



INSTITUT ZA MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I MEDICINU RADA, ZAGREB

Ugovor o nabavi usluga zaključen sa



Zavodom za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod

**IZVJEŠTAJ:**

**ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE METALA U UZORCIMA TKIVA  
SERUM, KOSA I URIN**

**(EBMV-22/17)**

Zagreb, prosinac 2017.

JEDINICA ZA ANLITIČKU TOKSIKOLOGIJU I MINERALNI METABOLIZAM

Predstojnica jedinice: dr. sc. Jasna Jurasović, dipl. ing. kem.

Suradnici: dr. sc. Tatjana Orct, dipl. ing. kem.  
Snježana Mataušić, farm. tehničar  
Mladen Komesar, viši kem. tehničar

JEDINICA ZA MEDICINU RADA I OKOLIŠA


Predstojnica jedinice: prim. dr. sc. Jelena Macan, dr. med.

CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA


Voditelj: mr. sc. Rajka Turk, mag. farm.

Izveštaj izradile:


dr. sc. Jasna Jurasović, dipl. ing. kem.

  
\_\_\_\_\_

prim. dr. sc. Jelena Macan, dr. med.

  
\_\_\_\_\_

mr. sc. Rajka Turk, mag. farm

  
\_\_\_\_\_

## UVOD

Na temelju Ugovora o nabavi usluga „Određivanje koncentracije metala u uzorcima tkiva – serum, kosa i urin“ (EBMV-22/17) od 11. rujna 2017. godine između Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod i Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, obavljeno je određivanje koncentracije nikla (Ni), kroma (Cr), vanadija (V), olova (Pb), mangana (Mn) i talija (Tl) u punoj krvi i/ili serumu, urinu i pramenu kose odabranih ispitanika s područja Grada Slavonskog Broda.

Odabir i uključivanje ispitanika u studiju proveo je Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, a sakupljanje uzoraka provedeno je 23. do 27. studenog 2017. u suradnji Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije i Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada. U Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada obavljene su analize metala na koje se odnosi ovaj izvještaj.

## ISPITANICI I METODE

Određena je koncentracija Ni, Cr, V, Pb, Mn i Tl u punoj krvi ili serumu, urinu i pramenu kose ukupno 40 odabranih ispitanika, nepušača, s područja Grada Slavonskog Broda. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: SKUPINA I su 20 ispitanika (16 ženskog i 4 muškog spola) s mjestom stanovanja u sjevernom dijelu (Podvinje i Brodsko Vinogorje) Grada Slavonski Brod, a SKUPINA II su 20 ispitanika (15 ženskog i 5 muškog spola) s mjestom stanovanja u centru ili južnom dijelu grada (Jelas). Izvještaj uključuje statističku obradu razlika u podacima između dvije skupine. Za jednu ispitanicu iz SKUPINE I nedostaje uzorak pune krvi (uspješno je izvađena dovoljna količina krvi samo u epruvetu za serum, a ispitanica nije dala pristanak za drugi pokušaj vađenja), a za jednog ispitanika iz SKUPINE II nedostaje uzorak kose (dužina kose u tog ispitanika bila je manja od 2 mm).

Analiza metala u svim uzorcima je provedena primjenom metode masene spektrometrije induktivno spregnute plazme (ICP-MS) na uređaju Agilent 7500cx (Agilent Technologies, Japan). Točnost analiza potvrđena je analizom referentnih uzorka krvi (Seronorm Whole Blood, Levels I-III, Sero, Norveška i ClinChek Whole Blood Control, Levels I-III, RECIPE CHEMICALS + INSTRUMENTS, Njemačka), seruma i plazme (Seronorm Serum, Levels I-II, Sero, Norveška, ClinChek Serum Control i ClinChek Plasma Control, Levels I-II, RECIPE CHEMICALS + INSTRUMENTS, Njemačka), urina (Seronorm Urine Level I i II, Sero, Norveška i ClinChek Urine Control, Levels I-II, RECIPE CHEMICALS + INSTRUMENTS, Njemačka) i kose (NIES CRM No 13 Human Hair, National Institute for Environmental Studies, Japan).

Koncentracija kreatinina u urinu određena je spektrofotometrijski (Cary 50, Varian, Australija), standardnom Jafféovom metodom. Točnost analize potvrđena je upotrebom Seronorm Urine (Nycomed, Norveška) referentnog uzorka urina s certificiranom koncentracijom kreatinina.

## REZULTATI

U Tablici 1 prikazani su rezultati analiza koncentracija Pb, Ni, Cr, V, Mn i Tl u punoj krvi i/ili serumu, urinu i kosi u skupinama ispitanika iz Slavenskog Broda i okolice.

Provedena je deskriptivna statistička analiza podataka. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD za varijable koje slijede normalnu raspodjelu (prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu), a kao medijan i raspon (tj. najmanja do najveća vrijednost) za asimetrične varijable. Razlika između definiranih skupina testirana je Studentovim t-testom za neovisne uzorke nakon što su podatci u varijablama s asimetričnom raspodjelom logaritmiranjem transformirani tako da slijede normalnu raspodjelu. Razina statističke značajnosti postavljena je na 5 % ( $p < 0,05$ ). Za statističku obradu rezultata korišten je program Dell Statistica ver. 13 (Dell Inc., SAD).

TABLICA 1. Koncentracije analiziranih pokazatelja u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi ispitanika SKUPINA I i II te statistička značajnost razlike između skupina.

