i 2,6 mg/d (NAS, 1981 u WHO, 2007)

Nitriti imaju različite izvore: prirodno su prisutni u hrani ili se u hranu mogu uvesti kao aditiv u obliku natriji i kalij nitrita².

Unos nitrita isključujući prehrambene aditive

Srednji unos nitrita prehranom (isključujući prehrambene aditive) procjenjuje se na 1,7 mg/d (0,028 mg/kg TM/d) za osobu tjelesne mase 60 kg. Ova procjena temelji se na podacima MAFF-a (Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i hrane - Velika Britanija) iz 1997., 1998. i 2001. godine o prosječnoj kontaminaciji iz europskih podataka o potrošnji hrane. Unosu nitrita najviše doprinose žitarice (35%) i voda (20%), uz pretpostavku da se dnevno konzumira 2 litre vode koja sadrži koncentraciju nitrita od 0,3 mg/L.

EFSA je identificirala mali doprinos povrća izloženosti nitritima u odnosu na izloženost kao posljedicu biotransformacije nitrata u nitrite (EFSA, 2008).

Izloženost nitritima iz vode: sažetak podataka iz SISE-Eaux baze podataka

Podaci istraživanja dostupni u SISE-Eaux bazi podataka (Ministarstvo zdravstva-SISE-Eaux) za razdoblje od siječnja 2003. godine do prosinca 2006. godine pokazuju da:

- dostupne su analize³ za više od 99,9% izvorišnih jedinica
- u nekim izvorišnim jedinicama otkriven je nitrit. U nedostatku klora, nitriti se u lokaliziranim izvorišnim stanicama naizmjenice detektiraju. Prisutnost klora u mreži napajanja smanjuje koncentraciju nitrita u vodi na taj način ga čini iznimno rijetko prisutnim u vodi
- najmanje je jedan nesukladni rezultat pronađen u 0,4% izvorišnih jedinica koje poslužuju najviše 548000 ljudi
- 50. percentila od 112 rezultata koji nisu sukladni analizama iznosi 0,62 mg/L (95. percentila iznosi 1,85 mg /L)

2.26.3. Utjecaj nitrata i nitrita na zdravlje ljudi

Metabolizam nitrata i nitrita

Nitrati i nitriti se nakon gutanja brzo apsorbiraju (u manje od jednog sata) u proksimalnom dijelu tankog crijeva (Walker, 1996). Za razliku od glodavaca, u ljudi se apsorpcija nitrata u želucu ne može otkriti. Bioraspoloživost nitrata i nitrita je blizu 100%. Nitrati difundiraju kroz cijeli izvanstanični prostor (Jungerstern i sur., 1996). Koncentracije nitrata u plazmi su uglavnom između 30-60 µmol/L, a kao odgovor na povećanu konzumaciju može se podignuti na 200 µmol/L (Bednar i Kies, 1994).

²EFSA daje mišljenje (26.studeni 2003. godine) vezano za učinkovitost nitrata i nitrita na mikrobiološku ispravnost mesnih proizvoda (Mišljenje Znanstvenog vijeća o biološkoj opasnosti na zahtjev Komisije za učinke nitrita/nitrata na mikrobiološku ispravnostu proizvoda od mesa, EFSA Journal (2003) 14,1-34)

³Analize učinjene na uzorcima uzetim tijekom proizvodnje ili izvora napajanja

Metabolizam ovisi o dozi ingestiranog nitrata (Cohen i Myant, 1959; Spiegelhalder i sur., 1976, Fritsch i sur., 1985.).

Važna i specifična značajka metabolizma nitrata je postojanje entero-salivarnog ciklusa specifičnog za nitrate (Muramatsu i sur., 1979). Dvadeset i pet posto digestiranih nitrata izlučuje se u slini (Spiegelhalder i sur., 1976, Tannenbaum i sur., 1978). Pet posto digestiranih nitrata nastaje biotransformacijom nitrata, nitrat-reduktazom iz bukalne mikroflore, u nitrite (Walker, 1996, Pannala i sur., 2003). Vjeruje se da je oralna redukcija nitrata u nitrite najvažniji izvor nitrita u ljudi (70-80% nitrita). Redukciju nitrata u nitrite mogu učiniti crijevne bakterije, kao i određene krvne stanice (eritrociti) koje imaju nitrat-reduktaznu aktivnost.

Endogena sinteza nitrata odvija se degradacijom NO kojeg proizvode endotelne stanice te se procjenjuje da ga nastaje oko 1 mg/kg TM/d pod normalnim fiziološkim uvjetima. To je, dakle, ekvivalent srednjeg dnevnog unosa nitrata.

Nitrati i nitriti se uglavnom izlučuju u urin, što predstavlja 65% unesenih nitrata (Pannala i sur., 2003, Green i sur., 1981, Wagner i sur., 1983), no zabilježena je tubularna resorpcija (Suto i sur., 1995). Najveća količina nitrata iz organizma se izlučuje mokraćom i javlja se nakon 5 sati, a potpuno izlučivanje zabilježeno je nakon 18 sati (Bartolomej i Hill, 1984). Manje od 2% nitrata izlučuje se putem stolice, a tek mala količina se izlučuje u znoj (40 μ mol/L nitrata i 3 μ mol/L nitrita) (Weller i sur., 1996). U majčino mlijeko nitrati ulaze pasivnom difuzijom, bez akumulacije (Green i sur., 1981).

Methemoglobinemija

Methemoglobin je oblik hemoglobina u kojem se hem željezo oksidira u feri oblik i stoga je neprikladan za prijenos kisika.

Dojenčad mlađa od 6 mjeseci, posebice mlađa od 3 mjeseca podložnija su methemoglobinemiji zbog nedostatka ključnog enzima NADH-citokrom b5 reduktaza, koji konvertira methemoglobin u hemoglobin. Razina ovog enzima približava se razini onoj u odraslih jednom kad dijete navrší oko 6 mjeseci.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da methemoglobinemija može biti posljedica infekcija. Istraživanje u Rumunjskoj, u skupini od 71 djeteta kojima se dalo da piju bunarsku vodu (Zeman i sur., 2002) pokazalo je da dijarealne bolesti igraju značajnu ulogu u razvoju methemoglobinemije. Nekoliko slučajeva methemoglobinemije zabilježeno je u djece s infekcijom urinarnog trakta bakterijskim enteritisom i septikemijom (Jolly i sur. 1995).

Izraelska je studija u 45 slučajeva tijekom 12 godina pokazala da postoje sezonske varijacije, gdje se najveći broj slučajeva methemoglobinemije zabilježio u siječnju i ljetnim mjesecima u kojima su, prema autorima, istodobno česti virusni i bakterijski gastroenteritisi (Hanukoglu i Danon, 1996).

Međutim, iako je methemoglobinemija u dječjoj dobi uglavnom uzrokovana prekomjernom endogenom proizvodnjom dušikova monoksida, povećana učestalost bolesti povezanih s nitratnom kontaminacijom može se tumačiti na slijedeće načine:

Jedan od prvih objašnjenja navedenih podataka je da ove povišene razine nitrata ukazuju na mikrobiološku kontaminaciju. Ispitivanjem se doznaje da je konzumirana voda uglavnom iz bunara. Drugo objašnjenje je uvjerljivije: stanje probavnog trakta koje podrazumijeva infekciju ili upale stvara preduvijete za stvaranje methemoglobina iz nitrita koji se stvaraju metabolizmom dušikovog oksida. Pod ovim uvjetima, egzogeni nitrati pogoršavaju nastajanje nitrita inhibicijom njihove pretvorbe u amonijak. Enzim nitrit reduktazu inhibiraju visoke koncentracije nitrata (Roediger i Radcliffe, 1988). Ovi rezultati su u skladu s Comly-jevom hipotezom prema kojoj nitrati u vodi za piće ne predstavljaju glavni uzrok methemoglobinemije. Taj mehanizam objašnjava široke varijacije methemoglobinemije pretpostavljene u djece te je vjerojatno da izloženost djece visokim dozama nitrata igra ulogu više u težini methemoglobinemije nego u njezinu nastanku. Ipak, treba napomenuti da je već 1951. godine, Walton utvrdio da su količine nitrata poznate u 214 od 278 slučajeva dječje methemoglobinemije opisanih u istraživanju Američkog zavoda za javno zdravstvo (American Public Health Association).

Epidemiološke studije

Relevantne epidemiološke studije procjene rizika od karcinoma povezanog s nitratima u vodi uzimajući u obzir podatke o pojedinačnoj izloženosti i informacijama o prekursorima, katalizatorima i inhibitorima. Dakle, konačan zaključak se ne može izvući.

Referentne toksikološke vrijednosti (RTV)

Nitrati

Povijest JECFA znanstvenih procjena

Prva procjena JECFA 1961/6. sastanak

Prvu službenu procjenu rizika ingestije nitrata i nitrita je provela JECFA 1961. godine. Ova početna procjena učinjena je samo za korištenje nitrata i nitrita kao aditiva u hrani. NOAEL je izvedena iz dugotrajne studije toksičnosti u štakora i kratkotrajnih toksikoloških studija na psima. Kritični učinak je bio odgođen rast. Na temelju NOAEL 500 mg/kg TM/d za nitrate i faktor sigurnosti 100, JECFA predlaže ADI od 0,5 mg/kg TM/d izražen kao natrijev nitrat. JECFA je tada izjavila da ta procjena nije bila relevantna za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Druga i treća JECFA procjena 1965. (8. sjednica) i 1974. (17. sjednica)

JECFA prepravljala ADI za nitrate

Četvrta JECFA procjena 1994/44. sastanak 1994. godina

Ova procjena je provedena u svjetlu novih toksikoloških i epidemioloških studija vezanih za nitrate i nitrite

Za nitrate, JECFA je izvršila procjenu uzimajući u obzir endogenu pretvorbu nitrata u nitrite. Ovdje se kao rezultat navodi da štakor nije prikladan model za procjenu toksičnosti nitrata iako su, budući da su podaci studija na drugim životinjama bili nepotpuni i neadekvatni, rezultati istraživanja na štakorima uzeti u obzir, uz primjenu nitrat-nitrit konverzijskim faktorom.

Na temelju dugoročnog istraživanja na štakorima (Lehman, 1958), JECFA predlaže NOAEL od 370 mg/kg TM/d, iz koje je izvedena ADI 3,7 mg/kg TM/d (izraženo kao nitrat).

JECFA također izračunava i prenosi NOAEL (NOAELt) iz NOAEL za nitrite (6,7 mg/kg TM/d) koristeći konverzijski faktor nitrata u nitrite između 5 i 20%. Na temelju toga, NOAELt je između 40 i 160 mg/kg TM/d, a ADI izvedeni iz ovog je 0-3,2 mg /kg TM/d. JECFA smatra da su NOAEL i NOAELt vrijednosti istog reda te usvajaju ADI od 3,7 mg/kg TM/d.

Nitratni ion nije genotoksičan ili karcinogen, osim u vrlo visokim dozama nitrata i prekursora N-nitrozo spojeva. Zbog moguće pretvorbe nitrata u nitrite i posebne osjetljivosti dojenčadi mlađe od tri mjeseca, JECFA izjavljuje da se dani ADI ne primjenjuju na ovu osjetljivu populaciju.

Peta JECFA procjena 2003/59.

Sastanak JECFA naglašava da nitrate treba procijeniti na temelju *in vivo* pretvorbe u nitrite, ali izjavljuje da novi podaci iz studija ne bacaju sumnju na procjene učinjene do sada zbog čega JECFA potvrđuje ADI postavljen ranije.

Povijest europskih znanstvenih procjena

Europska komisija Znanstveni odbor za hranu

Odbor potvrđuje ADI predložen 1990. godine, 3,7 mg NO₃/kg TM/d (SCF, 1995). SCF potvrđuje da je ovaj ADI primjenjiv na sve prehrambene izvore izloženosti.

Osim toga, Europska agencija za sigurnost hrane daje mišljenje Europskoj Komisiji u travnju 2008. godine o procjeni rizika i benefita prisutnosti nitrata u povrću na europskoj razini. Kako bi se utvrdila opasnost po zdravlje ljudi, EFSA koristi ADI za nitrate predložen od strane JECFA 2003. godine.

Referentne toksikološke vrijednosti (RTV) predložene od strane US EPA

Referentne toksikološke vrijednosti temelje se na radu Boscha (1950) i Waltona (1951) koristeći početne kliničke učinke methemoglobinemije u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca kao posljedice. U istraživanju su postavljeni NOAEL od 1,6 mg /kg TM/d (izraženo kao N) i 7 mg/kg TM/d (izraženo kao NO₃), što je ekvivalent koncentraciji od 44 mg /L nitrata i svakodnevne konzumacije 0,64 litara vode, tj. 0,16 L/kg TM/d. Ovo je ujedno referentna doza, bez primjene dodatnog faktora nesigurnosti, za koju je US EPA smatrala da ima "kritično" toksični učinak kod najosjetljivije populacije IRIS, 1991. Određen je LOAEL od 1,8-3,2 mg/kg TM/d (izraženo kao N). Sigurnosna granica između NOAEL i LOAEL je mala.

Pod pretpostavkom da je u djece faktor redukcije nitrata u nitrite 10% s obzirom na učinak bakterija gastrointestinalnog trakta, utvrđeno je da je NOAEL za nitrite 3,3 mg/L te da je referentna doza 0,16 mg/kg TM/d.

Tablica 2. Toksikološke referentne vrijednosti prema međunarodnim agencijama

Izvor	RTV	Vrijednost	Istraživanje	Populacija	Učinak
EFSA (2008)	Ditto JECFA (2003)				
JECFA (2003)		3,7 mg/kg TM/d	Lehman, 1958	Štakori	Inhibicija rasta
SCF (1995)		3,7 mg/kg TM/d	Maekawa, 1982	Štakori	Redukcija dobitka na TM
IRIS EPA (1991)	RfD referentna doza	7 mg/kg TM/d	Bosch (1950) i Walton (1951)	Dojenčad	Methemoglobinemija

Referentne vrijednosti u vodi za piće

WHO na temelju epidemioloških podataka ističući slučajeve methemoglobinemije u dojenčadi za nitrate navodi preporučenu vrijednost od 50 mg/L. Primarno, je navedena vrijednost zaštitna preporučena vrijednost za dojenčad u slučaju akutne izloženosti, ali isto vrijedi i za cjelokupnu populaciju. WHO naglašava ulogu mikrobiološke kontaminacije vode koja rezultira infekcijama probavnog trakta, što može značajno povećati rizik za dojenčad. Zbog toga WHO predlaže administrativnu intervenciju zbog neusklađenosti s preporučenom vrijednost za nitrate, u koncentraciji između 50 i 100 mg/L. Na ovaj način, uz dvojne uvjete, prvo, vezano za mikrobiološku čistoće vode, i drugo, povećanje liječničke svjesnosti o izloženoj osjetljivoj populaciji (dojenčad), voda koja sadrži koncentraciju nitrata od 50 do 100 mg/L može se privremeno konzumirati (WHO, 2007)

Za nitrite, WHO koristi podatke koji pokazuju da su doze nitrita koji uzrokuju methemoglobinemiju u dojenčadi između 0,4 i više od 200 mg/kg TM. Korištenjem manjih doza (0,4 mg/kg TM), konzumacija 0,75 litara vode od strane dojenčeta mase 5 kg, daje zaokruženu vrijednost od 3 mg/L koncentracije nitrita za vodu za piće.

Ova dva iona mogu u vodi zajedno biti prisutni zbog čega WHO preporučuje da zbroj omjera koncentracije preporučene vrijednosti za svaki ne smije prelaziti $1: \text{CNO}_3 / 50 + \text{CNO}_2 / 3 < 1$.

Za kroničnu izloženost ovim dvaju ionima, WHO podsjeća da je JECFA predložila prihvatljivi dnevni unos (ADI), ali smatra da je, s obzirom na metaboličke razlike između ljudi i glodavaca, predložena ADI za nitrate od strane JECFA neprimjerena za procijenu rizika za zdravlje. Međutim, činilo se razborito predložiti da preporučena vrijednost za nitrite, povezana s kroničnim izlaganjem, koristi ADI predložen od strane JECFA (2003) koji iznosi 0,07 mg/kg TM/d, uz pretpostavku da pojedinac od 60 kg dnevno konzumira 2 litre vode uz izdvajanje 10% ADI u vodi. Privremena preporučena vrijednost je 0,2 mg/L. Ovo je privremena vrijednost s obzirom na razlike ljudi u odnosu na životinje.

Infantilna methemoglobinemija i preporučena vrijednost za nitrate.

Preporučene vrijednosti za nitrate u iznosu 50 mg/L predložio je WHO (Walton, 1951). Budući da nema prijavljenih slučajeva methemoglobinemije kada je koncentracija nitrata u vodi bila je ispod oko 45 mg/L, WHO je pregledao ovu vrijednost i postavio ju kao najvišu razinu izloženosti (50 mg/L u vodi za piće).

Referentne toksikološke vrijednosti za nitrate

ADI predložen za nitrate od strane JECFA i SCF-a zasniva se na dugoročnim studijama toksičnosti u štakora. Općenito je prihvaćeno da štakori nisu prikladni modeli za ljude, osobito zbog odsutnosti recirkulacije enterogrupe nitrata u slini. JECFA (1961) izjavljuje da se ADI ne može primijeniti na djecu mlađu od 6 mjeseci iako to ograničenje nije naknadno prepravljano. Međutim, ovaj ADI je JECFA revidirala 1994. godine, a vrijednost je postavljena na 3,7 mg/kg TM/d, koja se ne primjenjuje za dojenčad mlađu od 3 mjeseca. JECFA ovaj ADI potvrđuje 2003. godine..

EFSA, 2008. godine, donosi isti ADI u svojoj procjeni zdravstvenog rizika u odnosu na koncentraciju nitrata u povrću.

U svojim smjernicama o kvaliteti voda za piće, WHO smatra da je predložen ADI za nitrata od strane JECFA neprimjeren za procjenu zdravstvenih rizika zbog metaboličkih razlika između ljudi i glodavaca (WHO, 2007).

Afssa također smatra da je istraživanje Lehman (1958), korišteno 2003. godine od strane JECFA kao ključno može kritizirati metodološki, stoga ne dopušta utemeljenje toksikoloških referentnih vrijednosti za nitrate, već smatra da je potrebno imati pristup toksikološkim studijama s relevantnim životinjskim modelima.

Referentne toksikološke vrijednosti za nitrite

WHO koristi ADI od 0,07 mg/kg TM/d određenu od strane JECFA (2003) za postavljanje privremene preporučene vrijednost povezane s kroničnom izloženosti natrijevom nitritu.

Studija provedena od strane Afssa (Afssa - Paser, 2007a), daje procjenu kumulativne izloženosti nitritu u vodi za piće koristeći konzervativniji pristup. Vrijednosti pokazuju da je za sve procjenjene proizvoda (čak i u nedostatku nitrita u vodi), dnevni unos u odraslih i djece koji su veliki potrošači ADI iznad vrijednosti koje je predložio JECFA.

Zaključak

U svojoj ocjeni zdravstvenih rizika u odnosu na nitrate u povrću EFSA (2008) razmatra različite scenarije izloženosti nitratima, prepravljajući ADI iz JECFA (2003) i pokazuje da se ova vrijednost lako prekoračuje u odraslih koji konzumiraju 400 g mješavine povrća te da je dnevno izlaganje nitratima iz izvora koji nisu povrće procijenjeno na 44 mg/osoba/d, od kojih se 20 mg/osoba/d može pripisati vodi. Izračuni izloženosti nitratima su konzervativni, zbog čega EFSA zaključuje da izloženost nitratima putem povrća ne bi trebalo dovesti do značajnih zdravstvenih rizika.

Zbog znanstvene nesigurnosti o ulozi samih nitrata u razvoju dojenačke methemoglobinemije te zbog nedostatka dovoljno točnog ADI, Afssa ne može procijeniti zdravstveni rizik za populaciju, osobito za dojenčad, kada je ograničenje za nitrate (*qualiti limiti*) 50 mg/L prekoračeno te zbog toga nije u mogućnosti predložiti dopuštene vrijednosti odstupanja.

Afssa ističe da u svjetlu ovih nesumnjivo konzervativnih procjena kumulativnih unosa nitrita (hrana i voda), dnevni unos prelazi JECFA (2003) ADI za djecu i odrasle koji su veliki potrošači. Kao rezultat toga, nepoštivanje ograničenja (*qualiti limiti*) za nitrite vezano za vodu za piće ne može biti prihvaćeno.

Budući da znanja o vjerojatnim karcinogenim efektima nitrata i nitrita, osobito u određenim uvjetima endogene nitrozacije, trenutno stoje u kontekstu nesigurnosti nije moguće kvantificirati endogeno stvaranje N-nitrozo spojeva iz egzogenog unosa nitrata ili ocijeniti karcenogeni rizik.

2.26.4. Postupci uklanjanja nitrata i nitrita iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja nitrita i nitrata iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.27. OLOVO

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) olova u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L u *Napomenu 3* - Vrijednost za olovo mora ispuniti zahtjeve najkasnije do 2015. godine. Do tada granična vrijednost za olovo iznosi 25 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu olova putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Evaluacija olova u vodenom mediju je određena nekim od faktora, kao na primjer: pH, temperatura, ukupna bazičnost i stajanjem vode u cijevima.

U vodenom mediju olovo je prisutno u obliku iona ili kompleksa.

2.27.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Olovo je jedna od primarnih naslaga u eruptivnim i metamorfnim stijenama, uglavnom je prisutno u obliku sulfida (galenit).

Ono se redistribuira promjenom u svim stijenama u oblik karbonata (ceruzit), sulfata (anglezit) i može zamijeniti kalij u silikatnim stijenama i fosfate. Međutim to je metal čiji spojevi nisu jako topivi u vodi i pokazuju slabu geokemijsku pokretljivost. Sadržaj u podzemnim vodama je veoma nizak, osim u rudarskim područjima gdje pH vode može biti veoma kiseo. Također je imobiliziran u sedimentima. Sadržaj olova uklonjen iz benzina, prisutan u kišnici koja dolazi s ceste pada značajno.

Industrije koje koriste olovo su najveći izvori otpada ali taj otpad je u obliku fine prašine iz koje nije lako otopiti olovo. U vodoopskrbi olovo može biti prisutno u cijevima, zglobovima i spojevima.

2.27.2. Izloženost olovu

Gutanje je glavni izvor izloženosti olovu. Inhalacija i unos preko kože su neizbježni za odraslu populaciju. Inhalacija je osobito prisutna u profesionalnom okruženju gdje se radi s olovom. Obzirom na djecu, prašina prisutna u starim građevinama (<1948. godine) i iz industrijskog onečišćenja okoliša, mogu biti glavni izvor izloženosti olovu i tu su količine olova previsoke s toksikološkog aspekta. Tome se pridodaje izloženost voća i povrća prašini s povećanom količinom olova, te konzumaciji kontaminirane vode i, ponekad, konzumaciji boje s visokom količinom olova («pica» fenomen). Absorpcija gastroenteralnim putem iznosi 10% unešene količine kod odraslih, 30-50% kod djece. Na prazan trbuh, absorpcija može doseći 60-80%.

Površinski i podzemni izvori koji se koriste za produkciju vode namijenjene za ljudsku uporabu su predmetom analiza sanitarnih kontrola. Količina olova mora biti manja ili jednaka 10 µg/L.

Tablica 1. pokazuje značaj udjela koji može biti iz vode u ukupnom unosu olova za dojenčad (50%), poštujući preporuke vrijednosti predložene od WHO.

Tablica 1. Prikaz različitih izvora unosa olova u Francuskoj (%), (Hartemann, 1995)

Medij	Koncentracija	Bebe (3 mjeseca)	Djeca (2 godine)	Odrasli (60 kg)
Zrak	0,1-1,0 µg/m ³	1,6-6,9	1,8-8,2	2,6-11,3
Voda	10-25 µg/L	49,0-51,9	22,4-25,6	26,4-28,4
Hrana	promjenjivo	32,5-37,9	44,8-48,8	56,7-66,1
Prašina	180-310 µg/g	8,6-11,8	21,3-26,9	3,5-4,8

Za djecu i odrasle, hrana predstavlja glavni izvor izloženosti olovu. Jedan od velikih unosa je i tijekom inhalacija ili ingestija prašine zbog specifičnih izvora: starih kuća ili industrijskog okoliša.

Tablica 2. Skupni prikaz izloženosti olovu iz različite hrane u Francuskoj

Period studije	Vrsta studije	Procjena unosa	Put unosa	Izvor
2000-2003	Total Diet Study (TDS)	Odrasli (> 15 godina) 18.4 µg/dnevno i 30 µg/ djeca (3-14 godina) 12,8 µg/ dnevno i 20,8 µg/dnevno	hrana + voda	Leblanc i sur., 2004
1998-1999	Dvostruka porcija jela – ugostiteljski objekt	34 µg/da	hrana	Noël i sur., 2003
1998-1999	Dvostruka porcija jela – ugostiteljski objekt	52 µg/dnevno od kojih 14 µg iz vode	hrana + voda	Leblanc i sur., 2000
	Dvostruka porcija jela – ugostiteljski objekt	43 µg/dnevno	hrana	Biego, 1999
1990-1993	kontaminacija x potrošnja	68 µg/dnevno	hrana	Decloître, 1998

1992	Dvostruka porcija jela – ugostiteljski objekt	73 µg/dnevno	hrana + voda	DGS (French Government Department of Health), 1995
------	---	--------------	--------------	--

a prosječni potrošači

b visoki potrošači (95th percentile)

c 2 čaše = 7 µg Pb po gl. obroku (2/3 L)

Dnevni unos olova iz hrane može biti procijenjen na manje od 40 µg/d.

2.27.3. Utjecaj olova na zdravlje ljudi

Toksikološke karakteristike: Kumulativni toksin s općenitim efektima, od kojih razlikujemo:

Efekt na ljude je sumarno opisan ispod.

Akutni toksični učinci olova identificirani u literaturi za različite organe

- Probavne smetnje: trbušni grčevi (epigastrična bol) i povraćanje
- Bubrežne smetnje: proksimalna tubulopatija, oligurično zatajenje bubrega i u djece Fanconijev sindrom
- Hematološke smetnje: anemija
- Neurološke smetnje: encefalopatiji prethodi glavobolja, ideo-motor retardacija, nezgrapnost, ataksija, nesanica, razdražljivost, poremećaj pamćenja; teško stanje kombinirano s smanjenjem svijesti pa čak i komom.

Kronična toksičnost:

- Kronični toksični efekti olova identificirani u literaturi:
- Neurološke smetnje (kritičan efekt): u djece (ciljna populacija) razina olova u krvi 100-300 µg/L: smetnje u ponašanju, stagnacija ili zaostajanje u intelektualnom razvoju; u odraslih razina olova u krvi 400-700 µg/L: umor, nezgrapnost, razdražljivost, poremećaj pamćenja, neurološka oštećenja mogu se pojaviti pri nižim razinama olova. Oštećenje perifernog živčanog sustava.
- Bubrežne smetnje: kronično zatajenje bubrega
- Kardiovaskularne smetnje: efekt povećanja krvnog tlaka je pretpostavljen ali nije dokazan
- Hematološke smetnje: inhibicija enzimske aktivnosti hemosintezom, objašnjava anemije koje nisu teške
- Karcinogenost: Olovo i njegovi anorganski derivati klasificirani su prema IARC (1987) u grupu

2B (potencijalno karcinogen za ljude) i EPA (1993) (grupa B2). Njegova karcinogenost dokazana je na životinjama, ali nedovoljno dokazana na ljudima.

Karcinogeni potencijal anorganskog olova i njegovih organskih spojeva je ponovo procijenjen. IARC predlaže pregled klasifikacija (IARC, 2004):

- Olovo i njegovi anorganski derivati su vjerojatno karcinogeni za ljude (grupa 2A)
- Organski spojevi olova nisu klasificirani kao karcinogeni za ljude (grupa 3A)

Toksikološke referentne vrijednosti

Različita međunarodna tijela predlažu toksikološke referentne vrijednosti (TRV) za olovo. Navedene vrijednosti prikazane su u tablici 3. kao i korištene metode WHO u daljnjem tekstu su detaljno opisani.

WHO kriterij: neurotoksični efekt (smanjenje IQ kod djece). JECFA, 1987, postavila je privremeni tolerirani tjedni unos (PTWI) od 25 µg/kg TM/t za bebe i djecu, jer olovo ima kumulativan toksični učinak i važno je spriječiti njegovu akumulaciju u tijelu. Ova vrijednost je rezultat raznih studija koje su pokazale kod djece da ispod razine od 4 µg/kg TM/d nema povećanja razine olova u serumu, dok se porast može primijetiti kod 5 µg/kg TM/d (Ziegler i sur., 1978; Rye i sur., 1983). U početku se ta vrijednost koristila za bebe i djecu (1987), dok se od (1993) primjenjuje na opću populaciju i zadržana je zadnjom reevaluacijom 1999. godine (IPCS, 2000).

Tablica 3. Skupni prikaz vrijednosti toksikoloških referenci preporučenih od različitih tijela

Izvor	TRV	Vrijednost	Studija	Efekt
WHO, 1996	PTWI privremeni tolerirani tjedni unos	25 µg/kg TM/t	1987	Neurotoksični efekt kod djece
	RfD referentne doze	Nisu definirane (1)	-	-
ATSDR	MRL minimalna razina rizika	Nisu definirane (2)	-	-
Health Canada (1992)	ADI prihvatljivi dnevni unos	3,5 µg/kg TM/d	WHO	
RIVM (2001)	MPR maksimalni dopušteni rizik	25 µg/kg TM/t	WHO	

1) Pojedini efekti olova, posebno promjene određenih enzima u krvi te efekt na neuro-bihevioralni razvoj kod djece, pojavljuju se pri vrlo niskim količinama, čak i bez tragova. EPA radna skupina proučavala je mogućnost definiranja RfD za anorgansko olovo (i njegove sastojke) na dvije sjednice (07/08/1985 i 07/22/1985) te zaključila da se ne može definirati RfD (IRIS EPA, 2003).

2) MRL nije definiran za olovo uslijed nedostatka definiranih tragova za neke jako osjetljive efekte kod ljudi (ATSDR, 1999).

Referentne vrijednosti u vodi

Nekoliko preporuka i parametara je pronađeno u literaturi. Te vrijednosti su prikazane u tablici 4. i detaljno prema pojedinostima u tablici 5.

U kontekstu revizija uredbi za vodu za piće, WHO ne predlaže nove vrijednosti za ove tvari.

Tablica 4. Referentne vrijednosti predložene od različitih tijela

Vrijednosti prema Uredbi 98/83/EC Annex IB	WHO Vodič 1996	Health Canada (1992)	US EPA (1991)
10 µg/L od 2013.god 25 µg/L od 2003. do 2013.god	10 µg/L	10 µg/L MAC (maksimalne prihvaćene koncentracije)*	15 µg/L “razina aktivacije”

*MAC: maksimalna prihvaćena koncentracija

Tablica 5. Pojedinosti o postavljanju referentnih vrijednosti preporučeni od WHO

Vrsta kritične doze	Provedena studija	Vrijednost kritične doze	Faktor nesigurnosti (UF)	Vrsta referentne vrijednosti	Referentna vrijednost	Udio voda za piće	Dobivena vrijednost
NOAEL	1987	4 µg/kg TM/d	-	PTWI	25 µg/kg TM/t	50% dojenčad	10 µg/L

Usporedba dnevnih unosa s vrijednostima toksikoloških referentnih vrijednosti

Na osnovu PTWI od 25 µg/kg TM/t, tablica 6. prikazuje odnos toksikoloških referentnih vrijednosti koje mogu biti povezane s izloženosti populacije preko vode za piće, s različitim koncentracijama olova.

Kalkulacija je napravljena za dojenčad prema sljedećim hipotezama:

- pojedinačna konzumacija vode u količini od 0,75 L/d predstavlja visoku konzumaciju
- referentna masa dojenčeta je 5 kg.

Tablica 6. odnos PTWI koji može povezati odnos vode i količine olova, za dojenčad

Koncentracija u vodi	Količina dobivena iz vode	odnos PTWI
10 µg/L	10,5 µg/kg TM/t	42%
15 µg/L	15,8 µg/kg TM/t	63%

20 µg/L	21 µg/kg TM/t	84%
25 µg/L	26,2 µg/kg TM/t	104%

Tablica 6. pokazuje da konzumacijom vode se količina od 25 µg/L olova PTWI za dojenčad premašuje, a ne uzimajući u obzir i ostale količine iz drugih izvora hrane ili drugih potencijalnih izvora (zrak, prašina).

2.27.4. Postupci uklanjanja olova iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja olova iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

28. POLIAROMATSKI UGLJIKOVODICI (PAH)

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) maksimalno dopuštena koncentracija poliaromatskih ugljikovodika u prirodnoj mineralnoj odnosno prirodnoj izvorskoj vod iznosi 0,10 µg/L uz *Napomenu 1* – Specificirani spojevi su: benzo(b)fluoranten, benzo(k)fluoranten, benzo(ghi)perilen, indeno(1,2,3-cd)piren.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu poliaromatskih ugljikovodika putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK vrijednosti

2.28.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Poliaromatski ugljikovodici (PAH) su skupina različitih organskih spojeva koji sadrže dva ili više kondenziranih benzenovih prstena.

Oni su sveprisutni onečišćivači nastali izgaranjem fosilnih goriva koji se pojavljuju kao mješavina pojedinih spojeva.

Zbog svoje niske topljivosti i visokog afiniteta, PAH-ove ne nalazimo u vodama u značajnim koncentracijama, no njihova prisutnost u površinskim ili podzemnim vodama je indikator zagađenja.

PAH-ovi su slabo biorazgradivi u aerobnim uvjetima. Relativne koncentracije PAH-ova u zraku, vodi i hrani su najčešće jednake, no moguća su i odstupanja, ovisno o izvorima onečišćenja.

U vodi za piće, iz skupine PAH-ova, u najvišim koncentracijama zabilježeni su fluoranten (FA), fenantren, piren (PY), i antracen.

Od ukupno šest spojeva iz skupine PAH-ova, pri kontroli kakvoće vode za piće samo je fluoranten (FA) zabilježen u značajnijem broju ispitivanih uzoraka vode.

Pojedini spojevi iz skupine PAH-ova su dokazano karcinogeni, no većina istih nije detektirana u uzorcima vode za piće (npr. dibenzo(a,e)piren, dibenzo(a,h)piren, krisen), ili su detektirane u vrlo niskim koncentracijama. Iz skupine PAH-ova, karcinogeni benzo(a) piren je najviše proučavan (WHO, 1996).

Klorirani PAH-ovi mogu nastati ukoliko je u vodi prisutan rezidualni klor (Shiraishi-sur., 1985), no o navedenim spojevima do sada se malo zna (Bhatia i sur., 1987).

PAH-ovi se u ovom dokumentu navode s obzirom na njihovu topljivost, prisutnost u površinskim vodama te, prema dostupnim podacima, utvrđenoj prisutnosti u pojedinim uzorcima u vodi za piće, odnosno, klasificirani su ili se sumnja da su karcinogeni.

Tablica 1. Nativni PAH-ova i molekulske formule

Kemijski spoj	CAS no.	Molekularna formula	Broj aromatskih prstenova	Skraćenica
Fluoranten	206-44-0	C ₁₆ H ₁₀	4	FA
Piren	129-00-0	C ₁₆ H ₁₀	4	PY

Benz(a)antracen	56-55-3	C18H12	4	BaA
Benzo(b)fluoranten	205-99-2	C20H12	5	BbFA
Benzo(j)fluoranten	205-82-3	C20H12	5	BjFA
Benzo(k)fluoranten	207-08-9	C20H12	5	BkFA
Benzo(a)piren	50-32-8	C20H12	5	BaP
Dibenz(a,h)antracen	53-70-3	C22H14	5	DBahA
Benzo(g,h,i)perilen	191-24-2	C22H12	6	BghiP
Indeno(1,2,3-c,d)piren	193-39-5	C22H12	6	IP

Pri sobnim temperaturama, PAH-ovi su bezbojne ili žučkaste tvari. Opće karakteristike PAH-ova su visoka topivost i vrelište, niski tlak para te niska topivost u vodi koja se dodatno smanjuje porastom molekularne mase. PAH-ovi su lipofilni spojevi.

Tablica 2. Opće karakteristike PAH-ova

PAH	Točka tališta (°C)	Točka vrelišta (°C)	Pritisak para na 25°C (kPa)	Topljivost na 25°C (µg/L)
FA	108,8	375	1,2×10 ⁻⁶	260
PY	150,4	393	6,0×10 ⁻⁷	135
BaA	160,7	400	2,8×10 ⁻⁸	14
BbFA	168,3	481	6,7×10 ⁻⁸	1,2b
BjFA	165,4	480	2,0×10 ^{-9a}	2,5b
BkFA	215,7	480	1,3×10 ⁻¹¹	0,76
BaP	178,1	496	7,3×10 ⁻¹⁰	3,8
DBahA	266,6	524	1,3×10 ⁻¹¹	0,5 (27°C)
BghiP	278,3a	545	1,4×10 ⁻¹¹	0,26
IP	163,6	536	1,3×10 ⁻¹¹	62b

^aIzračunato, ^b Temperatura nije određena

Samo mali broj PAH-ova je proizveden u komercijalne svrhe i to FA i PY koji se primjenjuju kao međuprodukti u proizvodnji fluorescentnih bojila (FA), odnosno pigmenata (PY) (Franck i Stadelhofer, 1987; Griesbaum sur, 1989). Godine 1993, jedan od najvećih proizvođača u svijetu proizveo je više od 50 tona FA i više od 500 tona PY (WHO, 1997).

Ugljen i sirova ulja sadrže PAH-ove u znatnim koncentracijama jer isti nastaju uslijed reakcija u fosilnim gorivima (IARC, 1985, 1989). Iz navedenih razloga, PAH-ovi se također mogu naći u ugljenu i proizvodima na bazi naftne kao što su koks, bitumen, ugljeni katran (i kreozot), loživom ulju, motornim gorivima, sredstvima za podmazivanje te ispisima u uljnim bojama (Grimmer i sur., 1981; IARC, 1984; Tetzen, 1989; Menichini sur, 1990).

Pojava PAH-ova u okolišu je gotovo uvijek posljedica antropogenih aktivnosti, a najznačajnije količine PAH-ova u okoliš dospijevaju tijekom procesa nepotpunog sagorijevanja pri preradi ugljena i nafte

(npr. rafiniranje, rasplinjavanje, koksiranje), industrijskoj uporabi ugljena i naftnih derivata (proizvodnja aluminija, željeza i čelika, lijevanice), grijanja (elektrane i stambeno grijanje drvim, ugljenom i mineralnim uljima), požara (npr. šume, slame, kuhanje), spaljivanja otpada, prometovanja vozila, pušenja duhanskih proizvoda i vulkanskih aktivnosti.

PAH-ovi se uglavnom ispuštaju u atmosferu, a detektirani su i u mjestima koja su udaljenija od izvora zagađenja (Bjørseth i Sortland, 1983; McVeety i Hites, 1988). Uslijed niskih vrijednosti tlaka para, spojevi s pet ili više aromatskih prstenova se uglavnom adsorbiraju na čestice u zraku, poput pepela i čađi. Spojevi s četiri ili manje prstena se pojavljuju u obliku pare i adsorbiraju na čestice (Hoff i Chan, 1987; Baker i Eisenreich, 1990).

PAH-ovi u hidrosferu dopijevaju putem oborinskih voda koje otječu s prometnica, putem odbačenog industrijskog otpada koji sadrži PAH-ove te ispiranjem drvenih dijelova koji su prethodno u svrhu zaštite impregnirani kreozotom.

PAH-ovi se lako adsorbiraju na organske frakcije sedimenata i tla. Pretpostavlja se da je desorpcija PAH-ova iz tla u podzemne vode zanemariva uslijed adsorpcije i biorazgradnje na aerobnom površinskom sloju tla. Ipak, prisutnost PAH-ova u podzemnim vodama je zabilježena i to najčešće u blizini kontaminiranih područja (Southworth, 1979).

Općenito se može reći da se PAH-ovi najčešće talože u sedimentima i tlu, dok se PAH-ovi s četiri ili više aromatskih prstenova mogu pronaći u okolišu (Mackay sur., 1992).

2.28.2. Izloženost poliaromatskim ugljikovodicima

Brojna istraživanja potvrđuju prisutnost PAH-ova u svim aspektima okoliša, a njihove koncentracije u okolišu ovise o lokaciji i uvjetima uzorkovanja.

U zraku, vodi i hrani koncentracije pojedinih PAH-ova pojavljuju se slijedećim nizom FA⁺PY > BghiP⁺ IP⁺ > BbFA⁺ BkFA⁺ > BAA⁺ BAP⁺ > DBahA, dok je za B₁FA vrlo malo podataka te se pretpostavlja da je njegova koncentracija u rasponu kao BbFA i BkFA.

Biorazgradnja PAH-ova u vodenom mediju pri aerobnim uvjetima se odvija vrlo sporo te se dodatno usporava s povećanjem broja aromatskih prstenova. Ispitivanjima provedenim u laboratorijskim uvjetima utvrđeno je da se vrijeme poluraspada za pojedine PAH-ove kreće od približno 100 dana do nekoliko godina (Bossert i Bartha, 1986; Coover i Sims, 1987; Park i sur., 1990; Wild i sur., 1991). Također je utvrđeno da su PAH-ovi otporni na hidrolitičke reakcije.

Najznačajniji proces razgradnje PAH-ova u zraku i vodi je indirektna fotoliza uz prisutnost hidroksilnih radikala.

Zrak

Ukoliko u okolnom području ne postoje izvori onečišćenja zraka, PAH-ovi u zraku se mogu pojaviti kao posljedica uporabe fosilnih goriva za zagrijavanje prostora, odnosno kao posljedica izgaranja istih u

motornim vozilima. Pri tome se koncentracije PAH-ova kreću u rasponu između $< 0,1$ do 100 ng/m^3 (WHO, 1997). PAH-ovi se uglavnom adsorbiraju na čestice prisutne u zraku.

Hrana

PAH su bili detektirani u svježem povrću, voću i žitaricama kao rezultat taloženja iz zraka, naročito blizu industrijskih izvora ili u područjima gustog prometa (Tuominen i sur., 1988; de Vos i sur., 1990; Dennis i sur., 1991). Oni su također detektirani u školjkašima, puževima i ribi iz zagađenih voda (Sirota i Uthe, 1981; Rostad i Pereira, 1987; Speer i sur., 1990). Osim toga njihova povišena koncentracija nađena je i u nekim biljnim uljima i margarinima, gdje se njihov nastanak povezuje s procesom obrade. PAH se također stvaraju prilikom pripreme neke hrane kao što su roštiljanje, prženje i pečenje hrane. Najveće nađene koncentracije su u dimljenoj ribi i mesu i ribi koje su pripremljene na roštilju (oko $200 \text{ } \mu\text{g/kg}$) (WHO, 1997).

Za opću populaciju glavni put izloženosti PAH-ovima je putem atmosferskog zraka, zraka unutar prostorija, te unosom hrane. U neposrednoj blizini izvora emisije, može biti postignut maksimalan unos od $1 \text{ } \mu\text{g BaP}$ po danu (WHO, 1987; LAI, 1992). Za ostale spojeve maksimalni unos je između $0,004 \text{ (DBaH)} i 0,06 \text{ (BbFA)} \text{ } \mu\text{g/d}$ (Chen i sur., 1980; Guicherit i Schulting, 1985). Za zrak u zatvorenom prostoru bitan je doprinos od pušenja. U ovom slučaju unos BAP može dosegnuti kao unos od zagađenog atmosferskog zraka. Otvoreni plamen koji se koristi za grijanje i kuhanje u zemljama u razvoju može povećati izloženost PAH-ovima.

Glavni doprinos ukupnog unosa PAH-ova putem hrane su žitarice, ulja i masti. Grupa ulja i masti imaju visoku pojedinačnu koncentraciju PAH-ova, dok grupa žitarica nikad ne sadrži visoku pojedinačnu koncentraciju PAH-ova ali predstavlja glavni doprinos ukupnog unosa PAH-ova putem hrane. Sušeno meso i proizvodi od ribe sadrže najviše razine PAH-ova ali je njihov doprinos u unosu veoma skroman i zbog toga oni predstavljaju skroman doprinos unosa PAH-ova (Larsson, 1982, 1986; Dennis i sur., 1983, 1991; Maga, 1986). Također valja napomenuti da razne zemlje i kulture imaju različitu prehranu i metode kuhanja, što može dovesti do izlaganja veoma različitim koncentracijama PAH-ova.

Postoji nekoliko studija o unosu pojedinih PAH-ova putem hrane u Zapadnoj Europi (Dennis i sur., 1983; Vaessen i sur., 1984; de Vos i sur., 1990; Pfannhauser, 1991; Turrio-Baldassarri i sur., 1996) i Canada (WHO, 1996). Rezultati za pojedine PAH-ove su u istom rasponu. Svaki od BaP, BghiP, PY, i FA može doprinijeti maksimalnom dnevnom unosu od $10 \text{ } \mu\text{g/osobi}$, a za svaki od DBaH, IP, BkFA i BaA maksimalni dnevni unos je $0,5 \text{ } \mu\text{g/osobi}$.

Iz podataka o unosu hrane i vode za piće, procjenjuje se da je oko 1% od ukupnog unosa PAH-ova iz vode za piće uz pretpostavku da je dnevna potrošnja vode 2 litre. Voda za piće može sadržavati PAH-ove u jednakoj koncentraciji ili čak premašiti unos iz drugih prehrambenih izvora kada se dogodi kontaminacija vode za piće putem vodovodnih cijevi koje se prilikom popravka premazuju spojevima katrana. Izloženost oralnim putem i udisanjem varira ovisno o prehrani i načinu života, naročito važno

za izloženost udisanjem je da li se puši u zatvorenom prostoru jer se u tom slučaju povećavaju razine PAH-ova (Greenberg, 1996; Ihme i Wichmann, 1996; Jansen i sur., 1996).

Voda

Prosječna koncentracija PAH-ova u površinskim i priobalnim vodama, gdje ne postoje izvori onečišćenja, iznosi 50 ng/L (WHO, 1997), dok se više koncentracije od navedene bilježe uglavnom u blizini industrijskih postrojenja, brodogradilišta, gradskih obilaznica te spalionica. PAH-ovi se također mogu pojaviti u vodama ukoliko iste dolaze u kontakt s drvenim materijalima ili npr. željeznim vezovima koji su impregnirani zaštitnim sredstvima na bazi kreozota (Berbee, 1992; Sandell i Tuominen, 1996).

U nezagađenim podzemnim vodama koncentracije PAH-ova se kreću u rasponu od 0-5 ng/L jer je desorpcija PAH-ova iz tla zanemariva. PAH-ovi se često pri tome vežu na organske tvari prisutne u tlu (Woidich i sur., 1976; Stuermer i sur, 1982.). PAH-ovi u koncentracijama iznad 10 µg/L zabilježeni su samo u slučajevima zagađenja podzemnih voda (Environment Canada, 1994).

Povišene koncentracije PAH-ova (najčešće FA, BbFA, PY, IP i fenantrena) zabilježene su u oborinskim vodama te u snijegu i magli (WHO, 1997) što se smatra posljedicom adsorpcije PAH-ova na čestice prisutne u zraku. Na taj način može se povećati koncentracija PAH-ova u vodnim cjelinama.

Prosječna zbirna koncentracija određenih PAH-ova u vodi za piće iznosi oko 1 ng/L, dok su koncentracije pojedinačnih PAH-ova u vodi za piće najčešće ispod granica detekcije. Istraživanje provedeno u Njemačkoj u razdoblju 1988.-1989. godine utvrdilo je da je u 88% ispitanih uzoraka vode za piće (5287 od 5975) koncentracija PAH-ova bila ispod granice detekcije od 5 ng/L. U 10% ispitanih uzoraka koncentracije PAH-ova su bile ispod 40 ng/L (588 uzoraka), dok su koncentracije iznad 200 ng/L zabilježe u 0,08%, odnosno u 5 ispitanih uzoraka (Dieter, 1994).

Najviša zabilježena koncentracija PAH-ova u vodi za piće iznosi 11 µg/L.

Glavni izvor PAU onečišćenja u vodi za piće obično nisu sirovi izvori vode, ali jesu premazi na cijevima kojima se distribuiraju vode za piće. Barem u prošlosti, katran je bio čest premaz za vodovodne cijevi, a koristi se radi učinkovitije zaštite od korozije. Nakon prolaska voda za piće kroz takve cijevi ili nakon popravka, značajno povećane razina PAU su otkrivene u vodi (Vu Duc i Huynh, 1981, Basu i sur, 1987; Davi sur, 1994), na primjer, koncentracija od 2,7 g od Borneff PAU po litri je otkrivena u jednom uzorku takve vode (Državni Institut za Kemijske analize, 1995). Iako WHO je pozvala na prekid takve prakse (WHO, 1996), mnoge zemlje još uvijek imaju veliku količinu cijevi obložene katranovim premazom. Ako BaP je prisutan u povišenim koncentracijama u vodi za piće to je pokazatelj prisutnosti čestica (npr. od propadanja premaza ugljena katrana).

2.28.3. Utjecaj poliaromatskih ugljikovodika na zdravlje ljudi

Izloženost ljudi PAH-ovima nije izloženost jednom spoju nego mješavini spojeva ili putem radne okoline ili iz okoliša. Nema izvješća o djelovanju PAH-ova gutanjem, iako ljudi koji konzumiraju hranu s roštilja ili dimljenu hranu unose PAH na taj način. Visoka smrtnost od karcinoma pluća u Xuan Wei, Kina bila je povezana s izlaganjem PAH-ovima ispuštima prilikom izgaranja ugljena (Mumford i sur., 1987; Lewtas i sur., 1993). PAH-ovi prisutni u duhanskom dimu su definirani kao oni koji doprinose karcinomu pluća i drugim karcinomima (IARC, 1986; Grimmer i sur., 1987, 1988).

Većina dostupnih podataka za ljude je iz udisanja i perakutane apsorpcije PAH-ova iz velikog spektra u radnom okolišu. U prijašnjim vremenima nakon velike izloženosti putem kože nastalih ispuštima iz dimnjaka razvio se karcinom kože. Epidemiološke studije su dostupne za radnike u koksarama, koksiraonicama ugljena i gazificiranju, kod asfaltnih radova, ljevaonicama, aluminijskim proizvodnim pogonima i ispušnim plinovima (Verma i sur., 1992; Armstrong i sur., 1994; Partanen i Boffetta, 1994; Costantino i sur., 1995). U svim ovim izloženostima, postoji i izloženost drugim kemikalijama i zbog toga je teško direktno povezati PAH-ove i karcinom pluća. Tu je dodatni čimbenik pušenja. Evaluacije ovih studija pokazuju da je moguć povećani rizik od karcinoma pluća koji je nastao u nekim od tih zanimanja uslijed izloženosti PAH-ovima (WHO, 1997).

Dokazi o karcigenosti PAH-ova za ljude dolaze uglavnom iz studija na profesionalno izloženim radnicima. Karcinomi povezani s izloženošću mješavini PAH-ova nakon udisanja i izloženosti putem kože su karcinom pluća i kože. Nema dostupnih podataka za ljude za izloženost oralnim putem. Nije moguće procijeniti izravan rizik za ljude izložene oralnim putem PAH-ovima. Ekstrapolacija iz životinjskih eksperimenata je vrlo složena.

Iako je WHO (1996) preporučio da se izbjegava primjena cijevi obloženih katranom, razvidno je iz izvješća u novijoj literaturi da obloge od katrana još se uvijek koristi u novim, kao i u postojećim cijevima. Nadalje, praćenje studija u područjima gdje obloge od katrana još uvijek postoje pokazuju da, ovisno o uvjetima (posebno gdje se mekana korozivna voda provodi), pogoršava se stanje ispuštanja čestica koje sadrži PAH u vodoopskrbni sustav. Takva čestica također se oslobađa tijekom popravka na vodovodnim cijevima s oblogama od katrana. Ta čestica će vjerojatno sadržavati više karcinogeni PAH (npr. BaP). Preporučuje se, kao i prije, da se korištenje obloga od katrana i sličnih materijala za oblogu cijevi i premaza za skladištenje vode u spremnicima se obustavi, a da se nastavi praćenje razine pojedinog indikatora PAU (uključujući i FA i BAP), a ne samo ukupnog PAH u vodi za piće s ciljem otkrivanja gdje se obloge od katrana pogoršavaju tako da se mogu zamijeniti pravodobno s novim cijevima.

2.28.4. Postupci uklanjanja poliaromatskih ugljikovodika iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan,

sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja PAH-ova iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.29. PESTICIDI

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) pesticida u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK pesticida i ukupnih pesticida u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,1 µg/L, odnosno 0,5 µg/L uz u *Napomenu 5, 6 i 7* - Napomena 5 – Pojam »Pesticidi« podrazumijeva: organske insekticide, organske herbicide, organske fungicide, organske nematocide, organske akaricide, organske algicide, organske rodenticide, organske pripravke koji sprečavaju nastajanje sluzi (silmicidi), srodne proizvode (između ostalog i regulatore rasta) te njihove relevantne metabolite, razgradne i reakcijske produkte.

Ispituju se samo oni pesticidi za koje je vjerojatno da će biti prisutni u mjestu korištenja izvora.

Napomena 6 – Granična vrijednost parametra vrijedi za svaki pojedini pesticid. Za aldrin, dieldrin, heptaklor i heptaklor epoksid granična vrijednost iznosi 0,030 µg/L.

Napomena 7 – »Pesticidi – ukupno« znači zbroj pojedinih pesticida određenih kvantitativno u postupku praćenja.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu pesticida vodom za piće u koncentraciji iznad MDK

Pojam »Pesticidi« označava:

organske insekticide, organske herbicide, organske fungicide, organske nematocide, organske akaricide, organske algicide, organske rodenticide, organski pripravci koji sprečavaju nastajanje sluzi (silmicidi), srodne proizvode (između ostalog i regulatore rasta), te njihove relevantne metabolite, razgradne i reakcijske produkte.

EU i WHO imaju drugačiji pristup za postavljanje MDK vrijednosti za pesticide. WHO je postavio preporučene vrijednosti za mnoge pesticide dok je EU postavila vrijednosti od 0,1 µg/L za pojedinačne pesticide, dok je za ukupnu količinu pesticida koji mogu biti prisutni u vodi za piće ta vrijednost 0,5 µg/L. Europska komisija u Direktivi Vijeća 98/83/EC usvojila je mišljenje da prisutnost pesticida u vodi za piće treba biti nula tj. vrijednost od 0,1 µg/L je zamjena za nulu odnosno ispod granice detekcije.

Svi pesticidi koji su službeno registrirani za korištenje i vrlo vjerojatno će se koristiti u slivnom području, treba pratiti i ukupni zbroj se izračunava zbrajanjem svih koncentracije koje premašuju parametarski vrijednost / granica detekcije od 0,1 µg/L i zbroj svih detektiranih pesticida ne bi smjela prelaziti vrijednost od 0,5 µg /L.

2.29.1. ALDRIN I DIELDRIN

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu aldrin i dieldrin putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Aldrin (CAS No. 309-00-2) i dieldrin (CAS No. 60-57-1) su klorirani ciklodieni koji se koriste protiv štetnika, kao zaštita za drvo, i dieldrin kao insekticid značajan za javno zdravstvo. Oni se ne nalaze prirodno u okolini već su sintetizirani u laboratoriju. Od ranih sedamdesetih godina mnoge zemlje su zabranile ili strogo ograničile upotrebu ova dva spoja posebice u poljoprivredi.

Čisti aldrin i dieldrin su bijeli prah, dok su tehnički stupanj aldrina i dieldrina zagasiti prahovi. Oni se mogu naći u tlu, vodi i kućama u kojima su se koristili za ubijanje termita.

Aldrin i dieldrin se definiraju zajedno jer aldrin vrlo lako prelazi u dieldrin.

2.29.1.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Aldrin i dieldrin mogu se naći u okolišu slučajnim izlivanjem ili izlivanjem iz kontejnera kao odbačeni otpad. U prošlosti aldrin i dieldrin su dolazili u okolinu kada su ih farmeri koristili za ubijanje štetočina na žitaricama ili za uništavanje termita. Oni su još prisutni u okolišu iz te upotrebe. Sunčeva svjetlost i bakterije mogu ih mijenjati. Dieldrin u tlu i vodi se vrlo sporo razgrađuje. Dieldrin se u vodi ne otapa dobro i zbog toga ga u vodi nema u visokim koncentracijama. Većina dieldrina nalazi se u tlu i sedimentima na dnu jezera, ribnjaka i potoka. Dieldrin može preći velike udaljenosti jer se veže na čestice prašine i može se raznijeti vjetrom. Biljke mogu vezati dieldrin iz tla i pohraniti ga u lišću i korijenu. Biljke ili životinje koje jedu hranu kontaminiranu dieldrinom u mastima mogu pohraniti veliku količinu dieldrina.

2.29.1.2. Izloženost aldrinu i dieldrinu

Ljudi mogu biti izloženi ovim dvjema kemikalijama kada jedu hranu koja sadrži navedene kemikalije. Kontaminirana hrana može uključivati ribe i školjkaše iz kontaminiranih jezera ili potoka, korjenastih biljaka, mliječnih proizvoda i mesa. Izloženi možemo biti pijući vodu, dišući zrak ili dolazeći u kontakt s kontaminiranim tlom koje sadrži aldrin i dieldrin.

Aldrin može ući u krvotok kroz pluća udisanjem zraka koji ga sadrži, može ući kroz stomak jedući kontaminiranu hranu i vodu ili kroz kožu. Studije na životinjama pokazuju da aldrin i dieldrin vrlo brzo ulaze u tijelo nakon izloženosti. Aldrin u tijelu vrlo brzo prelazi u dieldrin. Dieldrin u mastima u tijelu ostaje dugo vremena. Dieldrin i produkti razgradnje mogu izaći iz tijela fecesom i urinom.

2.29.1.3. Utjecaj aldrina i dieldrina na zdravlje ljudi

Kod ljudi izloženih velikoj količini aldrina i dieldrina dolazi do konvulzija i drugih efekata na nervni sustav i kod nekih slučajeva dolazi do oštećenja bubrega. Izloženost manjoj količini aldrina i dieldrina kroz dugo vremena dolazi do glavobolje, vrtoglavice, razdražljivosti, povraćanja ili nekontroliranih

pokreta mišića. Neki osjetljivi ljudi razvijaju stanje u kojem aldrin i dieldrin uzrokuju uništavanje tijela vlastitim krvnim stanicama. Nije poznato da li aldrin i dieldrin utječu na sposobnost ljudi da se bori s bolešću. Također se ne zna da li oni utječu na deformacije rođene djece ili da uzrokuju karcinome kod ljudi. Prema EPA-i oni spadaju u vjerojatne karcinogene za ljude.

Maksimalno dopuštena količina (MDK) za dugotrajnu izloženost aldrinu je 0,03 µg/kg/dan. Za dieldrin MDK iznosi 0,05 µg/kg/dan.

2.29.2. HEPTAKLOR I HEPTAKLOREPOKSID

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu heptaklora i heptaklorepoksida putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

HEPTAKLOR

Heptaklor je spoj koji je proizveo čovjek i ima izgled poput bijelog praha i miriše poput naftalina. Čisti heptaklor je bijele boje, manje čisti oblik je tamnije boje.

HEPTAKLOR EPOKSID

Heptaklor epoksid je spoj koji je proizveo čovjek i izgleda poput bijelog praha. Heptaklor epoksid se stvara kada se heptaklor otpušten u okolinu miješa s kisikom.

2.29.2.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Između 1960. i 1970. godine heptaklor se koristio za ubijanje termita u kućanstvu, a farmeri su ga koristili kao insekticid za žitarice posebno za kukuruz. Kasnih sedamdesetih upotreba heptaklora je zabranjena. Od 1988. godine prodaja heptaklora je zabranjena.

2.29.2.2. Izloženost heptakloru

Ljudi mogu biti izloženi heptakloru udisanjem zraka koji ga sadrži, te unosom hrane i vode kao i mlijeka koje ga sadrži. Jednom kada uđe u tijelo heptaklor prelazi u heptaklor epoksid (oblik heptaklora pomiješan s kisikom). Majke koje doje djecu a izložene su heptakloru, on može doći do bebe dojenjem. Heptaklor može ući u tijelo preko kože, ali kako je njegova upotreba zabranjena taj način je veoma ograničen.

Heptaklor ostaje u tlu dugo vremena nakon tretiranja. U jednoj studiji pronađen je heptaklor epoksid u žitaricama 15 godina nakon tretiranja tla. Najveća izloženost heptakloru može biti na radnom mjestu, u kućanstvu može biti ako se on koristi za uništavanje termita.

Zdravstveni učinci koji se pojavljuju nakon izloženosti heptakloru ovise o količini i vremenu izloženosti. Postoji vrlo malo informacija o kratkotrajnoj izloženosti ljudi heptakloru. Studije na životinjama pokazuju da je heptaklor vrlo toksičan za životinje i ljude.

2.29.2.3. Utjecaj heptaklora na zdravlje ljudi

Životinje hranjene s velikom količinom heptaklora tijekom kratkog perioda došlo je do podrhtavanja tijela i grčenja mišića. Studije na životinjama za dugotrajnu izloženost sugeriraju da heptaklor utječe na jetru. One su pokazale da dolazi do povećanja jetre, oštećenja jetre i bubrega i povećanje crvenih krvnih stanica. Životinje hranjene heptaklorom razvile su karcinom jetre. Nema podataka koji bi mogli povezati razinu izloženosti heptakloru i dozi koja bi uzrokovala štetan zdravstveni učinak. Također

nema podataka o štetnim učincima i udisanju zraka kontaminiranom heptaklorom. Jedine dostupne informacije za zdravstveni učinak su one za kontakt heptaklora i kože. Štakori izloženi 150 do 250 mg/kg TM heptakloru su umrli.

2.29.1. Postupci uklanjanja pesticida iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja pesticida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.30. RADIOAKTIVNOST

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje granične vrijednosti radioaktivnosti za mineralne vode, dok granične vrijednosti radioaktivnosti za izvorske vode iznose za tricij 100 Bq/L te za ukupnu primljenu dozu 0,10 mSv/godini u *Napomenu 1 - Određivanje samo kod formiranja novog izvorišta*

2.30.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Voda za piće može sadržavati radioaktivne supstance („radionuklide“) koji mogu predstavljati rizik za ljudsko zdravlje. Rizici su mali u usporedbi s rizicima od mikroorganizama i kemikalija koje mogu biti prisutne u vodi za piće. Osim u ekstremnim slučajevima, radijacijska doza nastala unosom radionuklida iz vode za piće je mnogo manja u odnosu na druge putove izloženosti.

Prirodna pojavnost radionuklida u vodi za piće obično daje veću radijacijsku dozu od one umjetno dobivene i zbog toga je uzrok veće zabrinutosti. Radiološki rizici se najbolje kontroliraju preventivnim mjerama.

Neki izvori voda za piće, osobito oni iz podzemnih izvora mogu sadržavati radon, radioaktivni plin. Iako radon može ući u kućni zrak kroz njegovo otpuštanje iz vode iz slavine ili tijekom tuširanja, najznačajniji izvor radona u kućnom zraku je kroz prirodnu akumulaciju iz okoline. Evaluacijom međunarodnih istraživanja (UNSCEAR, 2000) zaključeno je da prosječno 90% doze radona u vodi za piće dolazi udisanjem a ne gutanjem.

2.30.2. Izloženost radioaktivnosti

Radioaktivnost iz nekoliko prirodnih izvora i iz ljudske djelatnosti prisutan je u okolini. Neki kemijski elementi prisutni u okolini su prirodno radioaktivni. Ona se nalazi u različitim količinama u tlu, vodi, unutrašnjem i vanjskom zraku i unutar našeg tijela i zbog toga je nemoguće izbjeći izloženosti radioaktivnosti. Osim toga Zemlja je stalno bombardirana visokoenergetskim česticama koje potječu od sunca i izvan solarnog sustava. Ove čestice odnose se na kozmičko zračenje. Svatko dobiva dozu kozmičkog zračenja koja je pod utjecajem geografske širine, dužine i nadmorske visine. Korištenje zračenja u medicini za dijagnostiku je najveći izvor ljudske izloženosti radijaciji danas. Testiranje nuklearnog oružja, rutinskog ispuštanja iz industrije i medicinskih objekata i nesreća poput Černobila dodatno doprinose prisutnosti radioaktivnosti u našoj okolini.

UNSCEAR, 2008 procjenjuje da globalna prosječna godišnja doza po osobi iz svih izvora zračenja u okolišu je oko 3,0 mSv/god.. Od toga 80% (2.4 mSv) odnosi se na prirodno zračenje a 19,6% (0,6 mSv) zbog korištenja radijacije u medicinskoj dijagnostici i 0,4% (0.01 mSv) iz drugih izvora ljudske aktivnosti.

Bekerelel (Bq) je SI izvedena mjerna jedinica za aktivnost radioaktivnoga izvora (radioaktivnost), a odgovara jednom radioaktivnom raspadu u sekundi. Za vodu za piće uobičajeno je govoriti o aktivnoj koncentraciji izraženoj u jedinici Bq/L.

Efektivna doza- Kada zračenje ima interakciju s tkivima i organima, doza primljenog zračenja je funkcija faktora kao što su vrste zračenja, dio zahvaćenog tijela i put izloženosti. To znači da 1 Bq zračenja neće dati istu radioaktivnu dozu. Jedinica nazvana „efektivna doza“ je bila razvijena uzevši u obzir razlike između različitih vrsta zračenja, tako da se njihovi biološki učinci mogu usporediti. Efektivna doza izražava se kao siver (Sv). Siver je vrlo velika jedinica i često je praktičnije govoriti o milisilvertu (mSv).

Efektivno poluiščežavanje – radioizotopi imaju vrijeme poluraspada ili vrijeme poluživota, a to je vrijeme potrebno da bi se raspala polovica od početnog broja radioaktivnih jezgri. Svaki radioizotop ima jedinstveno vrijeme poluraspada. Kada je radioizotop prisutan u živom organizmu on može biti izlučen. Stopa ove eliminacije ovisi o biološkim faktorima i naziva se „biološki“ poluživot. Efektivno poluiščežavanje je stvarna razina prepolovljene radioaktivnosti u živim organizmima i određena je fizičkim i biološkim poluživotom. Dok su za neke radionuklide biološki procesi dominantni, za druge je dominantno fizičko propadanje.

Tu može biti velika varijabilnost doze koju je primio pojedinac, ovisno o tome gdje živi, njegovih prehrambenih sklonosti i drugih životnih izbora. Individualne radijacijske doze mogu se razlikovati ovisno o medicinskom tretmanu i profesionalnoj izloženosti.

2.30.3. Utjecaj radioaktivnosti na zdravlje ljudi

Izvorišta mogu sadržavati radionuklide prirodnog i umjetnog porijekla.

Prirodni radionuklidi uključujući kalij 40, kao i raspad torija i uranija, posebno radij 226 i radij 228, uranij 234 i uranij 238 i olovo 210 mogu biti prisutni u vodi ili iz prirodnih izvora (apsorpcija iz tla) ili tehnološkim procesima koji uključuju prirodnu pojavu radioaktivnog materijala (rudarenje, preradu mineralnog pijeska ili proizvodnja gnojiva na bazi fosfata).

Radionuklidi nastali ljudskom aktivnošću mogu biti prisutni u vodi iz nekoliko izvora kao što su

- Radionuklidi ispušteni iz nuklearnih postrojenja
- Proizvedeni radionuklidi (proizvedeni u medicini i industriji) a ušli su u sustav opskrbe vode za piće kao rezultat povremenog i redovitog ispuštanja
- Radionuklidi ispušteni u prošlosti u okolinu, uključujući izvore vode za piće

Tablica 1. Prosječna radijacijska doza iz prirodnih izvora

Izvor	Svjetska godišnja efektivna doza (mSv)	Tipična godišnja razina efektivne doze(mSv)
Vanjska izloženost		
Zračenje iz svemira	0,39	0,3-1

Zračenje zemlje (unutrašnje i vanjsko)	0,48	0,3-1
Unutrašnja izloženost		
Udisanje (uglavnom radon)	1,26	0,2-10
Konzumacija (hrana, voda za piće)	0,29	0,2-1
Ukupno	2,4	1-13

Zaštita od zračenja temelji se na pretpostavci da bilo koja izloženost zračenju uključuje neku razinu rizika. Za dužu izloženost kao što je slučaj gutanje vode za piće koja sadrži radionuklide tijekom duljeg razdoblja, dokaz o povećanom riziku za karcinom kod ljudi je kod doza iznad 100 mSv (Brenner i sur., 2003). Ispod ove doze povećan rizik nije identificiran kroz epidemiološke studije. Kriterij individualne doze (IDC) od 0,1 mSv/god predstavlja vrlo nisku razinu rizika za koju se ne očekuje da će dovesti do štetnog zdravstvenog efekta. Dodatni rizik za zdravlje pri izloženosti dozi od 0,1 mSv povezan s unosom radionuklida iz vode za piće smatra se niskim iz slijedećih razloga:

- Pojedinačne doze iz prirodne radioaktivnosti u okolišu variraju. Prosjek je oko 2,4 mSv/god ali u nekim dijelovima svijeta prosječne doze mogu biti i do deset puta veće bez uočenog povećanog rizika za zdravlje, kao što je navedeno u dugoročnim populacijskim studijama (Tao, 2000; Nair i sur., 2009). Kriterij individualne doze (IDC) od 0,1 mSv/god stoga predstavlja mali dodatak prirodnim razinama
- Nominalni koeficijent rizika za radijaciju koja inducira incidenciju karcinoma je $5,5 \times 10^{-2}/\text{Sv}$ (ICRP, 2008). Množenjem toga s kriterijem individualne doze (IDC) od 0,1 mSv/god za vodu za piće daje procijenjeni godišnji rizik za karcinom od $5,5 \times 10^{-6}$.

Preporučena metodologija procjene (WHO) za kontrolu zdravstvenih rizika od radionuklida u vodi za piće uključuje četiri koraka:

- IDC od 0,1 mSv za potrošnju vode za piće u jednoj godini je usvojen
- Početni skrining se poduzimaju za ukupnu alfa aktivnost i za ukupnu beta aktivnost. Ako su izmjerene koncentracije ispod skrining razine od 0,5 Bq/L za ukupnu alfa radioaktivnost i 1 Bq/L za ukupnu beta radioaktivnost, nikakvi daljnji postupci nisu potrebni
- Ako je skrining razina prekoračena, koncentracija individualnog radionuklida bi trebala biti određena i uspoređena s vrijednostima iz vodiča
- Ishod daljnje evaluacije može ukazati da nikakvu akciju nije potrebno provesti ili je daljnja evaluacija potrebna prije odluke o donošenju mjera za smanjenje doze.

Proces identifikacije pojedinih radionuklida u vodi za piće i određivanje njihove koncentracije je dugotrajan i skup. Praktičniji je pristup skrining i određivanje ukupne alfa i beta radioaktivnosti. Radionuklidi emitiraju nisku energetska beta-aktivnost kao tricij, neki plinovi i hlapljive supstance kao

što je jod neće biti detektirane standardnom ukupnom aktivnosti. Rutinska analiza za ove radionuklide nije potrebna, ali ako postoje razlozi za njihovu prisutnost potrebno je napraviti mjerenja.

Radioaktivni izotop vodika tricij može nastati kao fizijski produkt nuklearne elektrane ili testiranjem nuklearnog oružja. U prirodi može biti prirodno prisutan u vrlo malim količinama. Njegova prisutnost u okolini sugerira na industrijsku kontaminaciju.

2.31. SELEN

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) selen u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu selen putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

2.31.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Selen u prirodi dolazi kao:

Elementarni selen (netopiv u vodi)

Selen u ionskom obliku (Se^{2-})

Selenat (SeO_4^{2-})

Selenit (SeO_3^{2-})

U prirodnim vodama selen se najčešće nalazi u obliku selenata (SeO_4^{2-}) ili selenita (SeO_3^{2-}).

Selen je prirodno prisutan u vrlo malim količinama u zemljinoj kori i sastavni je dio vrlo rijetkih minerala. Često se nalazi u sastavu sulfidnih minerala, te u mineralima koji obiluju srebrom, bakrom, olovom i niklom. Selen se često pojavljuje u pojedinim sedimentima tla koji obiluju organskim tvarima. Otpuštanje selen u vodu ovisi o redoks potencijalu i pojačano otpuštanje uvjetovano je oksidativnim uvjetima.

Selen se koristi u elektronici (poluvodič) i u fotografskoj industriji, primjenjuje se u proizvodnji katalizatora, gume, pigmenata, bojila u metalurgiji, aditiva, u željezarama te u farmaceutskoj i tekstilnoj industriji.

2.31.2. Izloženost selenu

**Procjena izloženosti načinjena je na temelju baze podataka SISE-Eaux (prije 2004.)*

Monitoring zdravstvene ispravnosti vode za piće definiran francuskim pravilnikom o vodi za piće zahtijeva da se analize, odnosno određivanje koncentracije selen provodi kod neobrađenih površinskih voda najmanje jednom a najviše 12 puta godišnje, te nakon obrade podzemnih i površinskih voda najmanje jednom svakih 5 godina.

Analiza dostupnih podataka iz SISE-Eaux baze (Ministarstvo zdravstva - SISE-Eaux) načinjenih tijekom četverogodišnjeg razdoblja (siječanj 1999. do prosinca 2002.) pokazuje:

*analitička izvješća vezana su vodu za piće koju konzumira 28,5% stanovništva Francuske načinjena su 8584 vodoopskrbnih sustava koja snabdjevaju 46,1 milijun ljudi.

* barem jedan neispravan uzorak vode pronađen je u 0,38% navedenih jedinica distribucije vode koji vodom snabdjevaju oko 862 000 ljudi

* 95 % rezultata od 1113 analiza pokazalo je koncentraciju selen oko 31 µg/L

Zrak

Selen može doći vezan na lebdeće čestice u zraku pri čemu njegova koncentracija može biti u rasponu od 0,1 do 10 ng/m³ u urbanim područjima, a veće koncentracije mogu se bilježiti samo na posebnim lokacijama (WHO, 2003).

Hrana

Hrana je jedan od najvažniji puteva unosa selen u organizam osim u slučajevima profesionalne izloženosti zraku s visokim koncentracijama selen ili neposrednom kontaktu putem kože (WHO, 2003). Hranom se u organizam unosi više od 98%, dok voda predstavlja zanemariv put unosa selen u organizam.

Tablica 1. Pregled izloženosti selenu putem prehrane u različitim zemljama

Zemlja	Vrsta studije	Procjena unosa			Izvor
		Populacija	Srednji unos	Maksimalni unos ili visoki percentili	
Francuska	Studija o ukupnoj prehrani	Odrasli (> 15 godina)	42 µg/d (s vodom)	70 µg/d (97,5 percentila s vodom)	Leblanc i sur., 2004
		Djeca (3 do 14 godina)	31 µg/d (s vodom) 28 µg/d (od vode)	55 µg/d (97,5 percentila s vodom) 50 µg/d (97,5 percentila osim vode)	od Leblanc i sur., 2004
		Djeca (1 do 2,5 godine)	26 µg/d (97,5 percentila osim vode)	40 µg/d (97,5 percentila osim vode)	OCA (Afssa) od Leblanc i sur., 2004
Francuska	Dvostruki obrok - Zajednica restoranskih usluga		66 µg/d		Noël i sur., 2003
Njemačka	Dvostruki obrok	Djeca 1,5 do 5,5 godina	Median: 19 µg/d Srednja vrijednost:	40 µg/d (95 percentila osim vode)	Wilhelm i sur., 2003

			22,6 ± 18 µg/d		
Irska	Dvostruki obrok	Općenita populacija 18 do 64	50 µg/d		Murphy i sur., 2002
		Muškarci	44 µg/d		
		Žene	60 µg/d		
USA	Studija o ukupnoj prehrani	Djeca < 2 godine	13-56 µg/d		FDA Total Diet Study Egan i sur., 2002
		Djeca < 10 godine	71-93 µg/d		
		Muškarci	110-126 µg/d		
		Žene	74-87 µg/d		
Velika Britanija	Studija o ukupnoj prehrani		37,8- 40,2 µg/d		2000 UK Total Diet Study - COT, 2003
Španjolska			60 – 106 µg/d		Torra i sur.,1997. u Barceloux, 1999
Velika Britanija	Studija o ukupnoj prehrani	Općenita populacija	39 µg/d		1997 UK Total Diet Study - Ysart i sur., 2000
		Odrasli	54 µg/d	100 µg/d	
Grčka i Finska			95 – 110 µg/d 110 µg/d		Antmolainen i sur., 1996 u Tinggi, 2003 Bratakos i sur., 1996 u Tinggi, 2003
Velika Britanija	Studija o ukupnoj prehrani	Općenita populacija	43 µg/d		1994 UK Total Diet Study Ysart i sur., 1999
		Odrasli	57 µg/d	100 µg/d	
Belgija	Dvostruki obrok		28,4 to 61,1 µg/d		Robberecht i sur., 1994

Francuska			40-50 µg/d		Simonoff i Simonoff, 1991 u ANC izvještaju, 2001
-----------	--	--	------------	--	--

Brojne studije provedene u europskim zemljama pokazuju da je prosječan unos selena relativno nizak u usporedbi s drugim regijama u svijetu (Tinggi, 2003).

Studija provedena u Francuskoj (Leblanc i sur., 2004) je pokazala da djeca prosječno dnevno unose oko 50 µg selena ili manje (oko 97,5% djece u dobi 3 do 15 godina).

Kombinacijom podataka o unosu selena dobivenih istraživanjem provedenim 1997. koje je proveo Sofres za Syndicat des Français Aliments de l'Enfance et de la Diététique (SFAED) (francuski odbor za dječiju hranu i dijetetiku) s podacima o kontaminaciji hrane selenom iz studije Leblanc i sur., 2004, došlo se do podatka da oko 97,5% djece u dobi između 1 do 2,5 godina ima prosječan dnevni unos selena oko 40 µg ili manje.

Navedeni podaci u skladu su i s rezultatima istraživanja provedenim u Njemačkoj (Wilhelm i sur., 2003) koja ukazuju da 95% ispitane djece u dobi između 1 i 4 godine starosti ima prosječni dnevni unos selena iznosi oko 40 µg ili manje, odnosno djeca do 7 godina starosti prosječni dnevni unos od $22,6 \pm 18$ µg po danu.

Istraživanja provedena u europskim zemljama su utvrdila da odrasli dio populacije putem hrane dnevno unosi od 28 do 110 µg, ovisno o zemlji i načinu procjene unosa.

Na temelju francuskih studija, djeca mlađa od 3 godine unose dnevno prosječno 40 µg (Leblanc i sur., 2003), odnosno djeca do 15 godina oko 50 µg selena.

Studija provedena u Engleskoj zabilježila je najviši dnevni unos selena od 100 µg (Ysart i sur., 2000). Rezultatu su značajno veći od procjena Francuskih studija (40-50 µg/danu, 66 µg/danu i 70 µg/danu).

2.31.3. Utjecaj selena na zdravlje ljudi

Selen je esencijalni element koji se u kompleksnim enzimskim sustavima može supstituirati sa sumporom u aminoskiselinama pri čemu nastaju analogni spojevi sa selenom (selenometionin i selenocistein) koji su dominantni oblici selena u hrani.

Selen ima različite biološke uloge: potreban je u aktivaciji zaštitne uloge glutathion peroksidaze protiv oksidacijskog stresa (razlaganje vodikova peroksida) u metabolizmu od hormona štitnjače (dejodaze), te i ometa (smanjuje) toksičnost arsena, kadmija, žive i olova.

Optimalni unos selena teško je definirati, no preporučuje se unos od 1 µg/kg TM/d (optimizacija plazma glutation peroksidaze) (preporučeni unosi - apports nutritionnels conseillés 2001). Preporučne vrijednosti unosa selena u određenoj dobi prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Preporučeni unos selena za različite dobne skupine

Dob	Preporučeni dnevni unos RDA* (µg/dnevno)
0-6 mjeseci	15
7-12 mjeseci	20
1-3 godine	20
4-6 godina	30
7-9 godina	30
10-13 godina	40
14-18 godina	50
Odrasli	50 do 80 (1µg/kg TM/d)

*Definirano kao dozvoljeni unos fizioloških zahtjeva skoro za svaku individuu u populaciji (97,5%) pokrivenosti

Toksični učinci

Toksični mehanizmi djelovanja selena: ometa oksidacijsko-redukcijske cikluse u stanici, iscrpljivanje glutation, inhibiciju sinteze proteina, propadanje S-adenozil-metionina (SAM) koja je esencijalna za metilaciju određenih spojeva, naročito DNK.

Najtoksičniji oblik selena su seleniti i selenati, te selenometionin koji je topiv i lako adsorbirajući spoj.

Kronična toksičnost: Selen je kumulativno toksičan. Selenoze (promjene na noktima i koži) mogu se javiti pri dugotrajnom unosu selena u količinama od 0,9 i više mg po danu.

Negativni učinci na reprodukciju zabilježeni si kod pojedinih vrsta životinja, dok je vrlo malo podataka o učincima na čovjeka (Vinceti i sur., 2000).

Karcinogeneza:

Osim selenova sulfita koji nije nađen u vodi, selen i njegovi spojevi su prema IARC-ovoj klasifikaciji svrstani su u skupinu 3 u koju se ubrajaju tvari za koje nema dokazane karcinogenosti na ljude.

2.31.4. Referentne vrijednosti

Pregled referentnih toksikoloških vrijednosti

Teško je odrediti prag toksičnosti selena jer isti ovisi o količini i vrsti proteina te udjelu vitamina E u prehrani pojedinca.