	SKUPINA I (N=20)	SKUPINA II (N=20)	t	p
Dob	51±17	54±13	-0,651	>0,519
Kreatinin (g/L)	1,12±0,60	1,10±0,54	1,102	>0,119
Pb-K (µg/L)	13,4 (8,2-53,4)	25,5 (9,89-87,3)	-3,178	<0,003
Pb-S (µg/L)	0,06 (0,01-0,19)	0,10 (0,06-0,31)	-3,712	<0,0006
Ni-K (µg/L)	1,0±0,19	0,9±0,14	1,854	>0,072
Ni-S (µg/L)	0,72±0,10	0,66±0,10	1,684	>0,100
Cr-K (µg/L)	0,51±0,07	0,50±0,06	0,332	>0,742
Cr-S (µg/L)	0,48±0,05	0,44±0,08	1,679	>0,101
V-K (µg/L)	0,67±0,05	0,71±0,04	-2,404	<0,021
V-S (µg/L)	0,74±0,06	0,71±0,05	1,891	>0,066
Mn-K (µg/L)	9,1±2,2	8,6±2,3	0,747	>0,460
Mn-S (µg/L)	0,52±0,08	0,53±0,09	-0,162	>0,872
Tl-K (µg/L)	0,020±0,006	0,025±0,008	-2,381	<0,023
Tl-S (µg/L)	0,014±0,005	0,015±0,005	-0,759	>0,452
Pb-U (µg/L)	0,53 (0,15-2,24)	1,02 (0,04-5,61)	-2,025	<0,049
Pb-U (µg/g kreat)	0,70 (0,15-1,56)	0,99 (0,18-4,18)	-2,616	<0,012
Ni-U (µg/L)	2,05±1,27	2,33±1,58	-0,621	>0,538
Ni-U (µg/g kreat)	1,88±0,61	2,02±0,58	-0,748	>0,459
Cr-U (µg/L)	1,35±0,59	1,23±0,56	0,684	>0,498
Cr-U (µg/g kreat)	1,34±0,39	1,26±0,62	0,518	>0,608
V-U (µg/L)	1,69±0,75	1,68±0,76	0,061	>0,952
V-U (µg/g kreat)	1,66±0,49	1,70±0,83	-0,181	>0,858
Mn-U (µg/L)	1,57±0,45	1,61±0,82	-0,212	>0,833
Mn-U (µg/g kreat)	0,12±0,05	0,12±0,05	-0,046	>0,964
Tl-U (µg/L)	0,15±0,09	0,16±0,10	-0,115	>0,909
Tl-U (µg/g kreat)	0,14±0,06	0,14±0,09	-0,293	>0,771
Pb-kosa (µg/kg)	540 (108-3590)	991 (124-13669)	-2,188	<0,035
Ni-kosa (µg/kg)	80,5 (24,0-1171)	82,8 (19,0-442)	0,204	>0,839
Cr-kosa (µg/kg)	34,9 (12,1-171)	29,9 (8,42-81,5)	1,084	>0,286
V-kosa (µg/kg)	15,9 (9,3-39,7)	14,0 (10,8-33,4)	0,715	>0,479
Mn-kosa (µg/kg)	233 (83,6-6516)	207 (45,5-1283)	0,936	>0,355
Tl-kosa (µg/kg)	0,32 (0,11-0,89)	0,55 (0,15-2,09)	-1,952	>0,059

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± SD za varijable koji slijede normalnu raspodjelu ili kao medijan (raspon) za asimetrične varijable.

Razlike između skupina ( $p < 0,05$ ) testirane su Studentovim t-testom za neovisne uzorke nakon logaritamske transformacije asimetričnih varijabli.

## TOKSIKOLOŠKA SVOJSTVA I PROCJENA IZLOŽENOSTI PREMA REZULTATIMA MJERENJA METALA U BIOLOŠKIM UZORCIMA

Budući da u Hrvatskoj za opću populaciju nisu provedene studije niti određene odgovarajuće referentne granične vrijednosti metala u uzorcima krvi, urina i kose, u ovoj procjeni korištene su granične vrijednosti iz literature i to prvenstveno Njemačke komisije za biomonitoring, a zatim *Mayo Clinic*, *Mayo Medical Laboratories* i *ARUP Laboratories* iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD), biomonitoringa kemikalija u okolišu iz Kanade i Italije, referentne vrijednosti *London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM)*, ON, Kanada i *Medizinische Labor Bremen*, Njemačka.

### OLOVO

*Izvori olova u okolišu.* Za izloženost olovu (Pb) iz okoliša relevantni su samo njegovi anorganski spojevi, a s obzirom da je korištenje olovnog benzina zabranjeno, danas je za opću populaciju hrana najvažniji izvor izloženosti Pb. Namirnice biljnog porijekla mogu sadržavati Pb u količinama od 0,1 do 10,6 mg/kg, iako kod biljaka s velikom lisnom površinom količina Pb može dosegnuti i do 20 mg/kg jer je glavni izvor onečišćenja sedimentacija prašine iz zraka. Kod namirnica animalnog porijekla prosječna količina Pb je 0,01 do 0,1 mg/kg i također potiče iz sadržaja Pb u stočnoj hrani. Stare vodovodne instalacije s olovnim cijevima mogu uzrokovati da koncentracija Pb u vodi za piće dosegne i do 500 µg/L, za razliku od prosječne koja je ispod 10 µg/L. Granična vrijednost u vodi za piće u Hrvatskoj je 10 µg /L. Unos olova iz zraka ovisi prvenstveno o blizini izvora onečišćenja jer koncentracija u blizini izvoda može biti i do 1 µg/m<sup>3</sup> zraka dok je na područjima udaljenim od izvora prosječno ispod 0,01 µg/m<sup>3</sup>. Osim industrijskih onečišćenja (topionice), glavni izvor Pb u zraku je izgaranje fosilnih goriva. Dnevni unos olova u europskoj populaciji oscilira od 0,5 do 30 µg/kg, a prosječno iznosi 0,8 µg/kg/dan za djecu i 0,55 µg/kg za odrasle. Kod odraslih najveći doprinos tjelesnom opterećenju s Pb čini hrana (>80%). Izloženost iz zraka je u odnosu na to vrlo niska, osim kod pušača ili kod osoba koje žive u blizini izvora emisije Pb. Apsorpcija putem kože je zanemarivo niska.

*Zdravstveni učinci olova.* Olovo je kumulativni otrov koji se nakon apsorpcije raspodjeljuje u organizmu tako da je poluvrijeme u krvi oko 20 dana, u spužvastim kostima 1 godinu a u šupljim kostima 10-20 godina. S aspekta medicine okoliša relevantni su kronični toksični učinci niskih doza Pb na živčani sustav, krvotvorni sustav i bubrege, a posebno rizična osjetljiva populacija su djeca, žene u generativnoj dobi i osobe koje pate od pothranjenosti ili loše ishrane jer nedostatak željeza, kalcija, cinka i fosfata povisuje resorpciju Pb iz probavnog sustava. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), funkcionalni poremećaji živčanog sustava i bubrega javljaju se kod koncentracija Pb u krvi od 100 µg/L (iako su u pojedinim epidemiološkim studijama nađeni neurofiziološki deficiti i kod koncentracija od 50 µg/L), a učinak na sintezu hemoglobina i posljedična anemija kod djece povezuje se s koncentracijama Pb od oko 200 µg/L. Još uvijek se raspravlja da li je kritični učinak Pb kod odraslih koji imaju koncentracije Pb u krvi od 50 do 350 µg/L blago

povišenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, jer se u odnosu na druge značajnije čimbenike rizika za razvoj povišenog krvnog tlaka mogući doprinos Pb ne može jasno razlučiti. Smatra se da je opasna razina Pb u krvi kod trudnica iznad 140 µg/L zbog smanjene težine ploda i moguće preuranjenog porođaja.

*Uzorci za biomonitoring olova.* Relevantnim pokazateljem ukupnog tjelesnog opterećenja s Pb i najpogodnijim pokazateljem za biološki monitoring još uvijek se smatra Pb u krvi, dok koncentracija u urinu odražava prvenstveno nedavnu izloženost i znatno je varijabilnija s obzirom na individualni unos tekućine i bubrežnu funkciju. Koncentracija u kosi odražava izloženost unazad nekoliko mjeseci i nije pogodna za individualnu procjenu izloženosti, ali može biti potencijalno korisna za usporedbu izloženih skupina.

*Referentne vrijednosti.* Njemačka Komisija za humani biomonitoring postavila je referentne vrijednosti Pb u krvi na 35 µg/L za djecu od 3-14 godina, 70 µg/L za žene od 18 do 69 godina i 90 µg/L za muškarce od 18-69 godina.

TABLICA 2. Koncentracije Pb (medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test nakon logaritamske transformacije svih asimetričnih varijabli) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (n.v.) za odrasle mjerenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	n.v.
Pb-K (µg/L)	19	13,4 (8,2-53,4)	20	25.5 (9,89-87,3)	-3,178	<0,003	Žene <70 µg/L* Muškarci <90 µg/L*
Pb-S (µg/L)	20	0,06 (0,01-0,19)	20	0,10 (0,06-0,31)	-3,712	<0,0006	/
Pb-U (µg/L)	20	0,53 (0,15-2,24)	20	1,02 (0,04-5,61)	-2,025	<0,049	< 4 µg/L** 0,01-2,14 µg/L***
Pb-U (µg/g krea)	20	0,70 (0,15-1,56)	20	0,99 (0,18-4,18)	-2,616	<0,012	<5 µg/g kreat**
Pb-kosa (µg/kg)	20	540 (108-3590)	19	991 (124-13669)	-2,188	<0,035	5000 µg/kg** 130-4570 µg/kg***

\*Njemačka komisija za biomonitoring

\*\* Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*Kanada (Goulle i sur., 2005)

*Rezultati analize olova.* Svi ispitanici iz obje skupine imaju koncentracije Pb u krvi, urinu i kosi unutar normalnih vrijednosti, osim 4 ispitanice iz Skupine II. Jedna ispitanica ima povišene vrijednosti Pb u krvi (87,3 µg/L) i kosi (6027 µg/kg), dvije ispitanice Pb u urinu (5,2 i 5,6 µg/L, ali ispod 5 µg/g kreatinina) i kosi (13669 i 7937 µg/kg), a četvrta ima povišene vrijednosti Pb samo u krvi (81,2 µg/L).

Nađena je statistički značajna razlika između dviju skupina u razini Pb u svim mjerenim vrstama uzoraka: krvi, serumu, urinu i kosi (Tablica 2).