Rezultati ključnih studija:

*Yang i sur., 1989. Klinička studija selenoza kod 349 Kineza

Pojedinačni unos seleno izračunat je za stanovnike regija s niskim, umjerenim i visokim koncentracijama seleno. Iako korelacija između seleno u krvi i razvoja kliničkih znakova selenoze (morfološke promjene u noktima) nije utvrđena, u slučaju kronične selenoze utvrđene kod 5 pojedinca pronađene su i visoke koncentracije seleno u krvi (1,054 do 1,854 mg/L). Autori procjenjuju da navedene koncentracije su ekvivalentne unosu seleno od 0,91 mg po danu što se smatra indikacijom male toksičnosti seleno.

Osim toga, protrombinsko vrijeme se značajno povećava pri unosu seleno većem od 0,85 mg po danu iako je moguće da su utvrđene vrijednosti unutar prirodne varijacije seleno u ispitanoj populaciji. Autori sugeriraju maksimalnu razinu sigurnosti od 0,4 mg seleno po danu (faktor sigurnosti 2).

*Longnecker i sud., 1991. Kliničko praćenje 142 ljudi tijekom 2 godine.

Stanovnici Dakote i Wyominga (SAD) koji su prosječno unosili 239 µg seleno dnevno praćeni su tijekom 2 godine pri čemu je utvrđena povezanost aktivnosti serumske alanin aminotransferaze i unosa seleno iako ona nije bila statistički značajna.

Tablica 3. Prikaz referentnih vrijednosti koje su preporučile različite institucije

Izvor	Referentne vrijednosti		Populacija	Kritični efekt	Detalji izrade	Studije
US EPA 2002 u Golhaber , 2003	RfD Referentna doza	5 µg/kgTM/d 300 µg/d	Odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,85 mg/d od 3, individualna varijacija. Masa kineske osobe 55 kg	Yang i sur., 1989
FSA 2003 stručna grupa za vitamine i minerale	SUL gornja granica sigurnosti		Odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,91 mg/d Factor sigurnosti od 2 za ekstrapolacij u dobivanja NOAEL-a	Yang i sur., 1989

ATSDR 2001	MRL minimalna razina rizika		Odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,85 mg/d Factor sigurnosti 3	Yang i sur., 1989
Institut za medicinu US Nacional ne akademij e 2000			0-6 mjeseci 7-12 mjeseci 1-3 godina 4-8 godina 9-13 godina 14-18 godina odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,80 mg/d Factor sigurnosti 2 za individualnu varijabilnost	Yang i sur., 1989 Shearer i Hadjimarkos, 1975 i Brätmer i sur., 1991
SCF 2000			1-3 godina 4-6 godina 7-10 godina 11-14 godina 15-17 godina odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,85 mg/d Factor sigurnosti 3	Yang i sur., 1989
WHO 1996		µg/kgTM/d 240 µg/d	Odrasli	Povećanje razine serum alanina aminotrans feraze		Longnecker i sur., 1991
Martin 1996	Granica sigurne doze	150 µg/d	Odrasli	Selenoza	NOAEL* od 0,85 mg/d Factor sigurnosti 10 za razlike u Kineska/Fran cuska prehrana	Yang i sur., 1989

*NOAEL : no observed adverse effect level (najviša doza bez uočenog štetnog učinka); LOAEL: low observed adverse effect (Najniža doza kod koje je uočen štetan učinak)

Pojedine međunarodne organizacije predložile su granicu sigurnosti za određene dobne skupine. Izraz "podnošljiva najviša konzumirana količina" predstavlja dnevnu dozu tvari koja je svakodnevno konzumirana u određenoj dobi i ne izazva štetne posljedice po zdravlje (*Preporučeni dnevni unos*, 2001).

* Znanstveni odbor za hranu (EU):

Prema navedenom odboru dostupni podaci ne dopuštaju utvrđivanje NOAEL za kritični učinak "STAINED ENAMEL". Unatoč nedostatku podataka o specifičnoj osjetljivosti djece na selen znanstveni odbor za hranu pri EU smatra prikladnim da se najviša dopuštena granica unosa selen za djecu računa ekstrapolacijom jednadžbe za najvišu dopuštenu granicu unosa selen za odrasle koja se računa pomoću tjelesne mase.

* Medicinski institut (SAD):

Ovaj institut je utvrdio granice sigurnosti unosa selen za djecu različitih dobni skupina iako nije dokazano da su mala djeca osjetljivija na selen (IOM, 2000). Vrijednosti su utvrđene na temelju usporedbe rezultata istraživanja koja su proveli Shearer i Hadjimarkos (1975) te Brätmer i suradnici (1991) pri čemu je sadržaj selen u majčinom mlijeku uspoređivan sa pojavom toksičnih učinaka selen ili koncentracije selen u krvi dojenčadi.

Zaključak:

Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (Visoko Francusko vijeće za javno zdravstvo) predložio je 1995. godine da najviši dopušteni dnevni unos selen za odrasle iznosi 150 µg. Navedena doza predložena je na temelju studije Yang i sur. (1989) koji je koristio faktor sigurnosti 10 (unutar vrste) s ciljem da se ne potiče unos većih koncentracija selen od navedene.

Na temelju istog istraživanja (Yang i sur., 1989) Francuski znanstveni odbor za hranu predlaže 2000. g. povećanje vrijednosti najviše dopuštene vrijednosti unosa selen kod odraslih na 300 µg.

U odrasloj populaciji, toksikološka referentna vrijednost koju predlaže Svjetska zdravstvena organizacija iznosi 240 µg/d za odrasle osobe ili 4 µg/kg TM/d je i prihvaćena u ovoj Afssa studiji. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji soli selen topive u vodi su toksičnije od organskog selen u hrani.

Ova studija također je prihvatila i gornju granicu dnevnog unosa selen koju je predložio Francuski znanstveni odbor za hranu.

Referentne vrijednosti selen u vodi

Preporuke pojedinih međunarodnih i nacionalnih institucija prikazane su u tablici 4. dok su temelji na kojima su one utvrđene prikazane u tablici 5.

Tablica 4. Referentne vrijednosti predložene od različitih organizacija

Vrijednost prema direktivi 98/83/CE Aneks IB	WHO preporučena vrijednost 1994	Health Canada	US EPA (1992)
10 µg/L	10 µg/L	10 µg/L	50 µg/L

Tablica 5. Pojediniosti o dobivanju referentnih vrijednosti u vodi

Organizacije	Identificira na doza	Vrijeme studije	Toksikološka vrijednost	U	Referentna vrijednost	Udio vode za piće	Tjelesna masa	Potrošnja vode	Dobivena vrijednost
WHO 1994	NOAEL	1991	0,24 mg/d	1	4 µg/kg TM/d	10%	60 kg	2 L	12 µg/L *
Health Canada 1986	US Odbor za hranu i prehranu (1980)				0,05 to 0,2 mg/d	10 do 25%	60 kg	2 L	10 µg/L

- zaokruženo na 10 µg/L

Usporedba dnevnih unosa selena i referentnih vrijednosti

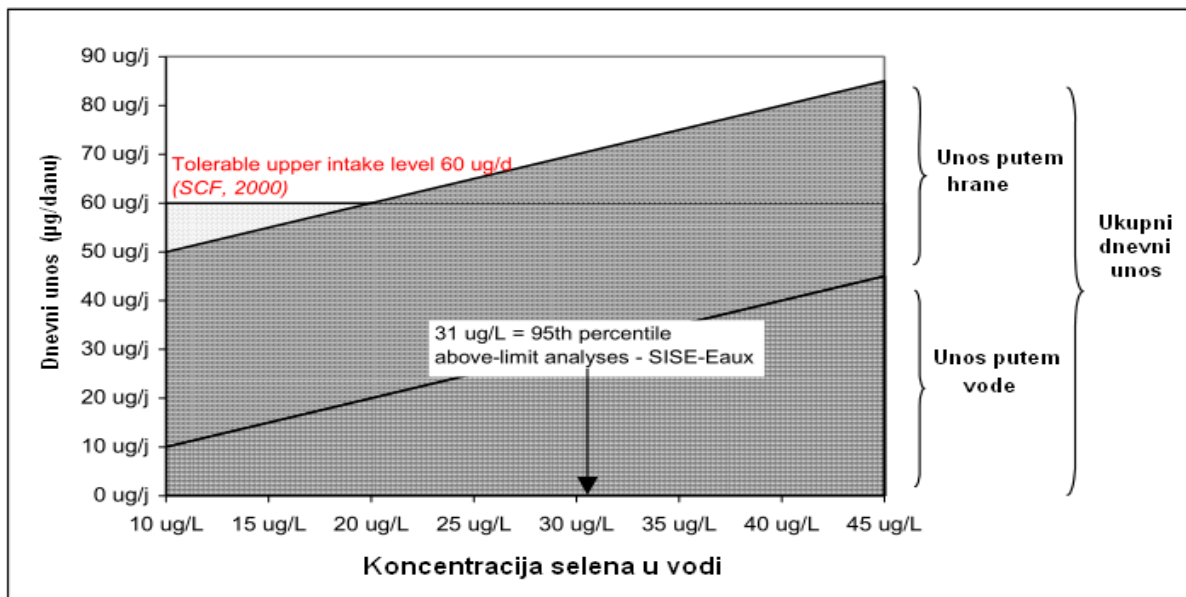
Iako je dostupno malo podataka o utjecaju unosa selena pojedine međunarodne i nacionalne institucije dale su preporuke o unosu selena za pojedine dobne skupine djece.

Djeca u dobi do 4 godine

Na slici 1. prikazan je zbirni unos selena putem hrane i vode za piće na temelju slijedećih pretpostavki:

- na temelju rezultata dostupnih studija da je dnevni unos selena u ovoj dobnoj skupini manji od 40 µg.
- unos ukupnog selena putem vode za piće procenjen je na temelju individualne potrošnje vode od 1 L/dan što predstavlja makismalnu dnevnu konzumaciju vode u ovoj dobnoj skupini.

Znanstveni odbor za hranu (Afssa) predlaže 60 µg kao najvišu dopuštenu granicu dnevnog unosa selena za dobnu skupinu djece do 4 godine.



Slika 1. Ukupni unos selena putem vode i hrane pri povećanju koncentracije selena u vodi – djeca mlađa od 4 godine uz pretpostavku konzumacije 1L vode po danu.

Iz prikaza sa slike 1. i prema mišljenju Znanstvenog odbora za hranu, pri koncentraciji selena u vodi od 20 µg/L i ukupnom unosu selena putem hrane, najviša dopuštena dnevna količina selena kod dobne skupine djece mlađe od 4 godine iznosi 60 µg.

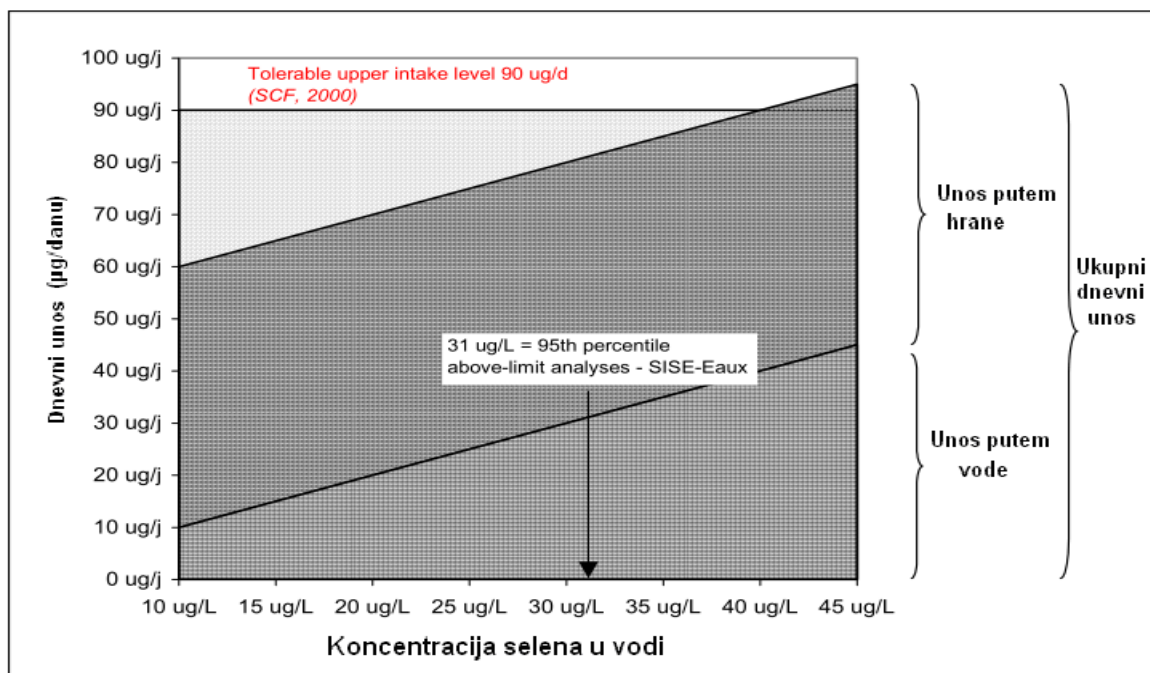
Djeca u dobi između 4 i 7 godina

Pri definiranju preporuke o maksimalnom dnevnom unosu selena za dobnu skupinu djece između 4 i 7 godina postavljene su slijedeće pretpostavke:

- prema rezultatima francuskog istraživanja prosječni dnevni unos selena kod djece mlađe od 15 godina je manji od 50 µg.
- unos ukupnog selena putem vode za piće procenjen je na temelju individualne potrošnje vode od 1 L/dan što predstavlja maksimalni dnevnu konzumaciju vode u ovoj dobnoj skupini.

Znanstveni odbor za hranu predlaže 60 µg za najvišu dopuštenu granicu dnevnog unosa selena za dobnu skupinu djece između 4 i 7 godina.

Prema mišljenju Znanstvenog odbora za hranu, pri koncentraciji selena u vodi od 40 µg/L i ukupnom unosu selena putem hrane, najviša dopuštena dnevna količina selena kod dobne skupine između 4 i 7 godina iznosi 90 µg.



Slika 2. Ukupni unos selena putem vode i hrane pri povećanju koncentracije selena u vodi – djeca u dobnoj skupini između 4 i 7 godina uz pretpostavku konzumacije 1 L vode po danu.

Djeca starija od 7 godina i odrasli

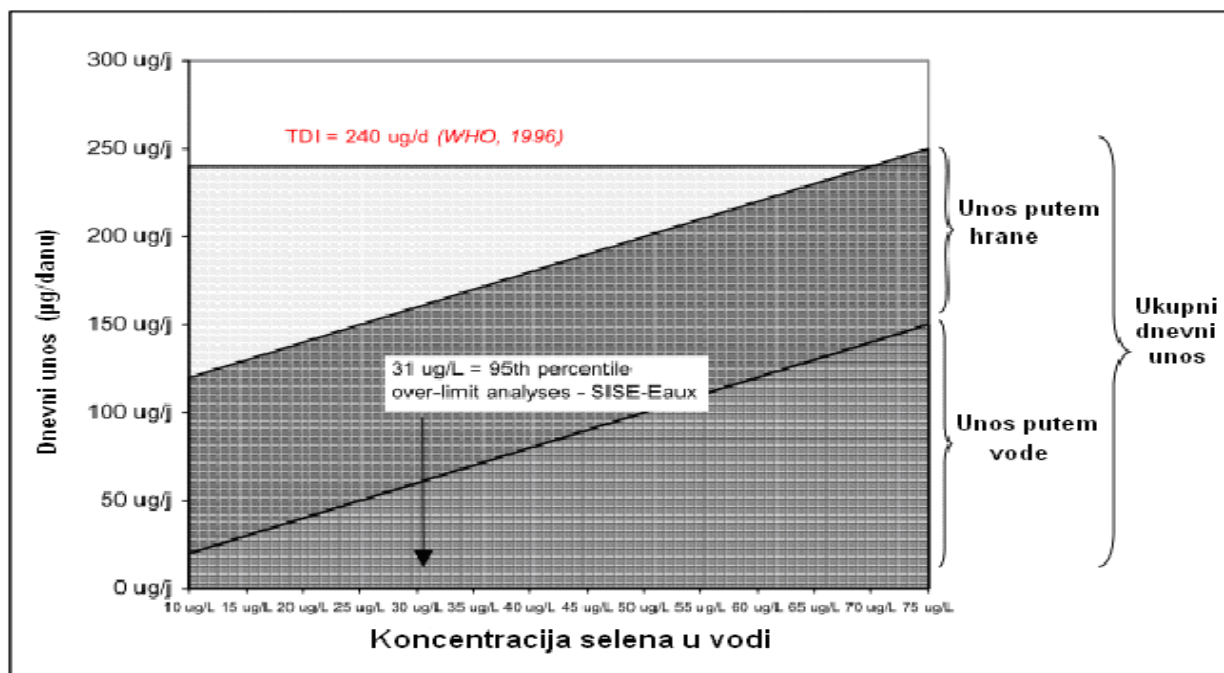
Pri definiranju preporuke o maksimalnom dnevnom unosu selena kod djece starije od 7 godina i odraslih postavljene su slijedeće pretpostavke:

- prosječni dnevni unos selena kod djece starije od 7 godina je manji od 50 µg/d, odnosno manji od 100 µg/d kod odraslih osoba.
- unos ukupnog selena putem vode za piće procijenjen je na temelju individualne potrošnje vode od 1 L/dan kod djece starije od 7 godina i 2 L/danu kod odraslih osoba.

Za odrasle, procijenjeni dnevni unos selena uspoređen je s toleriranim dnevnim unosom od 240 µg/d određen iz NOAEL-a predloženog od WHO s prosječnom tjelesnom masom od 60 kg.

Slika 3. prikazuje povećanje vrijednosti ukupnog unosa selena putem hrane i vode pri povećanju koncentracije selena u vodi za piće.

Pri obradi rezultata Znanstveni odbor za hranu primjenjivao je granicu sigurnosti od 130 µg/d kod djece iznad 7 godina starosti.



Slika 3. Ukupni unos selena putem vode i hrane pri povećanju koncentracije selena u vodi – odrasli uz pretpostavku konzumacije 2 L vode po danu.

Za djecu u dobnoj skupini od 7 do 15 godina i u skupini odraslih koji konzumiraju vodu s koncentracijom selena od 40 µg/L, ukupan unos selena iz hrane i vode je ispod toleriranog gornjeg unosa od 130 µg/d koje je predložilo Znanstveno vijeće za hranu. Iz TDI koje je donio WHO za odrasle ova vrijednost za koncentraciju selena iznosi od 80 do 70 µg/L, bez dodataka prehrani.

Osim toga, pri koncentraciji selena u vodi od 40 µg/L, ukupni dnevni unos selena putem vode i hrane je blizu granice sigurnosti 150 µg/d koju je ranije predložio CSHPF.

2.31.5. Postupci uklanjanja selena iz vode

Koagulacija s flokulacijom uz filtraciju

Selen se u postupku koagulacije s flokulacijom uklanja uslijed reakcije s željezom, dok se primjena koagulanata na bazi aluminija pokazala neučinkovita.

Važan čimbenik učinkovitosti metode pri uklanjanju selena je pH-vrijednost vode koja treba biti ispod 7,5 a povećanje koncentracija OH^- iona smanjuje učinkovitost procesa. Primjena koagulacije s flokulacijom u cilju uklanjanja selena zahtjeva prethodno provođenje redukcije u cilju uklanjanja selena (VI).

Dekarbonizacija

Dekarbonizacija vapnom ili sodom se provodi pri pH 9 ili iznad 9.

Učinak uklanjanja selena metodom dekarbonizacije ovisi o valencijskom stanju selena. Tako je primjenom dekarbonizacije moguće ukloniti oko 90% selena(IV) i svega oko 20% selena(VI).

Selektivna adsorpcija

Postupkom selektivne adsorpcije moguće je učinkovito ukloniti selen iz vode pri čemu se, kao adsorpcijski materijali najčešće primjenjuju manganov dioksid, aktivirani aluminij i željezov oksihidroksid.

Povišena pH-vrijednost negativno utječe na adsorpcijski proces selena te je neophodno da pH-vrijednost vode bude ispod 7,5. Postupkom selektivne adsorpcije uklanja se deset puta manje selena(VI) u odnosu na selen(IV).

Ionska izmjena

Selen iz vode je moguće ukloniti primjenom anionskih izmjenjivačkih smola pri čemu se na anionsku smolu vežu različiti ionski oblici arsena. Proces nije selektivan prema selenu i veže i ostale anione iz vode. Ionska izmjena se provodi s ionima klora.

Membranska filtracija

Membranski procesi učinkovito se mogu primjenjivati pri uklanjanju selena ukoliko je veličina pora na membrani ispod 200 daltona (nanofiltracija). Primjenom reverzne osmoze učinkovito se uklanjaju selen iz vode, a postupak podrazumijeva demineralizaciju vode.

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja selena iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.32. SULFATI

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) sulfata u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK sulfata u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 250 mg/L uz *Napomenu 10* - Voda ne smije biti agresivna.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu sulfata putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.32.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Sulfati se prirodno javljaju u raznim mineralima. Kalcijev sulfat je oblik koji se najčešće nalazi u vodi. Najviše koncentracije u podzemnim vodama obično su prirodnog podrijetla.

Sulfati također mogu potjecati iz ljudskih aktivnosti i mogu biti prisutni u vodi iz industrijskog otpada i atmosfere.

Faze tretiranja vode:

Aluminijev sulfat se koristi kao kemijski reagens u stadiju koagulacije. Sumporna kiselina može se koristiti kao kemijski reagens u stadiju zakiseljavanja.

2.32.2. Izloženost sulfatima

Neke mineralne vode imaju znatno veći udio sulfata od 250 mg /L.

WHO nema informacija o sadržaju sulfata u prehrambenim proizvodima, iako se sulfati koriste kao aditivi u prehrambenoj industriji (Codex Alimentarius Commission WHO-u, 2004). Jedina studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje da je prosječni unos sulfata iz hrane 453 mg /d i to na temelju podataka o potrošnji hrane i navedene primjene sulfata kao aditiva u hrani (WHO, 2004).

Zrak

Prema izmjerenoj koncentraciji sulfata u zraku u Sjevernoj Americi (Kanada, Sjedinjene Američke Države), prosječni dnevni unos iz atmosfere je između 0,02 i 0,63 mg. (Health Canada, 1994, WHO 2004).

Unos sulfata iz zraka smatra se zanemarivim.

Hrana i voda

Glavni izvor sulfata je čvrsta hrana. Međutim, u regijama u kojima je koncentracija sulfata u vodi za piće blizu referentnoj vrijednosti kvaliteti vode unosi se 50 % sulfata od ukupnog unosa.

Zaključak: ukupna izloženost stanovništva ne može se točno procijeniti svakodnevnom izlaganju sulfatima iz prehrane. Na temelju jednog objavljenog podatka u svjetskoj literaturi ukupni unos sulfata je 500 mg/d. Ukupan unos će rasti do 1000 mg/d kada će koncentracija sulfata u vodi biti blizu referentne vrijednosti (250 mg/L).

WHO procjenjuje da su prosječne količine sulfata unešene iz voda za piće, hrane i zraka 500 mg/d.

2.32.3. Utjecaj sulfata na zdravlje ljudi

Sulfati su jedan od najslabije otrovnih aniona. Laksativni učinak je uočen kod ljudi koji su pili vodu s više od 600 mg/L sulfata (Chien i sur., 1968), iako se ljudi mogu prilagoditi većoj koncentraciji tijekom vremena (EPA, 1985). Ovaj efekt je uglavnom opisan kada su sulfati dovedeni u vezu s magnezijem.

Studija provedena od strane US EPA (1999a) pokazuje da je malo vjerojatno da će voda u kojoj je koncentracija manja od 600 mg/L izazvati proljev.

Slični zaključci dobiveni su iz istraživanja Heizer i sur., 1997 i Chien i sur. 1968. Studija provedena na osjetljivoj populaciji (dojenčadi) nije uspostavila vezu između proljeva u dojenčadi i potrošnje vode koje sadrže sulfate (prosječna vrijednost = 264 mg/L, maksimalna = 2787 mg/L), dobivene rezultate objasnili su neadekvatnim brojem djece uključenim u studiju (US EPA, 1999a). Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama (Esteban i sur., 1997) pokazala je laksativni učinak u većini ljudi koji su pili vodu s koncentracijom sulfata većom od 1000 mg/L (US EPA, 1999b).

Pregled literature na tu temu od strane Backer i sur. (2000) potvrđuje da je teško utvrditi vrijednost koja ima utjecaj na zdravlje*.

U novoj verziji preporuka, WHO navodi da se iz postojećih podataka ne može zaključiti da sadržaj sulfata u vodi uzrokuje nuspojave (WHO, 2004). Nekoliko studija sugeriraju laksativni učinak u koncentraciji od 1000 do 1200 mg/L, iako nema porasta učestalosti proljeva, dehidracija ili gubitka mase.

Osim toga, prema mišljenju Afssa objavljenom 2. prosinca 2003. postavljani kriteriji kvalitete za prirodne mineralne vode i izvorske voda u bocama dozvoljavaju potrošnju navedenih bez rizika na zdravlje dojenčadi i male djece. Afssa navodi da "Unos sulfata putem vode ne smije biti veći nego u majčinom mlijeku koje se koristi kao referentna vrijednost. Prosječna vrijednost sulfata u majčinom mlijeku je 140 mg/L i može biti u rasponu od 250 do 360 mg/L u kravljem mlijeku. Pod tim uvjetima Odbor (Specialist Expert Committee) predlaže usvajanje maksimalne vrijednosti od 140 mg/L sulfata u vodi u bocama (flaširanoj vodi) koje se koriste za pripremu adaptirane hrane (hrane za dojenčad).

2.32.4. Referentne vrijednosti

Zbog gastrointestinalnih učinaka koji proizlaze iz uzimanja voda za piće koja sadrži visoke koncentracije sulfata, WHO preporučuje da zdravstvene vlasti trebaju biti informirane ako je

koncentracija sulfata u vodi veća od 500 mg/L. WHO navodi da prisustvo sulfata u vodi za piće može utjecati na okus vode. Najniži prag okusa je 250 mg/L natrija sulfata (WHO 2004a).

Tablica 1. Referentne vrijednosti predložene od različitih organizacija

Vrijednost prema direktivi 98/83/CE Aneks IB	WHO 2004	Health Canada	US EPA
250 mg/L	250 mg/L*	500 mg/L	250 mg/L**

* Koncentracija ispod granice okusa

** Sekundarna maksimalna razina onečišćenja

Glavni razlozi za ograničenje koncentracije sulfata u vodi su okus i korozija.

- prosječni prag okusa za sulfatne soli je 350 mg/L, natrij sulfata [raspon od 250 do 500 mg/L], 525 mg/L kalcijeva sulfata [raspon od 250 do 900 mg/L] i 525 mg/L magnezij sulfata [raspon od 400 do 600 mg/L] (Health Canada, 1994).
- prisustvo sulfatnih soli u vodi potiče koroziju metalnih cijevi kroz elektrolitski učinak. Sulfati mogu izazvati proliferaciju sulfata smanjenjem bakterija u područjima gdje može doći do stagnacije vode unutar distribucijske mreže. Ovaj fenomen može proizvesti sumporovodik i dati vodi neugodan okus i miris, ubrzanje korozije (biološka korozija) te negativno utjecati na dezinfekciju vode u distribucijskim mrežama. (Health Canada, 1994)

* doza magnezij sulfata s laksativnim učinkom za odrasle je 10-15 g tj. 8-12 g sulfata (Pharmacopoeia).

2.32.5. Postupci uklanjanja sulfata iz vode za piće

Sulfati se mogu ukloniti pomoću anionske izmjenjive smole (kolone).

Metode koje se mogu koristiti su:

- Elektrodializa;
- Reverzna osmoza;
- Nanofiltracija;

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja sulfata iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.33. TETRAKLORETEN

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) tetrakloretena u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK sume tetrakloretena i trikloretena u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L uz Napomenu - suma koncentracija navedenih spojeva.

Procjena zdravstvenog rizika pri unosu tetrakloretena putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Ograničenje koncentracije: 10 µg/L (primjenjuje se na ukupan iznos koncentracija trikloretena i tetrakloretena)

2.33.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Tetrakloreten je vrlo nepostojan spoj slabo topiv u vodi (150 mg/L na 25 °C, ATSDR, 1997).

Njegova prisutnost u okolišu povezana je s njegovom značajnom uporabom u industriji, posebice u svojstvu otapala u industrijskim granama, kao što su kemijsko čišćenje i čišćenje metala. Tetrakloreten je vrlo nepostojan, zbog čega se od 75 do 85% njegove iskorištene količine ispušta u zrak (CIRC, 1995; ATSDR, 1997). Međutim, zbog industrijskih otpadnih voda može dospjeti u vode (Health Canada, 1996; WHO, 2000). Iako je slabo mobilan u tlu, može doprijeti u podzemne vode, u kojima se zbog svoje gustoće nakuplja na dnu s vrlo niskom mogućnošću raspadanja. Njegovo raspadanje može dovesti do stvaranja vinil-klorida.

2.33.2. Izloženost tetrakloretenu

Koncentracije u zraku uvelike variraju ovisno o vremenu i mjestu. Najviše su koncentracije otkrivene u urbanim zonama.

Zrak

Na temelju prosječne koncentracije u zraku od 1,15 µg/m³, Kanadski institut za zdravstvo procjenjuje da bi dnevni unos tetrakloretena putem vanjskog zraka trebao iznositi oko 5,4 µg dnevno (Health Canada, 1996)

Unutarnji zrak može biti izvor veće izloženosti od vanjskog zraka jer je tetrakloreten povezan s nekim djelatnostima, kao i s vodom iz slavine u normalnim uvjetima korištenja (pranje, tuš ili kada).

Ispitivanje provedeno u Kanadi na uzorku od 757 kućanstava pokazalo je da je koncentracija tetrakloretena u 71% kućanstava u zraku niža od granica detekcije. Međutim, u ovom ispitivanju granica detekcije bila je povišena i uz pretpostavku logaritmirane normalne distribucije vrijednosti, srednja se vrijednost procjenjuje na 0,96 µg/m³, prosječno na 3,6 mg/m³ i 90. percentil na 8 mg/m³

(Otson, 1992). Kanadski institut za zdravlje procjenjuje prijenos unutarnjim zrakom na lokalitetima na 62 µg dnevno (Health Canada, 1996)

Srednja vrijednost podataka koje je prikupila američka Agencija za zaštitu okoliša u 2 195 lokaliteta iznosi 4,9 µg/m³ (prosjeak iznosi 20 µg/m³) (Shah i Singh, 1988).

Mjerenja provedena u Nizozemskoj i Sjedinjenim Američkim Državama na lokalitetima u neposrednoj blizini kemijskih čistionica pokazuju da razine tetrakloreten mogu biti vrlo visoke i doseći nekoliko desetaka mg/m³ (WHO, 2000; IARC, 1995).

S obzirom na sve ove podatke, Svjetska zdravstvena organizacija u svojim smjernicama o kakvoći zraka (WHO, 2000). procjenjuje da je prosječna koncentracija u zraku i zraku u zatvorenom prostoru općenito manja od 5 µg/m³ te da je udisanje općenito najčešći put izloženosti.

Stanica za praćenje zraka u zatvorenom prostoru (*Observatoire de la qualité de l'air intérieur* – OQAI) provela je pilot-kampanju. Podaci su prikupljeni u unutrašnjosti 567 glavnih prebivališta (1 612 anketiranih osoba) podijeljenih na 55 departmana i 74 grada kontinentalne Francuske tijekom razdoblja od jednog tjedna. Tetrakloreten je bio predmet specifične kvantifikacije tijekom jednog tjedna (integrirano mjerenje) u 541 objektu. Za 27,1% opažanja koncentracija je bila manja od granice kvantifikacije; prosjek izmjerenih koncentracija iznosi približno 1,4 µg/m³, što je 28 µg dnevno ako uzmemo u obzir volumen svakodnevno udahnutog zraka od 20 m³ dnevno (OQAI, 2006).

Hrana

Kanadski institut za zdravstvo ističe nedostatak pouzdanih podataka o razini kontaminacije hrane tetrakloretenom u Kanadi. Međutim, na temelju razina utvrđenih tijekom ispitivanja Dafta i suradnika (1988) i Heikesa i suradnika (1987), ovo tijelo smatra da je prosječni dnevni unos približno 8,4 mg dnevno (Health Canada, 1996; Kanadski zakon o zaštiti okoliša, 1993).

Svjetska zdravstvena organizacija navodi da su podaci o kontaminaciji hrane vrlo ograničeni te procjenjuje da je unos hranom manji od 45 mg dnevno. Međutim, neki autori spominju visoke razine zagađenja hrane u neposrednoj blizini objekta za kemijsko čišćenje (WHO, 2000).

Voda

Pregled dostupnih podataka u bazi podataka Informacijskog sustava za zdravlje i okoliš Francuske – Vode (Ministarstvo zdravlja, Upravni odjel zdravstva i socijalne skrbi, Odjel za istraživanje, evaluacijska ispitivanja i statistiku, Informacijski sustav za zdravlje i okoliš – Vode) pruža informacije o učestalosti i stupnju zagađenja voda za piće trikloretenom i tetrakloretenom u razdoblju između siječnja 2003. i travnja 2005. Ova dva spoja istražuju se zajedno, a rezultat se izražava u obliku zbroja.

S mjesta puštanja u distribuciju i iz distribucije uzeto je 16 768 uzoraka.

Trikloreten i/ili tetrakloreten pronađeni su u 453 uzoraka. U 98 uzoraka ograničenje količine je premašeno. Najveće vrijednosti u vodi za piće (točka puštanja u distribuciju ili točka distribucije) su približno 20 µg/L (97,5. percentil).

Podaci su dostupni za gotovo 52% distribucijskih jedinica kojima se opskrbljuje više od 54 milijuna ljudi. Ti podaci pokazuju da je uočen barem jedan nesukladan rezultat u tetrakloretenu u 46 jedinica vodoopskrbe kojom se služi najviše 315 215 ljudi.

Bogen i suradnici (1987) pokazali su da su udisanje i kontakt kožom dva važna načina izloženosti tetrakloretenu prisutna u distribuiranoj vodi. Procjena unesenih koncentracija ovim dvama putovima može varirati ovisno o pretpostavkama, modelima i vrijednostima ulaznih parametara u tim modelima. Kanadski institut za zdravlje također preporučuje da se u procjenjivanju izloženosti sadržaju tetrakloretena u distribuiranoj vodi uzmu u obzir udisanje i kontakt kožom. Dva ispitivanja koja su koristila eksperimentalno određeno konstantno prodiranje kroz kožu ili farmakokinetički model pokazuju da bi količina dnevno apsorbiranog tetrakloretena kožom približno odgovarala količini unesenoj vodom za piće (Bogen i sur., 1992; Brown i sur., 1989).

Revizija izvješća Kanadskog instituta za zdravstvo o najvećim dopuštenim koncentracijama tetrakloretena u vodi za piće je u tijeku i predviđa se primjena pristupa sličnog onom koji je to tijelo primijenilo za trikloreten. Taj se pristup temelji na relativnom doprinosu unosa iz svih izvora (kožom i udisanjem), koji se potom iskazuju u ekvivalentu unesenom na dnevnoj osnovi: EI/dnevno (ekvivalentna litra po danu).

Ured za procjenu utjecaja na zdravlje i okoliš (2001) koristi se multimedijalnim modelom izloženosti (CalTOX) da bi procijenio razinu izloženosti tetrakloretenu prisutnog u distribuiranoj vodi svim putovima izloženosti. Ovo tijelo zadržava vrijednost od 6,31 Leq dnevno: 2,07 L dnevno gutanjem (od čega 0,07 hranom), 3,54 Leq dnevno udisanjem i 0,7 Leq dnevno kožom.

U okviru ove procjene zadržana je vrijednost od 6 Leq dnevno na temelju sljedećih parametara:

- konzumiranje 2 L dnevno, što predstavlja konzumaciju vode najvećih potrošača;
- 2 Leq dnevno preko kože i povezano s vodom u radovima Bogen i suradnika te Browna i suradnika koji su na temelju farmakokinetičkih modela procijenili da je dnevno unesena količina tetrakloretena kožom gotovo jednaka količini unesenoj vodom za piće;
- 2 Leq dnevno udisanjem povezanog s vodom u nedostatku podataka i uzimajući u obzir da je ovaj put sličan konzumiranju, kako je pokazano za trikloreten.

Glavni izvor izloženosti tetrakloretenu kod čovjeka je zrak. Razine izloženosti mogu se značajno razlikovati ovisno o tome je li izloženost profesionalna ili ekološka (blizina kemijskih čistionica) te o tome sadržava li voda iz slavine visoke koncentracije tetrakloretena.

2.33.3. Utjecaj tetrakloretena na zdravlje ljudi

Glavni metabolit tetrakloreten je trikloroctena kiselina. Stopa metabolizacije tetrakloretena veća je kod štakora i miševa nego kod čovjeka. Tetrakloreten se uglavnom eliminira u izdahnutom zraku i ne prolazi metabolizaciju, neovisno o putu primjene, što vrijedi i za ljude, i za štakore, i za miševe.

Subkronična i kronična toksičnost

Ispitivanja provedena na životinjama

Za relativno velike koncentracije uočene su bubrežne i jetrene lezije. Velike doze tetrakloretena (do 2 g/kg TM/d) unesene oralno uzrokovala su povećanje mase jetre. Kod štakora je konzumiranje 500 mg/kg tjelesne mase dnevno tijekom 4 tjedna dovelo do lezija bubrežnih kanalića (Bergamaschi i sur., 1992). Tijekom dugotrajnih testiranja (103 tjedna) unosa zrakom kod štakora je uočeno značajno smanjenje stope preživjelih, povećanje veličine stanica bubrežnih kanalića te modularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde (kod mužjaka) ili kortikalna hiperplazija (ženke) kod razine izloženosti od 200 ppm (NTP, 1986).

Ispitivanja provedena na ljudima

Visoke doze tetrakloretena unesene dišnim putovima uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava i nepravilnosti srčanog ritma. Kod nižih doza ovim učincima prethode simptomi poput glavobolja, mučnine i sporije ideacije. Brojna epidemiološka ispitivanja provedena su u profesionalnom okruženju i temeljila su se na unosu zrakom te su često vodila do nesigurnosti na razini izloženosti tetrakloretenu i nepreciznosti u povijesti izloženosti. Najčešće uočene poteškoće su glavobolje, vrtoglavica i ošamućenost (ATSDR, 1997). Poremećaji percepcije boja uočeni su kod zaposlenika kemijskih čistionica (Altmann i sur., 1990; Nakatsuka i sur., 1992).

Učinci na reprodukciju i razvoj

Nakon izloženosti gravidnih ženki miševa tetrakloretenu, ta je tvar pronađena u embrionalnom i fetalnom tkivu (Ghantous i sur., 1986). S obzirom na postojeće malobrojne podatke, tetrakloreten nije svrstan kao teratogen kod životinja, ali smatra se da uzrokuje manje embriotoksične i fetotoksične učinke samo kod toksičnih doza kod majki.

Genotoksičnost i karcinogenost

In vitro ispitivanja genotoksičnosti daju većinom negativne rezultate (IARC, 1995).

Ikeda i suradnici (1980) nisu uočili značajnu razliku u učestalosti kromosomskih aberacije ili izmjena sestrinskih kromatida u limfocitima ispitanika izloženih koncentracijama tetrakloretena od 68 do 1 492 mg/m³ u okviru radnog mjesta u usporedbi s osobama koje nisu izložene.

karcinogeni učinci udisanog tetrakloretena proučavani su na štakorima i miševima (NTP, 1986). Povećanje učestalosti karcinoma jetrenih stanica povezano s dozama jasno je uočeno i kod mužjaka i kod ženki miševa, kod 100 ppm (NTP, 1986).

Kod miševa je tetrakloreten karcinogen i ako se unosi oralno; uzrokuje povećanje učestalosti karcinoma jetrenih stanica kod mužjaka i ženki. No zbog visoke stope smrtnosti tijekom ovog ispitivanja, nije bilo moguće točno utvrditi karcinogeni potencijal tetrakloretena (NCI, 1977; Weisburger, 1977).

Provedena su epidemiološka ispitivanja na zaposlenicima praonica rublja, kemijskih čistionica i pogona za održavanje zrakoplova. Uočeno je povećanje stope karcinoma različitih organa (jetre, maternice, bubrega, pluća, kože, jednjaka, gušterače). Ovaj izostanak specifičnosti zahvaćenih organa ne potkrepljuje uzročno djelovanje tetrakloretena, osim kod osoba koje su vjerojatno izložene drugim otapalima. Osim toga, ova ispitivanja rijetko ili uopće ne spominju razinu izloženosti tetrakloretenu (CPE, 1993; Health Canada, 1996; WHO, 2000).

Svjetska zdravstvena organizacija smatra da je ova tvar karcinogen koji nema genotoksični učinak (WHO, 2004).