## NIKAL

*Izvori nikla u okolišu.* Izloženost niklu (Ni) je u znatnom porastu jer se u velikim količinama koristi u metalurškim procesima za proizvodnju legura, elektroplatiniranju raznih strojeva, posuđa i ambalaže u prehrambenoj industriji, medicinskih instrumenata i implantata itd. Emisije u okoliš su najviše iz metalurških pogona, izgaranjem ugljena, dizela i gorivih ulja i iz otpada. U hrani se u većim količinama (1-13 µg/g) nalazi u žitaricama, soji, kakau, čokoladi i čaju, a u koncentracijama ispod 1 µg/g u namirnicama životinjskog porijekla. Značajna količina otpušta se i iz posuđa za pripremu hrane. Prosječna koncentracija u pitkoj vodi u EU je između 2 i 13 µg/L, iako je u pojedinim gradovima izmjereno i do 115 µg/L, a u prvih 250 mL iz vodovodnih instalacija čak 490 µg/L. Granična vrijednost u vodi za piće u Hrvatskoj je 20 µg/L. Unos inhalacijom kod nepušača koji žive u gradovima se procjenjuje na 0,2 do 1 µg/dan, dok je unos Ni kod pušača prosječno 4 µg/kutiji cigareta. Kod profesionalno izloženih radnika prvenstveno je važna inhalacijska izloženost, dok je kod opće populacije dominantni izvor izloženost putem hrane.

*Zdravstveni učinci nikla.* Zbog jakog kontaktnog senzibilizacijskog potencijala, koji se prema nekim istraživanjima može klinički pogoršati s prehranom bogatom Ni, kao i karcinogenosti prašine Ni i povećanog rizika karcinoma dišnih putova ali i grla, želuca, bubrega i prostate, izloženost iz okoliša se smatra značajnim faktorom rizika za oštećenje zdravlja.

*Uzorci za biomonitoring nikla.* Relevantan indikator izloženosti Ni putem hrane je razina u urinu, dok je manje pouzdana procjena temeljem razine Ni u plazmi zbog analitičkih metoda koje nisu dovoljno osjetljive. Topive i netopive soli Ni se različito ponašaju nakon ulaska u organizam.

*Referentne vrijednosti.* Istraživanja provedena u nekoliko EU zemalja pokazala su da je raspon koncentracija Ni u urinu kod odraslih osoba iz opće populacije od <0,1-13,3 µg/L, a u SAD 0,5-6,1 µg/L (0,4-6 µg/g kreatinina). Koncentracije Ni u krvi izmjerene u SAD bile su na razini od prosječno <0,05-1,05 µg/L, a u kosi od 130 do 510 µg/kg. Njemačka Komisija za humani biomonitoring Njemačke agencije za okoliš postavila je referentne vrijednosti Ni u urinu na 3 µg/L za odrasle nepušače, a za djecu od 3-14 godina na 4,5 µg/L. Treba napomenuti da ta vrijednost nije protektivna za karcinogene učinke u slučaju visoke inhalacijske izloženosti Ni iz radnog okoliša ili pušenjem, već se prvenstveno odnosi na prekomjernu izloženost putem hrane i pića i može biti važna kod osoba s kontaktnom senzibilizacijom na Ni. Razine u kosi se dosta razlikuju u literaturi: referentne vrijednosti za opću populaciju Švedskoj su 0,11-1,60 mg/kg, Italiji 0,036-1,75 mg/kg, a novija istraživanja u Poljskoj sugeriraju zasebne referentne vrijednosti za muškarce (0,405-3,72 mg/kg) i žene (0,52-4,42 mg/kg), posebno zbog drugačijih životnih navika (na pr. bojanja kose).



TABLICA 3. Koncentracije Ni (srednja vrijednost  $\pm$  SD ili medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (*n.v.*) za odrasle mjerenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	<i>n.v.</i>
Ni-K ( $\mu\text{g/L}$ )	19	1,0 $\pm$ 0,19	20	0,9 $\pm$ 0,14	1,854	>0,072	3,3 $\mu\text{g/L}$ *****
Ni-S ( $\mu\text{g/L}$ )	20	0,72 $\pm$ 0,10	20	0,66 $\pm$ 0,10	1,684	>0,100	<2 $\mu\text{g/L}$ ** 0,04–5,31 $\mu\text{g/L}$ *** < 2,8 $\mu\text{g/L}$ *****
Ni-U ( $\mu\text{g/L}$ )	20	2,05 $\pm$ 1,27	20	2,33 $\pm$ 1,58	-0,621	>0,538	3 $\mu\text{g/L}$ * 0,59–4,06 $\mu\text{g/L}$ *** 3,5 $\mu\text{g/L}$ **** < 2,3 $\mu\text{g/L}$ *****
Ni-U ( $\mu\text{g/g}$ kreat)	20	1,88 $\pm$ 0,61	20	2,02 $\pm$ 0,58	-0,748	>0,459	M <3,8 $\mu\text{g/g}$ kreat; Ž <4,3 $\mu\text{g/g}$ kreat**
Ni-kosa ( $\mu\text{g/kg}$ )	20	80,5 (24,0-1171)	19	82,8 (19,0-442)	0,204	>0,839	<350 $\mu\text{g/kg}$ **** 80–900 $\mu\text{g/kg}$ *** < 2000 $\mu\text{g/kg}$ *****

\*Njemačka komisija za biomonitoring

\*\*Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*Kanada (Goulle i sur., 2005)

\*\*\*\*London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), Kanada

\*\*\*\*\*Medizinische Labor Bremen

*Rezultati analize nikla.* Svi ispitanici imali su koncentraciju Ni u krvi i serumu unutar normalnih vrijednosti (<3,3 odnosno <2  $\mu\text{g/L}$ ).