IARC je svrstava kao 2A (vjerojatno karcinogen za ljude) (IARC, 1995) na temelju sljedećih čimbenika:

- iako je poznato da tetrakloreten uzrokuje proliferaciju peroksisoma u jetri miševa, slaba je korelacija zapažena između proliferacije i formiranja karcinoma jetre nakon udisanja tetrakloretena;
- ova tvar uzrokuje leukemije kod izloženih štakora;
- nekoliko epidemioloških ispitivanja pokazalo je povećanu učestalost karcinoma jednjaka, non-Hodgkinova limfoma i karcinoma vrata maternice.

U tablici 1. prikazane su procjene skupine stručnjaka iz različitih organizacija ili institucija koje su ocjenjivale karcinogenost tetrakloretena.

Tablica 1. Klasifikacija predložena od različitih organizacija

Organizacija	Predložena klasifikacija	
IARC	Grupa 2A (1995)	Vjerojatno karcinogen za ljude
EU	Kategorija 3 (1996)	Tvar od važnosti za ljude. Mogući karcinogeni učinci za koje dostupni podaci za odgovarajuću ocjenu
US EPA	U pregledu	

Nije utvrđena jasna veza između kronične izloženosti trikloretenu oralnim putem i povećanja učestalosti karcinoma. Brojna su epidemiološka ispitivanja istraživala učestalost različitih vrsta karcinoma u populaciji koja je konzumirala vodu kontaminiranu trikloretenom i drugim otapalima, uključujući i tetrakloreten. Ispitivanjem Cohna i suradnika (1994) utvrđena je povezanost između slučajeva non-Hodgkinova limfoma kod ženki izloženih tetrakloretenu, no nije bilo moguće odvojiti

utjecaj zajedničke izloženosti s trikloretenom. Drugo ispitivanje (Lagakos i sur., 1986) upućuje na povezanost povećanja slučajeva leukemije kod djece i konzumiranja vode koja sadržava otapala, između ostalog i tetrakloreten i trikloreten; no razlike su utvrđene kod drugih autora (ATSDR, 1997). Dva druga ispitivanja nisu pokazala takve povezanosti (Isacson i sur., 1985; Vartiainen i sur., 1993). Aschengrau i suradnici 2003, 1998) naglasili su vezu između učestalosti karcinoma dojke u žena i izloženosti tetrakloretenu u distribuiranoj vodi; međutim, konzumirana doza je procijenjena, a ne precizno izmjerena.

Mehanizmi za karcinome uočene kod životinja (peroksisomi, 2 μ -globulini) smatraju se malo vjerojatnima kod čovjeka.

Na kraju napominjemo da se na temelju testiranja na životinjama može povezati stvaranje karcinoma s malignim mehanizmima, o čijem se prenošenju kod ljudi i dalje raspravlja, i da epidemiološkim ispitivanjima nije utvrđena uzročna veza.

2.33.4. Referentne vrijednosti

Referentne tehnološke vrijednost kod unosa oralnim putem

Različita tijela predložila su referentne toksikološke vrijednosti, koje su ukratko navedene u tablici 2.

Tablica 2. Predložene referentne toksikološke vrijednosti

Izvor	Referentna vrijednost		Autori	Vrsta	Kritični efekti
WHO (2004)	TDI Toleriran dnevni unos	0,014 mg/kg TM/d	Buben i O'Flaherty 1985 Hayes i sur., 1986	Miš Štakori	Hepatoksični učinci Povećanje mase u odnosu jetre i bubrega
ATSDR (1997)	MRL (Minimalna razina rizika) subkronična ili kronična				
Health Canada (1996)	TDI Toleriran dnevni unos	0,014 mg/kg TM/d	Hayes i sur., 1986	Štakori	Povećanje mase u odnosu jetre i bubrega
EPA (1988)	RfD Referentna doza	0,01 mg/kg TM/d	Buben i O'Flaherty 1985 Hayes i sur., 1986	Miš Štakori	Hepatoksični učinci Povećanje mase u odnosu jetre i bubrega

RIVM (2001)	TDI Toleriran dnevni unos	0,016 mg/kg TM/d	Vries i sur., 1982	Štakori	Hepatoksični učinci
-------------	---------------------------------	---------------------	-----------------------	---------	------------------------

Svjetska zdravstvena organizacija predlaže toleriranu dnevnu dozu utvrđenu na temelju dvaju ispitivanja provedenih na glodavcima, ispitivanju u trajanju od šest tjedana provedenom na miševima (Buben i O'Flaherty, 1985) te ispitivanju od 90 dana provedenom na štakorima (Hayes i sur., 1986). Utvrđena je najviša doza bez uočenog štetnog učinka od 14 mg/kg TM/d uz primjenu faktora nesigurnosti od 1000, koji uključuje i faktor 100 za interindividualnu varijabilnost i ekstrapolaciju između vrsta te faktor 10 za ograničene dokaze karcinogenosti. Svjetska zdravstvena organizacija ne smatra da je potrebno primijeniti dodatni faktor od 10 za korištenje subkroničnih ispitivanja s obzirom na informacije vezane za toksičnost ove tvari i način izloženosti miševa putem vode za piće dobivene u jednom od ispitivanja.

Američka agencija za zaštitu okoliša predložila je 1998. referentnu dozu na temelju rezultata ispitivanja koja su proveli Buben i O'Flaherty (1985) te Hayes i suradnici (1986). Za izračun ove referente doze korištena je najviša doza bez uočenog štetnog učinka od 14 mg/kg TM/d i faktor nesigurnosti od 1000. Ovaj faktor nesigurnosti podijeljen je na 100 za interindividualnu varijabilnost i ekstrapolaciju između vrsta te 10 za ekstrapolaciju subkronične izloženosti prema kroničnoj izloženosti.

Kanadski institut za zdravstvo (1996) oslanja se na subkronično ispitivanje u štakora tijekom kojega su životinje oralnim putem primale vodu tijekom 90 dana (Hayes i sur., 1986). Tolerirani dnevni unos izračunat je na temelju najveće doze bez uočenoga štetnog učinka od 14 mg/kg TM/d i primjenom faktora nesigurnosti od 1000 (faktor od 100 za interindividualnu varijabilnost i ekstrapolaciju između vrsta te faktor od 10 za korištenje subkroničnog ispitivanja).

RIVM – Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne predlaže prihvatljivu dnevnu dozu (Baars i sur., 2001) od 0,016 mg/kg TM/d na temelju rezultata ispitivanja unosa tvari gutanjem provedenog tijekom 4 tjedna na štakorima (Vries i sur., 1982), tijekom kojeg su pri dozama od 81 i 405 mg/kg dnevno uočene promjene poput povećanja mase jetre i aktivnosti anilin transferaze. Zadržana je najviša doza bez uočenog štetnog učinka od 16 mg/kg dnevno uz primjenu faktora nesigurnosti (100 za interindividualnu varijabilnosti i ekstrapolaciju između vrsta, 10 za korištenje subkroničnog ispitivanja).

Referentne toksikološke vrijednost kod unosa udisanjem

Različita su tijela predložila referentne toksikološke vrijednosti, koje su ukratko navedene u tablici 3.

Tablica 3: Predložene referentne toksikološke vrijednosti za kroničnu izloženost udisanjem

Izvori	Referentne vrijednosti		Autori	Populacija	Učinci
WHO (2000)	Vodič za kakvoću zraka	0,25 mg/m ³	MuTMI i sur., 1992	Ljudi	Učinci na bubrege
ATSDR (1997)	MRL Minimalna razina rizika	0,04 ppm (0,28 mg/m ³)	Ferroni i sur., 1992	Ljudi	Neurološke posljedice
RIVM	CAW Podnošljiva koncentracija u zraku	0,25 mg/m ³	MuTMI i sur., 1992 NTP, 1986	Ljudi Miš	Učinci na bubrege Učinci na dišni sustav, jetru i bubrege

Svjetska zdravstvena organizacija temelji preporučene vrijednosti za zrak na učincima s okidačem, a ne potencijalnim karcinogenim učincima izloženosti ovoj tvari. Ovo tijelo smatra da su epidemiološki dokazi ograničeni i ističe nesigurnost u smislu primjenjivosti mehanizama kojima nastaju karcinomi kod izloženih životinja u slučaju ljudi (WHO, 2000).

Preporučena vrijednost od 0,25 mg/m³ izračunata je na temelju učinaka na bubrege utvrđenih ispitivanjem koje su proveli Mutmi i suradnici (1992) na zaposlenicima kemijskih čistionica. Ova je vrijednost određena na temelju najniže doze kod koje je uočen štetan učinak od 102 mg/m³ uz primjenu faktora konverzije za duljinu izloženosti (168 sati/40 sati izloženosti tjedno, odnosno 4,2). Osim toga, korišten je faktor nesigurnosti od 100:10 za korištenje najmanje doze kod koje je uočen štetan učinak i 10 za varijabilnost unutar vrste. Svjetska zdravstvena organizacija naglašava nesigurnost u smislu ove doze i navodi najmanju dozu kod koje je uočen štetan učinak od 680 mg/m³ izračunatu na drukčiji način na temelju ispitivanja na miševima i primjenom faktora nesigurnosti od 1000 (NTP, 1986). Ovaj izračun daje vrijednost od 0,68 mg/m³.

Agencija za registar toksičnih tvari i bolesti (*Agency for toxic substances and diseases registry – ATSDR*) predložila je 1997. godine MDK od 0,04 ppm (0,28 mg/m³) za kroničnu izloženost udisanjem. Na temelju ispitivanja Ferronija i suradnika (1992) čiji rezultati upućuju na neurološke učinke (povećanje vremena reakcije za različite testove) uočene kod žena izloženih tetrakloretenu u prosječnoj koncentraciji od 15 ppm tijekom prosječno 10 godina. MDK je određen na temelju ove najniže doze kod koje je uočen štetan učinak od 15 ppm (105 mg/m³) nakon primjene faktora konverzije tijekom izloženosti (168 sati/40 sati izloženosti tjedno, odnosno, 4,2) te faktora nesigurnosti od 100:10 za korištenje najmanje doze s uočenim učinkom i 10 za varijabilnost unutar vrste.

Referentne vrijednosti u vodi za piće

Preporuke i preporučene vrijednosti prikazane su u tablicama 4.

Tablica 4: Referentne vrijednosti predložene od strane različitih organizacija

Vrijednost iz Direktive 98/83/CE, dodatak IB	Preporučene vrijednosti WHO (2004)	Health Canada	US EPA
10 µg/L	40 µg/L	30 µg/L	5 µg/L

Kanadski institut za zdravstvo uzima u obzir apsorpciju kožom povezanu s kupanjem u kadi ili tuširanjem uz primjenu korektivnog faktora od 0,5.

Različiti načini uporabe distribuirane vode (za piće i održavanje tjelesne higijene) te udisanje tetrakloretena iz zraka na otvorenom primarni su izvori izlaganja ovoj tvari.

U ovoj su procjeni uzeti u obzir samo unosi oralnim putem, a načini unosa povezani s uporabom vode (voda za piće, udisanje i kontakt kožom) svedeni su na unos oralnim putem, u skladu s pristupom koji je koristio Kanadski institut za zdravstvo i koji je prethodno opisan.

Skup dnevnih unosa oralnim putem uzet je u obzir i uspoređen s toleriranom dnevnom dozom unesenom oralnim putem koju predlaže Svjetska zdravstvena organizacija:

unos hranom: dostupno je malo podataka o razini kontaminacije hranom. Svjetska zdravstvena organizacija smatra da je unos tetrakloretena hranom manji od 45 µg dnevno (WHO, 2000);

unos vodom: zadržana je vrijednost od 6 Leq dnevno, koja odgovara 2 L dnevno gutanjem, 2 Leq dnevno udisanjem i 2 Leq dnevno preko kože.

Usporedba dnevnih unosa s PDD-om koju predlaže WHO:

Temeljeći se na PDD-u od 14 µg/kg TM/d (odnosno 840 µg/dnevno) koju je predložila Svjetska zdravstvena organizacija, čini se da je za koncentraciju u vodi od gotovo 40 µg/L (preporučena vrijednost WHO-a) dnevni unos manji od prihvatljive dnevne doze za osobu koja teži 60 kilograma.

Koncentracije pronađene u zraku značajno su niže od preporučene vrijednosti za zrak koju je utvrdila Svjetska zdravstvena organizacija (0,25 mg/m³).

2.33.5. Postupci uklanjanja tetrakloretena iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja tetrakloretena iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.34. TRIKLORETEN

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) trikloretena u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK sume tetrakloretena i trikloretena u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 10 µg/L uz Napomenu - suma koncentracija navedenih spojeva.

Procjena zdravstvenog rizika pri unosu trikloretena putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK

Ograničenje koncentracije: 10 µg/L (primjenjuje se na ukupan iznos koncentracija trikloretena i tetrakloretena).

Koncentracije trikloretena i tetrakloretena zajedno su se istraživale u vodi namijenjenoj za ljudsku potrošnju, a rezultati ovog istraživanja izraženi su kao zbroj, pri čemu se ograničenje količine u vodi za piće primjenjuje na zbroj koncentracija. Podaci dobiveni iz Informacijskog sustava za zdravlje i okoliš – Vode pokazuju da ove dvije tvari mogu biti zajedno prisutne u vodi za piće u Francuskoj.

Predložene su procjene za svaku od ovih dviju tvari. Međutim, radna skupina ispitivala je zajedničke učinke tih tvari i predložila pristup u slučaju njihove zajedničke prisutnosti u vodi za piće.

Čimbenici koji se odnose na izvore kontaminacije, obradu vode i metode analize prikazani su u oblicima specifičnim za trikloreten i tetrakloreten.

2.34.1. Izloženost trikloretenu

U ovom su poglavlju uzeti u obzir samo podaci o izloženosti putem vode za piće. Za druge načine izloženosti upućujemo čitatelja na posebne listove za trikloreten i tetrakloreten.

Regulatornim programom zdravstvenih pregleda propisanim Zakonom o javnom zdravstvu predviđena je periodična analiza ovih parametara. Ispitivanje ovih parametara obavlja se na mjestu uporabe (jednom svakih 5 godina do 12 puta godišnje) i na mjestu distribucije (jednom svakih 10 godina do više od 12 puta godišnje), ovisno o veličini instalacije.

Pregled dostupnih podataka u bazi podataka Informacijskog sustava za zdravlje i okoliš – Vode (Ministarstvo zdravlja, Upravni odjel zdravstva i socijalne skrbi, Odjel za istraživanje, evaluacijska ispitivanja i statistiku, Informacijski sustav za zdravlje i okoliš – Vode) pruža informacije o učestalosti i stupnju zagađenja voda za piće trikloretenom i tetrakloretenom u razdoblju između siječnja 2003. i travnja 2005 u Francuskoj.

S mjesta puštanja u distribuciju i iz distribucije uzeto je 16 768 uzoraka. Najveće vrijednosti pronađene u vodi za piće (točka puštanja u distribuciju ili distribucija) su blizu 45 mg/L (97,5 percentila).

Trikloreten i/ili tetrakloreten pronađeni su u 453 uzoraka. U 98 uzoraka ograničenje koncentracije je premašeno.

U polovini preostalih uzoraka (47/98) koncentracija trikloretena čini manje od 5% ukupne koncentracije.

U manje od 10% uzoraka (10/98) koncentracija trikloretena čini više od 90% ukupne koncentracije.

Podaci su dostupni za gotovo 52% distribucijskih jedinica kojima se opskrbljuje više od 54 milijuna ljudi. Barem jedan nesukladni rezultat trikloretena i/ili tetrakloretena zabilježen je u 58 distribucijskih jedinica kojima se opskrbljuje više od 761 000 ljudi.

U 40 distribucijskih jedinica kojima se opskrbljuje najviše 670 000 ljudi utvrđena je nazočnost obje tvari.

2.34.2. Utjecaj trikloretena na zdravlje ljudi

Za procjenu rizika povezanih s izlaganjem mješavini trikloretena i tetrakloretena Agencija za toksične tvari i registar bolesti (ATSDR) (2004) provela je pregled literature o toj temi.

Glavni organi na koje utječu ove dvije tvari su isti: središnji živčani sustav, jetra i bubrezi. Međunarodni centar za istraživanje karcinoma (IARC) klasificirao je obje tvari kao "vjerojatno karcinogen" za čovjeka (IARC, 1995a i b).

Tvari koje oštećuju jetre i bubrege ili uzrokuju karcinom nisu u potpunosti razjašnjene, no vjerojatno je da metaboliti tih tvari uzrokuju te štetne učinke.

Metabolički procesi nisu identični za obje tvari. Međutim, dijele isti početni korak epoksidacije etilenske skupine koju kataliziraju citokromi.

Trikloreten se metabolizira po stopi višoj od tetrakloretena.

Podaci iz istraživanja koje su proveli Seiji i suradnici (1989) upućuju na to da istodobna izloženost trikloretenu i tetrakloretenu udisanjem u dozama 9,4 i 16,6 ppm (63,7 i 112,5 mg/m³) inhibira metabolizam trikloretena u ljudi.

Ova su opažanja u skladu s rezultatima istraživanja (Goldsworthy i Popp, 1987) provedenom na štakorima, kojim je utvrđeno da je zajedničko djelovanje trikloretena i tetrakloretena manje od aditiva za širenje peroksisoma bubrega i jetre nastalih trikloracetilnom kiselinom, glavnim metabolitom obje tvari. Ovi su rezultati dobiveni kod visoke razine izloženosti (1000 mg/kg TM/d tijekom 10 dana za svaku tvar).

Epidemiološka ispitivanja

Ispitivanje Cohna i suradnika (1994) pokazuje statistički značajnu povezanost između učestalosti leukemije kod žena i izloženosti razini iznad 20 µg/L za skup hlapivih organskih spojeva, između ostalog i tri- i tetrakloretena. Isto ispitivanje naglašava statistički značajnu povezanost između pojave leukemije u žena i istodobnog izlaganja trikloretenu i tetrakloretenu putem vode za piće. Međutim,

autori naglašavaju mogućnost pristranosti u procjeni izloženosti povezanoj s nepostojanjem podataka o mjestu prebivališta i individualnom ponašanju, kao što je konzumiranje vode u boci.

Ispitivanje Lagakosa i suradnika (1986) upućuje na povezanost između povećanja učestalosti leukemije kod djece i unosa vode koja sadržava otapala, između ostalog tetrakloretena i trikloretena; no drugi su autori utvrdili pristranosti (ATSDR, 1997 a i b).

2.34.3. Štetnost trikloretena

Trenutačno dostupni podaci ne omogućuju utvrđivanje referentne vrijednosti za mješavinu trikloretena i tetrakloretena.

Pristup koji predlaže ATSDR naglašava da je dostupno premalo podataka za klasificiranje opasnosti. Brojni farmakodinamički modeli (PBPK) koji se trenutačno razvijaju nisu prikladni za predviđanje učinaka. Kod nekih kloriranih otapala ovo tijelo preporučuje korištenje pristupom opisanim u dokumentu ažuriranom tijekom 2004. godine. ATSDR predlaže klasifikaciju molekula prema njihovom očekivanom djelovanju pri zajedničkom izlaganju.

Trenutačno dostupni podaci ne omogućuju utvrđivanje referentne doze kojom se postiže učinak za mješavinu trikloretena i tetrakloretena.

Izlaganje vodi može za svaku od tih tvari biti povezano s referentnom koncentracijom.

- Za trikloreten ovaj je koeficijent jednak promatranoj koncentraciji u vodi podijeljenoj s 20 mg/L, a za tu je koncentraciju izloženost jednaka prihvatljivoj dnevnoj količini: $QD_{TRI} = C_{TRI}/20 \mu\text{g/L}$.
- Za tetrakloreten ovaj je koeficijent jednak promatranoj koncentraciji u vodi podijeljenoj s 40 mg/L, što je smjernica za vodu koju je predložio I'OMS2: $QD_{TETRAKL} = C_{TETRAKL}/40 \mu\text{g/L}$.

U svrhu određivanja rizika povezanog s vodom koja istodobno sadržava trikloreten i tetrakloreten te kako bi se uzeli u obzir učinci povezani s tom mješavinom, zahvaljujući prvom pristupu moguće je zbrojiti koeficijente opasnosti. Pri dobivanju ovog zbroja pretpostavlja se da su cilj i mehanizam djelovanja tvari isti.

Zapravo, što se tiče trikloretena i tetrakloretena:

- dostupni podaci o mehanizmima djelovanja i njihovim toksikološkim učincima trenutačno onemogućuju provjeru ovih preduvjeta;
- prihvatljive dnevne količine korištene za dobivanje kvocijenata opasnosti ne temelje se na istim ključnim učincima.

Međutim, budući da su eksperimentalni podaci još uvijek samo djelomični i da se pri određivanju granice koncentracije uzimaju u obzir obje tvari, radna skupina predlaže usvajanje konzervativnog pristupa jednakog onom u okviru kojega se pretpostavlja da je način djelovanja ovih dviju tvari određen aditivnošću učinaka.

Uporaba vode u kojoj su koncentracije trikloretena i tetrakloretena takve da je zbroj koeficijenata opasnosti manji od 1 omogućilo bi:

1. poštovanje prihvatljive dnevne količine ili preporučenih vrijednosti koje je za trikloreten i tetrakloreten predložila Svjetska zdravstvena organizacija;

2. uzimanje u obzir mogućih zajedničkih učinaka istodobne izloženosti trikloretenu i tetrakloretenu.

$$QD_{TOTAL} = C_{TRI}/20 \mu\text{g/L} + C_{TETRA}/40 \mu\text{g/L} < 1$$

2.34.4. Postupci uklanjanja trikloretena iz vode za piće

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja trikloretena iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.35. TRIHALOMETANI (THM)

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) trihalometana u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK ukupnih trihalometana u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 100 µg/L u *Napomenu* - suma koncentracija navedenih spojeva i *Napomenu 9* - Navedeni spojevi su: kloroform, bromoform, dibromklormetan, bromdiklormetan.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu trihalometana putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Trihalometani (THM) su spojevi u kojima su tri vodikova atoma zamijenjena halogenim atomima, opće formule (CHX₃). Halogeni su označeni s X i mogu biti fluor, klor, brom i jod ili njihove kombinacije. Najčešće prisutan trihalometan u vodi za piće je kloroform (CHCl₃), bromdiklor-metan ili dibromklormetan (CHBrCl₂), dibromklor-metan ili klorodibromo-metan (CHClBr₂) ili bromoform (CHBr₃). Razmatrane informacije relevantne za postavljanje vrijednosti u vodič za vodu za piće su ograničene za ove spojeve.

Ova četiri spoja su tekućine na sobnoj temperaturi. Oni su izrazito nestabilni s tlakom para kod 25°C u rasponu od 0,8 kPa za bromoform do 23,33 kPa za kloroform. THM su slabo topljivi u vodi, topljivost je manja od 1 mg/ml kod 25 °C.

2.35.1. Nastanak i izvori onečišćenja:

Trihalometani se stvaraju u vodi za piće prvenstveno kao posljedica kloriranja organske tvari prisutne u sirovoj vodi. Stopa i stupanj stvaranja THM-a povećavaju se kao funkcija klora i koncentracije huminskih kiselina, temperature, pH i koncentracije bromid iona (Stevens i sur., 1976; Amy i sur., 1987). Osim što je najčešći THM, kloroform je također glavni nusproizvod dezinfekcije kloriranjem vode za piće (LeBel i Williams, 1995). U prisutnosti bromida, pretežno nastaju bromirani trihalometani i koncentracija kloroforma se smanjuje proporcionalno (Aizawa i sur., 1989).

Korištenje kloroforma kao anestetika, u pastama za zube i kremama je uglavnom zabranjeno. Kloroform se koristi i kao otapalo za proizvodnju drugih kemikalija (Environment Canada i Health Canada, 2001). BDCM se koristi u sintezi drugih kemikalija i kao otapalo, dok DBCM je posrednik u proizvodnji tvari, pesticida, goriva i drugih organskih kemikalija (Keith i Walters, 1985). Bromoform se upotrebljava u sintezi lijekova, kao otapalo, u zrakoplovima i brodogradnji kao sastojak tvari otpornih na vatru i mjerac tekućine. THM se ispušta u okoliš iz industrijskih izvora.

Voda

Kemijska reakcija između klora i organske tvari prisutne u vodi je složena i iako intenzivno istraživana, malo razumljiva, međutim važan čimbenik uključuje vrstu i koncentraciju organske tvari i sirovoj vodi,

vrijeme reakcije s klorom, temperature i kloriranje kod određenog pH. Razina kloroforma, najčešći trihalometan, općenito je veća u kloriranoj vodi iz površinskih voda nego iz podzemnih, zbog veće prisutnosti organske tvari u površinskoj vodi. Opseg stvaranja kloroforma varira s različitim procesima za pročišćavanje vode. Koncentracije kloroforma u kloriranoj vodi u vodoopskrbnim sustavima su otprilike dvostruko veće u ljetnim mjesecima nego u zimskim. To je posljedica veće koncentracije organskih tvari, pogotovo veće stope stvaranja dezinfekcijskih nusprodukata u sirovoj vodi za vrijeme toplijeg perioda (LeBel i sur., 1997). Razina se može povećati kod klorirane vode kada prelazi iz postrojenja za pročišćavanje vode kroz distribucijski sustav zbog daljnjeg prisutnosti ostataka klora. Daljnje povećanje koncentracije kloroforma u vodi može se pojaviti u kućnim spremnicima za toplu vodu. Međutim spremnici tople vode povećavaju razinu kloroforma dvostruko više u hladnijim mjesecima, kada je potrebno više tople vode za održavanje temperature tuša iste kao u toplijim mjesecima, tako da koncentracija kloroforma u toploj vodi za tuširanje je relativno konstantna u oba mjeseca (Williams i sur., 1995; Benoit i sur., 1997).

2.35.2. Izloženost trihalometanima

Evaluirana je važnost izloženosti kloroformu i BDCM putem inhalacije i dermalne izloženosti tijekom tuširanja i kupanja. Faktor modifikacije za svaki spoj u smislu gutanje-ekvivalent (Ieq) po danu, estimirana je evaluacijom relativnog doprinosa inhalacije i dermalne izloženosti povezane s tuširanjem i kupanjem.

Krishnan (2003) je utvrdio Ieq/d vrijednosti za dermalnu i inhalacijsku izloženost odraslih i djece (6,10 i 14 godina) za vrijeme tuširanja i kupanja s vodom koja sadrži kloroform (5 µg/L) i BDCM (5 µg/L). Ieq/d vrijednost za 10 minutno tuširanje i 30 min kupanje izračunati su upotrebom fizioloških svojstava baziranih na farmakokinetici (PBPK) modela-generirani podaci o apsorbiranoj frakciji (Corley i sur., 1990, 2000; Haddad i sur., 2001; Price i sur., 2003). „Apsorpcijska frakcija“ za dermalnu i inhalacijsku izloženost uzima u razmatranje apsorbiranu dozu nakon izloženosti, kao i onaj dio koji se izdahne u sljedeća 24 h.

Izračun napravljen za kloroform i BDCM uzeo je u obzir kemijske razlike u vodenim i zračnim frakcijama (bazirano na razlici Henry-eve konstante), frakcije apsorbirane doze za vrijeme udisanja i izloženosti putem kože kao i koeficijent permeabilnosti kože. Kompletan (100%) apsorpcija progutanog kloroforma i BDCM u vodi za piće pretpostavljena je za svu sub populaciju; ovo je podržano raspoloživim informacijama o opsegu ekstrakcije trihalometana iz jetre (Corley i sur., 1990; DaSilva i sur., 1999). Ieq/d za gutanje i dermalnu izloženost pri 30 minutnom tuširanju je bila viša od one za 10 minutno tuširanje za svu sub populaciju temeljenu na dužem vremenu izloženosti. Najveća ukupna vrijednost za izloženost bila je za odrasle kod 30 minutnog tuširanja: 4,61 Ieq/d (2 L unosa gutanjem, 1,7 L udisanjem, 0,91 L dermalno) za kloroform i 4,05 Ieq/d (2 L unosa gutanjem, 0,67 L udisanjem i 1,38 L dermalno) za BDCM. Obje vrijednosti se smatraju konzervativnim jer većina ljudi se ne tušira 30 minuta dnevno. U slučaju da pojedinci provode više od 10 minuta pod tušem ili su izloženi

kloroformu ili BDCM preko drugih kućnih aktivnosti ili dodatnim provedenim vremenom u kupaonici, gore izračunate vrijednosti Leq/d (koje uzima u obzir udisanje i dermalnu izloženost za 30 minutno tuširanje) vjerojatno su uzeti u obzir za procjenu.

Hrana i piće

Podaci iz USA i Kanade su bili dovoljni da posluže kao osnova za estimaciju minimalne, srednje i maksimalne koncentracije kloroforma u 131 od 181 namirnice po stanovniku za dnevni unos (npr. g/d). Srednja koncentracija je bila veća od 100 µg/kg u 12 namirnica (npr. margarin, maslac, biljna ulja i masti, dječja hrana žitarice, pica, morski plodovi, svježe ribe, krekeri, palačinke, teletina, govedina pečena i sir). Najviše koncentracije kloroforma mjere se u mliječnim proizvodima (Environment Canada i Health Canada, 2001). Maksimalne koncentracije kloroforma od 2200 µg/kg i 3 µg/kg BDCM detektiranih u mastima devet vrsta riba s šest područja morske obale zagađene ispuštanjem industrije celuloze i papira, otjecanje iz poljoprivrede, kemijskih tvornica i drugih industrija. Bromoform i DBCM su detektirani u samo jednom uzorku koncentracija od 115 µg/kg i 9 µg/kg (Ofstad i sur., 1981). Ni kloroform niti BDCM detektirani u kompozitnim uzorcima mesa/ribe/peradi (granica kvantifikacije 18 ng/g i 4,5 ng/g), ili ulja/masti (granica kvantifikacije 28 ng/g i 8,3 ng/g) iz 39 različitih namirnica u USA (Entz i sur., 1982). U kompozitnom uzorku od mliječnih proizvoda, koncentracija kloroforma i BDCM su bile 17 µg/L i 1,2 µg/L.

Koncentracije THM u koka-kola pićima i drugim gaziranim pićima (5 uzoraka za svako piće) u USA, u vrijednosti su od 3,2 do 44,8 µg/L (Abdel-Rahman, 1982). Koncentracije kloroforma i BDCM u neodređenim sastojcima pića iz USA prosječno iznosi od 32 µg/L i 1,0 µg/L (Wallace i sur., 1984). Koncentracija kloroforma u gaziranim pićima u odnosu na koka-kolu su deset puta manje čak i kada su slični izvori vode (Abdel-Rahman, 1982; Entz i sur., 1982; Wallace i sur., 1984). Kloroform je detektiran u 11 od 13 uzoraka uzorkovanih u Otavi, Kanada, maksimalne koncentracije od 14,8 µg/kg u voćnim napitcima (Environment Canada i Health Canada, 2001). Flaširana voda pripremljena od klorirane vode iz vodoopskrbe također može sadržavati THM.

U SAD emisije iz oko 5000 materijala su bili određivani, mali broj tih proizvoda emitirao je kloroform, obično u tragovima. Emisije kloroforma su detektirane iz sljedećih materijala (srednja razina emisije prijavljene u zgradama): tinte i pero (10,0 µg/g), razna skladišta, fotografska oprema (2,5 µg/g), gume (0,9 µg/g), električni uređaji (0,23 µg/g), maziva (0,2 µg/g), ljepila (0,5 µg/g), tkanina (0,1 µg/g), fotografski film (0,1 µg/g), trake (0,05 µg/g) i pjena (0,04 µg/g) (Environment Canada i Health Canada, 2001).

Upotreba bazena za plivanje rezultira gutanjem, udisanjem i dermalnoj izloženosti THM uglavnom zbog reakcije klora i organske tvari. U zatvorenim bazenima koncentracija kloroforma u plazmi se povećava s razinom napora plivača i usko je povezana s koncentracijom kloroforma u zraku i vremena provedenog u bazenu (Aggazzotmi i sur., 1990). Općenito, plivači koji se natječu su izloženi većoj količini kloroforma nego rekreativci zbog načina disanja i dužoj izloženosti (Health Canada, 1999).

Za opću populaciju srednji unos kloroforma iz zraka iz zatvorenog prostora može se procijeniti na 0,3–1,1 µg/kg TM/d. Prosječni unos kloroforma (udisanje i kožna apsorpcija) za vrijeme tuširanja je 0,5 µg/kg TM za vrijeme tuširanja. Preliminarni rezultati Benoit i sur. (1998), bazirani na četiri volontera, sugeriraju da tuširanje od 10 minuta dnevno s vrućom vodom koja je tretirana s dezinficijom na bazi klora ekvivalentna je unosu 2,7 L hladne vode dnevno iz istog sustava vodoopskrbe, na godišnjoj razini. Kožna apsorpcija računa se na 30% od ukupnog unosa. Procjena srednjeg unosa kloroforma unosom voda za piće za opću populaciju, bazirano na prosječnoj koncentraciji <20 µg/L je manja od 0,7 µg/kg TM/d. Procjena unosa kloroforma putem hrane je oko 1 µg/kg TM/d. Izloženost kloroformu iz vanjskog zraka je znatno manja nego iz drugih izvora. Ukupno procijenjeni srednji unos iznosi 2–3 µg/kg TM/d, za neke pojedince koji žive u stanovima koji se snabdijevaju vodom iz vodovoda koja sadrži relativno visoke koncentracije kloroforma, procjena ukupnog unosa je 10 µg/kg TM/d.

2.35.3. Utjecaj trihalometana na zdravlje ljudi

Epidemiološka ispitivanja provedena prije 1993. godine istraživala su povezanost između nusproizvoda dezinfekcije klorom i štetnog učinka na zdravlje, ta istraživanja su često imala ograničenja naročito u mjerenju izloženosti. U slučaju kontrole epidemioloških studija prije 1993. godine pronađena je poveznica između unosa klorirane vode za piće i učestalosti karcinoma debelog crijeva za ljude u dobi od 60 godina i više (Cragle i sur., 1985) i karcinoma mjehura među nepušačima (Cantor i sur., 1985, 1987). U istraživanju Cantor i sur. (1985), koje je uključivalo 1244 ispitanika i 2500 kontrolnih ispitanika koji nikada nisu radili na visoko rizičnim zanimanjima za obolijevanje od karcinoma mjehura, za koje su prikupljeni podaci o geografskoj mobilnosti, izvorima vode i potencijalnim nusnalazima, uočena je povezanost između karcinoma mokraćnog mjehura i konzumacije vode iz slavine koja je bila klorirana. Među nepušačima ta je povezanost uočena između unosa vode i relativnog rizika, za populaciju iznad 60 godina koja iznadprosječno konzumira površinsku vodu u odnosu na populaciju koja konzumira podzemnu vodu vjerojatnost obolijevanja od karcinoma mjehura je 2,3 puta veća.

Novije studije pokazuju da postoji određena poveznica između karcinoma debelog crijeva, rektuma i mozga i izloženosti nusproduktima dezinfekcije u vodi za piće, podaci predstavljeni u studijama nisu dovoljni za pouzdanu potvrdu doza-odgovor ili uzročni odnos (SENES Consultants Ltd., 2002). Postoji studija koju su izveli Koivusalo i sur. (1995) koja je pokazala značajnu povezanost između tretirane vode i karcinoma gušterače u Finskoj. Određena ograničenja i nesigurnosti povezane su s ovom ekološkom studijom, pa je rezultate studije teško prihvatiti.

Iako ne u potpunosti dostupni epidemiološki podaci su u skladu s hipotezom da konzumiranje klorirane vode za piće, ako ne trihalometan posebno može biti povezan s karcinomom mokraćnog mjehura i debelog crijeva (Krasner i sur., 1989). Osim toga epidemiološki podaci dostupni od 1993. godine povezuju štetne reproduktivne ishode s izloženošću THM, naročito bromiranih THM, iako nikakav jasan dokaz o granici, niti doza-odgovor ne postoje koji povezuju povećanje rizika s

povećanjem koncentracije ukupnih THM (Reif i sur., 2000). Ipak s obzirom na potencijalne veze između štetnog zdravstvenog efekta i THM, naročito bromiranih THM, preporučuje se da razine THM u vodi za piće budu niske koliko je to praktično moguće. No treba uzeti u obzir da koncentracije THM osiguraju sigurno uklanjanje mikroorganizama iz vode za piće.

Bromoform

On je prema IARC (1991) klasificiran u grupu 3 iako su podaci iz raznih istraživanja dvosmisleni. TDI za bromoform je određen na temelju NOAEL od 25 mg/kg TM/d za odsutnost patohistološke lezije jetre na osnovu dobro izvedene i dobro dokumentirane studije provedene na štakorima (NTP, 1989). Dobiveni TDI iznosi 17,9 µg/kg TM korigirane za izloženost od pet dana tjedno i uzimajući u obzir faktor nesigurnosti 1000 (100 zbog razlike među vrstama i razlikama unutar iste vrste, te dodatni faktor 10 zbog moguće karcinogenosti i kratkoće izvođenja studije).

2.35.4. Postupci uklanjanja trihalometana iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja trihalometana iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.36. VINIL KLORID

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) ne propisuje maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) vinil klorida u prirodnoj mineralnoj vodi, dok MDK vinil klorida u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 0,50 µg/L u Napomenu da se navedeni parametar ne kontrolira na izvoru i *Napomenu 1* - MDK – vrijednost odnosi se na rezidualnu koncentraciju monomera u vodi, izračunato prema specifikacijama za maksimalno oslobađanje iz odgovarajućeg polimera u kontaktu s vodom.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu vinil klorida putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

Vinil klorid je vrlo nepostojan i topiv u vodi (1,1 g/L kod 25°C).

2.36.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Prisutnost vinil klorida u vodi dolazi prvenstveno iz industrijskog otpada. Glavni izvori otpada su plinske i tekućinske emisije prilikom proizvodnje proizvoda načinjenih od polivinil klorida (PVC).

Vinil klorid također se može dobiti iz trikloretena i tetrakloretena, koji mogu biti prisutni u podzemnim vodama ili procjeđivanjem kišnice koja prolazi kroz tehnička postrojenja za obradu otpada.

Vodoopskrbna mreža: vinil klorid može dospjeti u vodu za piće iz PVC cijevi koje služe za vodoopskrbu.

2.36.2. Izloženost vinil kloridu

Zrak

Koncentracija vinil klorida u zraku je obično između 0 i 24 µg/m³ (WHO, 1999, 2004), premda je općenito manja od 3 µg/m³. Koncentracije mjerene bliže industrijskim mjestima ili centrima za tehničku obradu otpada mogu biti daleko veće. (WHO, 1999).

Prema ATSDR dnevni unos iz zraka je između 0 i 2,1 µg/d. Zrak je osnovni put izloženosti vinil kloridu.

Hrana

Unos putem hrane može biti detektiran kada hrana dođe u kontakt s vinil kloridom. Dnevni unos vinil klorida putem hrane prema ECETOC može biti između 0,02 i 0,025 µg (ECETOC u WHO, 2004). Prema Health Canada (1992) dnevni unos vinil klorida kroz konzumaciju hrane i pića je 0,1 µg/d. Prema ATSDR prosječni dnevni unos putem vode i hrane opće populacije je blizu 0 µg/d. Izloženost vinil kloridu putem ambalaže za hranu procijenjena je od različitih nacionalnih agencija, Velike Britanije i USA, podaci pokazuju da je izloženost manja od 0,0004 µg/kg TM/d (WHO, 1999).

Voda

Unos putem vode: vinil klorid je jako hlapiv i vodeno topljiva komponenta se rijetko detektira u površinskim vodama mada se može pronaći blizu mjesta kontaminiranih kloriranim ugljikovodicima. Osnovni put izloženosti vinil kloridu je udisanjem: 30-40% doze koja se udahne se i apsorpira. Unos oralnim putem je zanemariv, ali je asporpcija 100%.

2.36.3. Utjecaj vinil klorida na zdravlje ljudi

Genotoksičnost, mutagenost i onkogenost

In vitro, vinil klorid uzrokuje različite vrste genotoksičnih učinaka: razmjena sestrinskih kromatida u ljudskim limfocitima, mutacije jajnih stanica kod kineskih hrčaka, nepredviđenu DNA sintezu u hepatocitima štakora i staničnu transformaciju u BAB/c miša 3T3 stanicama. Mutacije su opisane kod vinske mušice i kvasaca. *In vivo*, vinil klorid uzrokuje kromosomske aberacije, razmjenu sestrinskih kromatida i stvaranje mikronukleusa kod štakora.

Genetske mutacije su bile primjećene u H-ras i p53 genu kod hepatičnih karcinoma uzrokovanih vinil kloridom kod štakora. (IARC, 1987; IRIS – US EPA, 2000).

Vinil klorid uzrokuje karcinogenost kod životinja, uglavnom na jetri. Hepatični angiosarkom i hepatocelularni karcinomi su opisani kod nekoliko životinjskih vrsta izloženih vinil kloridu. Druge vrste karcinoma su također uočene ovisno o životinjskoj vrsti (nefroblastom kod štakora, karcinoma pluća i dojki kod miševa. (Freeon i sur., 1981, 1983, 1991).