Grafično povišene vrijednosti Ni u urinu imaju 3 ispitanice u Skupini I ( 3,29; 4,16 i 5,27  $\mu\text{g/L}$ ), 4 ispitanice u Skupini II ( 3,40; 3,46; 4,43 i 4,59  $\mu\text{g/L}$ ) i jedan ispitanik u Skupini II (5,27  $\mu\text{g/L}$ ), ali sve unutar grafičnih vrijednosti nakon korekcije na koncentraciju kreatinina u urinu (manje od 3,8 odnosno 4,3  $\mu\text{g/g}$  kreatinina).

Svi ispitanici iz obje skupine imali su koncentracije Ni u kosi unutar normalnih vrijednosti, osim kod jedne ispitanice u Skupini I kod koje su nađene povišene vrijednosti Ni u kosi (1171  $\mu\text{g/kg}$ ). Napominjemo da je kod iste ispitanice slična koncentracija Ni u kosi (1104  $\mu\text{g/kg}$ ). nađena nakon uzorkovanja 2016. godine. Nisu nađene statistički značajne razlike koncentracija Ni u serumu, kosi i urinu između Skupine I i Skupine II ispitanika (Tablica 3).

## KROM

*Izvori kroma u okolišu.* Krom (Cr) je prirodno prisutan u zemljinoj kori najviše u trovalentnoj formi [Cr (III)],, a u okoliš se ispušta iz antropogenih izvora od kojih najviše doprinosi prerada metalnih ruda, štavljenje kože, proizvodnja kromata, zavarivanje nehrđajućeg čelika te tvornice ferolegura i kromovih pigmenata. Procijenjene koncentracije u zraku u urbanim područjima kreću se od <10 do 50 ng/m<sup>3</sup>. U ruralnim krajevima koncentracija Cr u zraku je rijetko iznad 10 ng/m<sup>3</sup>. U zraku unutarnjih prostora u kojima se puši koncentracije Cr mogu biti 10 do čak 400 puta više od vanjskih i kretati se na razini od oko 1000 ng/m<sup>3</sup>. Razina kroma u površinskim vodama kreće se u rasponu od <1 do 30 µg/L, prosječno oko 10 µg/L. Voda za piće u SAD sadrži 0,2 do 35 µg /L, ali većinom <5 µg/L. Granična vrijednost u vodi za piće u Hrvatskoj je 50 µg/L. Sadržaj Cr u hrani jako ovisi o preradi i čuvanju namirnica a prosječno je oko 0,5 mg/kg. Krom u duhanu je većinom prisutan kao Cr(III) u koncentracijama od 0,3 do 3 µg/g. Kod profesionalno izloženih radnika prvenstveno je važna inhalacijska izloženost, dok je kod opće populacije dominantni izvor izloženost putem hrane, iako i izloženost iz zraka i vode može biti značajna.

*Zdravstveni učinci kroma:* Toksični učinci Cr poznati su uglavnom s gledišta profesionalne inhalacijske izloženosti i akutnih ingestivskih otrovanja. Kod inhalacijske izloženosti topivim šesterovalentnim [Cr (VI)] solima Cr, dominira iritativno djelovanje na sluznice dišnog sustava i očiju. Kod kronične profesionalne izloženosti utvrđen je konjunktivitis i kronični keratitis, ulceracije nosnog septuma te erozija i diskoloracija zuba, papilomatozne promjene u usnoj šupljini i grlu kod koncentracija Cr(VI) od 0,4 mg/m<sup>3</sup> zraka. Osim iritativnog djelovanja na dišne putove (bronhitis, astma), opisana je i pneumokonioza te emfizem kod profesionalne izloženosti. Kao i drugi metali u obliku oksida tako i Cr(VI) oksidi mogu uzrokovati metalnu groznicu, a Cr je i izraziti kožni senzibilizator i jedan od najčešćih uzroka kontaktnog dermatitisa kod profesionalne izloženosti ali i u općoj populaciji. Sistemska toksičnost manifestira se prvenstveno oštećenjem bubrega. Oštećenja jetre (akutni hepatitis, centrilobularna nekroza, hepatorenalni sindrom) opisana su kod akutnih otrovanja ingestijom i uvijek su praćena i oštećenjem odnosno zatajenjem bubrega. Kod profesionalne izloženosti utvrđeno je da su razine Cr u urinu iznad 15 µg/g kreatinina prag za nastanak nefrotoksičnih učinaka prvenstveno na proksimalne zavijene kanaliće bubrega. Soli Cr(III) mogu kao i kromati, soli Cr(VI), uzrokovati kontaktni dermatitis, ali imaju slabiji korozivni učinak pa osim ako se koriste kao alkalne otopine ne uzrokuju upalne i ulcerozne promjene na sluznici. Soli Cr(VI) pozitivne su u brojnim *in vitro* i *in vivo* testovima mutagenosti i pokazale su karcinogene učinke kod inhalacijske izloženosti na životinjskom modelu, što je povezano s rezultatima epidemioloških istraživanja koja su pokazala povezanost između inhalacijske izloženosti Cr(VI) i nastanka karcinoma pluća.