Mutagena i klastogena svojstva su također uočena kod ljudi: kromosomske aberacije, razmjena sestrinskih kromatida i mikronukleus su uočeni na limfocitima radnika izloženih visokoj koncentraciji vinil klorida. Epidemiološke studije pokazuju jaku povezanost između izloženosti vinil kloridu i razvoja hepatičnog angiosarkoma. IARC i US EPA klasificiraju ga kao karcinogenog za ljude.

Tablica 1. Klasifikacija vinil klorida od strane različitih međunarodnih institucija

Organizacija	Predložena klasifikacija	
EU	Kategorija 1	Karcinogen za ljude
CIRC-IARC	Grupa 1	Karcinogen za ljude
US EPA	Grupa A	Karcinogen za ljude
Health Canada	Grupa I	Karcinogen za ljude

Toksikološke referentne vrijednosti

Toksikološke referentne vrijednosti predložena od različitih organizacija. Vrijednosti su prikazane u tablici 2.

Tablica 2. Sumarno TRV predložene za kroničnu oralnu izloženost

Izvor	TRV	Vrijednosti		Studije	Učinci
ATSDR nacrt za janu raspravu (2004)	MRL (minimalna razina rizika)	3 µg/kg TM/d		Til i sur. 1983, 1991	Oštećenje jetre
US EPA (2000)	RfD (referentna doza)	3 µg/kg TM/d		Til i sur. 1983, 1991	Oštećenje jetre
US EPA (2000)	Oral slope factor odrasli	7,2x10 ⁻⁴ (µg/kg/d) ⁻¹	7,5x10 ⁻⁴ (µg/kg/d) ⁻¹	Feron i sur. 1981	Hepatični angiosarkom
WHO (2004)	Vrijednost iz vodiča	0,3 µg/L za rizik veći od 10 ⁻⁵		Feron i sur. 1981	Hepatični angiosarkom

Granice za toksične učinke:

- ATSDR predlaže MRL od 3 µg/kg TM/d bazirano na NOAEL od 170 µg/kg TM/d koji uzima u obzir čvorove na jetri kod štakora (Til i sur. 1983, 1991). Farmakokinetički model predložen od US EPA za utvrđivanje RfD, definirana ekvivalentna doza za čovjeka od 90 µg/kg TM/d. Primijenjen je faktor nesigurnosti 30 (3 za ekstrapolaciju između vrste i 10 za varijacije između iste vrste).
- US EPA predložila je RfD na osnovu Til i sur. (1991) studije provedene na štakorima (149 tjedana), vinil klorid je uziman oralno. Estimirani NOAEL je bio 130 µg/kg TM/d uzevši u obzir abnormalnosti jetrenih stanica.

Granice za netoksične učinke:

- Toksična referentna vrijednost (Oral slope factor) predložena od US EPA bazirana je na rezultatima studije Feron i sur. (1981) na Wistar štakorima, koja je pokazala uglavnom razvoj hepatičnog angiosarkoma, hepatocelularnog karcinoma i maligne čvorove pri izloženosti vinil kloridu tijekom života (149) tjedana.
- WHO je 2004. godine predložila novu vrijednost u vodiču za vodu za piće koja se bazirala na rezultatima studije koju su napravili Feron i sur.- WHO je uzela u obzir osjetljivost djece i postavila MDK na 0,3 µg/L s tim da je rizik za karcinom jetre 1x10⁻⁵ (WHO, 2004).

Toksične vrijednosti za vinil klorid pri kroničnoj izloženosti dišnog sustava prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Sumarno TRV predložene za kroničnu izloženost dišnog sustava

Izvor	TRV	Vrijednost		Studije	Učinak
ATSDR (1997, 2004)	MRL minimalna razina rizika	Nedostatni podaci			
US EPA (2000)	RfC referentna koncentracija	0,1 mg/m ³ (0,038ppm)		Til i sur 1983, 1991	Oštećenje jetre
US EPA (2000)	Inhalacijski Slope Factor za odrasle	4,4x10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	4,4x10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹	Maltoni i sur. 1981, 1984	Hepatocelularni tumori
WHO (2000)	Vrijednosti iz vodiča za kvalitetu zrakarcinoma	1 µg/m ³		WHO epidemiološke studije (2000)	Hepatični angiosarkom

US EPA je predložila RfC bazirano na podacima dobivenim za kroničnu oralnu izloženost štakora (Til i sur. 1991). NOAEL od 130 µg/kg TM/d je pretvoren da za ljude kod iste koncentracije nema učinka, već je ekvivalentna koncentracija za ljude 2,5 mg/m³. Faktor sigurnosti je 30 (3 za ekstrapolaciju između vrsta i 10 za varijacije između iste vrste).

TRV (Inhalacijski slope factor) predložen od US EPA baziran je na studiji koju su napravili Maltoni i sur. (1981, 1984). Oni su estimirali pojavu hepatocelularnih karcinoma (angiosarkoma, hepatocelularnih karcinoma, hemangioma i malignih čvorova) u ženki štakora koje su bile izložene vinil kloridu putem dišnog sustava 52 tjedna.

WHO je 2000. godine predložila koncentraciju od 1 µg/m³ da se tijekom života pojavi rizik za hepatični angiosarkom jednaka 1x10⁻⁶, vrijednost je dobivena izvođenjem epidemioloških studija profesionalno izloženih ljudi.

2.36.4. Štetnost vinil klorida iz vode

Od siječnja 2004. godine MDK za vinil klorid je 0,5 µg/L.

Nekoliko preporuka i granica pronađeno je u literaturi.

Tablica 4: Referentne vrijednosti predložene od različitih institucija

Directive 98/83/CE Annex IB value	WHO vrijednost iz vodiča 1994	WHO vrijednost iz vodiča 2004	Health Canada (1997 revizija 2001)	US EPA (revizija 2002)
0,5 µg/L	5 µg/L	0,3 µg/L	2 µg/L	MCLG=0 µg/L MCL=2 µg/L

Evaluacija razine rizika pri prelaženju MDK

Estimacija rizika unošenjem vinil klorida putem vode za piće

Bazirano na Oral slope factor od $7,2 \times 10^{-4}$ ($\mu\text{g/kg TM/d}$) predložene od US EPA za hepatični angiosarkom i pristupa predloženog 2003. godine od US EPA koja je uzela u obzir dojenčad i djecu:

Razina individualnog rizika prilikom konzumacije vode za piće koja sadrži $0,5 \mu\text{g/L}$ vinil klorida pretpostavlja se da je $4,4 \times 10^{-5}$ tijekom života.

Tablica 5. Estimacija individualnog rizika prilikom unosa vode za piće koja sadrži vinil klorid ovisno o koncentraciji i vremenu izloženosti

Koncentracija	Vrijeme				
	1 godine	2 godine	3 godine	6 godine	9 godine
$0,75 \mu\text{g/L}$	$4,7 \times 10^{-5}$	$5,1 \times 10^{-5}$	$5,2 \times 10^{-5}$	$5,4 \times 10^{-5}$	$5,7 \times 10^{-5}$
$1 \mu\text{g/L}$	$5,1 \times 10^{-5}$	$5,9 \times 10^{-5}$	6×10^{-5}	$6,5 \times 10^{-5}$	7×10^{-5}
$1,5 \mu\text{g/L}$	$5,9 \times 10^{-5}$	$7,4 \times 10^{-5}$	$7,7 \times 10^{-5}$	$8,7 \times 10^{-5}$	$9,6 \times 10^{-5}$
$2 \mu\text{g/L}$	$6,7 \times 10^{-5}$	9×10^{-5}	$9,4 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-5}$

Estimacije razine rizika pri udisanju vinil klorida prilikom tuširanja

Zbog hlapive prirode vinil klorida izloženost vinil kloridu može doći prilikom tuširanja. Oral slope factor za udisanje predložen od strane US EPA je $4,4 \times 10^{-6}$ ($\mu\text{g/m}^3$)⁻¹ za cjeloživotnu izloženost (IRIS 2000).

Kod koncentracije vinil klorida od $0,5 \mu\text{g/L}$ i dnevnom tuširanju od 10 minuta, cjeloživotni rizik od karcinoma udisanjem bio bi 1×10^{-6} . Gornja procjena temelji se na pretpostavci da vinil klorid prisutan u vodi ispari prilikom tuširanja.

U odraslih s toga i bazirano na hipotezi da rizik od pojave karcinoma udisanjem vinil klorida prilikom tuširanja je manji od 10% za rizik od karcinoma iz vode za piće.

Rizik od kontakta vinil klorida s kožom je zanemariv u odnosu na udisanje prilikom tuširanja. Pretpostavka u kalkulaciji je da sav vinil klorid pređe u zrak prilikom tuširanja.

2.36.5. Postupci uklanjanja vinil klorida iz vode

Slijedeći tretmani se koriste za snižavanje vinil klorida:

Selektivna adsorpcija: adsorpcija aktivnim ugljenom je osjetljiva i teška za primjenu.

Taloženje: vinil klorid ima visoki tlak para, taloženjem dolazi do njegovog smanjenja u vodi.

Oksidacija slobodnim radikalima: vinil klorid može se ukloniti poboljšanim oksidacijskim procesima.

- Ozon + vodikov peroksid
- Ozon + U.V.
- Vodikov peroksid +U.V.

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan,

sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja vinil klorida iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

2.37. ŽELJEZO

Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013) ne propisuje maksimalno dopuštenu koncentraciju (MDK) željeza u prirodnoj mineralnoj vodi, dok je MDK željeza u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 200 µg/L u *Napomenu 3* - Vrijednost za olovo mora ispuniti zahtjeve najkasnije do 2015. godine. Do tada granična vrijednost za olovo iznosi 25 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu željeza putem vode za piće u koncentracijama iznad MDK vrijednosti

2.37.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Željezo je drugi najzastupljeniji metal u zemljinoj kori. Elementarno željezo se rijetko nalazi u prirodi, za razliku od željeznih iona Fe^{2+} i Fe^{3+} koji vrlo brzo u kombinaciji s kisikom i sumporom stvaraju okside, hidrokside, karbonate i sulfide. Željezo se najčešće u prirodi nalazi u obliku oksida (Elinder, 1986; Knepper 1981). Željezo kao (Fe^{2+}) u koncentraciji 40 µg/L u destiliranoj vodi može biti detektirano okusom. U mineralnim izvorskim vodama s ukupnim sadržajem otopljene tvari od 500 mg/L, granica okusa je 0,12 mg/L. Bunarske vode koje sadrže željezo u koncentraciji ispod 0,3 mg/L karakteriziraju se kao vode s neznatnom koncentracijom željeza dok se koncentracije željeza od 0,3-3 mg/L u bunarskim vodama smatraju prihvatljivima (E.Dahi, personal communication, 1991).

U vodoopskrbi željezo(II) soli su nestabilne i talože se kao netopljivi željezo (III) hidroksidi u obliku mulja boje hrđe. Anaerobne podzemne vode mogu sadržavati željezo ($2+$) u koncentracijama od nekoliko miligrama po litri bez promjene boje ili zamućenosti kada se voda direktno crpi iz bunara, iako se mutnoća i boja mogu razviti u vodovodnim cijevima kod koncentracije željeza od 0,05-0,1 mg/L. Bojenje rublja i vodovodnih instalacija može se pojaviti kod koncentracije željeza od 0,3 mg/L. (Budavari i sur., 1989). Željezo također potpomaže razvoj nepoželjnih bakterija unutar vodovoda i distribucijskog sustava, što rezultira ljigavim taloženjem ljigavog premaza na cijevima. (Budavari i sur., 1989)

Željezo se upotrebljava kao konstrukcijski materijal. Željezni oksidi se upotrebljavaju kao pigmenti u bojama i plastici. Drugi spojevi se upotrebljavaju kao bojila hrane i za liječenje nedostatka željeza kod ljudi. Razne željezne soli upotrebljavaju se kao koagulanti za pročišćavanje vode. Aeracija slojeva tla koja sadrže željezo može utjecati na kvalitetu podzemnih i površinskih voda ako se spušta razina podzemnih voda ili se odvija ispiranje nitrata. Otapanje željeza može se javiti kao posljedica oksidacije i smanjenje pH.

2.37.2. Izloženost željezu

Zrak

U zabačenim područjima koncentracije željeza u zraku kreću se od 50–90 ng/m³ u urbanim sredinama te su koncentracije oko 1,3 µg/m³. Koncentracije od 12 µg/m³ zabilježene su u blizini željezara (NRC, 1979).

Hrana

Željezo je prirodni sastojak biljaka i životinja. Jetra, bubreg, riba i zeleno povrće sadrže 20-150 mg/kg, dok crveno meso i žumanjak sadrže 10-20 mg/kg željeza. Riža i mnoga voća i povrća sadrže niske količine željeza (1-10 mg/kg).

Glavni put unosa željeza je putem hrane i on na dnevnoj razini iznosi 10-14 mg (NFAD, 1990; Dallman i sur., 1990) Voda za piće sadrži 0,3 mg/L, što doprinosi dnevnom unosu od 0,6 mg. Unos željeza putem zraka iznosi 25 µg/d u urbanim područjima.

Voda

Medijan koncentracije željeza u rijekama je 0,7 mg/L. U anaerobnim podzemnim vodama gdje je željezo prisutno u obliku željezo (II) iona koncentracije su obično 0,5–10 mg/L, ali se ponekad mogu naći i koncentracije od 50 mg/L (NRC, 1979). Koncentracije željeza u vodi za piće su obično niže od 0,3 mg/L, ali mogu biti i veće u zemljama gdje se razne željezne soli upotrebljavaju kao koagulacijski agenti u tretiranju vodovodne vode i gdje se za distribuciju vode upotrebljava lijevano željezo, čelik i pocinčane željezne cijevi.

2.37.3. Utjecaj željeza na zdravlje ljudi

Željezo je esencijalni element u tragovima kod živih organizama. Podaci su dobiveni na osnovu studija provedenih na ljudima jer laboratorijske životinje nisu pogodne kao model jer one imaju puno veći unos nego ljudi i ne apsorbiraju spojeve željeza na isti način kao ljudi (NRC, 1979).

Većina željeza se apsorbira u dvanaesniku i gornjem jejunumu (Dallman 1990). Apsorpcija ovisi o statusu željeza pojedinca i regulira se tako da se prekomjerne količine željeza ne pohranjuju u tijelu. Ukupna količina željeza u tijelu odraslog muškarca i žene je obično oko 50 i 34-42 mg/kg TM (Bothwell, 1979). Najveći dio je prisutan kao hemoglobin, mioglobin i enzim koji sadrži hem. Drugi veliki dio je pohranjen u tijelu kao feritin i hemosiderin uglavnom u slezeni, jetri, koštanoj srži i poprečno-prugastim mišićima (NRC, 1979). Dnevni gubici željeza kod odraslih su mali (1 mg/d) ponajviše zbog stanične eksfolijacije. Oko dvije trećine tog gubitka odnosi se na probavni sustav a ostatak iz kože. Gubici željeza putem mokraćne i znojne su zanemarivi (Green i sur., 1968). U odraslih žena tu je još gubitak željeza svaki mjesec od 15-70 mg u menstrualnoj krvi (FAO/WHO, 1988).

Željezo je bitan element u ljudskoj prehrani. Procjena minimalne dnevne potrebe za željezom ovisi o dobi, spolu, fiziološkom statusu i bioraspoloživosti željeza i kreću se od 10-50 mg/d (FAO/WHO, 1988).

Prosječna letalna doza za željezo je 200-250 mg/kg TM (NRC, 1979). Odrasli često uzimaju dodatke prehrani koji sadrže željezo bez štetnih posljedica, (Bothwell, 1979) te unose 0,4-1 mg/kg TM/d, bez posljedica za zdravlje zdrave osobe (Finch i Monsen, 1972).

Kao mjeru opreza od prekomjernog skladištenja željeza u tijelu JECFA je 1983 uspostavila privremeni maksimalni tolerirani dnevni unos (PMTDI) od 0,8 mg/kg TM/t (JECFA, 1983) koji se odnosi na željezo iz svih izvora osim željeznih oksida koji se koriste kao dodaci prehrani u vrijeme trudnoće i dojenja ili za specifične bolničke zahtjeve. Dodjela 10% od PMTDI za vodu za piće daje vrijednost od 2 mg/L koja ne predstavlja opasnost za zdravlje ljudi.

Za željezo nije dana maksimalno dozvoljena koncentracija.

2.37.4. Postupci uklanjanja željeza iz vode

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/2013), članku 10, 11 i 12 navedenog Pravilnika, dozvoljeno je uklanjanje željeza.

2.38. ŽIVA

Prema Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) maksimalno dopuštena koncentracija (MDK) žive u prirodnoj mineralnoj vodi i u prirodnoj izvorskoj vodi na mjestu punjenja u ambalažu iznosi 1 µg/L.

Procjena zdravstvenih rizika pri unosu žive putem vode za piće u koncentraciji iznad MDK

2.38.1. Nastanak i izvori onečišćenja

Živa se javlja u prirodi uslijed niza prirodnih procesa kao što je vulkanska aktivnost. Upotreba žive u industriji značajno raste tijekom 19. stoljeća u kojem se dogodila industrijska revolucija. Živa se upotrebljava kao katoda u elektrolitskom procesu proizvodnje klor i kaustične sode, u električnim aparatima (svjetiljke, ispravljači) u industrijskim i kontrolnim instrumentima (prekidači, termometri, barometri), u laboratorijskoj aparaturi i kao sirovina za razne živine spojeve. Potonji se koriste kao fungicidi, antiseptici, konzervansi, farmaceutici, elektrode i reagensi. Industrijska upotreba žive se smanjila u mnogim zemljama zbog brige za okoliš i donesene legislative u tom području. Živa se također upotrebljava i za zubne plombe. Upotreba žive koristi se i za neke narodne lijekove, koji mogu značajno povećati izloženost živi (IPCS, 2003.).

2.38.2. Izloženost živi

Topljivost živinih spojeva u vodi varira: pare elementarne žive su netopljive, živa (II) klorid je vrlo topljiv, živa (I) klorid je puno manje topiv i živin sulfid je vrlo slabo topiv.

Metilacija anorganske žive je važan proces u vodi i događa se u slatkovodnoj i morskoj vodi (IPCS, 1989). Bakterija (*Pseudomonas spp.*) izolirana iz sluzavog materijala sa površine ribe i tla gdje je moguće metilirati živu pod aerobnim uvjetima. Neke anaerobne bakterije koje mogu sintetizirati metan također su sposobne za metilaciju žive (Wood i Wang, 1983). Nakon otpuštanja monometil žive iz mikroba, ona ulazi u prehrambeni lanac kao posljedica brze difuzije i vezanje na proteine u vodenoj bioti. Razina monometil žive u okolišu ovisi o ravnoteži između bakterijske metilacije i demetilacije (IPCS, 1990).

Zrak

Razina žive u zraku je od 2-10 ng/m³.

Hrana

Hrana je glavni put izloženosti živi za neprofesionalno izloženu populaciju. U izvješćima o hrani i prisutnosti organske žive, većinu te žive sadrže riba i riblji proizvodi. Prosječni dnevni unos žive putem

hrane iznosi 2-20 μg , ali taj unos može biti puno veći u područjima gdje je voda kontaminirana živom i gdje unos ribe predstavlja veliki udio u prehrani (Galal-Gorchev, 1991.).

Amalgamske blombe upotrebljavane u dentalnoj medicini predstavljaju važan izvor izloženosti živi (IPCS, 2003).

Voda

Razina žive u kišnici je između 5-100 ng/L, ali je srednja vrijednost 1 ng/L (IPCS, 1990). Razina žive u podzemnim i površinskim vodama je manja od 0,5 $\mu\text{g/L}$, mada lokalne mineralne naslage mogu prouzrokovati veću razinu u podzemnim vodama. Mali broj podzemnih voda i plitkih bunara nadziranih u USA pokazali su da sadrže živu u koncentracijama većim od 2 $\mu\text{g/L}$ (maksimalno dopuštena koncentracija) postavljena od US EPA za vodu za piće (Ware 1989). Povećane koncentracije žive do 5,5 $\mu\text{g/L}$ zabilježene su u bunarima Izu Oshima otok (Japan), gdje je učestala vulkanska aktivnost (Magara i sur., 1989). Koncentracija žive u vodi za piće je kao i kod kiše i njezina prosječna vrijednost je 25 ng/L (IPCS, 1990).

2.38.3. Utjecaj žive na zdravlje ljudi

Akutna izloženost

Živa će uzrokovati teške poremećaje bilo kojeg tkiva s kojim dođe u kontakt u dovoljnoj koncentraciji. Dva su glavna učinka trovanja živom i to neurološki i bubrežni poremećaji. Prethodna karakteristika trovanja metil i etil živa (II) soli koju karakterizira manje značajno oštećenje jetre i bubrega u odnosu na kasnije trovanje anorganskim živom.

Općenito, gutanjem akutne toksične doze bilo kojeg oblika žive rezultat će slijedećim znakovima i simptomima: šok, kardiovaskularni kolaps, akutno zatajenje bubrega i teško gastrointestinalno oštećenje. Akutno oralno trovanje rezultira primarno hemoragijskim gastritisom i kolitisom te krajnjim oštećenjem bubrega. Klinički simptomi akutne intoksikacije uključuju faringitis, disfagiju, bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, krvavi proljev i šok. Kasnije, oticanje žlijezde slinovnice, upalu sluzokože usta, gubitak zuba, nefritis, anurija i hepatitis (Stockinger, 1981).

Gutanje 500 mg živa(II) klorida uzrokuje teško trovanje i ponekad smrt (Bidstrup, 1964). Akutni učinci uzrokovani udisanjem živinih para kod koncentracija od 0,05-0,35 mg/m^3 (Teisinger i Fiserova-Bergerova, 1965; Neilsen-Kudsk, 1972). Izloženost nekoliko sati 1-3 mg/m^3 može dovesti do plućne iritacije i destrukcije plućnog tkiva i povremenog poremećaja središnjeg nervnog sustava (Skerfving i Vostal, 1972).

Dermalna izloženost alkil živi može dovesti do akutnog toksičnog dermatitisa i ekcemne promjene.

Dugotrajna izloženost

Mnoge studije uključuju promatranje više od 1000 osoba s klasičnim znakovima i simptomima trovanja elementarnim živinim parama (podrhtavanje, mentalna uznemirenost i upala desnih) može se

očekivati da će se pojaviti nakon kronične izloženosti putem karcinoma kod koncentracije iznad 0,1 mg/m³ (IPCS, 1991.). Niska razina izloženosti živi povezana je sa nespecifičnim neurološkim i fiziološkim simptomima.

Izloženost živi djece i radnika u tvornici termometara su bile zabilježene (Hudson i sur., 1987). Srednja vrijednost žive u urinu 23 djece izložene živi bila je 25 µg/L u usporedbi s kontrolnom grupom koja je sadržavala 5 µg/L. Nisu zabilježeni znakovi intoksikacije živom u kliničkim ispitivanjima ili u izvještaju roditelja (IPCS, 1990).

Brojne studije stomatologa i stomatoloških pomoćnika koji pripremaju pripravke od živinih amalgama nisu uspjele dokazati negativne učinke, mada je često karakterizacija izloženosti bila ograničena (IPCS, 2003).

JECFA je 1972. god. uspostavila PTWI od 5 µg ukupne žive po kilogramu tjelesne mase, od kojih više od 3,3 µg/kg TM treba biti prisutno kao metil živa. Pregledom novih dostupnih podataka JECFA je 2004. godine preporučila novi PTWI koji iznosi 1,6 µg/kg TM.

Radna grupa IPCS preporučila je TDI od 2 µg/kg TM za anorgansku živu, vrijednost se bazira na NOAEL –u od 0,23 mg/kg TM/d za efekt na bubrezima i faktoru sigurnosti 100.

Pod pretpostavkom da zrak sadrži živu u količini 10 ng/m³, prosječni dnevni unos anorganske žive udisanjem iznosi 0,2 µg. Ako je koncentracija u vodi za piće 0,5 µg/L, prosječan dnevni unos anorganske žive putem vode za piće iznosi 1 µg. Prosječan dnevni unos žive iz hrane iznosi 2-20 µg. Unos žive putem vode za piće smatra se zanemarivim osim kada se dogodi zagađenje vode.

2.38.4. Postupci uklanjanja žive iz vode

Koncentracija žive u vodi za piće obično iznosi manje od 0,5 µg/L, ali u nekim okolnostima u podzemnim vodama se mogu naći veće koncentracije od navedene.

Konvencionalna kemijska koagulacija, sedimentacija i filtracija mogu ukloniti do 80% anorganske žive, ali samo 20-40% organske žive. Željezo sulfati su mnogo učinkovitiji od aluminijevih sulfata i uklanjanje je mnogo učinkovitije u prisutnosti visoke koncentracije suspendirane tvari. Aktivni ugljen u prahu je učinkovit za uklanjanje organske i anorganske žive i može se koristiti kako bi se poboljšalo uklanjanje za vrijeme koagulacije. Aktivni ugljen u granulama je također učinkovit (Sorg, 1979). Ionska izmjena može biti alternativna metoda (Chiarle i sur., 2000).

Sukladno Pravilniku o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama (NN 81/13) i članku 10 prirodne mineralne i prirodne izvorske vode na izvoru ne smiju biti podvrgnute bilo kakvoj obradi odnosno tehnološkim postupcima osim odvajanja njezinih nestabilnih elemenata (željezo, mangan, sumpor i arsen). Stoga nije dozvoljena primjena bilo kojeg tehnološkog postupka u cilju odvajanja žive iz prirodnih mineralnih i prirodnih izvorskih voda.

Nakon definiranja svih mikrobioloških i fizikalno kemijskih parametara radna skupina je napravila pregled definiranih parametara za hranu za dojenčad. Na Hrvatskom tržištu nalazi se šest pripravaka koji zadovoljavaju uvijete hrane za dojenčad za dob od 0-4 mjeseca starosti i za dob od 4-12 mjeseci starosti.

DEFINIRANI PARAMETRI ZA HRANU ZA DOJENČAD

Europsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) 2005. godine donijelo je globalni standard za sastav hrane za dojenčad (ESPGHAN, 2005) kojime je određena minimalna i maksimalna dozvoljena količina makro- (bjelančevine, ugljikohidrati, masti) i mikro- (vitamini, mineralne tvari i elementi u tragovima) nutrijenata. Sva hrana za dojenčad na europskom tržištu mora zadovoljavati predložene koncentracije nutrijenata jer će se na ovaj način zadovoljiti energetske i nutritivne potrebe dojenčeta koje je na isključivoj (0-4 mj ili 0-6 mj) prehrani hranom za dojenčad. Dnevne preporučene potrebe dojenčadi određene su D-A-CH referencama koje se uglavnom koriste u Europi i Hrvatskoj, te USDA referencama korištenim u SAD-u i nekim europskim zemljama.

Tablica 1. Dnevne preporučene potrebe za dojenčad

	globalni standard za sastav hrane za dojenčad ESPGHAN 2005.***				D-A-CH*		USDA**	
		min.	max.		0-4 mj	4-6 mj	0-6 mj	6-12 mj
Mineralne tvari i elementi u tragovima				kcal/dan	~600	~1000	~600	~1000
željezo	mg/100 kcal	0,3	1,3	mg/dan	0,5	8	0,27	11
kalcij	mg/100 kcal	50	140	mg/dan	220	400	200	260
fosfor	mg/100 kcal	25	90	mg/dan	120	300	100	275
magnezij	mg/100 kcal	5	15	mg/dan	24	60	30	75
natrij	mg/100 kcal	20	60	mg/dan	100	180	120	370
kloridi	mg/100	50	160	mg/dan	200	270	180	370

	kcal							
kalij	mg/100 kcal	60	160	mg/dan	400	650	0,4	0,7
mangan	µg /100 kcal	1	50	µg/dan	-	max. 1000	3	600
fluorid	µg /100 kcal	ns	60	µg/dan	0,25	0,5	10	500
jod	µg /100 kcal	10	50	µg/dan	50	50	110	130
selen	µg /100 kcal	1	9	µg/dan	max. 15	max.30	15	20
bakar	µg /100 kcal	35	80	µg/dan	max. 600	max. 700	200	220
cink	mg/100 kcal	0,5	1,5	mg/dan	1	2	2	3
<p>*hTMp://www.dge.de/modules.php?name=contentpa=showpageipid=3</p> <p>**hTMp://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables</p> <p>***hTMp://www.espgan.med.up.pt/position_papers/con_23.pdf</p>								

LITERATURA:

ESPGHAN Committee on Nutrition. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. (2005) *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41:584-599.

ZAKLJUČCI:

1. Znanstveno mišljenje radne grupe HAH-a o označavanju vode navodom “Pogodno za pripremu hrane za dojenčad” donešeno je na temelju dostupnih literaturnih podataka o unosu pojedinih kemijskih parametara iz vode za piće, a koji koleriraju s prirodnom mineralnom i prirodnom izvorskom vodom.
2. Dostupni rezultati istraživanja korišteni pri izradi ovog znanstvenog mišljenja upućuju da udio pojedinih nutritivnih elemenata u vodi doprinosi dnevnim potrebama odraslih za pojedinim nutrijentima što naročito treba imati u vidu i pri procjeni dnevnog unosa pojedinih nutrijenata iz vode koja doprinosi ukupnim dnevnim potrebama za nutrijentima kod dojenčadi. Navedena tvrdnja vrijedi i za prirodne mineralne i prirodne izvorske vode.
3. Gore navedeno uzeto je u obzir pri izračunu unosa pojedinih nutrijenata putem hrane za dojenčad. Izračun dnevnog unosa nutrijenata načinjen je na temelju deklaracije proizvođača hrane za dojenčad te rezultata istraživanja o udjelima pojedinih nutrijenata u prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama na tržištu RH (Peh i sur., 2010).
4. U nutritivni sastav hrane za dojenčad koja se trenutno nalazi na tržištu nije uračunat doprinos iz vode.
5. Dobiveni rezultati navedenih izračuna pokazuju višestruko prekoračenje preporučenog dnevnog unosa (RDA) prema D-A-CH i USDA za dojenčad za pojedine nutrijente. U konačnici voda značajno mijenja sastav hrane za dojenčad zbog čega se doprinos iste mora uzeti u obzir kada se govori o hranjivosti hrane za dojenčad spremnog za konzumaciju.
6. Slijedom navedenog radna grupa HAH-a o označavanju vode navodom “Pogodno za pripremu hrane za dojenčad” **ne preporučuje** označavanje prirodne mineralne i prirodne izvorske vode navodom “pogodno za pripremu hrane za dojenčad”.

PREPORUKE:

Radna grupa predlaže izradu vodiča koji bi sadržavao preporuke na koji način hraniti dojenčad da se zadovolje sve njegove dnevne nutritivne potrebe i preporuke koja bi vrijedila za svu dojenčad bez obzira da li se hrane gotovom hranom za dojenčad ili ih majke doje.

LITERATURA:

AKRILAMID

- Arimitsu H**, Ikebukuro H, Seto I (1975) The biological degradability of acrylamide monomer. *Journal of the Japan Water Works Association*, 487:31–39.
- Auld RB**, Bedwell SF (1967) Peripheral neuropathy with sympathetic overactivity from industrial contact with acrylamide. *Canadian Medical Association Journal*, 96:652–654.
- Bergmark, E.**, C. J. Calleman, F. He, and L. G. Costa. (1993.) Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 120:45–54.
- Brown L**, Rhead MM (1979) Liquid chromatographic determination of acrylamide monomer in natural and polluted aqueous environments. *Analyst*, 104:391–399.
- Calleman CJ**; Wu Y; He F; Tian G; Bergmark E; Zhang S; Deng H; Wang Y; Crofton KM; Fennell T; Costa LG (1994). Relationship between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 126:197–201.
- Davenport JG**, Ferrell DF, Sumi SM (1976) Giant axonal neuropathy caused by industrial chemicals. *Neurology*, 32:186–192.
- Donovan JW**, Pearson T (1987) Ingestion of acrylamide with severe encephalopathy, neurotoxicity and hepatotoxicity. *Veterinary and Human Toxicology*, 29:462 (abstract).
- FAO/WHO** (2002) *FAO/WHO consultation on the health implications of acrylamide in food, 25–27 June 2002*. Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization.
- FAO/WHO** (2011a) *Evaluation of certain contaminants in food. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 959).
- FAO/WHO** (2011b) *Safety evaluation of certain contaminants in food*. Geneva, World Health Organization; Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO Food Additives Series, No. 63; FAO JECFA Monographs 8).
- Fullerton PM** (1969) Electrophysiological and historical observations on peripheral nerves in acrylamide poisoning in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 32:186–192.
- Garland TO**, Paterson MWH (1967) Six cases of acrylamide poisoning. *British Medical Journal*, 4:134–138.
- Igisu H**, Goto I, Kawamura Y, Kato M, Izumi K i Kuroiwa Y (1975) Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 38:581–584.
- IPCS** (1985) *Acrylamide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 49).
- Lande SS**, Bosch SJ, Howard PH (1979) Degradation and leaching of acrylamide in soil. *Journal of Environmental Quality*, 8:133–137.
- Neely WB**, Baranson DR, Blau CE (1974) Partition coefficient to measure bioconcentration potential

of organic chemicals in fish. *Environmental Science and Technology*, 8:1113–1115.

NSF (1988) National Sanitation Foundation *Drinking water treatment chemicals — health effects*. Ann Arbor, MI, (Standard 60-1988).

ALUMINIJ

ATSDR Toxicological Profile Information Sheet, Aluminium (mise a jour de la fiche : juillet 1999; <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html> (dernière consultation: février 2005)

ATSDR (2008) *Toxicological Profile for aluminium*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>).

COT (2005) Appendix 16: Review paper on aluminium prepared for the Lowermoor Subgroup by the Department of Health Toxicology Unit, Imperial College, London. In: *Subgroup report on the Lowermoor ater pollution incident*. United Kingdom Food Standards Agency, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalassets/d_h_4102168.pdf).

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Environment Canada, Health Canada (2010), *Canadian Environmental Protection act, 1999. Priority Substances list assessment report. Follow-up to the state of science report 2000. Aluminium chloride, aluminium nitrate, aluminium sulphate*. Ottawa, Ontario, Environment Canada and Health Canada (http://www.ec.gc.ca/CEPARRegistry/documents/subs_list/Aluminium_Salts/final/AI_salts_toc.cfm).

EPA US Environmental protection agency, Integrated Risk Information System IRIS: Aluminium phosphide (dernière mise a jour: 03 janvier 1988), <http://epa.gov/iris/subst/0005.htm> (dernière consultation: février 2005)

JECFA (2007) In: Aluminium (from all sources, including food additives). In: *Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, World Health Organization, pp. 33–44 (WHO Technical Report Series, No. 940; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_940_eng.pdf).

Golub MS, Donald JM, Gershwin ME, Keen CL (1989) Effects of aluminium ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol* 11:231-5.

Hackenburg, U. (1972) Chronic ingestion by rats of standard diet treated with aluminum phosphide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23(1): 147-158.

Health Canada Recommendations pour la qualité de l'eau potable: Aluminium (novembre 1988), <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rgep.htm> (dernière consultation: février 2005)

International Programme on Chemical safety (IPCS) – United Nations environment programme, International Labour Organization, World Health Organization PCS. Environmental Health Criteria

194: Aluminium <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm> (dernière consultation : février 2005)

OEHHA Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency. Public Health Goal for Aluminium in Drinking Water, April 2001, <http://www.oehha.ca.gov/water/phg/allphgs.html> (dernière consultation : février 2005)

WHO World Health Organization, guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004, http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/guidelines3/en.htm (dernière consultation : février 2005)

AMONIJAK

Dieter HH, Möller R. Ammonium. In: Aurand K i sur., eds. *Die Trinkwasser verordnung ,Einführung und Erläuterungen.* [The drinking-water regulations, introduction and explanations.] Berlin, Erich-Schmidt Verlag, 1991:362-368.

Ellenberg H, 1987. Cited in: Skeffington RA, Wilson EJ. Excess nitrogen deposition: issues for consideration. *Environmental pollution*, 1988, 54:159-184.

International Organization for Standardization. *Water quality—determination of ammonium.* Geneva, 1984, 1986 (ISO5664:1984; ISO6778:1984; ISO7150-1:1984; ISO7150-2:1986).

Reichert J, LochTMann S. Auftreten von Nitrit in Wasserversorgungssystemen. [Occurrence of nitrite in water distribution systems.] *Gas- und Wasserfach, Wasser- Abwasser*, 1984, 125:442-446.

US Environmental Protection Agency, 1989 (EPA/600/8-89/052F) *Summary review of health effects associated with ammonia.* Washington, DC,.

WHO - World Health Organization, 1986, Ammonia Geneva, (Environmental Health Criteria, No.54).

ANTIMON

ATSDR Toxicological Profile InformationSheet, Antimony (sheet update: December 1992);<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.html>

EU Directive 67/548/EEC – Guidelines for setting specific concentration limits for carcinogenes in Annex I

Gebel T (1999) Metalle/Antimon. In: UmweltMedizinisches Handbuch, Wichmann-Schlipköter-Fülgraff (eds.), 17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg

Health Canada – Recommendations for drinking-water quality; Antimony (revision August 1999), [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/rqep.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/rqep.htm)

Lynch BS, Capen CC, NesTMann ER, Veenstra G and Deyo A (1999) Review of Subchronic/Chronic Toxicity of Antimony Potassium Tartrate. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 30: 9 – 17.

Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S and Thomas B. (1998) Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food and Chemical Toxicology* 36 (1):21-35.

Schroeder HA, Mitchener M and Nason AP (1970) Zirconium niobium, antimony, vanadium and lead in rats: Life term studies. J. Nutr. 100 (1), 59 – 68.

Slooff W (1992) Exploratory report. Antimony and antimony compounds. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven, NL.

Stemmer KL (1976), Pharmacology and toxicology of heavy metals: antimony. Pharmac. Ther. A., 1, 157-160.

WHO: Antimony in: *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organisation, 1996.

WHO; Revision of water-quality recommendations (2003)

[hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/)

ARSEN

Agency for Toxic Substance and Disease Registry - Toxicological Profile Information Sheet, Arsenic (sheet update: September 2000);

[hTMp://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.hTMI](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.hTMI)

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

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Gebel T (1999) Metalle/Antimon. In: UmweltMedizinisches Handbuch, Wichmann-Schlipköter-Fülgraff (eds.), 17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg

Health Canada, 1989 (revised 1992) – Recommendations for Canadian drinking water quality – Chemical/physical parameters: arsenic, [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/arsenic.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/arsenic.pdf)

International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC monographs on assessment of carcinogenicity risks for humans. Certain drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic (Volume 84, 15–22 October 2002)

[hTMp://monographs.iarc.fr/htdocs/announcements/frvol84.hTM](http://monographs.iarc.fr/htdocs/announcements/frvol84.hTM)

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

[hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0278.hTM](http://www.epa.gov/iris/subst/0278.hTM)

International Programme on Chemical Safety IPCS (2002) Environmental Health Criteria Monographs (EHCs) N° 224. Arsenic and arsenic compounds. WHO, Geneva
[hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.hTM](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.hTM)

Leblanc JC, Malmauret L, Guerin T, Bordet F, Boursier B, Verger P. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam.* 17(11): 925-32, 2000.

Leblanc JC, Verger P, Guérin T, Volatier JL. Etude de l'alimentation totale française - Mycotoxine, minéraux et éléments traces. INRA – DGAL. May 2004

National Research Council. Arsenic in drinking water: 2001 Update. The National Academy of Sciences: [hTmP://books.nap.edu/books/0309076293/hTMI/](http://books.nap.edu/books/0309076293/hTMI/)

Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Addit Contam.* 20(1): 44-56, 2003.

OEHHA Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental protection agency (EPA), 2004, Public Health Goal for Arsenic in Drinking Water.

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

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

US EPA, 2003, Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens, EPA/630/R-03/003

Vahter M., 2002, Mechanisms of arsenic biotransformation, *Toxicology*, 181-182; 211-217

Wang JP, Qi L, Moore MR, Ng JC (2002) A review in animal models for the study of arsenic carcinogenesis, *Toxicology Letters*, 133; 17-31

WHO: Arsenic *in: Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organisation, 1996.

WHO; Revision of water-quality recommendations (2003)

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/)

Ysart G., Miller P., Crews H., Robb P., Baxter M., De L'Argy C., Lofthouse S., Sargent C. and Harrison N. (1999) Dietary exposure estimates of 30 elements from UK Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*, 1999, Vol. 16, N°9, 391-403.

BAKAR

Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H and Uauy R (2003) Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 77(3):646-650.

ATSDR Toxicological Profile Information Sheet, Copper (mise à jour de la fiche : septembre 2004) ; [hTmP://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.hTMI](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.hTMI)

Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Apeldoorn ME van, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels [Herevaluatie van humaan-toxicologische maximum toelaatbare risico-waarden] RIVM Rapport 711701025 297 p in English, 2001 [hTmP://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.hTMI](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.hTMI)

Barceloux DG. Copper – J. *Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1999, 37(2), 217-230.