*Uzorci za biomonitoring:* Tjelesno opterećenje solima Cr u općoj populaciji je relativno visoko s obzirom na visoki unos putem hrane tako da se u odsustvu normalnih vrijednosti za točno određenu populaciju teško može interpretirati povišenje razine uslijed industrijskih onečišćenja iz okoliša. Razina u serumu je relevantna za ocjenu ispuštanja Cr iz koštanih implantata, ali ima malu kliničku vrijednost budući da se odnosi prvenstveno na soli Cr(III)

koje su niže toksičnosti od Cr(VI) koji je vezan na eritrocite. Urinarni Cr se može koristiti kao indikator nedavne izloženosti putem hrane je ima poluvrijeme izlučivanja oko 48 sati, ali također nije dobar pokazatelj izloženosti Cr(VI).

*Referentne vrijednosti.* Normalne vrijednosti za neizloženu populaciju prema UK Supra-Regional Assay Service (SAS) u Velikoj Britaniji su manje od 2 µg/L za Cr u krvi odnosno manje od 0.5 µg/L za Cr u serumu. Istraživanja provedena u Njemačkoj pokazala su da je raspon koncentracija Cr u urinu kod odraslih osoba iz opće populacije od <0,055 - 1 µg/L (prosječno 0,15 µg/L, a 95 percentila 0,37 µg/L), a u SAD 0,2-2 µg/L. U Hrvatskoj su već zabilježene znatno više vrijednosti Cr u istraživanjima provedenim u Osječko-baranjskoj županiji prema kojima su se urinarne koncentracije Cr kretale u rasponu od 3,14 do 8,84 µg/L, Cr u serumu do najviše 9,4 ± 3,05 µg/L (srednja vrijednost ± SD), a u kosi 510 µg/kg (median). Koncentracije u kosi su značajno više u odnosu na tjelesne tekućine i tkiva i kreću se u rasponu od 200 do 2000 µg/kg.

TABLICA 4. Koncentracije Cr (srednja vrijednost ± SD ili medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (n.v.) za odrasle mjerenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	n.v.
Cr-K (µg/L)	19	0,51±0,07	20	0,50±0,06	0,332	>0,742	<2 µg/L* 0,3-0,9 µg/L** 0,12-0,4 µg/L***
Cr-S (µg/L)	20	0,48±0,05	20	0,44±0,08	1,679	>0,101	<0,5 µg/L* 0,1-0,2 µg/L*** 0,06-0,26 µg/L**** < 5 µg/L*****
Cr-U (µg/L)	20	1,35±0,59	20	1,23±0,56	0,684	>0,498	0,09-0,52 µg/L*** 0,9 µg/L*****
Cr-U (µg/g kreat)	20	1,34±0,39	20	1,26±0,62	0,518	>0,608	0,9 µg/g kreat.*****
Cr-kosa (µg/kg)	20	34,9 (12,1-171)	19	29,9 (8,42-81,5)	1,084	>0,286	50-350 µg/kg*** <2000 µg/kg*****

\*UK Supra-Regional Assay Service (SAS), Velika Britanija

\*\*Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), Kanada

\*\*\*\*Italija (Bocca i sur., 2010.)

\*\*\*\*\*ARUP Laboratories, SAD

\*\*\*\*\*Medizinische Labor Bremen

*Rezultati analize kroma.* Ispitanici obje skupine imali su podjednako visoke koncentracije Cr u svim ispitivanim uzorcima od kojih su u uzorcima krvi, seruma i urina većinom prelazile koncentracije koje su određene kao referentne vrijednosti u drugim populacijama u EU, iako su koncentracije u krvi i serumu bile unutar ili neznatno iznad laboratorijskih normalnih vrijednosti za pojedine laboratorije u Velikoj Britaniji (<2 i < 0,5 µg/L) i SAD (0,3-0,9 i <5 µg/L). U nedostatku referentnih vrijednosti za razine Cr u Hrvatskoj nije moguća

točna interpretacija izmjerenih vrijednosti. Svi ispitanici imali su koncentraciju Cr u kosi unutar normalnih vrijednosti (<350 µg/kg). Dobiveni rezultati pokazuju značajno niže vrijednosti u odnosu na ranija mjerenja provedena na području Osječko-baranjske županije.

Najviša koncentracija Cr u krvi izmjerena je kod jednog ispitanika u Skupini I (0,64 µg/L) i jedne ispitanice u skupini II (0,61 µg/L). Najviša koncentracija Cr u serumu izmjerena je kod jedne ispitanice u Skupini II (0,59 µg/L). Najviša koncentracija Cr u urinu izmjerena je kod jedne ispitanice u Skupini II (1,92 µg/L) i jednog ispitanika i ispitanice u Skupini I (1,87 µg/L).

Nisu nađene statistički značajne razlike koncentracija Cr u serumu, kosi i urinu između Skupine I i Skupine II ispitanika (Tablica 3). Također nisu nađene značajne razlike koncentracije Cr u serumu u odnosu na punu krv što ukazuje na relativno nisku izloženost znatno toksičnijem Cr(VI).

## VANADIJ

*Izvori vanadija u okolišu:* Vanadij (V) je prirodno prisutan u mineralima u zemljinoj kori u koncentracijama od oko 100 mg/kg, a u okoliš se ispušta iz prirodnih izvora kao što su vulkanske erupcije ili morski aerosol te iz antropogenih izvora od kojih najviše doprinose rafinerije nafte i termoelektrane koje koriste naftu i ugljen bogate s V i koje su odgovorne za više od 90% ukupne emisije V iz svih prirodnih i antropogenih izvora. Ovisno o geografskom porijeklu, sirova nafta može sadržavati i do 300 mg/kg V. Industrijska kontaminacija pridonosi prvenstveno onečišćenju zraka spojevima V, dok su industrijska onečišćenja vode i tla znatno ispod razine prirodnih emisija V. Metalni V se najviše koristi u proizvodnji nehrđajućeg čelika i ferovanadija, a V pentoksid u proizvodnji keramike. Soli V se koriste kao alternativna terapija za dijabetes pa se nalazi u brojnim dijetetskim i vitaminskim pripravcima u obliku sulfata ili metavanadata. Procijenjene koncentracije u zraku u urbanim područjima SAD kreću se u rasponu od 0,4-1460 ng/m<sup>3</sup>, u Europi 11-73 ng/m<sup>3</sup>, dok su u ruralnim područjima od 0,3-5 ng/m<sup>3</sup>. Koncentracije u zraku su značajno više tijekom zimskih mjeseci. Koncentracija u površinskim vodama je od 0,04 do 104 µg/L, u morskoj vodi 0,1-2 µg/L, a u vodi za piće od oko 1 µg/L. Indikativna granična vrijednost u vodi za piće u Hrvatskoj je 5 µg/L. U prehrambenim namirnicama V se nalazi u koncentracijama od 1 do 30 µg/kg i to najviše u žitaricama, morskoj ribi, mesu i pivu, pa je kod opće populacije dominantna izloženost putem hrane, iako je resorpcija iz probavnog sustava samo oko 2%. Prosječni unos V putem hrane je od 6-30 µg, a u nekim područjima i do 50 µg na dan. Nije točno poznato koliki udio udahnutog V se apsorbira, ali se pretpostavlja da je to oko 25%. Većina V se nalazi u krvnoj plazmi, od kuda se izlučuje s poluvremenom od oko 48 sati i to putem bubrega, a mali dio se pohranjuje u kostima.

*Zdravstveni učinci vanadija:* Toksični učinci V poznati su samo sa gledišta profesionalne inhalacijske izloženosti. Kod inhalacijske izloženosti dominira iritativno djelovanje na

sluznice dišnog sustava i očiju i moguće ekcematozne promjene na koži. Kod kronične profesionalne izloženosti koncentracijama od 1-5 mg/m<sup>3</sup> V pentoksida utvrđen je konjunktivitis i traheobronhitis. Akutni učinci javljaju se kod izloženosti iznad 10 mg/m<sup>3</sup> kao bronhospazam i bronhitis, a kod viših koncentracija može uzrokovati i bronhopneumoniju. Budući da je izgaranje fosilnih goriva najvažniji izvor kontaminacije okoliša sa V pretpostavlja se da su i rizici po zdravlje kod okolišne izloženosti prvenstveno akutni i kronični učinci na dišni sustav. Procijenjeno je da izloženost koncentracijama u zraku do 1 µg/m<sup>3</sup> kroz 24 sata nema štetne učinke na dišni sustav, a najniža koncentracija kod koje se očekuju kronični toksični učinci na dišni sustav je oko 20 µg/m<sup>3</sup>. Budući da se V koristi i u endoprotetici u slitinama s titanom, opisani su pojedinačni slučajevi neurotoksičnih učinaka (senzomotorna aksonalna neuropatija i gubitak sluha) u bolesnika kod kojih su uslijed loma proteze koncentracije V u krvi i serumu bile oko 6 µg/L, a u urinu iznad 50 µg/L. Kod bolesnika s urednom endoprotezom ugrađenom prije 30 godina izmjerene su koncentracije V u serumu od 0,8 -2,2 µg/L, u krvi oko 0,85 µg/L, a u urinu oko 1,6 µg/L. Temeljeno na studijama kod profesionalno izloženih radnika, ne očekuju se štetni učinci po zdravlje koncentracija u urinu do 50 µg/g kreatinina. Pojedinačne studije kod profesionalno izloženih radnika su međutim već kod koncentracija od 14,4 µg/L u urinu i 7,5 µg/L u serumu našli učinke na kognitivne funkcije prvenstveno na visospacijalne sposobnosti i pažnju.

*Uzorci za biomonitoring:* Temeljeno na iskustvima biomonitoringa profesionalno izloženih radnika, koncentracija u urinu smatra se dobrim pokazateljem izloženosti iako nije dokazana dobra korelacija između koncentracije V u zraku i porasta koncentracije V u urinu na kraju radne smjene. Za izloženost iz okoliša u do sada provedenim studijama nisu predloženi biološki uzorci koji bi bili reprezentativni za populaciju koja nije profesionalno izložena. Koncentracija V u urinu smatra se samo kvalitativnim pokazateljem izloženosti iz okoliša zbog vrlo velike varijabilnosti rezultata.