- Chappuis P.** Les oligoéléments en médecine et biologie – TecDoc Lavoisier, Paris, 1991, 653p.
- Coudray C.** Le cuivre – In : Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française – Tec Doc Lavoisier, 3ème édition, Paris, 2001, pp158-161.
- Dietrich A.M.,** Glindemann d., Pizarro F., Gidi V., Olivares M., Araya M., Camper A., Duncan S., Whelton A.J., Younos T., Subramanian S., Burlingame G.A., Khleri D., Edwards M. Health and aesthetic impacts of copper corrosion on drinking water. *Water Sci. Technol.* 49(2) : 55-62, 2004.
- Directive European** 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.
- Edwards M,** Jacobs S, Taylor RJ. The blue water phenomenon. *JAWWA* 92(7) : 72-82, 2000.
- Harris E.D.** Copper – In: Handbook of nutritionally essential mineral elements, O'DELL B.L., SUNDE R.A., Marcel DEKKER eds, New York, 1997, pp231-273.
- Health Canada** – Recommandations pour la qualité de l'eau potable; Cuivre (révision février 1992), [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/heccsesc/eau/rqep.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/heccsesc/eau/rqep.htm)
- Hebert CD,** Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1993 Nov;21(4):461-75.
- IOM** (2001) Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academy Press. [hTMp://books.nap.edu](http://books.nap.edu)
- IPCS** (1998) Copper. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 200). [hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm)
- IRIS** : Integrated Risk Information System – US Environmental protection agency : Copper (dernière mise à jour : 12/10/1998), [hTMp://www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)
- Massie HR,** Aiello VR. 1984. Excessive intake of copper: Influence on longevity and cadmium accumulation in mice. *Mech Ageing Dev* 26:195-203.
- National Institute of Public Health** and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, February 1991, p 66, [hTMp://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/725201005.html](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/725201005.html).
- Olivares, M.,** Araya, M., Pizarro, F. i Uauy, R. 2001. Nausea threshold in apparently healthy individuals who drink fluids containing graded concentrations of copper. *Regul Toxicol Pharmacol* 33 (3), 271-275.
- Pizarro F.,** Olivares M., Gidi V., Araya M. The gastrointestinal tract and acute effects of copper in drinkingwater and beverages – *Rev. Environ. Health*, 1999, 14(4), 231-238.
- Pizarro, F.,** Olivares, M., Araya, M., Gidi, V. i Uauy, R. 2001. Gastrointestinal effects associated with soluble and insoluble copper in drinking water. *Environ Health Perspect* 109 (9), 949-952.

Pratm WB, Omdahl JL, Sorenson JR (1985). Lack of effects of copper gluconate supplementation. Am J Clin Nutr 42: 681-682.

SCF : *Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of copper*. European Commission, report SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final, 27 march 2003. [hTMp://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.hTMI](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html)

Vermeire, TG, ME van Apeldoorn, JC de Fouw and PJCM Janssen. "Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden" (In Dutch). [Proposal for the toxicological basis for the determination of C-values.] RIVM report no. 725201005.

Zietz, B.P., Dieter, H.H., Lakomek, M., Schneider, H., Ke[ss]ler-Gaedtke, B. i Dunkelberg, H. 2003. Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. The Science of the Total Environment 302 (1-3), 127-144.

WHO Copper in : *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organization, 1996.

WHO : Copper in Drinking-water (2004) WHO/SDE/WSH/03.04/88 <http://www.who.int>

Olivares, M., Pizarro, F., Speisky, H., Lonnerdal, B. i Uauy, R. 1998. Copper in infant nutrition: safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content of drinking water. J Pediatr Gastroenterol Nutr 26 (3), 251-257.

BARIJ

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2005. Toxicological profile for Barium. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Beliles R.P., The metals. In G. D. Clayton and F. E. Clayton, eds., *PaTMy's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed., Vol. II, Part C, Wiley, New York, 1994, pp. 1879–2352.

Biego GH, Joyeux M, Hartemann P, Debry G. Determination of mineral contents in different kinds of milk and estimation of dietary intake in infants. Food Addit Contam. 1998 Oct;15(7):775-81

Brenniman G.R., Levy P.S., Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In *Advances in modern toxicology*. Clabrese E.J., ed. Princeton, N.J.: Princeton Scientific Publications 1984 pp 231-240.

Brenniman G.R., Namekata T., Tojola W.H., Carnow B.W., Levy P.S. (1979); Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environnemental Research* 1979, 20:1-324

Brenniman G.R., Tojola W.H., Levy P.S., Carnow B.W., Namekat T. (1981). High barium levels in public drinking water and its association with elevated blood pressure. *Arch Environ Health* 1981, 36 (1), 28-32

Dietz D.D., Elwell M.R., Davis W.E., Meirhenry E.F., Subchronic toxicity of barium chloride dehydrate administered to rats and mice in the drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 1992, 19 (4) 527-537

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Flaten TP (1991) A nation wide survey of the chemical composition of drinking water in Norway. *The science of the Total Environment*, 102:35-74

Fonds AW, Van den Eshof AJ, Smit E (1987) Integrated criteria documents barium. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM report No. 218108004).

Gormican A (1970) Inorganic elements in foods used in hospital menus. *Journal of the American Dietetic Association*, 56:397–403.

Health Canada – Recommandations pour la qualité de l'eau potable; Baryum (1990), http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/watereau/doc_sup-appui/index_f.html

Health Canada 2005. Canadian total diet study. Ottawa, Ontario: Health Canada. [hTmP://www.hcscgc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/e_tds.html](http://www.hcscgc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/e_tds.html). August 02, 2005.

IPCS (1990) Barium. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 107).

Lanciotti E i sur. (1992) A survey on barium contamination in municipal drinking water of Tuscany. *Igiene Moderna*, 98(6):793-800.

Machata G., Barium, 1988 in Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds, HG Seiler and H Sigel eds, Marcel Dekker, Inc PP 97-10

McCauley, P. T., B. H. Douglas, R. D. Laurie, and R. J. Bull (1985) Investigations into the effect of drinking water barium on rats. *Adv Mod Environ Toxicol, Inorg Drinking Water Cardiovasc Dis* 9:197-210.

Monaco M, Dominici R, Barisano P, Di Palermo G (1990) Mutagen activity of barium chloride in *Salmonella typhimurium*. *Med Lav* 81:54-64.

Perry HM Jr, Kopp SJ, Perry EF and Erlanger MW (1989) Hypertension and associated cardiovascular abnormalities induced by chronic barium feeding. *J Toxicol Environ Health* 28:373-388.

Rossman TG, Molina M, Meyer L, Boon P, Klein CB, Wang Z, Li F, Lin WC, Kinney PL (1991) Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res* 260:349-367.

Roza O, Berman LB. 1971. The pathophysiology of barium: Hypokalemic and cardiovascular effects. *J Pharmacol Exp Ther* 177:433-439.

Schroeder H.A, Mitchener M., Life-term studies in rats: effects of aluminium, barium, beryllium and tungstene. *J Nutr* 1975a, 105 (4): 421-427

Subramanian KS, Meranger JC (1984) A survey for sodium, pottasium, barium, arsenic and selenium in Canadian drinking water supplies. *Atomic Spectroscopy*, 5:34-37.

Tardiff R.G., Robinson M., Ulmer N.S., Subchronic oral toxicity of BaCl₂ in rats. *J Environ Pathol Toxicol* 1980, 4 (5-6): 267-275

Taylor D.M., Bligh P.H., Duggan M.H., The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. *Biochem J* 1962, 83: 25-29

US EPA, Toxicological review of barium and compounds (2005), in support of summary information on the Integrated Risk Information System, March 1998 Minor revisions January 1999 Reference dose revised June 2005 EPA/635/R-05/001 - www.epa.gov/iris

US NTP (1994) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (NTP TR 432; NIH Publication No. 94-3163; NTIS PB94-214178).

Van Duijvenbooden W (1989) *The quality of ground water in the Netherlands*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM Report No. 728820001).

WHO World Health Organization : Barium in Drinking-water (2004) WHO/SDE/WSH/05.08/55 http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/barium/en/

Wones R.G., Stadler B.L., Frohman L.A. 1990. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environ Health Perspect* 85:355-359.

Ysart G., Miller P., Crews H., Robb P., Baxter M., De L'Argy C., Lofthouse S., Sargent C., Harrison N. (1999) Dietary exposure estimates of 30 elements from UK Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*, 1999, Vol. 16, N°9, 391-403.

BENZEN

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for benzene*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 1993.

Air quality criteria for benzene. Berlin, Federal Office for the Environment, 1982 (Report 6/82).

Burmester DE. The new pollution. Groundwater contamination. *Environment*, 1982, 24:33-36.

DNHW Department of National Health and Welfare (Canada). *Guidelines for Canadian drinking water quality 1978. Supporting documentation*. OTMawa, 1978.

International Agency for Research on Cancer. *Some industrial chemicals and dyestuffs*. Lyon, 1982:93-148 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 29).

International Agency for Research on Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42*. Lyon, 1987:120-122 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).

Merian E., Zander M. Volatile aromatics. In: Hutzinger O., ur. *The handbook of environmental chemistry*, Vol. 3, Part B: *Anthropogenic compounds*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1982:117-161.

Rinsky R.A., Young R.J., Smith A.B. Leukemia in benzene workers. *American journal of industrial medicine*, 1981, 2:217-245.

Rinsky R.A. Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment. *Environmental health perspectives*, 1989, 82:189-192.

Slooff W, ed. *Integrated criteria document benzene*. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection, 1988 (Report No. 758476003).

US EPA - US Environmental Protection Agency, 1987. *Benzene. Health advisory*. Office of Drinking Water.

Verschuere K. Handbook of environmental data on organic chemicals. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 1983.

Wallace L.A., Pellizzari E.D., Hartwell T.D., Sparacino C., Whitmore R., Sheldon L., Zelon H. and Peritt R. (1987) The TEAM study: personal exposures to toxic substances in air, drinking water, and breath of 400 residents of New Jersey, North Carolina and North Dakota. *Environmental research*, 1987, 43:290-307.

Ware GW, ur. USEPA Office of Drinking Water health advisories. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 1988, 106:9-19.

BENZO(a)PIREN

Culp, S.J., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G., Goldstein, L.S., and Beland, F.A. (1996) DNA adduct measurements in relation to small intestine and forestomach tumour incidence during the chronic feeding of coal tar or benzo[a]pyrene to mice. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, 11, 161-168.

Culp, S.J., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G., Goldstein, L.S., and Beland, F.A. A comparison of the tumours induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year bioassay (1998) *Carcinogenesis*, 19: 117-124,.

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Garry S, Nesslany F, Aliouat E, Haguenoer JM, Marzin D ; Hematite (Fe₂O₃) acts by oxydative stress and potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. 2004, *Mutat. Res.* 563, 117-129

Howard AJ, Mitchell CE, Dutcher JS, Henderson TR, McClellan RO ; Binding of nitropyrenes and benzo[a]pyrene to mouse lung deoxyribonucleic acid after pretreatment with inducing agents. 1986, *Biochem. Pharmacol.* 35, 2129-2134.

Hu W, Feng Z, Tang MS ; Nickel (II) enhances benzo[a]pyrene diol epoxide-induced mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for nickel (II)-induced carcinogenesis. 2004, *Carcinogenesis*, 25, 455-462.

IARC - International Agency for Research on Cancer (1987) Benzo[a]pyrene, Vol. 32, Suppl. 7, In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans,

IPCS – International Programm on Chemical Safety. *Environnemental Health Criteria 202: selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons*. International Programme on Chemical Safety, World Health organization, Geneva, Switzerland, 1998.

[hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm)

JECFA: Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert CommiTMee on Food Additives (JECFA). Rome, 8-17 February 2005.

Kroese E.D., Muller J.J.A., Mohn G.R., Dortant P.M., Wester P.W. Tumorigenic effects in Wistar rats orally administered benzo[a]pyrene for two years (gavage studies). Implications for human cancer risks associated with oral exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons.

RIVM - National Institute of Public Health and the Environment, Report no. 658603 010, November 2001, Bilthoven.

LCPE – Loi Canadienne sur la protection de l’environnement : Hydrocarbures aromatiques polycycliques, Liste des substances d’intérêt prioritaire, rapport d’évaluation, 1994, [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/hydrocarbures_aromatiques_polycycliques.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/dse/pdf/hydrocarbures_aromatiques_polycycliques.pdf).

Lu LJ, Disher RM, Randerath K ; Differences in the covalent binding of benzo[a]pyrene, safrole, 1'-hydroxysafrole, and 4-aminobiphenyl to DNA of pregnant and non-pregnant mice ; 1986, Cancer Res. 46 : 3046-3054.

Neal, J. and Rigdon, R.H., (1967). Gastric tumours in mice fed benzo(a)pyrene: A quantitative study. Tex. Rep. Biol. Med., 25, 553-557.

RIVM (2001). - Rapport 711 701 025 Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, 2001, [hTMp://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html)

SCF - Scientific CommiTMee on Food (4 December 2002) - Opinion on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food and Annex
[hTMp://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/outcome_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/outcome_en.html)

US-EPA (1993). US Environmental Protection Agency. Provisional guidance for quantitative risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons. EPA/600/R-93/089. US Environmental Protection Agency, Office of health and Environmental Assessment; Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, Ohio, USA.

US-EPA (1998). US Environmental Protection Agency - 13-Week mouse oral subchronic toxicity study. Prepared by Toxicity Research Laboratories, Ltd., Muskegon, MI for the Office of Solid Waste, Washington, DC, 1988, available online on
[hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0444.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0444.htm)

Weyand EH, Chen YC, Wu Y, Koganti A, Dunsford HA, Rodriguez LV. (1995) Differences in the tumorigenic activity of a pure hydrocarbon and a complex mixture following ingestion : benzo[a]pyrene vs manufactured gas plant residue. Chemical research in toxicology, 8 : 949-954.

WHO - World Health Organization, 1998 Polynuclear aromatic hydrocarbons - Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (2003). Geneva,
[hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/polyaromahydrocarbons/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/polyaromahydrocarbons/en/).

WHO, guidelines for Drinking-water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004
[hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/)

Yamada K, Suzuki T, Hakura A, Mizutani T, Saeki K ; Metabolic activation of 10-aza-substituted benzo[a]pyrene by cytochrome P450 1A2 in human liver microsomes. 2004, *Mutat Res*, 557 : 159-165

Yen GC, Ju JW, Wu CH ; Modulation of tea and tea polyphenols on benzo[a]pyrene-induced DNA damage in Chang liver cells. 2004, *Free Radic. Res.* 38 : 193-200

BOR

Anderson DL, Cunningham WC, Lindstrom TR (1994) Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl and NaCl in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 7:59–82.

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE (Eds.). 1989. The Merck Index, 11th ed. Merck i Co., Inc., Rahway, NJ, p. 1397.

Butmerwick L, de Oude N, Raymond K (1989) Safety assessment of boron in aquatic and terrestrial environments. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 17:339–371.

Cöl M, Cöl C (2003) Environmental boron contamination in waters of Hisarcik area in the Kutahya province of Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 41(10):1417–1420.

Coughlin JR (1998) Sources of human exposure: overview of water supplies as sources of boron. *Biological Trace Element Research*, 66(1–3):87–100.

Goldbloom RB, Goldbloom A (1953) Boric acid poisoning: report of four cases and a review of 190 cases from the world literature. *Journal of Pediatrics*, 43:631–643.

Haberer K (1996) [Boron in drinking water in Germany.] *Wasser-Abwasser*, 137:364–371 (in German).

Hunt CD, BuTMe NF, Johnson LK (2005) Boron concentrations in milk from mothers of exclusively breast-fed healthy full-term infants are stable during the first four months of lactation. *Journal of Nutrition*, 135(10):2383–2386.

ISO (1990) *Water quality—Determination of borate—Spectrometric method using azomethine-H*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO 9390:1990).

Keren R, Mezuman U (1981) Boron adsorption by clay minerals using a phenomenological equation. *Clays and Clay Minerals*, 29:198–204.

Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz FB (1988) Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *American Journal of Emergency Medicine*, 31:209–213.

Neal C, Fox KK, Harrow M, Neal M (1998) Boron in the major UK rivers entering the North Sea. *Science of the Total Environment*, 210–211:41–52.

Nielsen FH (1989) Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In: Aulse M i sur., eds. *Proceedings of the 10th international trace element symposium. Vol. 4*. Jena, Friedrich-Schiller-Universität, pp. 1106–1111.

Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK (1990) Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 3:45–54.

Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ (1991) Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin

- concentrations in humans. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 4:211–223.
- Nielsen FH**, Hunt C D, Mullen L M and Hunt J R (1987) Effect of dietary boron on mineral, oestrogen, and testosterone metabolism in postMenopausal women. *The FASEB [Federation of American Societies for Experimental Biology] Journal*, 1:394–397.
- Nielsen FH** Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ (1992) Boron enhances and mimics some effects of oestrogen therapy in postMenopausal women. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 5:237–246.
- O’Sullivan K**, Taylor M (1983) Chronic boric acid poisoning in infants. *Archives of Diseases in Childhood*, 58:737–739.
- Penland JG** (1994) Dietary boron, brain function and cognitive performance. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 7):65–72.
- Sayli BS** (1998) An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations 2. Evidence that boron has no effect on human populations. *Biological Trace Element Research*, 66(1–3):409–422.
- Sayli BS** (2001) Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations. 3. Evaluation of fertility among sibs and in “borate families”. *Biological Trace Element Research*, 81(3):255–267.
- Sprague RW** (1972) *The ecological significance of boron*. Anaheim, CA, United States Borax Research Corporation, 58 pp.
- Stokinger HE** (1981) Boron. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *PaTMy’s industrial hygiene and toxicology. Vol. 2B. Toxicology*, 3rd ed. New York, NY, John Wiley i Sons, pp. 2978–3005.
- United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals** (2002) *Revised review of boron*. London, Food Standards Agency (EVM/99/23/P.RevisedAug2002; [hTMp://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/boron.pdf](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/boron.pdf)).
- United States Institute of Medicine** (2001) *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, DC, National Academy Press.
- US EPA** (2004) *Toxicological review of boron and compounds (CAS No. 7440-42-8) in support of summary information on the Integrated Risk Information System*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, June (EPA 635/04/052; [hTMp://www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)).
- Waggotm A** (1969) An investigation of the potential problem of increasing boron concentrations in rivers and water courses. *Water Research*, 3:749–765.
- Weast RC**, Astle MJ, Beyer WH, eds (1985) *CRC handbook of chemistry and physics*, 69th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., pp. B-77, B-129.
- WHO** (1998) *Boron*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 204; [hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm)).
- Wyness AJ**, Parkman RH, Neal C (2003) A summary of boron surface water quality data throughout the European Union. *Science of the Total Environment*, 314–316:255–269.

BROMATI

De Angelo AB, Georges MH, Kilburn SR i sur. (1998). Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol. Pathol.* 26. 4. pp.587-594

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Fuji M i sur. (1984) Metabolism of potassium bromate in rats: I. *In vivo* studies. *Chemosphere*, 13:1207-1212.

Health Canada (1998). Le bromate. Direction générale de la protection de la santé. Ottawa

Song R, Westerhoff P, Minear R et Amy G (1997). Bromate minimization during ozonation. *AWWA*. 89. pp. 69-78

Ishidate M., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 22. pp. 623-636

Kawashi T., Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T (1980). Cooperative Programme on Short-term Essays for Carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* pp. 323-330

Krewski, D., Gaylor, D., Szyszkowicz, M. (1991) A model-free approach to low-dose extrapolation. *Environmental Health Perspectives*, 90, pp. 279-285.

Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y, Takamura N, Imazawa T, Hayashi Y (1986a). Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J. Natl Cancer Inst.* 77. pp. 977-982

Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M et Hayashi Y (1990). Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate - a new renal carcinogen. *Environ. Health Perspect.* 87. pp. 309-335

Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M, Maekawa A, and Hayashi Y (1986b). Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.* 69. pp. 221-236

Kurokawa Y, Matsushima Y, Takamura N Imazawa T, Hayashi Y (1987). Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumours in male F344 rats administered potassium bromate. *Jpn J Cancer Res.* 78. pp. 358-364

Lichtenberg R., Zeller WP., Gatson R., Hurley RM (1989). Bromate poisoning. *J Pediatr.* 114. pp. 891-894

Moore MM., Chen T. (2006). Mutagenicity of bromate : Implications for cancer risk assessment. *Toxicology.* 221. pp. 190-196

Nakano K., Okada S., Toyokuni S. and Midorikawa O (1989). Renal changes induced by chronic oral administration of potassium bromate or ferric nitrilotriacetate in Wistar rats. *Jpn Arch Intern Med.* 36. pp. 41-47

Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED (2002). Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen.* 40. pp. 134-142

Poul MJ, Huet S, Godart T, Sanders P (2004). Lack of genotoxicity of potassium iodate in the alkaline comet assay and in the cytokinesis-block micronucleus test. Comparison to potassium bromate. Food Chem Toxicol. 42. pp. 203-209

Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R et DeMarini DM. (2007). Occurrence, genotoxicity and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water : a review and roadmap for research. Mutation Research. 636. pp. 178-242

Robbiano L, Carrozzino R., Puglia CP., Corbu C., Brambilla G. (1999). Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidneys cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. Toxicol Appl Pharmacol. 161. pp. 153-159

Song R, Westerhoff P, Minear R et Amy G (1997). Bromate minimization during ozonation. AWWA. 89. pp. 69-78

Speit G., Haupter S., Schutz P., Kreis P (1999). Comparative evaluation of the genotoxic properties of potassium bromate and potassium superoxide in V79 Chinese hamster cells. Mutat Res. 439. pp. 213-221

Umemura, T., Kurokawa Y (2006). Etiology of bromate-induced cancer and possible modes of action—studies in Japan. Toxicology. 221. pp. 154-157

US EPA (2001). Toxicological review of bromate in support of Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, US Environmental Protection Agency. 51. [hTmP://www.epa.gov/iris/](http://www.epa.gov/iris/)

Wolf GW, Kaiser L (1996). Final report sodium bromate : short term reproductive and development toxicity study when administered to Sprague Dawley rats in the drinking water. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. NTP/NIEHS NO. NOI-ES-15323

World Health Organization (1994) Guidelines for drinking-water quality – 2nd edition – ISBN 92 4 154480 5

World Health Organization (2005). Bromate in drinking water - Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/78

CIJANIDI

ACGIH (2001) Hydrogen cyanide and cyanide salts. In: *Documentation of the threshold values and biological exposure indices*, 8th ed. Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, pp. 1–6.

Alarie Y (2002) Toxicity of fire smoke. *Critical Reviews in Toxicology*, 32:259–289.

ATSDR (1991) *Case studies in environmental medicine*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (1997) *Toxicological profile for cyanide*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

- Ballantyne B** (1983) Acute systemic toxicity of cyanides by topical application to the eye. *Journal of Toxicology — Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2:119–129.
- Carella F, Grassi M P, Savoiaro M, Contri P, Rapuzzi B, Mangoni A** (1988) Dystonic-parkinsonian syndrome after cyanide poisoning: clinical and MRI findings. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, 51:1345–1348.
- Cleven RFMJ, van Bruggen M** (2000) *The cyanide accident in Barskoon (Kyrgyzstan)*. Bilthoven, National Institute of Public Health and the Environment (Report No. 609026 001; [hTmP://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609026001.pdf](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609026001.pdf)).
- DECOS** (2002) *Hydrogen cyanide, sodium cyanide and potassium cyanide*. The Hague, Minister and State Secretary of Social Affairs and Employment, Dutch Expert Committee on Occupational Standards.
- ECETOC** (2004) *Hydrogen cyanide, sodium and potassium cyanides and acetone cyanohydrin*. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC Joint Assessment of Commodity Chemicals).
- Eisler R, Clark D.R., Wiemeyer S.N., Henny C.J.** (1999) Sodium cyanide hazards to fish and other wildlife from gold mining operations. In: Azcue JM, ed. *Environmental impacts of mining activities*. Berlin, Springer, pp. 55–67.
- Ermans AM, Moulameko N.M., Delange F. and Alhuwalia R.** (1980) *Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism*. OTMawa, Ontario, International Development Research Centre, 182 pp.
- FAO/WHO** (1993) Cyanogenic glycosides. In: *Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants*. Geneva, World Health Organization, 39th Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series 30; [hTmP://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je18.htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je18.htm)).
- Getmler AO, Baine JO** (1938) The toxicity of cyanide. *American Journal of Medical Science*, 195:182–198.
- IPCS** (2004) *Hydrogen cyanide and cyanides: human health aspects*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document No. 61).
- Johnson RP, Mellors JW** (1988) Arteriolization of venous blood gases: a clue to the diagnosis of cyanide poisoning. *Journal of Emergency Medicine*, 6:401–404.
- Kadushin F.S., Bronstein, A. C., Riddle, M.W., Gilmore, D. A.** (1988) Cyanide induced parkinsonism. Neuropsychological and radiological findings. *Veterinary and Human Toxicology*, 30(4):359–360.
- Mudder TI, Botz M** (2000) *A global perspective of cyanide*. A background paper of the UNEP/ICME Industry Codes of Practice Workshop: Cyanide Management Paris, 26–27 May 2000.
- NIOSH** (1976) *Health Hazard Evaluation Report No. 74-129-268*. Cincinnati, OH, United States Department of Health, Education, and Welfare, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

Okafor PN, Okoronkwo CO, Alaneme FO, Maduagwu EN (2001) Cyanide contamination of natural water sources during large scale cassava processing. *African Journal of Biomedical Research*, 4:25–27.

Padmaja G (1995) Cyanide detoxification in cassava for food and feed use. *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition*, 35:259–339.

Patnaik P (1999) *A comprehensive guide to the hazardous properties of chemical substances*, 2nd ed. New York, NY, Wiley i Sons, pp. 288–295.

Rieders F (1971) Noxious gases and vapors. I: Carbon monoxide, cyanides, methemoglobin, and sulfhemoglobin. In: De Palma JR, ed. *Drill's pharmacology in medicine*, 4th ed. New York, NY, McGraw-Hill Book Company, pp. 1180–1205.

Uitmi RJ, Rajput AH, Ashenhurst EM, Rozdilsky B (1985) Cyanide-induced parkinsonism: a clinicopathologic report. *Neurology*, 35:921–925 (abstract).

USEPA (1990) *Summary review of health effects associated with hydrogen cyanide. Health issue assessment*. Research Triangle Park, NC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA/600/8-90/002F).

Way JL (1984) Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24:451–481.

CINK

Cavdar AO Arcasoy A, Cin S, Gümüş H. (1980) Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulfate. *Haematologica*, 1980, 65:403-408.

Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Journal of the American Medical Association*, 1984, 252:1443-1446.

Chen XC Yin TA, He JS, Ma QY, Han ZM, Li LX (1985) Low levels of zinc in hair and blood, pica, anorexia and poor growth in Chinese preschool children. *American journal of clinical nutrition*, 1985, 42:694-700.

Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. In: Brown ML, ed. *Present knowledge in nutrition*. Washington, DC, International Life Sciences Institute, 1990.

Elinder CG. Zinc. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1986:664-679.

Festa MD Anderson HL, Dowdy RP, Eilersieck MR (1985) Effect of zinc intake on copper excretion and retention in man. *American journal of clinical nutrition*, 1985, 41:285-292.

Gillies ME, Paulin HV. Estimations of daily mineral intakes from drinking water. *Human nutrition: applied nutrition*, 1982, 36:287-292.

Hiisvirta L, Lehto J, Kumpulainen J, Koivistoinen P, and Pitkänen L [Metals in drinking water.] *VaTMen*, 1986, 42:201 (in Swedish with English abstract).

Hoogenraad TU, Dekker AW, van den Hamer CJA. Copper responsive anaemia, induced by oral zinc therapy in a patient with acrodermatitis enteropathica. *Science of the total environment*, 1985, 42:37-43.

Jackson MJ Giugliano R, Giugliano LG, Oliveira EF, Shrimpton R, Swainbank IG (1988) Stable isotope metabolic studies of zinc nutrition in slum-dwelling lactating women in the Amazon valley. *British journal of nutrition*, 1988, 59:193-203.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1982 (WHO Food Additives Series, No. 17). *Edmonton*. Edmonton, Alberta Research Council, 1982 (Report RMD 82/9).

Kok FJ Van Duijn CM, Hofman A, Van der Voet GB, De Wolff FA, Paays CH, Valkenburg HA. (1988) Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *American journal of epidemiology*, 1988, 128:352-359.

Lahermo P, Ilmasti M, Juntunen R, Taka M (1990) *The geochemical atlas of Finland*, Part 1. *The hydrogeochemical mapping of Finnish groundwater*. Espoo, Finland, Geological Survey of Finland, 1990.

Matmsson R, Jaakkola T. An analysis of Helsinki air 1962 to 1977 based on trace metals and radionuclides. *Geophysica*, 1979, 16.

National Research Council. *Recommended dietary allowances*, 10th ed. Washington, DC, National Academy Press, 1989.

Nriagu JO, ed. *Zinc in the environment*. Part I, *Ecological cycling*. New York, NY, John Wiley, 1980.

Porter KG i sur. Anemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet*, 1977, ii(8041):774 (letMer).

Prasad AS Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P (1987) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *Journal of the American Medical Association*, 1978, 240:2166-2168.

Smith R.M., King R.A., Spargo R.M., Cheek D.B., Field J.B., Veitch L.G. (1985) Growth-retarded aboriginal children with low plasma zinc levels do not show a growth response to supplementary zinc. *Lancet*, 1985, i(8434):923-924 (letmer).

1,2- DIKLORETAN

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for 1,1-dichloroethane*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 1989.

Browning E. *Toxicity and metabolism of industrial solvents*. Amsterdam, Elsevier, 1965:247-252.

Colacci A., Arfellini G., Mazzullo M., Prodi G., Grilli S. (1985) Genotoxicity of 1,1-dichloroethane. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 1985, 49:243-254.

Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer research*, 1983, 43(5):1945-1950.

- Hofmann HT**, Birnstiel H, Jobst P. On the inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichloroethane. *Archives of toxicology*, 1971, 27(3):248-265 (English translation).
- Klaunig JE**, Ruch RJ, Pereira MA. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environmental health perspectives*, 1986, 69:89-95.
- Loew G**, Trudell J, Motulsky H. Quantum chemical studies of the metabolism of a series of chlorinated ethane anesthetics. *Molecular pharmacology*, 1973, 9(20):152-162.
- McCall SN**, Jurgens P, Ivanetich KM. Hepatic microsomal metabolism of the dichloroethanes. *Biochemical pharmacology*, 1983, 32(2):207-213.
- Mitoma C**, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug chemistry and toxicology*, 1985, 8:183-194.
- US EPA**, Office of Health and Environmental Assessment. *Drinking water criteria document for 1,1-dichloroethane*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, 1983.
- Verschueren K**. *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 1983:486-487.

EPIKLORHIDRIN

- Enterline PE**, Henderson V, Marsh G (1990) Mortality of workers potentially exposed to epichlorohydrin. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:269–276.
- Fomin AP** (1966) [Biological action of epichlorohydrin and its hygienic significance as an atmospheric contamination factor.] *Gigiena i sanitarija*, 31:7–11 (in Russian).
- Gingell R** i sur. (1985) Disposition and metabolism of 2-¹⁴C-epichlorohydrin after oral administration to rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 13:333–341.
- Gingell R** i sur. (1987) Evidence that epichlorohydrin is not a toxic metabolite of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Xenobiotica*, 17:229–240.
- IARC** (1987) *Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1–42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 202–203 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- IPCS** (1984) *Epichlorohydrin*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 33).
- Santodonato J**, Lande S. S. Howard P. H. Orzel D. Bogyo D. (1980) *Investigation of selected potential environmental contaminants: epichlorohydrin and epibromohydrin*. New York, Syracuse Research Corporation, New York Center for Chemical Hazard Assessment (EPA-560/1 1-80-006).
- Schultz VC** (1964) FeTMeleber und chronisch-asthmoide Bronchitis nach Inhalation eines Farbenlosungsmittels (Epichlorohydrin). [FaTMy liver and chronic asthmoid bronchitis following inhalation of a paint solvent (epichlorohydrin).] *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 89:1342–1344.
- Sram RJ**, Zudova Z, Kuleshov NP (1980) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutation Research*, 70:115–120.

van Lierop JBH (1978) Simple and rapid determination of epichlorohydrin at the lower parts per billion level by gas chromatography–mass fragmentography. *Journal of Chromatography*, 166:609–610.

von Pringer O (1980) [Kinetics of the hydrolysis of epichlorohydrin in diluted aqueous solutions.] *Deutsche Lebensmitteleitung-Rundschau*, 76:11–13 (in German).

FLUORIDI

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Mise au point sur le fluor et la prévention de la carie dentaire, 31 July 2002,

[hTMp://agmed.sante.gouv.fr/hTM/10/fluor](http://agmed.sante.gouv.fr/hTM/10/fluor)

Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3^{ème} édition – Ambroise Martin, Technique et Documentation Edition, 605 p, 2001.

ARNAUD J.: Fluor – In: *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, MARTIN A. coord. – TecDoc Lavoisier, Paris, 2001, pp171-172.

Association Générale des Laboratoires d'Analyse de l'Environnement (AGLAE). Estimation de l'incertitude de mesure grâce aux essais interlaboratoires – paramètres chimiques: métaux sur eau propre. September 2003

ATSDR: Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine, 2001 update, [hTMp://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp11.htm](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp11.htm)

CERKLEWSKI F.L.: Fluorine – In: *Handbook of nutritionally essential mineral elements*, O'DELL B.L., SUNDE R.A. – Marcel Dekker eds, New York, 1997, pp583-602.

C.O.T. (COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT), Food Standards Agency: C.O.T. UK -1997 Total Diet Study-Fluorine, Bromine and Iodine (Number 05/00) 2000, [hTMp://www.foodstandards.gov.uk/science/surveillance/fsis-2000/5tds](http://www.foodstandards.gov.uk/science/surveillance/fsis-2000/5tds)

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Health Canada: Documentation for Canadian drinking water quality-supporting documents-*Fluoride, 1996*, revision February 1997, [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.htm)

Integrated Risk Information System IRIS – US Environmental protection agency: Fluorine (soluble fluoride) (updated: 2002), [hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0053.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0053.htm),

International Programme on Chemical Safety IPCS (2002) Environmental Health Criteria Monographs (EHCs) N° 227. Fluorides. WHO, Geneva [hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc227.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc227.htm)

JONES G., Riley M., Couper D., Dwyer t.: Water fluoridation, bone mass and fracture: a quantitative overview of the literature – Aust. N.Z. J. Public Health, 1999, 23: 34-40.

LI Y., Liang C., Slemenda C.W., Ji R., Sun S., Coa J., Emsley C.L., Ma f., Wu Y., Ying P., Zhang Y., Gao S., Zhang W., Katz B.P., Niu S., Cao S., Johnston C.C.: Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fracture – J. Bone Miner. Res., 2001, 16(5): 932-939.

McDONAGH M.S., Whiting P.F., Wilson P.M., SuTMon A.J., ChestnuTM I., Cooper J., misso k., Bradley M., Treasure E., Kleijnen J.: Systematic review of water fluoridation – B.M.J., 2000, 321: 855-859.

WHO: Fluoride in: *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organisation, 1996.

WHO; Revision of water quality recommendations (2003)

[hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/)

JOD

Budavari S, O'Neill M, Smith A, eds. *The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. Rahway, NJ, Merck, 1989.

Carswell F, Kerr MM, Hutchinson JH. Congenital goiter and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. *Lancet*, 1970, i:1241-1243.

Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Archives of disease in childhood*, 1987, 62:295-296.

Hetzel BS, Maberly GF. Iodine. In: Mertz W, ed., *Trace elements in human and animal*

JECFA Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1989 (WHO Food Additives Series, No. 24).

Morgan DP, Karpen RJ. Test of chronic toxicity of iodine as related to the purification of water. *US Armed Forces medical journal*, 1953, 4:725-728.

National Academy of Sciences. *Drinking water and health*. Vol. 3. Washington, DC, National Academy Press, 1980. *nutrition*, 5th ed. New York, NY, Academic Press, 1986:139-208.

National Research Council. *Recommended dietary allowances*. Washington, DC, National Academy Press, 1989:214.

Paris J et al. The effect of iodides on Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1961, 21:1037-1043.

Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Journal of the American Industrial Hygiene Association*, 1986, 47:A142-A151.

Sherer TT, Thrall KD, Bull RJ. Comparison of toxicity induced by iodine and iodide in male and female rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 1991, 32(1):89-101.

Stokinger HE. The halogens and the nonmetals, boron and silicon. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Vol. 2B, 3rd rev. ed. New York, NY, John Wiley, 1981:2937-3043.

Thomas WC I sur. Iodine disinfection of water. *Archives of environmental health*, 1969, 19:124-128.

Thrall KD, Bull RJ. Differences in the distribution of iodine and iodide in the Sprague-Dawley rat. *Fundamental and applied toxicology*, 1990, 15:75-81.

Welt LG, Blythe WB. Anions: phosphate, iodide, fluoride and other anions. In: Goodman LD, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, 4th ed. New York, Macmillan, 1970.

KADMIJ

Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. (1986) *Handbook of the toxicology of metals*. Vol. II. Amsterdam, Elsevier, pp. 130–184.

Galal-Gorchev H (1991) Dietary intake of pesticide residues, cadmium, mercury and lead. *Food Additives and Contaminants*, 8:793–806.

IARC (1976) International Agency for Research on Cancer, *Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics*. Lyon, pp. 39–74 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 11).

IARC (1987) *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 139–142 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Suppl. 7).

Jarup L i sur. (1998) Health effects of cadmium exposure — a review of the literature and a risk estimate. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24(Suppl. 1):1–51.

JECFA (1989) *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; Cambridge, Cambridge University Press, pp. 163–219 (WHO Food Additives Series No. 24).

JECFA (2000a) *Cadmium*. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series No. 46).

JECFA (2000b) *Summary and conclusions of the fifty-fifth meeting, Geneva, 6–15 June 2000*. Geneva,

World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

JECFA (2011) *Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series No. 960).

Krajnc EI i sur. (1987) *Integrated criteria document. Cadmium — Effects. Appendix*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Report No. 758476004).

Ros JPM, Slooff W, eds. (1987) *Integrated criteria document. Cadmium*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Report No. 758476004).

WHO (1992) *Cadmium*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria 134).

WHO/UNEP (1989) *GEMS — Global fresh water quality*. Published on behalf of the World Health Organization/United Nations Environment Programme. Oxford, Blackwell Reference.

KALIJ

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC (1984) *Clinical toxicology of commercial products*, 5th ed. Baltimore, MD, Williams i Wilkins

Grimm RH i sur. (1988) Effect of potassium supplementation combined with dietary sodium reduction on blood pressure in men taking antihypertensive medication. *Journal of Hypertension*, 6(Suppl. 4):S591–S593

Grimm RH i sur. (1990) The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diets. *New England Journal of Medicine*, 322:569–574

Health Canada (2008) (<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/potassium/index-eng.php>)

IOM (2004) *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulphate*. Prepared by the Institute of Medicine. Washington, DC, National Academies Press
(http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=10925#toc)

McMahon FG i sur. (1982) Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: a controlled clinical trial. *Lancet*, 2:1059–1061

McMahon FG i sur. (1984) Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35:852–855

Powell P, Bailey RJ, Jolly PK (1987) *Trace elements in British tap-water supplies*. Swindon, WRc (Report PRD 706-M/1)

Restuccio A (1992) Fatal hyperkalaemia from a salt substitute. *American Journal of Emergency Medicine*, 10:171–173

UKEVM (2003) Risk assessments: Potassium. In: *Safe upper levels for vitamins and minerals*. London, United Kingdom Food Standards Agency, Expert Group on Vitamins and Minerals, p. 299
(<http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitmin2003.pdf>)

Wetli CV, Davis JH (1978) Fatal hyperkalaemia from accidental overdose of potassium chloride. *Journal of the American Medical Association*, 240:1339.

KLORIDI

AFSSA Rapport Sel: Evaluation and recommendations 2002 ; hTmP://www.afssa.fr/ (in French)

AFSSA Sel et Santé, 2003. Proceedings of international meeting 11-12 January 2002 ; hTmP://www.afssa.fr/ (in French)

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Health Canada – Recommendations for the quality of drinking water; Chlorides (revision November 1987), hTmP://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/pdf/ep/chlorure.pdf

US EPA United States Environmental Protection Agency, 2002 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories US EPA 822-R-02-038 Office of Water US Environmental Protection Agency Washington, DC - Summer 2002

WHO: Chloride in: Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organisation, 1996.

WHO, guidelines for Drinking-water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004a

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/)

WHO : Chloride in Drinking-water (2004b) WHO/SDE/WSH/03.04/03

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/chloride.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/chloride.pdf)

KROM

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium. Washington, DC, US Public Health Service, 1989 (ATSFDR/TP 88/10).

International Agency for Research on Cancer. Some metals and metallic compounds. Lyon, 1980:205-323 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 23).

International Agency for Research on Cancer. Chromium, nickel and welding. Lyon, 1990 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 49).

Janus JA, Krajnc EI. Integrated criteria document chromium: effects. Appendix. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection, 1990.

Masuda N i sur. Trace element distributions in some saline lakes of the Vestfold Hills, Antarctica. Hydrobiologia, 1988, 165:103 114.

Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of aluminium, antimony, chromium, cobalt, indium, nickel, thallium and tin in food. 15. Report of the Steering Group on Food Surveillances; The Working Party on the Monitoring of Foodstuffs for Heavy Metals. London, Her Majesty's Stationery Office, 1985.

National Academy of Sciences. Drinking water and health, Vol. 3. Washington, DC, National Academy Press, 1980.

Nriagu JO, Nieboer E, eds. Chromium in the natural and human environments. New York, NY, John Wiley, 1988.

RIWA. De samenstelling van het Rijnwater in 1986 en 1987. [Composition of the water of the Rhine in 1986 and 1987.] Amsterdam, 1989.

Shiller AM, Boyle EA. Variability of dissolved trace metals in the Mississippi River. Geochimica et cosmochimica acta, 1987, 51(12):3273 3277.

Slooff W i sur. Integrated criteria document chromium. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection, 1989 (Report no. 758701002).

US EPA us Enviromental Protect Agency, 1987. Office of Drinking Water. Health advisory-chromium. Washington D.C.

WHO World Health Organization Geneva, 1988 Chromium (Environmental Health Criteria No. 61).

Xingzhen Q, **Xiuxia L**. [Investigation on the natural background values and states of elements in natural water from the upper reaches of the Nenjiang river.] *Kexue tongbao*, 1987, 32(14):983-987 (in Chinese).

MAGNEZIJ I KALCIJ

Altman D i sur. (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 359(9321):1877–1890.

Cotruvo JA i sur. (2010) *Desalination technology: health and environmental impacts*. Boca Raton, FL, CRC Press.

Langan SM (2009) Flares in childhood eczema. *Skin Therapy LeTMer*, 14(8):1
([hTmP://www.skintherapyleTMer.com/2009/14.8/2.html](http://www.skintherapyleTMer.com/2009/14.8/2.html)).

Leurs LJ i sur. (2010) Relationship between tap water hardness, magnesium, and calcium concentration and mortality due to ischemic heart disease or stroke in the Netherlands. *Environmental Health Perspectives*, 118(3):414–420.

National Research Council (1977) *Drinking water and health*. Washington, DC, National Academy of Sciences.

McGowan W (2000) *Water processing: residential, commercial, light-industrial*, 3rd ed. Lisle, IL, Water Quality Association.

McNally NJ i sur. (1998) Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet*, 352(9127):527–531.

Neri LC, **Johansen HL** (1978) Water hardness and cardiovascular mortality. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 304:203–221.

Neri LC i sur. (1985) Magnesium and certain other elements and cardiovascular disease. *Science of the Total Environment*, 42:49–75.

Ong CN, **Grandjean AC**, **Heaney RP** (2009) The mineral composition of water and its contribution to calcium and magnesium intake. In: *Calcium and magnesium in drinking-water: public health significance*. Geneva, World Health Organization, pp. 36–58
([hTmP://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf)).

Thomas KS, **Sach TH** (2000) A multicentre randomized controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatMent of eczema in children: protocol for the Softened Water Eczema Trial (SWET) (ISRCTN: 71423189). *British Journal of Dermatology*, 159(3):561–566.

WHO (1973) *Trace elements in human nutrition: report of a WHO Expert CommiTMee*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 532).

WHO (2009) *Calcium and magnesium in drinking-water: public health significance*. Geneva, World Health Organization ([hTmP://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf)).

MANGAN

ATSDR (2000) Agency for Toxic Substances and Disease Registry *Toxicological profile for manganese*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service,.

Banta RG, Markesbery WR (1977) Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. *Neurology*, 27:213–216.

Barceloux DG (1999) Manganese. *Clinical Toxicology*, 37:293–307.

Bean EL (1974) Potable water quality goals. *Journal of the American Water Works Association*, 66:221.

Bleich S i sur. (1999) Chronic manganese: Fourteen years of follow-up. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 11:117.

Canavan MM, Cobb S, Sinker C (1934) Chronic manganese poisoning. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 32:501–512.

Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S (1983) Manganese in infant formulas and learning disability. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 27:488–494.

Cook DG, Fahn S, Brait KA (1974) Chronic manganese intoxication. *Archives of Neurology*, 30:59–64.

Dieter HH i sur. (1992) Manganese in natural mineral waters from Germany. *Die Nahrung*, 36:477–484.

Finley JW (1999) Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70:37–43.

Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F (1987) Manganese requirements of humans. In: Kies C, ed. *Nutritional bioavailability of manganese*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 90–104.

Florence TM, Stauber JL (1989) Manganese catalysis of dopamine oxidation. *The Science of the Total Environment*, 78:233–240.

Gibson RS (1994) Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(Suppl):1223S–1232S.

Greger JL (1999) Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers. *NeuroToxicology*, 20:205–212.

Griffin AE (1960) Significance and removal of manganese in water supplies. *Journal of the American Water Works Association*, 52:1326.

He P i sur. (1994) [Effects of high-level manganese sewage irrigation on children's neurobehavior.] *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*, 28:216–218 (in Chinese).

Holzgraefe M i sur. (1986) Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: A case report. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 24:235–244 [erratum in *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 24:462].

- HSDB** (2001) *Manganese compounds*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Bank. Available at [hTMp://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/hTMlgen?HSDB](http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/hTMlgen?HSDB).
- Hurley LS**, Keen CL (1987) Manganese. In: Mertz W, ed. *Trace elements in human and animal nutrition*, 5th ed. Vol. 1. New York, NY, Academic Press, pp. 185–223.
- IOM** (2002) *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Washington, DC, National Academy Press, pp. 10-1 to 10-22.
- IPCS** (1999) *Manganese and its compounds*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 12).
- IPCS** (2002) *Principles and methods for the assessment of risk from essential trace elements*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 228).
- Iwami O** i sur. (1994) Motor neuron disease on the Kii Peninsula of Japan: Excess manganese intake from food coupled with low magnesium in drinking water as a risk factor. *The Science of the Total Environment*, 149:121–135.
- Kondakis XG** i sur. (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of Environmental Health*, 44:175–178.
- Lynam DR** i sur. (1999) Environmental effects and exposures to manganese from use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in gasoline. *NeuroToxicology*, 20:145–150.
- Moss AJ** i sur. (1989) Use of vitamin and mineral supplements in the United States: current uses, types of products, and nutrients. In: *Advance data, vital and health statistics of the National Center for Health Statistics*. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics (No. 174) [cited in IOM, 2002].
- Roels HA** i sur. (1999) Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *NeuroToxicology*, 20:255–271.
- Schroeder HA**, Balassa JJ, Tipton IH (1966) Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. *Journal of Chronic Diseases*, 19:545–571.
- USEPA** (1984) *Health assessment document for manganese*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA-600/8-83-013F).
- USEPA** (1990) *Comments on the use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in unleaded gasoline*. Research Triangle Park, NC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development.
- USEPA** (1994) *Drinking water criteria document for manganese*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Water (September 1993; updated March 1994).
- USEPA** (1996) *Exposure factors handbook*. Vol. 1. *General factors*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA/600/8-89/043).

- USEPA** (1997) *Manganese*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Available at <http://www.epa.gov/iris/subst/0373.htm>.
- USEPA** (2002) *Health effects support document for manganese*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Water.
- Vieregge P** i sur. (1995) Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Canadian Journal of Neurological Science*, 22:286–289.
- Zhang G**, Liu D, He P (1995) [Effects of manganese on learning abilities in school children.] *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*, 29:156–158 (in Chinese).
- WHO** (1973) *Trace elements in human nutrition: Manganese. Report of a WHO expert committee*. Geneva, World Health Organization, pp. 34–36 (Technical Report Series No. 532).
- Yoshida S** i sur. (1988) Comparative trace-elemental study on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia (PD) in the Kii peninsula of Japan and Guam. *Wakayama Medical Reports*, 30:41–53.

NATRIJ

- Armstrong BK** i sur. Water sodium and blood pressure in rural school children. *Archives of environmental health*, 1982, 37:236-245.
- Department of National Health and Welfare** (Canada). *Guidelines for Canadian drinking water quality. Supporting documentation*. OTMawa, 1992.
- Diem K**, Lentner C, eds. *Documenta Geigy. Scientific tables*, 7th ed. Basel, Ciba-Geigy, 1970:688.
- Elton NW**, Elton WJ, Narzareno JP. Pathology of acute salt poisoning in infants. *American journal of clinical pathology*, 1963, 39:252-264.
- Fatula MI**. The frequency of arterial hypertension among persons using water with an elevated sodium chloride content. *Soviet medicine*, 1967, 30:134-136.
- Kurtz TW**, Morris RC Jr. Dietary chloride as a determinant of "sodium-dependent" hypertension. *Science*, 1983, 222:1139-1141.
- Laragh JH**, Pecker MS. Dietary sodium and essential hypertension: some myths, hopes and truths. *Annals of internal medicine*, 1983, 98:735-743.
- Luft FC** i sur. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation*, 1979, 60:697-706.
- Morgan TO**. The effect of potassium and bicarbonate ions on the rise in blood pressure caused by sodium chloride. *Clinical science*, 1982, 63:407s.
- National Academy of Sciences**. *Drinking water and health*. Washington, DC, National Academy Press, 1977:400-411.
- National Academy of Sciences**. *Drinking water and health*, Vol. 3. Washington, DC, National Academy Press, 1980:283-293.

National Research Council. *Recommended dietary allowances*, 10th ed. Washington, DC, National Academy Press, 1989.

Pomrehn PR i sur. Community differences in blood pressure levels and drinking water sodium. *American journal of epidemiology*, 1983, 118:60-71.

Sax NI. *Dangerous properties of industrial materials*, 4th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 1975:1101.

Sax NI, Lewis RJ, eds. *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold, 1987:1050-1051.

Tuthill RW, Calabrese EJ. Drinking water sodium and blood pressure in children: a second look. *American journal of public health*, 1981, 71:722-729.

WHO Regional Office for Europe, 1979 (EURO Reports and Studies No. 2). Sodium, chlorides and conductivity in drinking water. Copenhagen.

NIKAL

Ambrose A.M. i sur. Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs – J. Food Sci. Technol., 1976, 13, 181-187.

ATSDR Toxicological Profile Information Sheet, Nickel (mise à jour de la fiche : septembre 2003) [hTMp://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.html)

Cai Y, Zhuang Z. 1999 DNA damage in human peripheral blood lymphocyte caused by nickel and cadmium *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 1999, 33, 75-77.

Chen CY, Wang YF, Huang WR, Huang YT. 2003 Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 189, 153-159.

Costa M, Salnikow K, Sutherland JE, Broday L, Peng W, Zhang Q, Kluz T. 2002 The role of oxidative stress in nickel and chromate genotoxicity. *Mol Cell Biochem*. 234-235, 265-275.

Denkhaus E., Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity – *Cr. Rev. Oncol./Hematol.*, 2002, 42, 35-56.

Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL, Boorman GA. (1988). Evaluation of tissues disposition, myelopoietic and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health* 24,356-372.

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Doll R., Morgan L.G., Speizer F.E. : Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers – *Br. J. Cancer*, 1970, 24(4), 623-632.

Doll R. : Nickel exposure : a human health hazard – *I.A.R.C. Sci. Publ.*, 1984, 53, 3-21.

EFSA : European food safety agency. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Nickel (Request N° EFSA-Q-2003-018) 25 January 2005.

[hTMp://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.hTMl](http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.hTMl)

Haber L.T., Diamond G.L., Zhao Q., Erdreich L., Dourson M.L. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts –Regul. Toxicol. Pharmacol., 2000, 31(2-1), 231-241.

Hartwig A, Kruger I, Beyersmann D. 1994a Mechanisms in nickel genotoxicity: the significance of interactions with DNA repair. Toxicol Lett. 72, 353-358.

Hartwig A, Mullenders LH, Schlepegrell R, Kasten U, Beyersmann D. 1994b Nickel(II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. Cancer Res. 54, 4045-4051.

Hindsén M, Bruze M, Christensen OB (2001) Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. Journal of the American Academy of Dermatology, 44(4):616–623.

Hong YC, Paik SR, Lee HJ, Lee KH, Jang SM. 1997 Magnesium inhibits nickel-induced genotoxicity and formation of reactive oxygen. Environ Health Perspect. 105, 744-748.

Hu W, Feng Z, Tang MS 2004 Nickel (II) enhances benzo[a]pyrene diol epoxide-induced mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair in human cells: a possible mechanism for nickel (II)-induced carcinogenesis. Carcinogenesis. 25, 455-462.

IARC (1990) Nickel and nickel compounds. In: Chromium, nickel and welding. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 257-445 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 49)..

Integrated Risk Information System IRIS – US Environmental protection agency : Nickel, soluble salts (dernière mise à jour : 12/01/1996), [hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0271.hTM](http://www.epa.gov/iris/subst/0271.hTM)

Isacson P, Bean JA, Splinter R, Olson DB, Kohler J. (1985) Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. Am J Epidemiol 121:856-69.

Jacquet P, Mayence A (1982) Application of the in vitro embryo culture to the study of the mutagenic effects of nickel in male germ cells. Toxicology Letters, 11:193–197.

Lee A.Y., Lee Y.S. A case of allergic contact dermatitis due to nickel in inderground water – Contact Dermatitis, 1990, 22(3), 141-143.

Lei YX, Chen JK, Wu ZL. 2001 Detection of DNA strand breaks, DNA-protein crosslinks, and telomerase activity in nickel-transformed BALB/c-3T3 cells. Teratog Carcinog Mutagen. 21, 463-71.

Montanaro L, Cervellati M, Campoccia D, Prati C, Breschi L, Arciola CR. 2005 No genotoxicity of a new nickel-free stainless steel. Int J Artif Organs. 28, 58-65.

Nielsen GD, Jepsen LV, Jorgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F (1990). Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. Br J Dermatol 122: 299-308.

Nielsen G.D., Soderberg U., Jorgensen P.J., Templeton D.M., Rasmussen, Andersen K.E., Grandjean P. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity – Toxicol. Appl. Pharmacol., 1999, 154(1), 67-75.

SLI (2000) An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in Sprague-Dawley rats with nickel sulphate hexahydrate. Prepared by Springborn Laboratories, Inc., Spencerville, OH, for Nickel Producers Environmental Research Association, Durham, NC (Study No. 3472.2).

Smith, M.K., Georges, E.L., Stober, T.R. i sur. (1993). Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. Environ. Res. 61, 200-201.

Sunderman FW Jr i sur. (1978) Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 43:381–390.

Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T. (1988) Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. Am J Ind Med. 1988;14(3):257-66.

Sunderman Jr F.W., Hopfer S.M., Sweeney K.R., Marcus A.H., Most and B.M., Creason J. (1989). Nickel absorption and kinetics in human volunteers. Proc. Soc. Expo. Biol. Med. 191, 5-11.

Tkeshelashvili LK, Reid TM, McBride TJ, Loeb LA. 1993 Nickel induces a signature mutation for oxygen free radical damage. Cancer Res.53, 4172-4174.

Vyskocil A, Senft V, Viau C, Cizkova M, Kohout J. (1994a) Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. Hum Exp Toxicol. 1994 Apr;13(4):257-61. Related Articles, Links

Vyskocil A, Viau C, Cizkova M. (1994b). Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. Hum Exp Toxicol. 1994 Oct;13(10):689-93.

WHO IPCS (1991) - Environmental Health Criteria n° 108 : nickel. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety.

[hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.hTM.](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc108.htm)

WHO; Nickel in : *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organization, 1996.

WHO : Nickel in Drinking-water (2005) WHO/SDE/WSH/05.08/55

[hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/rrnickel/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/rrnickel/en/)

Wozniak K, Blasiak J. 2004 Nickel impairs the repair of UV- and MNNG-damaged DNA. Cell Mol Biol Lett. 9, 83-94.

NITRATI I NITRITI

EFSA (2008) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on the request from the European Commission to perform a scientific risk assessment on nitrate in vegetables, The EFSA Journal (2008), Journal number, 689, 1-79

EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission related to the effects of Nitrites/Nitrates on the Microbiological Safety of Meat Products, *The EFSA Journal* (2003) 14, 1-34

Afssa – Paser (2007a) Réponse à la demande d'appui sur la contribution des eaux dans les apports en nitrates et en nitrites ; ref. PASER_07_0011 of 03/04//2007

Afssa – Paser (2007b) Données de consommation d'eau du robinet dans l'enquête INCA1 ; ref. PASER-07-0009 of 19/03/07

Afssa – Paser (2005). Évaluation des apports en additifs alimentaires dans la population française ; ref. AQR/NBA/2005-096

Bartolomew B.A., Hill M.J. (1984) The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. Food chemistry and toxicology. 22. pp. 789-795

Bosch, H.M., A.B. Rosefield, R. Huston, H.R. Shipman and F.L. Woodward. (1950) Methemoglobinemia and Minnesota well supplies. J. Am. Water Works Assoc. 42: 161-170.

Bednar C, Kies C. (1994) Nitrate and vitamin C from fruits and vegetables: impact of intake variations on nitrate and nitrite excretions of humans. Plant Foods Hum Nutr ; 45: 71-80.

Centre International de Recherche sur le Cancer CIRC (2006) Ingested Nitrates and Nitrites, and Cyanobacterial Peptide Toxins, Vol. 94

Cohen, B. i Myant, M.B.(1959) Concentration of salivary iodide: a comparative study. Journal of Physiology. 145: 595-610.

Ministry of Public Works and Government Services. September. Available at : [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/ewhsemt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewhsemt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index_e.html)

European Commission (EC) (1997) Report on tasks for scientific cooperation – Assessment of dietary intake of nitrates by the population in the European Union, as a consequence of the consumption of vegetables

Fritsch, P., Saint-Blanquat, G. (1985) La pollution par les nitrates. La Recherche. n° 169, pp. 1106-1115.

Green LC, Ruiz de Luzuriaga K, Wagner D, i sur. (1981) Nitrate biosynthesis in man. Proc Natl Acad Sci USA ; 78:7764-8.

Hanukoglu A, Danon PN. (1996) Endogenous methemoglobinemia associated with diarrheal disease in infancy J Pediatr Gastroenterol. 23 : 1-7

IRIS : Integrated Risk Information System – US Environmental protection agency : Nitrate (last update: 10/01/1991), [hTMp://www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)

IRIS : Integrated Risk Information System – US Environmental protection agency : n-Nitrosodimethylamine (last update: 07/01/1993), [hTMp://www.epa.gov/iris](http://www.epa.gov/iris)

JECFA (2003) Safety evaluation of certain food additives - WHO food additives series : 50.

JECFA (1995) Evaluation of certain food additives, WHO technical report series 859 pp. 29-35

JECFA (2002) Evaluation of certain food additives, WHO technical report series 913

Jolly BT, Monico EP, Mc DeviTM B (1995) Methemoglobinemia in an infant : case report and review of the literature Pediatr Emerg Care. 11 294-297

- Jungersten L**, Edlund A, Petersson AS, Wennmalm A. (1996) Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in man: analyses of kinetic and confounding factors. Clin Physiol ; 16: 369-79.
- Lehman, A.J.** (1958). Quarterly report to the editor on topics of current interest. Nitrates and nitrites in meat products. Quarterly Bulletin of the association of Food and Drug officers, 22 136-138
- Ministère chargé de la Santé** (1991) La diagonale des nitrates. 21 p.
- Ministry of Agriculture, Fisheries and Food** (1997). 1994 Total Diet Study - Nitrate and Nitrite. Food Surveillance Information Sheet No.137.
- MAFF UK** - Nitrate in Vegetables. (September 1998)
- NAS**. Estimation of risk to human health, In The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. National Academy Press. Washington. p. 10.1-10.40
- Pannala A.S.**, Mani A.R., Spencer J.P.E., Vernon-Skiner K., Bruckdorfer R., Moore K.P., Rice-Evans C. (2003) The effect of dietary intrate on salivary, plasma and urinary nitrate metabolism in humans. Free Rad. Res. Med. 34. pp. 576-584
- Roediger WEW.**, Radcliffe BC. (1988) Role of nitrite and nitrate as a redox couple in the rat colon, implication for diarrheal conditions Gastroenterology. 94 915-922
- Schuddeboom LJ** (1993) Nitrates and nitrites in foodstuffs, ed by the European Commission, Council of Europe Press. Brussels. p 125
- Scientific CommiTMee for Food – SCF**. (1995) Opinions of the scientific commiTMee for food on : Nitrates and Nitrite - Reports of the SCF (thirty eighth series).
- Spiegelhalder B.**, Eisenbrand G., Preussmann R. (1976) Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva : possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds. Food and cosmetics toxicology. 14. pp. 545-548
- Suto T**, Losonczy G, Qiu C, i sur. (1995) Acute changes in urinary excretion of nitrite + nitrate do not necessarily predict renal vascular NO production. Kidney Int ; 48: 1272-7.
- Tannenbaum S.R.**, FeTM D., Young V.R., Land P.D., Bruce W.R. (1978) Nitrite and nitrate are formed by endogenous synthesis in the human intestine. Science. 200. pp. 1487-1489
- Zeman CL.**, Kross B. and Vlad M. (2002) A nested case-control study of methemoglobinemia risk factors in children of Transylvania, Romania. Environ Health Perspect, 110, 817-822
- Wagner D A**, Moldawer L L, Pomposelli J J, Tannenbaum S R, and Young V R. (1985) Nitrate biosynthesis in the rat. Precursor-product relationships with respect to ammonia. Biochem J. December 1; 232(2): 547–551.
- Walker R**. (1996) The metabolism of dietary nitrites and nitrates. Biochem Soc Trans ; 24: 780-5.
- Walton G**. (1951) Survey of literature relating to infant methemoglobinemia due to nitrate contaminated water Am J Public Health 41, 986-996.
- Weller R**, PaTMullo S, Smith L, Golden M, Ormerod A, Benjamin N. (1996) Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. J Invest Dermatol. ; 107: 327-31.

WHO (2003). Guidelines for drinking water quality - third edition - draft. World Health Organization p. drinking water and gastric cancer mortality. Jpn J Cancer Res 89, 124-30.

WHO (2007). Nitrate and nitrite in drinking-water - Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality - third edition.

http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/index.html

OLOVO

ATSDR - Toxicological Profile Information Sheet, Lead (revision 1999), [hTmP://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html) Biego GHMA. *Estimation de l'apport en éléments minéraux des aliments et migration de micropolluants métalliques et organiques du ferblanc vernis ou non: approches toxicologiques*. Thèse de doctorat en Biologie et Santé, Université Henri Poincaré, Nancy I, 1999.

Biego GHMA. *Estimation de l'apport en éléments minéraux des aliments et migration de micropolluants métalliques et organiques du ferblanc vernis ou non: approches toxicologiques*. Thèse de doctorat en Biologie et Santé, Université Henri Poincaré, Nancy I, 1999.

Decloître F. La part des différents aliments dans l'exposition au plomb, au cadmium et au mercure, en France. *Cahiers de nutrition et de diététique* Vol 33 (3): 167 – 175, 1998.

Direction Générale de la Santé: *La diagonale des métaux, études sur la teneur en métaux de l'alimentation*. Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, 1995.

Direction Générale de la Santé: Campagne nationale d'information sur le plomb et l'alimentation, version du 21 août 2003. EPA – Consumer factsheet on lead (November 2002), [hTmP://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/Lead.html](http://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/Lead.html)

Direction Générale de la Santé (DGS): *La diagonale des métaux, études sur la teneur en métaux de l'alimentation*. Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie, 1995.

EPA – Consumer factsheet on lead (November 2002), http://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/Lead.html

Hartemann P. *Contribution à la réflexion sur la fixation d'une CMA pour le plomb dans l'eau de distribution publique*. Journée Italo-franco suisse, Mulhouse May 1995.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Inorganic and organic lead compounds (Vol. 87, 10–17 February 2004), [hTmP://monographs.iarc.fr/htdocs/announcements/vol87.htm](http://monographs.iarc.fr/htdocs/announcements/vol87.htm)

IPCS - INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, *Safety evaluation of certain food additives and contaminants, WHO food additives series 44*, Prepared by the Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO, Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organisation, Geneva, 2000, [hTmP://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec12.htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec12.htm)

IRIS EPA -Lead and compounds (inorganic) (CASRN 7439-92-1) (revision 1991, updated October 2003), [hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0277.hTM](http://www.epa.gov/iris/subst/0277.htm)

Leblanc JC, Malmauret L, Guerin T, Bordet F, Boursier B, Verger P. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam.* 17(11): 925-32, 2000.

Leblanc JC, Verger P, Guérin T, Volatier JL. Etude de l'alimentation totale française - Mycotoxine, minéraux et éléments traces. INRA – DGAL . May 2004

Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Addit Contam.* 20(1): 44-56, 2003.

Health Canada – Recommendations for drinking water quality: lead (revision July 1992), [hTMp://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/pdf/ep/plomb.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/pdf/ep/plomb.pdf)

Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Addit Contam.* 20(1): 44-56, 2003.

Rye JE, Ziegler EE, Nelson SE, Fomon SJ. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am. J. Dis. Child.*, 137: 886-891, 1983.

Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ. Absorption and retention of lead by infants during infancy and early childhood: The need for a special approach. *Ped. Res.* 12: 29-34, 1978.

WHO: Lead in: *Guidelines for drinking-water quality* , 2nd ed Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organization, 1996.

POLIAROMATSKI UGLJIKOVODICI (PAH)

Armstrong B i sur. (1994) Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminum production workers in Arvida, Quebec, Canada. *American journal of epidemiology*, 139:250-262.

Baker JE, Eisenreich SJ (1990) Concentrations and fluxes of polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls across the air–water interface of Lake Superior. *Environmental science and technology*, 24:342-352.

Basu DK i sur. (1987) Comparison of drinking water mutagenicity with leaching of polycyclic aromatic hydrocarbons from water distribution pipes. *Chemosphere*, 16:2595-2612.

Berbee RPM (1992) PAH in the aquatic environment: sources and emissions. Summary. In: *Proceedings: Workshop on polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)*, Oslo, 11–13 November 1991. Norwegian State Pollution Control Authority (SFT), Norwegian Food Control Authority (SNT). Paris Commission (Report No. TA-816 1992).

- Bhatia** AL, Tausch H, Stehlik G (1987) Mutagenicity of chlorinated polycyclic aromatic compounds. *Ecotoxicology and environmental safety*, 14:48-55.
- Bjørseth** A, Sortland O (1983) Long-range transport of polycyclic aromatic hydrocarbons. In: Bjørseth A, ed. *Polycyclic aromatic hydrocarbons*. New York, NY, Marcel Dekker, pp. 507-524.
- Bossert** ID, Bartha R (1986) Structure–biodegradability relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 37:490-495.
- Chen** PH, Shieh HH, Gaw JM (1980) Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in airborne particulates at various sites in Taipei city by GC/MS and glass capillary GC. *Proceedings of the National Science Council*, 4:280-284.
- Coover** MP, Sims RC (1987) The effect of temperature on polycyclic aromatic hydrocarbon persistence in an unacclimated agricultural soil. *Hazardous waste and hazardous materials*, 4:69-82.
- Costantino** JP, Redmond CK, Bearden A (1995) Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *Journal of occupational and environmental medicine*, 37:597-604.
- Davi** ML i sur. (1994) Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in drinking water by mass spectrometry. *Life chemistry reports*, 10:181-188.
- Dennis** MJ i sur. (1983) Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in UK total diets. *Food and chemical toxicology*, 21:569-574.
- Dennis** MJ i sur. (1991) Factors affecting the polycyclic aromatic hydrocarbons content of cereals, fats and other food products. *Food additives and contaminants*, 8:517-530.
- de Vos** RH i sur. (1990) Polycyclic aromatic hydrocarbons in Dutch total diet samples (1984–1986). *Food and chemical toxicology*, 28:263-268.
- Dieter** HH (1994) [Drinking water.] In: Wichmann HE, Schlipkötter H-W, Fülgraff G, eds. *Handbuch der UmweltMedizin*, 5th ed. Landsberg, Ecomed Fachverlag, pp. 1-53 (in German).
- Environment Canada** (1994) Canadian Environmental Protection Act Priority Substances List assessment report: polycyclic aromatic hydrocarbons. OTMawa, Ontario, Supply and Services Canada, 61 pp.
- Franck** HG, Stadelhofer JW (1987) [Industrial aromatic chemistry — raw products, processes, products.] Berlin, Springer-Verlag, pp. 308-380 (in German).
- Greenberg** A (1996) Measurement of benzo[a]pyrene as a surrogate for total human exposure to PAH. *Polycyclic aromatic compounds*, 11:153-160.
- Griesbaum** K i sur. (1989) Hydrocarbons. In: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, 5th ed. Vol. A13. High-performance fibers to imidazole and derivatives. Weinheim, Verlag Chemie, pp. 227-281.
- Grimmer** G, Jacob J, Naujack KW (1981) Profile of the polycyclic aromatic hydrocarbons from lubricating oils. Inventory by GCGC/MS — PAH in environmental materials, part 1. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 306:347-355.

- Grimmer G**, Naujack KW, DeTMbarn G (1987) Gas chromatographic determination of polycyclic aromatic hydrocarbons, aza-arenes, aromatic amines in the particle and vapor phase of mainstream and sidestream smoke of cigareTMes. *Toxicology leTMers*, 35:117-124.
- Grimmer G** i sur. (1988) Contribution of polycyclic aromatic compounds to the carcinogenicity of sidestream smoke of cigareTMes evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer leTMers*, 43:173-177.
- Guicherit R**, Schulting FL (1985) The occurrence of organic chemicals in the aTMosphere of the Netherlands. *Science of the total environment*, 43:193-219.
- Hoff RM**, Chan KW (1987) Measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons in the air along the Niagara River. *Environmental science and technology*, 21:556-561.
- IARC** (1984) Polynuclear aromatic hydrocarbons, part 2: Carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 365 pp. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 33).
- IARC** (1985) Polynuclear aromatic compounds, part 4: Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 271 pp.
- IARC** (1986) Tobacco smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 139 pp. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38).
- IARC** (1989) Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 283 pp. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 45).
- lhme W**, Wichmann HE (1996) [Exposure assessment via model calculations and simulations — oral human exposure to PAH via drinking water and other sources.] *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung*, 8(6):343-354 (in German).
- Jansen EH** i sur. (1996) Route-specific urinary biomarkers in the risk assessment of PAH exposure. *Polycyclic aromatic compounds*, 11:185-192.
- LAI** (1992) [Cancer risk from air pollution.] *Entwicklung von "Beurteilungsmaßstäbenfür kanzerogene Luftverunreinigungen"* im Auftrage der UmwelTMinisterkonferenz. Düsseldorf, Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, Länderausschuß für Immissionsschutz (Federal CommiTMee for Control of Ambient Air Levels), 71 pp. (in German).
- Larsson BK** (1982) Polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked fish. *Zeitschrift für LebensmiTMel-Untersuchung und -Forschung*, 174:101-107.
- Larsson BK** (1986) Polycyclic aromatic hydrocarbons in Swedish foods: Aspects on analysis, occurrence and intake. Uppsala, Swedish Food Research DeparTMent, The National Food Administration, 60 pp.
- Lewtas J** i sur. (1993) Comparison of DNA adducts from exposure to complex mixtures in various human tissues and experimental systems. *Environmental health perspectives*, 99:89-97.

- Mackay D, Shiu WY, Ma KC** (1992) Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Vol. II. Polynuclear aromatic hydrocarbons, polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Boca Raton, FL, Lewis Publishers.
- Maga JA** (1986) Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) composition of mesquite (*Prosopis fuliflora*) smoke and grilled beef. *Journal of agricultural and food chemistry*, 34:249-251.
- McVeety BD, Hites RA** (1988) ATMospheric deposition of polycyclic aromatic hydrocarbons to water surfaces: a mass balance approach. *ATMospheric environment*, 22:511-536.
- Menichini E, Bonanni L, Merli F** (1990) Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in mineral oils and oil aerosols in glass manufacturing. *Toxicological and environmental chemistry*, 28:37-51.
- Mumford JL i sur.** (1987) Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science*, 235:217-220.
- Park KS i sur.** (1990) Fate of PAH compounds in two soil types: influence of volatilization, abiotic loss and biological activity. *Environmental toxicology and chemistry*, 9:187-195.
- Partanen T, BoffeTMa P** (1994) Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *American journal of industrial medicine*, 26:721-740.
- Pfannhauser W** (1991) [Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in food and on samples of selected vegetables in Austria (1991).] *Mitteilungen aus dem Gebiete der LebensmitMeluntersuchung und Hygiene*, 82:66-79.
- Rostad CE, Pereira WE** (1987) Creosote compounds in snails obtained from Pensacola Bay, Florida, near an onshore hazardous-waste site. *Chemosphere*, 16:2397-2404.
- Sandell E, Tuominen J** (1996) The impact of the use and disposal of creosote impregnated railway ties on a freshwater supply area in southern Finland. *Polycyclic aromatic compounds*, 11:83-90.
- Shiraishi N i sur.** (1985) Occurrence of chlorinated polynuclear aromatic hydrocarbons in tap water. *Environmental science and technology*, 19:585-590.
- Sirota GR, Uthe JF** (1981) Polynuclear aromatic hydrocarbon contamination in marine shellfish. In: Cooke M, Dennis AJ, eds. *Polynuclear aromatic hydrocarbons: chemical analysis and biological fate*. 5th International Symposium on Polynuclear Aromatic Hydrocarbons, Columbus, OH, October 1980. Columbus, OH, BaTMelle Press, pp. 329-341.
- Southworth GR** (1979) The role of volatilization in removing polycyclic aromatic hydrocarbons from aquatic environments. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 21:507-514.
- Speer K i sur.** (1990) Determination and distribution of PAH in native vegetable oils, smoked fish products, mussels and oysters, and bream from the river Elbe. *Journal of high resolution chromatography*, 13:104-111.
- State Chemical Analysis Institute** (1995) Annual report for 1994: Food surveillance and environmental control. Freiburg, 6 pp.
- Stuermer DH, Ng DJ, Morris CJ** (1982) Organic contaminants in groundwater near underground coal gasification site in northeastern Wyoming. *Environmental science and technology*, 16:582-587.

- Tetzen D** (1989) [Environmentally relevant classification of PKWF and Printosol. Classification of printing ink oils.] *Verfkronek*, 62:469-472 (in German).
- Tuominen JP, Pyysalo HS, Sauri M** (1988) Cereal products as a source of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Journal of agricultural and food chemistry*, 36:118-120.
- Turrio-Baldassarri L i sur.** (1996) Polycyclic aromatic hydrocarbons in Italian national and regional diets. *Polycyclic aromatic compounds*, 10:343-349.
- Vaessen HA i sur.** (1984) Polycyclic aromatic hydrocarbons in selected foods; analysis and occurrence. *Toxicological and environmental chemistry*, 7:297-324.
- Verma DK i sur.** (1992) Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a possible cause of lung cancer mortality among nickel/copper smelter and refinery workers. *American Industrial Hygiene Association journal*, 53:317-324.
- Vu Duc T, Huynh CK** (1981) [Organic micropollutants in water. Preliminary results on haloforms and polycyclic aromatic hydrocarbons.] *Médecine sociale et préventive*, 26:315-316 (in French).
- WHO** (1996) Polynuclear aromatic hydrocarbons. In: *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 495-505.
- WHO** (1997) Non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 202) (in press).
- Wild SR, Berrow ML, Jones KC** (1991) The persistence of polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH's) in sewage sludge amended agricultural soils. *Environmental pollution*, 72:141-157.
- Woidich W i sur.** (1976) [Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in drinking and utility water.] *Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie*, 30:141-146 (in German).

PESTICIDI

Information on the Drinking Water Directive (Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption.) Adopted by the Council, on 3 November 1998.

ALDRIN I DIELDRIN

WHO (2003) *Aldrin and dieldrin in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality*. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/73).

HEPTAKLOR I HEPTAKLOREPOKSID

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Public Health Statement for Heptachlor and Heptachlor Epoxide*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 1989.

3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for*

Heptachlor and Heptachlor Epoxide. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 1993.

4. Mississippi State University Extension Service, Farm Chemical Safety Series, Recognizing Pesticide Poisoning. [hTmP://msucares.com/pubs/pub1933.hTm](http://msucares.com/pubs/pub1933.htm)

5. Reigart, RouTm J. and Roberts, James R. Medical University of South Carolina. *Recognition and Management of Pesticide Poisonings*. Fifth ed. Washington, D.C.: US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, 1999.

RADIOAKTIVNOST

Brenner D i sur. (2003) Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24):13761–13766.

ICRP (1996) Age-dependent doses to the members of the public from intake of radionuclides. Part 5. Compilation of ingestion and inhalation coefficients. ICRP Publication 72. *Annals of the ICRP*, 26(1).

ICRP (2008) The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*, 37(2–4).

Nair RR i sur. (2009) Background radiation and cancer incidence in Kerala, India—Karanagappally cohort study. *Health Physics*, 96(1):55–66.

Tao Z (2000) Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *Journal of Radiation Research (Tokyo)*, 41(Suppl.):31–41.

UNSCEAR (2000) *Report: Sources, effects and risks of ionizing radiation*. New York, NY, United Nations, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation ([hTmP://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.hTmI](http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html)).

UNSCEAR (2008) *Report: Sources and effects of ionizing radiation. Vol. I. Sources*. New York, NY, United Nations, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation ([hTmP://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.hTmI](http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.html)).

SELEN

Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR): Toxicological Profile for Selenium, update 2001, [hTmP://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.hTmI](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.html) – chemical parameters: metals in clean water. September 2003 (French)

AFSSA French food safety agency – Nutritional consumption observatory, Technical note OCA/NB/2004-127 Evaluation of selenium intake in children between 1 and 2 years old (French).

Barceloux DG. Selenium ; D Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2):145-72. FSA:

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Egan SK, Tao SS, Pennington JA, Bolger PM. US Food and Drug Administration's Total Diet Study: intake of nutritional and toxic elements, 1991-96. *Food Addit Contam.* 19(2):103-25, 2002.

FSA Food Safety Agency, COT: Committee on Toxicity, report TOX/2003/39

[hTmP://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/TOX-2003-39.PDF](http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/TOX-2003-39.PDF)

Health Canada: Documentation for the quality of drinking water in Canada-Docummentation – docummentation supporting selenium, revision of September 1986, [hTmP://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.hTM](http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/rqep.hTM) (French)

Institute of Medicine, Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000) [hTmP://www.nap.edu/books/0309069351/hTmI/](http://www.nap.edu/books/0309069351/hTmI/)

Leblanc JC, Verger P, Guérin T, Volatier JL. Study of total French nutritional intake - Mycotoxin, minerals and trace elements. INRA – DGAL. May 2004

Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M, Veillon C, McAdam PA, PaTMerson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS, i sur. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am D Clin Nutr.* 53(5):1288-94, 1991.

Murphy D, Hannon EM, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Selenium intakes in 18-64-y-old Irish adults. *Eur D Clin Nutr.* 56(5):402-8, 2002.

Noël L, Leblanc JC, Guérin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Additives and Contaminants* 20 (1): 44-56, 2003.

Robberecht HJ, Hendrix P, Van Cauwenbergh R, Deelstra HA. Actual daily dietary intake of selenium in Belgium, using duplicate portion sampling. *Z Lebensm Unters Forsch.* 199(4):251-4, 1994.

Recommended daily intakes for the French population 3rd edition – Ambroise Martin, Technique et Documentation Edition, 605 p, 2001.

SCF Scientific committee on Food. Opinion of the Scientific committee on Food on tolerable upper intakelevel of selenium. European Commission, report SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 final, 28 November 2000. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html

Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. Toxicology LeTMers ; Volume 137, Issues 1-2 , 31 January 2003, Pages 103-110.

US EPA/IRIS: Selenium and Compounds, mise à jour 2002, [hTmP://www.epa.gov/iris/subst/0472.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0472.htm)

Vinceti M, Cann C.I., Calzolari E., Vivoli R., Garavelli L., Bergomi M. Reproductive outcomes in a pòpulation exposed long-term to inorganic selenium via drinking water. The Science of Total Environment 250 (2000) 1-7

WHO: Selenium *in: Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. Vol. 2. *Health criteria and other supporting information*. Geneva, World Health Organization, 1996.

WHO ; Revision of recommendations for water quality (2003)

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/) (in French)

Wilhelm M, Witmsiepe D, Schrey P, Lajoie-Junge L, Busch V. Dietary intake of arsenic, mercury and selenium by children from a German North Sea island using duplicate portion sampling. *D Trace Elem Med Biol*.17(2):123-32, 2003.

Yang, G., Yin S., Zhou, R., Gu, L., Yan, B., Liu, Y., Liu. Studies of safe maximal daily selenium intake in a seleniferous area in China. II. Relation between selenium intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease* 3, 123-130, 1989.

Ysart G, Miller P, Crews H, Robb P, Baxter M, De L'Argy C, Lofthouse S, Sargent C, Harrison N. Dietary exposure estimates of 30 elements from the UK Total Diet Study. *Food Addit Contam.* 16(9):391-403, 1999.

Ysart G, Miller P, Croasdale M, Crews H, Robb P, Baxter M, de L'Argy C, Harrison N. 1997 UK Total Diet Study--dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Addit Contam.* 17(9):775-86, 2000.

SULFATI

Association Générale des Laboratoires d'Analyse de l'Environnement (AGLAE). (General Association for Environmental Analytical Laboratories) Estimation of measurement uncertainty by inter-laboratory tests – chemical parameters: metals in clean water, September 2003 (French)

Backer LC. Assessing the acute gastrointestinal effects of ingesting naturally occurring, high levels of sulfate in drinking water. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2000 Aug;37(4):389-400.

Chien L i sur. (1968) Infantile gastroenteritis due to water with high sulfate content. *Canadian Medical Association Journal*, 99:102–104.

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Heizer WD, Sandler RS, Seal E, Jr., Murray SC, Busby MG, Schliebe BG, Pusek SN. Intestinal effects of sulfate on drinking water on normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1997;42 (No. 5):1055-1061.

Health Canada – Recommandations pour la qualité de l'eau potable; Sulphates (révision septembre 1994), [hTmP://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/pdf/ep/sulphates.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hecsesc/eau/pdf/ep/sulphates.pdf)

US EPA (1985) National primary drinking water regulations; synthetic organic chemicals, inorganic chemicals and microorganisms; proposed rule. US Environmental Protection Agency. Federal Register, 50(219):46936. [hTmP://www.epa.gov/safewater/sulfate.hTmI](http://www.epa.gov/safewater/sulfate.hTmI)

US EPA (1999a) Health effects from exposure to high levels of sulfate in drinking water study. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water (EPA 815-R-99-001). [hTmP://www.epa.gov/safewater/standard/sfstudy.pdf](http://www.epa.gov/safewater/standard/sfstudy.pdf)

US EPA (1999b) Health effects from exposure to high levels of sulfate in drinking water workshop. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water (EPA 815-R-99-002).

WHO: Sulphates in: Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996.

WHO, guidelines for Drinking-water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004a

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/)

WHO: Sulfate in Drinking-water (2004b) WHO/SDE/WSH/03.04/114

[hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/sulfate.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/sulfate.pdf)

TETRAKLORETEN

Altmann, L., BoTMerger A., Wiegand H., (1990) Neurophysiological and psychological measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. International archives of occupational and environmental health, 62: 493–499.

ATSDR (Agency for toxic substances and diseases registry) Toxicological Profile Information Sheet, Tetrachloroethylene (mise à jour de la fiche : septembre 1997);

[hTmP://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp18.html), consulté en mars 2006

Aschengrau A, Paulu C, Ozonoff D., (1998) Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer ; Environ Health Perspect. 1998 Aug;106 Suppl 4 : 947-53.

Aschengrau A, Rogers S, Ozonoff D., (2003) Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA ; Environ Health Perspect. 2003 Feb;111(2):167-73.

Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Apeldoorn ME van, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels [Herevaluatie van humaan-toxicologische maximum toelaatbare risico-waarden] RIVM Rapport 711701025 297 p in English, 2001 [hTmP://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.html), consulté en septembre 2006

Bergamaschi E., MuTmi A., Bocchi M.C. (1992). Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunctions. Environ Res, 59, 427-439.

Bogen KT, Hall LC, McKone TE, Layton DW, PaTMon SE (1987). California Public Health Foundation. Health risk assessment of tetrachloroethylene (PCE) in California drinking water. NTIS, Springfield, Virginia: DE87-013493.

Bogen, K.T., Colston, B.W., Jr. et Machicao, L.K. (1992). Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. Fundam. Appl. Toxicol., 18 : 30-39.

Buben JA, O'Flaherty EJ. (1985). Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. Toxicology and applied pharmacology, 78:105-122.

Brown, H.S. i **Hatmis, D.** The role of skin absorption as a route of exposure to volatile organic compounds in household tap water: a simulated kinetic approach. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 8 : 839-851 (1989).

CEPA (1993). Canadian Environmental Protection Act. Priority substances list assessment report: Tetrachloroethylene. Government of Canada, Environment Canada, Health Canada, 10-14, 29-30.

Cohn P., Klotz J., Bove F., Berkowitz M. and Fagliano J. (1994). Drinking Water Contamination and the Incidence of Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Environ Health Perspect*, 102, 6-7, 556-561.

Daft, J.L. 1998. Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 71 : 748-760.

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

EPA Environmental Protection Agency/Air i Waste Management Association Symposium on Measurement of Toxic and Related Air Pollutants, mai 1992, Durham, NC.

Ferroni C., Selis L., MuTmi A., Folli D., Bergamaschi E. and Franchini I. (1992) - Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology*, 13, 1, 243-247.

Ghantous H., Danielsson B.R., Dencker L., Gorczak J. and Vesterberg O. (1986). Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh), 58, 2, 105-114.

Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. (1986). The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fundamental and applied toxicology*, 7:119-125.

Heikes, D.L. 1987. Purge and trap method for determination of volatile halocarbons and carbon disulfide in table-ready food. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 70 : 215-226.

Ikeda M., Koizumi A., Watanabe T., Endo A., and Sato K. (1980). Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.*, 5: 251-256

Isacson P., Bean J.A., Splinter R., Olson D.B. and Kohler J. (1985). Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. *Am J Epidemiol*, 121, 6, 856-869.

Integrated Risk Information System IRIS – US Environmental protection agency : Tetrachloroethylene (dernière mise à jour : 31/01/1987), [hTMp://www.epa.gov/iris/subst/0106.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0106.htm). Consulté en septembre 2006.

International Agency for Research on Cancer - IARC (1995) Tetrachloroethylene. Vol.: 63 (p. 159), In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans, [hTMp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php), consulté en septembre 2006.

Lagakos S.W., Wessen B.J. and Zellen M. (1986). An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. J Am Stat Assoc, 81, 583-596.

Mutmi A, Alinovi R, Bergamaschi E, Biagini C, Cavazzini S, Franchini I, Lauwerys RR, Bernard AM, Roels H, Gelpi E, i sur. (1992) Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. Lancet, 340: 189–193.

Nakatsuka H., Watanabe T., Takeuchi Y., Hisanaga N., Shibata E., Suzuki H., Huang M.Y., Chen Z., Qu S. and Ikeda M. (1992) – Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. Int Arch Occup Environ Health, 64, 2, 113-117.

National Toxicology Program NTP (1986) Technical report on the toxicology carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) No. 311. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program. hTMp://ntp.niehs.nih.gov/ (dernière consultation mars 2005)

National Cancer Institute NCI (1977) - Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. 77-813.

Observatoire de la qualité de l'air intérieur : Campagne nationale logements : état de la qualité de l'air dans les logements française, rapport final – Novembre 2006 - DDD/SB – 2006-57

OEHHA (2001) ; Public Health Goal for tetrachloroethylene in Drinking Water. Août 2001. hTMp://www.oehha.ca.gov/, consulté en septembre 2006

Otson, R., Fellin, P. et WhiTMore, R. 1992. A national pilot study on occurrence of airborne VOCs in residences. Proceedings of the US

Shah, J.J. i Singh, H.S. (1988) Distribution of volatile organic chemicals in outdoor and indoor air – a national VOCs data base. Environmental science and technology, 22: 1381–1388.

Vartiainen T, Pukkala E, Rienoja T, i sur. 1993. Population exposure to tri- and tetrachloroethylene and cancer risk: Two cases of drinking water pollution. Chemosphere 27:1171-1181.

Vries T., Tonkelaar E.M., Leeuwen F.X.R. and Danse C.H.C.J. (1982). Onderzoek naar de subacute toxiciteit van perchloorethyleen. National Institute of Public Health. Bilthoven, NL. RIV-report 618105001

Weisburger E.K. (1977) - Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. Environ Health Perspect, 21, 7-16.

WHO (2000) : Tetrachloroethylene in WHO air quality guidelines *2nd Edition Regional Office for Europe, 2000*. hTMp://www.euro.who.int/air, consulté en septembre 2006

WHO (2004), Tetrachloroethylene *in* : Guidelines for Drinking-water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004 hTMp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines3/en/, consulté en septembre 2006

WHO IPCS (1985) - Environmental Health Criteria n°31 : Tetrachloroethylene. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety.

hTMp://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc31.hTM, consulté en septembre 2006

TRIKLORETEN

ATSDR (Agency for toxic substances and diseases registry) Toxicological Profile Information Sheet, Trichloroethylene (mise à jour de la fiche : septembre 1997) ;

hTMp://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp19.hTMI, consulté en septembre 2006.

Cohn P, Klotz J., Bove F., Berkowitz M. and Fagliano J. (1994). Drinking Water Contamination and the Incidence of Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Environ Health Perspect*, 102, 6-7, 556-561.

Goldsworthy T.L. and Popp, J.A. (1987) Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86: 225-233.

IARC International Agency for Research on Cancer (1995) Trichloroethylene. Vol.: 63 (p. 75), In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans, hTMp://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php, consulté en septembre 2006.

Lagakos S.W., Wessen B.J. and Zellen M. (1986). An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachussets. *J Am Stat Assoc*, 81, 583-596.

Seiji, K., Jin, C., Watanabe, T., Nakatsuka, H. and Ikeda, M. (1990) Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62: 171-176.

TRIHALOMETANI

Abdel-Rahman MS (1982) The presence of trihalomethanes in soft drinks. *Journal of Applied Toxicology*, 2(3):165–166.

Aggazzotmi G i sur. (1990) Plasma chloroform concentrations in swimmers using indoor swimming pools. *Archives of Environmental Health*, 45(3):175–179 [cited in Environment Canada i Health Canada, 2001].

Aizawa T, Magara Y, Musashi M (1989) Effect of bromide ions on trihalomethane (THM) formation in water. *Aqua*, 38:165–175.

Amy GL, Chadik PA, Chowdhury ZK (1987) Developing models for predicting trihalomethane formation potential and kinetics. *Journal of the American Water Works Association*, 79:89–96.

Benoit FM i sur. (1997) Characterization of chloroform levels in the breathing zone of showers by GC/MS. Presented at: *45th American Society for Mass Spectrometry Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Palm Springs, CA*. Sante Fe, NM, American Society for Mass Spectrometry.

Benoit FM i sur. (1998) Characterization of human exposure to chloroform in an experimental shower by breath analysis. Presented at: *46th American Society for Mass Spectrometry Conference on Mass*

Spectrometry and Allied Topics, Orlando, FL. Sante Fe, NM, American Society for Mass Spectrometry.

Cantor KP i sur. (1985) Drinking water source and risk of bladder cancer: a case-control study. In: Jolley RL i sur., eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5.* Chelsea, MI, Lewis Publishers, p. 145.

Cantor KP i sur. (1987) Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 79(6):1269–1279.

Corley RA i sur. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 103:512–527 [cited in Krishnan, 2003].

Corley RA, Gordon SM, Wallace LA (2000) Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 53:13–23 [cited in Krishnan, 2003].

Cragle DL i sur. (1985) A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. In: Jolley RL i sur., eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5.*

DaSilva ML i sur. (1999) Influence of oral administration of a quaternary mixture of trihalomethanes on their blood kinetics in the rat. *Toxicology Letters*, 106:49–57 [cited in Krishnan, 2003].

Entz RC, Thomas KW, Diachenko GW (1982) Residues of volatile halocarbons in foods using headspace gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 30:846–849.

Environment Canada, Health Canada (2001) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report. Chloroform.* OTMawa, Ontario, Government of Canada.

Haddad S, Restieri C, Krishnan K (2001) Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 64A:453–464 [cited in Krishnan, 2003].

Health Canada (1999) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List. Supporting documentation (exposure) for chloroform, health-related sections.* OTMawa, Ontario, Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch [cited in Environment Canada i Health Canada, 2001].

IARC (1991) *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 52) [cited in IPCS, 2000].

Keith LH, Walters DB, eds. (1985) *Compendium of safety data sheets for research and industrial chemicals.* Deerfield Beach, FL, VCH Publishers.

Koivusalo M i sur. (1995) Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas, and cancers of the liver, pancreas and soft tissue. *Archives of Environmental Health*, 50:269–276 [cited in IPCS, 2000].

Krasner SW i sur. (1989) The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *Journal of the American Water Works Association*, 81:41–53.

Krishnan K (2003) *Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes for developing drinking water guidelines for trihalomethanes*. SubmiTMed to Health Canada, OTMawa, Ontario (Contract No. 602-4500059013).

LeBel GL, Williams DT (1995) Differences in chloroform levels from drinking water samples analysed using various sampling and analytical techniques. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 60:213–220.

LeBel GL, Williams DT (1997) Assessment of a consolidated method for the analysis of chlorinated and brominated Method 551 target DBP compounds. In: *Proceedings of the 1997 Water Quality Technology Conference, Denver, CO, 9–12 November*. Denver, CO, American Water Works Association (CD-ROM, File 5A-4.PDF).

NTP (1989) *Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No. 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 350) [cited in IPCS, 2000].

Ofstad EB, Drangsholt H, Carlberg GE (1981) Analysis of volatile halogenated organic compounds in fish. *The Science of the Total Environment*, 20:205–215.

Price K, Haddad S, Krishnan K (2003) Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 66A:417–433 [cited in Krishnan, 2003].

Reif JS, Bachand A, Andersen M (2000) *Final report: Reproductive and developmental effects of disinfection by-products*. Unpublished report prepared for Bureau of Reproductive and Child Health, Health Canada, OTMawa, Ontario, 31 October.

SENES Consultants Ltd. (2002) *Assessment of the cancer epidemiology (non-bladder cancer) of trihalomethanes (THMs) in drinking water*. Unpublished report prepared for Health Canada, OTMawa, Ontario, January.

Stevens AA i sur. (1976) Chlorination of organics in drinking water. *Journal of the American Water Works Association*, 68:615–620.

Wallace LA i sur. (1984) Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environmental Research*, 35:293–319.

Williams DT, LeBel GL, Benoit FM (1995) *A national survey of chlorinated disinfection by-products in Canadian drinking water*. OTMawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate (Report 95-EHD-197).

VINIL KLORID

ATSDR Agency for toxic substances and disease registry - Toxicological Profile Information Sheet, Vinyl chloride (draft for public comments : September 2004);

[hTMp://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp20.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp20.html)

Directive European 98/83/EC, on the quality of water intended for human consumption – J.Off. Comm. Europ., 1998, L330, pp 32-54.

Feron VJ, Hendriksen CFM, Speek AJ, Til HP i Spit BJ (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Food Cosmet Toxicol* 19 (3): 317-333.

Health Canada – Recommendations for the quality of drinking water; Vinyl chloride (revised November 1992), <http://www.hc-sc.gc.ca/heccsesc/eau/rqep.htm> (last consultation: February 2005)

IARC International Agency for Research on Cancer (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. vol 1 to 42, In: *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans*, Eds, 373-376.

Til H.P., Immel H.P. and Feron F.J. (1983) - Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Organisation for Applied Scientific Research. Zeist. V-83.285/291099.

Til HP, Feron VJ i Immel HR (1991) Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. *Food Chem Toxicol* 29: 713-718.

US EPA United States Environmental Protection Agency, 2003, Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens, EPA/630/R-03/003

US EPA US Environmental protection agency, Integrated Risk Information System IRIS : Vinyl chloride (latest update: 08/07/2000), [hTmP://www.epa.gov/iris/subst/1001.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/1001.htm) (last consultation: February 2005)

WHO IPCS (1999) - Environmental Health Criteria n°215 : vinyl chloride. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety.

[hTmP://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc215.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc215.htm) (last consultation : February 2005)

WHO: Vinyl Chloride in WHO air quality guidelines *2nd Edition Regional Office for Europe, 2000*: [hTmP://www.euro.who.int/Activities/20020620_1](http://www.euro.who.int/Activities/20020620_1) (last consultation: February 2005)

WHO: Vinyl Chloride in guidelines for Drinking-water Quality, Third edition, volume 1, recommendations, 2004 [hTmP://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/vinylchloride/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/vinylchloride/en/) (last consultation: February 2005)

ŽELJEZO

Bothwell TH i sur. *Iron metabolism in man*. Oxford, Blackwell, 1979.

Budavari S, O'Neill M, Smith A, eds. *The Merck index*, 11th ed. Rahway, NJ, Merck, 1989.

Dallman PR. Iron. In: Brown ML, ed. *Present knowledge in nutrition*, 6th ed. Washington, DC, International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, 1990.

Elinder C-G. Iron. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*, Vol. II. Amsterdam, Elsevier, 1986:276-297.

Finch CA, Monsen ER. Iron nutrition and the fortification of food with iron. *Journal of the American Medical Association*, 1972, 219:1462-1465.

Green RW et al. Body iron excretion in man. A collaborative study. *American journal of*

medicine, 1968, 45:336-353.

FAO/WHO, *Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1988 (FAO Food and Nutrition Series, No. 23).

JECFA Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1983 (WHO Food Additives Series, No. 18).

Knepper WA. Iron. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, Vol. 13. New York, NY, Wiley Interscience, 1981:735-753.

NRC National Research Council. *Iron*. Baltimore, MD, University Park Press, 1979.

ŽIVA

Bidstrup FL (1964) *Toxicity of mercury and its compounds*. Amsterdam, Elsevier.

Chiarle S, Ratto M, Rovatti M (2000) Mercury removal from water by ion exchange resins adsorption. *Water Research*, 34(11): 2971-2978.

Galal-Gorchev H (1991) Dietary intake of pesticide residues, cadmium, mercury, and lead. *Food Additives and Contaminants*, 8:793–806.

Hudson PJ i sur. (1987) Elemental mercury exposure among children of thermometer plant workers. *Pediatrics*, 79:935–938.

IPCS (1989) *Mercury — environmental aspects*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 86).

IPCS (1990) *Methylmercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 101).

IPCS (1991) *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).

IPCS (2003) *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 50).

JECFA (1972) *Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead and cadmium*: sixteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No 505).

JECFA (2004) *Evaluation of certain food additives and the contaminants*: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No 922).

Magara Y i sur. (1989) Effects of volcanic activity on heavy metal concentration in deep well water. In: *Technical Papers, Water Nagoya '89; 7th Regional Conference and Exhibition of Asia-Pacific, Nagoya, Japan*. International Water Supply Association, pp. 411–419.

- Neilsen-Kudsk F** (1972) Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man. *Acta Pharmacologica*, 23:250.
- Skerfving S** Vostal J (1972) Symptoms and signs of intoxication. In: Friberg L, Vostal J, eds. *Mercury in the environment*. Cleveland, OH, CRC Press, p. 93.
- Sorg TJ** (1979) Treatment technology to meet the interim primary drinking water regulations for organics: Part 4. *Journal of the American Water Works Association*, 71(8):454-466
- Stockinger HE** (1981) The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *PATMy's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley i Sons, pp. 1769–1792.
- Teisinger J**, Fiserova-Bergerova V (1965) Pulmonary retention and excretion of mercury vapours in man. *Industrial Medicine and Surgery*, 34:580.
- Ware GW**, ed. (1989) Mercury. USEPA Office of Drinking Water health advisories. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 107:93–102.
- Wood JM**, Wang HK (1983) Microbial resistance to heavy metals. *Environmental Science and Technology*, 17:82a–90a.

DODATAK 1:

Tablica 1. MINERALNA VODA i hrana za dojenčad za dob od 0 do 6 mj

parametri	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.1. mg/L	mineralna voda (flaširana voda) MAX mg/L	mineralna voda (flaširana voda) MIN mg/L	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.1. + MINERALNA VODA max. mg/L	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.1. + MINERALNA VODA min. mg/L	RDA za dojenčad 0-4 mj (dijete pije formulu br1) mg/L	
						DACH	USDA (0-6 mj)
kalcij	512,000	105,000	62,500	617,000	574,500	220,000	200,000
Fosfor (hrana za dojenčad) bazirana na kravljem mlijeku i proteinskim hidrolizatima)	290,000			290,000	290,000	120,000	100,000
Magnezij	58,400	39,600	25,100	98,000	83,500	24,000	30,000
Natrij	208,000	846,000	99,600	1054,000	307,600	100,000	120,000
Kloridi	434,000	376,000	47,300	810,000	481,300	200,000	180,000
Kalij	704,000	23,700	3,300	727,700	707,300	400,000	400,000
Mangan	0,055	0,231	0,002	0,286	0,057	-	0,003
Flouridi	0,043	1,410	0,106	1,453	0,149	0,250	0,010
Jod	0,124	0,423	0,055	0,547	0,179	0,040	0,110
Selen	0,014	0,0003	0,0000145	0,015	0,014	0,015	0,015
Bakar	0,452	0,00367	0,000058	0,456	0,452	0,600	0,200
Cink	5,600	0,00196	0,000424	5,602	5,600	1,000	2,000
Željezo	1,332	0,004	0,000	1,336	1,332	0,500	0,270
LEGENDA :		u granicama normale (≤ +/-1SD do preporučene vrijednosti)					
		blago povišena konc. (od +/-1SD do +/-2SD od preporučene vrijednosti)					
		izrazito povišena konc.(> +/-3SD od preporučene vrijednosti)					

Tablica 2. MINERALNA VODA i hrana za dojenčad za dob od 6 do 12 mj

parametri	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.2. mg/L	mineralna voda (flaširana voda) MAX mg/L	mineralna voda (flaširana voda) MIN mg/L	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.2. + MINERALNA VODA max. mg/L	prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br.2. + MINERALNA VODA min. mg/L	RDA za dojenčad 4-12 mj (dijete pije formulu br2) mg/L	
						DACH	RDA USDA (6-12 mj)
kalcij	692,000	105,000	62,500	797,000	754,500	400	260
Fosfor (hrana za dojenčad) bazirana na kravljem mlijeku i proteinskim hidrolizatima)	400,000			400,000	400,000	300	275
Magnezij	60,800	39,600	25,100	100,400	85,900	60	75
Natrij	214,000	846,000	99,600	1060,000	313,600	180	370
Kloridi	460,000	376,000	47,300	836,000	507,300	270	570
Kalij	728,000	23,700	3,300	751,700	731,300	650	700
Mangan	0,078	0,231	0,002	0,309	0,080	1	0,6
Flouridi	0,048	1,410	0,106	1,458	0,154	0,5	0,5
Jod	0,132	0,423	0,055	0,555	0,187	0,08	0,13
Selen	0,016	0,0003	0,0000145	0,016	0,016	0,03	0,02
Bakar	0,428	0,00367	0,000058	0,432	0,428	0,7	0,2
Cink	6,240	0,00196	0,000424	6,242	6,240	2	3
Željezo	9,580	0,004	0,000	9,584	9,580	8	11
LEGENDA :		u granicama normale ($\leq \pm 1SD$ do preporučene vrijednosti)					
		blago povišena konc. (od $\pm 1SD$ do $\pm 2SD$ od preporučene vrijednosti)					
		izrazito povišena konc.($> \pm 3SD$ od preporučene vrijednosti)					

Tablica 3. Nutritivne vrijednosti hrane za dojenčad u praškastom obliku u odnosu na pripremljenu hranu za dojenčad (prah + voda)

	hipp 1			hipp 2			aptamil1			aptamil 2			novalac 1			novalac 2		
	100 ml=90 ml + 3 mjerice (13,7g+90ml vode=100ml)			100 ml=90 ml + 3 mjerice 14g + 90ml vode = 100ml			100 ml= 90 ml + 3 mjerice			100 ml= 90 ml + 3 mjerice			1 mjerica na 30 ml			1 mjerica na 30 ml		
	1 mjerica=4,4 g			1 mjerica=4,7 g			1 mjerica=4,5 g			1 mjerica=4,9 g			1 mjerica=4,3 g			1 mjerica=4,3 g		
	100 g	100 ml	13,7 g/ 100ml	100 g	100 ml	14,00	100 g	100 ml	3*4,5=	100 g	100 ml	3*4,9=	100 g	100 ml	3*4,9=	100 g	100 ml	3*4,3=
energija (kcal)	504,00	69	13,70	498,00	70	14,00	484	66	13,5	467	68	14,7	504,7	65,6	12,90	495	64,6	12,9
proteini (g)	10,50	1,4	1,44	10,40	1,5	1,46	9,7	1,3	1,3095	9,3	1,4	1,37	11	1,4	1,42	11	1,4	1,419
nukleotidi (mg)			0,00			0,00	24	3,2	3,24	22	3,2	3,23			0,00			0
UH (g): od toga	59,00	8,1	8,08	58,40	8,1	8,18	54	7,3	7,29	59	8,6	8,67	57,8	7,5	7,46	61	7,9	7,869
šećer (g): od toga			0,00			0,00	53	7,3	7,155	45	6,5	6,62			0,00			0
laktoza (g)	50,00	6,5	6,85	48,60	6,2	6,80	51	7	6,885	42	6,1	6,17			0,00			0
glukoza (g)			0,00			0,00			0			0,00			0,00			0
maltoza			0,00			0,00			0			0,00			0,00			0
maltodekstrin (g)			0,00			0,00			0			0,00			0,00			0
škrob (g)		1,2	0,00		1,2	0,00			0			0,00			0,00			0
masti (g)	25,20	3,5	3,45	24,80	3,5	3,47	25	3,4	3,375	21	3	3,09	25,5	3,3	3,29	23	3	2,967
zasićene MK (g)	8,40	1,2	1,15	8,10	1,1	1,13	10	1,4	1,35	8,4	1,2	1,23	12,4	1,6	1,60	11,1	1,4	1,4319
MUFA (g)	11,70	1,6	1,60	11,30	1,6	1,58			0			0,00	6,5		0,84	5,9	0,8	0,7611
PUFA (g)	5,10	0,7	0,70	5,40	0,8	0,76			0			0,00	5,3	0,7	0,68	4,8	0,6	0,6192
linolna (mg)	4,40		0,60	480,00	60	67,20	3270	446	441,45	2730	398	401,31	4700	600	606,30	4300	600	554,7
linolenska (mg)	0,50		0,07	520,00	70	72,80	604	82	81,54	505	74	74,24	460	59,8	59,34	420	54,6	54,18
omega 6 (g)			0,00		0,7	0,00			0			0,00			0,00			0
omega 3 (g)			0,00		0,07	0,00			0			0,00			0,00			0
vlakna (g)		0,4	0,00		0,5	0,00	4,1	0,6	0,5535	3,8	0,6	0,56			0,00			0
minerali:			0,00			0,00												
Na (g)	0,15	0,02	0,02	0,19	0,03	0,03	0,125	0,017	0,016875	0,159	0,023	0,02	150	19,5	19,35	0,15	0,00195	0,01935
K (mg)	545,00	75	74,67	575,00	80	80,50	501	68	67,635	506	74	74,38	470	61,1	60,63	620	80,6	79,98
Ca (mg)	385,00	53	52,75	535,00	74	74,90	418	57	56,43	449	65	66,00	380	49,4	49,02	635	82,6	81,915
P (mg)	220,00	30	30,14	305,00	43	42,70	237	32	31,995	247	36	36,31	230	29,9	29,67	360	46,8	46,44
Cl (mg)	305,00	42	41,79	320,00	45	44,80	304	68	41,04	326	47	47,92	300	39	38,70	415	54	53,535
Mg (mg)	36,00	4,9	4,93	43,00	6	6,02	37	5,1	4,995	33	4,8	4,85	45	5,9	5,81	45	5,9	5,805
Fe (mg)	5,30	0,7	0,73	7,00	1	0,98	3,9	0,53	0,5265	7	1	1,03	6	0,8	0,77	6	0,8	0,774
Zn (mg)	3,80	0,5	0,52	3,70	0,7	0,52	3,8	0,52	0,513	3,5	0,51	0,51	4,5	0,6	0,58	4,5	0,6	0,5805
Cu (mcg)	295,00	40	40,42	320,00	45	44,80	292	40	39,42	293	43	43,07	400	52	51,60	400	52	51,6
I (mcg)	72,00	9,9	9,86	105,00	15	14,70	89	12	12,015	92	13	13,52	65	8,5	8,39	95	12,4	12,255
Mn (mcg)	51,00	7	6,99	50,00	7	7,00	57	7,7	7,695	48	7	7,06	35	4,6	4,52	35	4,6	4,515
Se (mcg)	11,00	1,5	1,51	11,00	1,5	1,54	12	1,7	1,62	11	1,7	1,62	10	1,3	1,29	10	1,3	1,29
F (mcg)	43,00	5,9	5,89	29,00	4	4,06	20	3	2,7	20	2,9	2,94	450	60	58,05	450	60	58,05
vitamini:			0,00			0,00												
C (mg)	75,00	10,3	10,28	73,00	10	10,22	68	9,2	9,18	68	9,9	10,00	60	7,8	7,74	60	7,8	7,74
A (mcg)	510,00	70	69,87	500,00	70	70,00	399	54	53,865	452	66	66,44	450	58,5	58,05	400	58,5	51,6
D (mcg)	9,00	1,2	1,23	8,50	1,2	1,19	8,7	1,2	1,1745	9,8	1,4	1,44	7,5	1	0,97	8,1	1,1	1,0449
E (mg)	5,30	0,7	0,73	7,00	1	0,98	8	1,1	1,08	8	1,2	1,18	12,7	1,7	1,64	8,7	1,1	1,1223
B1 (mcg)	440,00	60	60,28	430,00	60	60,20	372	51	50,22	370	54	54,39	400	52	51,60	400	52	51,6
B2 (mcg)	930,00	127	127,41	930,00	130	130,20	886	121	119,61	824	120	121,13	800	104	103,20	800	104	103,2
B6 (mcg)	290,00	40	39,73	290,00	40	40,60	278	38	37,53	265	39	38,96	300	39	38,70	300	39	38,7
B12 (mcg)	1,08	0,15	0,15	1,07	0,15	0,15	1,5	0,21	0,2025	1,3	0,18	0,19	1,5	0,2	0,19	1,5	0,2	0,1935
folna (mcg)	75,00	10,3	10,28	71,00	10	9,94	278	13	37,53	265	16	38,96	60	7,8	7,74	60	7,8	7,74
pantotenska (mcg)	3600,00	496	493,20	3600,00	500	504,00	2514	343	339,39	2362	344	347,21	2,4	0,3	0,31	2400	300	309,6
K (mcg)	36,00	4,9	4,93	36,00	5	5,04	32	4,4	4,32	35	5	5,15	30	3,9	3,87	30	3,9	3,87
biotin (mcg)	12,00	1,6	1,64	12,00	1,7	1,68	10	1,4	1,35	9,7	1,4	1,43	15	2	1,94	15	2	1,935
niacin (mcg)	2900,00	399	397,30	4300,00	600	602,00	3100	430	418,5	3000	430	441,00	4,5	0,6	0,58	4500	600	580,5
kolina (mg)	110,00	15,1	15,07			0,00	89	12	12,015	69	10	10,14	100	13	12,90	60	7,8	7,74
inozitol (mg)	36,00	4,9	4,93			0,00	29	3,9	3,915	24	3,6	3,53	45	5,9	5,81			0
L-karnitin (mg)	13,80		1,89			0,00	11	1,6	1,485	6,5	0,95	0,96	8	1	1,03			0
taurin (mg)			0,00			0,00	39	5,3	5,265	36	5,2	5,29	44	5,7	5,68			0
nikotinska kis. (mcg)			0,00			0,00			0			0,00			0,00			0

	nan1			nan2			bebimil1			bebimil 2			humana 1			humana 2		
	100 ml=90 ml + 3 mjerice			100 ml=90 ml + 3 mjerice			120ml=110ml + 3 mjerice			155ml=140ml + 4 mjerice			100ml=90ml + 3 mjerice			170ml=150ml + 5 mjerice		
	1 mjerica=4,3 g			1 mjerica=4,53 g			1 mjerica=5,3 g			1 mjerica=5,5 g			1 mjerica=4,5 g			1 mjerica=4,7 g		
	100 g	100 ml	3*4,3	100 g	100 ml	3*4,53=	100 g	100 ml	13g praha/100ml	100 g	100 ml	14,4g/100ml	100 g	100 ml	3*4,5=	100 g	100 ml	3*4,7=
			12,9			13,59			13			14,40			13,50			14,10
energija (kcal)	519	67	67	495	67	67,27	514,00	67	66,82	482,00	69	69,41	489,00	66	66,02	488,00	68	68,81
proteini (g)	9,6	1,2	1	9,88	1,34	1,34	11,00	1,4	1,43	10,20	1,5	1,47	10,20	1,4	1,38	10,30	1,4	1,45
nukleotidi (mg)			0			0,00			0,00			0,00			0,00			0,00
UH (g): od toga	57,8	7,5	7	60,66	8,25	8,24	56,20	7,3	7,31	62,70	9	9,03	56,90	7,7	7,68	56,40	7,9	7,95
šećer (g): od toga			0			0,00			0,00			0,00			0,00			0,00
laktoza (g)	57,8	7,5	7	36	4,9	4,89	56,20	7,3	7,31	39,60	5,7	5,70	46,00	6,2	6,21	37,70	5,3	5,32
glukoza (g)			0			0,00			0,00			0,00	1,40	0,2	0,19	1,4	0,2	0,20
maltoza			0			0,00			0,00			0,00			0,00	0,30	0,1	0,04
maltodekstrin (g)			0	23	3,13	3,13			0,00			0,00	9,10	1,2	1,23	1,6	0,2	0,23
škrob (g)			0			0,00			0,00	16,50	2,4	2,38	23,70	3,2	3,20	23,80	3,3	3,36
masti (g)	27,7	3,6	4	23,6	3,2	3,21	27,20	3,5	3,54	21,20	3,1	3,05			0,00			0,00
zasíćene MK (g)	11,4	1,5	1	9,52	1,29	1,29	8,90	1,2	1,16	6,90	1	0,99	7,80	1,1	1,05	8,40	1,2	1,18
MUFA (g)			0			0,00	12,50	1,6	1,63	9,80	1,4	1,41	10,80	1,5	1,46	10,50	1,5	1,48
PUFA (g)			0			0,00	5,80	0,8	0,75	4,50	0,6	0,65	5,00	0,7	0,68	4,90	0,7	0,69
linolna (mg)	4300	600,0	555	3600	490	489,24	5,20	0,68	0,68	4,10	0,6	0,59			0,00	4308,00	603	607,43
linolenska (mg)	470	60,6	61	459	62,5	62,38	0,57	0,07	0,07	0,40	0,06	0,06			0,00	547,00	77	77,13
omega 6 (g)			0			0,00			0,00			0,00			0,00			0,00
omega 3 (g)			0			0,00			0,00			0,00			0,00			0,00
vlakna (g)			0			0,00	0,00	0,1	0,00		0,1	0,00	3,7	0,5	0,50	3,60	0,5	0,51
minerali:									0,00			0,00			0,00			0,00
Na (g)	0,13	0,0168	0	188	26	25,55	0,16	0,02	0,02	0,15	0,02	0,02	0,15	0,02	0,02	145,00	20	20,45
K (mg)	525	67,7	68	553	75	75,15	540,00	70	70,20	500,00	71	72,00	515,00	70	69,53	505,00	71	71,21
Ca (mg)	330	42,6	43	567	77	77,06	425,00	55	55,25	455,00	65	65,52	440,00	59	59,40	490,00	69	69,09
P (mg)	183	23,6	24	360	49	48,92	233,00	30	30,29	260,00	36	37,44	245,00	33	33,08	280,00	39	39,48
Cl (mg)	365	47,1	47	360	49	48,92	345,00	45	44,85	325,00	48	46,80	335,00	45	45,23	325,00	46	45,83
Mg (mg)	44	5,7	6	50	6,8	6,80	46,00	6	5,98	45,00	6,4	6,48	37,00	5	5,00	44,00	6,2	6,20
Fe (mg)	5,2	0,7	1	7,3	0,99	0,99	4,10	0,5	0,53	7,20	1	1,04	4,60	0,6	0,62	5,90	0,8	0,83
Zn (mg)	5,4	0,7	1	5,2	0,71	0,71	4,80	0,6	0,62	4,90	0,7	0,71	5,00	0,7	0,68	4,90	0,7	0,69
Cu (mcg)	400	51,6	52	370	50	50,28	345,00	45	44,85	290,00	43	41,76	340,00	45	45,90	295,00	41	41,60
I (mcg)	100	12,9	13	115	16	15,63	115,00	15	14,95	100,00	14,4	14,40	105,00	14	14,18	82,00	11	11,56
Mn (mcg)	100	12,9	13	76	10	10,33	54,00	7	7,02	45,00	6,6	6,48	77,00	10	10,40	50,00	7	7,05
Se (mcg)	13	1,7	2	8,6	1,2	1,17	13,10	1,7	1,70	15,00	2,1	2,16	14,00	1,9	1,89	17,00	2,4	2,40
F (mcg)	60	7,7	8	30	4,1	4,08	96,00	12	12,48	25,00	3,5	3,60	135,00	18	18,23	75,00	11	10,58
vitamini:									0,00			0,00			0,00			0,00
C (mg)	74	9,55	10	85	12	11,55	85,00	11	11,05	77,00	11	11,09	77,00	10	10,40	76,00	11	10,72
A (mcg)	527	68,03	68	530	72	72,03	540,00	70	70,20	485,00	71	69,84	475,00	64	64,13	455,00	64	64,16
D (mcg)	7,2	0,93	1	8,1	1,1	1,10	7,50	1	0,98	7,90	1,1	1,14	6,70	0,9	0,90	7,80	1,1	1,10
E (mg)	8	1,03	1	9,8	1,3	1,33	6,30	0,8	0,82	5,30	0,8	0,76	7,40	1	1,00	5,80	0,8	0,82
B1 (mcg)	580	74,82	75	910	120	123,67	540,00	70	70,20	480,00	67	69,12	490,00	66	66,15	470,00	66	66,27
B2 (mcg)	1200	154,80	155	1500	200	203,85	770,00	100	100,10	900,00	131	129,60	1000,00	135	135,00	770,00	108	108,57
B6 (mcg)	360	50,00	46	560	76	76,10	460,00	60	59,80	460,00	65	66,24	465,00	63	62,78	455,00	64	64,16
B12 (mcg)	1,3	0,17	0	1,3	0,18	0,18	1,54	0,2	0,20	1,30	0,2	0,19	1,35	0,18	0,18	1,50	0,21	0,21
folna (mcg)	74	9,55	10	106	14	14,41	92,00	12	11,96	95,00	13,5	13,68	76,00	10	10,26	75,00	11	10,58
panotenska (mcg)	4900	630,00	632	6800	920	924,12	3800,00	500	494,00	2,80	400	0,40	2970,00	401	400,95	2850,00	399	401,85
K (mcg)	43	5,55	6	43	5,8	5,84	38,00	5	4,94	39,00	5,5	5,62	33,00	4,5	4,46	38,00	5,3	5,36
biotin (mcg)	13	1,68	2	18,5	2,5	2,51	13,10	1,7	1,70	17,00	2,4	2,45	15,00	2	2,03	15,00	2,1	2,12
niacin (mcg)	550	586,95	587	4400	600	597,96	3500,00	450	455,00	OB 34-01		0,63	4300,00	581	580,50	4330,00	606	610,53
kolin (mg)	94	12,13	12			0,00	100,00	13	13,00			0,00	145,00	20	19,58			0,00
inozitol (mg)	80	10,32	10			0,00	40,00	5,2	5,20			0,00	62,00	8,4	8,37			0,00
L-karnitin (mg)	9	1,16	1			0,00		2,6	0,00			0,00			0,00			0,00
taurin (mg)	39,5	5,10	5			0,00			0,00		4,9	0,00	34,00	4,6	4,59			0,00
nikotinska kis. (mcg)			0			0,00			0,00		635	0,00			0,00			0,00

U tablici 1. izračunat je prosječan dnevni unos nutrijenata na način da se uzeo prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br. 1 mg/L (0-4 mjeseca) i maksimalna i minimalna vrijednost iz prirodne mineralne vode (Peh i sur. 2010). Prosječan dnevni unos nutrijenata uspoređen je s preporučenim dnevnim unosom (RDA) vrijednostima za dojenčad 0-4 mj. Iz tablice je vidljivo da su RDA vrijednosti od blago do izrazito prekoračene kada se pomiješaju s mineralnom vodom.

U tablici 2. izračunat je prosječan dnevni unos nutrijenata na način da se uzeo prosječni udio nutrijenta u hrani za dojenčad br. 2 mg/L (4-12 mjeseca) i maksimalna i minimalna vrijednost iz prirodne mineralne vode (Peh i sur.). Prosječan dnevni unos nutrijenata uspoređen je s preporučenim dnevnim unosom (RDA) vrijednostima za dojenčad 4-12 mjeseca. Iz tablice je vidljivo da su RDA vrijednosti od blago do izrazito prekoračene kada se pomiješaju s mineralnom vodom.

U tablici 3. izračunate su nutritivne vrijednosti hrane za dojenčad u praškastom obliku u odnosu na pripremljenu hranu za dojenčad (prah + voda). Na ovaj način ispitao se na deklaraciji naveden nutritivni sastav gotovog dojenačkog mliječnog pripravka i dokazalo da se u isti nije uračunao doprinos vode, odnosno pokazano je da deklarirana nutritivna vrijednost za 100 mL gotovog proizvoda ima jednaku vrijednost količini praškastog proizvoda koji se dodaje u vodu da bi se dobilo istih 100 mL gotovog proizvoda.

LITERATURA:

Peh Z., Šorša A. i Halamić J. (2010) Composition and variation of major and trace elements in Croatian bottled waters. *Journal of Geochemical Exploration*, 107 (2010) 227-237