*Referentne vrijednosti.* Normalne vrijednosti za neizloženu populaciju u SAD su manje od 0,05 µg /L za V u krvi odnosno manje od 0,5 µg /L za V u urinu. Istraživanja provedena u Italiji pokazala su da su referentne vrijednosti V u krvi 0,09 do 0,75 µg/L (prosječno 0,35 µg/L), u serumu 0,07 do 1,1 µg/L (prosječno 0,62 µg/L), a u urinu 0,8 µg/L (raspon 0,2 do 1,1 µg/L). Istraživanja provedena u Belgiji pokazala su da su referentne vrijednosti V u serumu u rasponu od 0,016 do 0,9 µg/L, a u Češkoj 0,02 do 0,226 µg/L. U Hrvatskoj su već zabilježene znatno više vrijednosti V u istraživanjima provedenim u Osječko-baranjskoj županiji prema kojima su prosječne urinarne koncentracije V bile čak oko 23 µg/L, V u serumu u rasponu od 15,3-21,6 µg/L, a u kosi 10 do 130 µg/kg. Predložene referentne Vrijednosti V u kosi su 30-100 µg/kg, ali se kosa ne smatra dobrim pokazateljem izloženosti iz okoliša zbog ispiranja V iz kose tijekom pranja.

TABLICA 5. Koncentracije V (srednja vrijednost  $\pm$  SD ili medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (n.v.) za odrasle mjenjenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	n.v.
V-K ( $\mu\text{g/L}$ )	19	0,67 $\pm$ 0,05	20	0,71 $\pm$ 0,04	-2,404	<0,021	0,09-0,75 $\mu\text{g/L}$ * <0,8 $\mu\text{g/L}$ *****
V-S ( $\mu\text{g/L}$ )	20	0,74 $\pm$ 0,06	20	0,71 $\pm$ 0,05	1,891	>0,066	0,07-1,1 $\mu\text{g/L}$ * <1 $\mu\text{g/L}$ ** <1,1 $\mu\text{g/L}$ *****
V-U ( $\mu\text{g/L}$ )	20	1,69 $\pm$ 0,75	20	1,68 $\pm$ 0,76	0,061	>0,952	0,2-1 $\mu\text{g/L}$ * 0,15 $\mu\text{g/L}$ *** <1 $\mu\text{g/L}$ *****
V-U ( $\mu\text{g/g}$ kreat)	20	1,66 $\pm$ 0,49	20	1,70 $\pm$ 0,83	-0,181	>0,858	<0,30 $\mu\text{g/g}$ kreatinina***
V-kosa ( $\mu\text{g/kg}$ )	20	15,9 (9,3-39,7)	19	14,0 (10,8-33,4)	0,715	>0,479	1-51 $\mu\text{g/kg}$ **** 2-30 $\mu\text{g/kg}$ *****

\* Italija (Alimonti i sur. 2010.)

\*\*Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*Kanada (Health Canada 2010)

\*\*\*\*Kanada (Gouille i sur., 2005)

\*\*\*\*\* Medizinsches Labor Bremen

\*\*\*\*\*London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), Kanada

*Rezultati analize vanadija:* Ispitanici obje skupine imali su koncentracije V u urinu koje su većinom prelazile koncentracije koje su određene kao referentne vrijednosti u drugim populacijama u EU, dok su koncentracije u krvi i serumu bile unutar laboratorijskih normalnih vrijednosti. Svi ispitanici imali su koncentraciju V u kosi unutar referentnih vrijednosti (<30  $\mu\text{g/kg}$ ). U nedostatku referentnih vrijednosti za razine V u Hrvatskoj nije moguća točna interpretacija izmjerenih vrijednosti. Dobiveni rezultati pokazuju značajno niže vrijednosti u odnosu na ranija mjerenja provedena na području Osječko-baranjske županije.

Nađena je statistički značajna razlika između dviju skupina u razini V u krvi (Tablica 5), ali razlika nije toksikološki značajna jer se kreće unutar referentnih vrijednosti i raspona za opću populaciju.

## MANGAN

*Izvori mangana u okolišu.* Mangan (Mn) je esencijalni element u tragovima koji ima i veliku industrijsku primjenu. Prisutan je u velikoj količini u zemljinoj kori, a većina rude se koristi za proizvodnju feromangana koji je neophodan u proizvodnji čelika. Osim toga koristi se u proizvodnji keramike i porculana, gnojiva i hrane za životinje, baterija, šibica, vatrometa, u obliku permanganata kao dezinficijens, a u organskim spojevima i kao vrlo široko korišteni fungicid u poljoprivredi. Industrijski procesi su glavni izvor onečišćenja okoliša emisijom prašine i dimova Mn. Prvenstveni put ulaska u organizam je inhalacija, ali u okolišu doprinosi i unos putem onečišćene vode i hrane. Budući da se organski Mn (metilciklopentadienil Mn trikarbonil – MMT) koristio u bezolovnom benzinu u SAD i Kanadi, došlo je do većeg onečišćenja vode za piće. Samo 3-5% Mn apsorbira se iz probavnog sustava te su otrovanja putem hrane i vode vrlo rijetka. Potreban dnevni unos Mn u organizam je 1,6-2,3 mg/dan, a najviše količine u hrani nalaze se u voću, povrću i žitaricama, a koncentracije variraju od samo 0,03 mg/kg u mlijeku do oko 44 mg/kg u pšeničnom brašnu. Granična vrijednost u vodi za piće u Hrvatskoj je 50 µg /L.

*Zdravstveni učinci mangana.* U uvjetima profesionalne izloženosti Mn je opisan kao uzrok većeg broja slučajeva neurotoksičnosti kod radnika u rudnicima i proizvodnji feromangana. Kronična toksičnost posljedica je nakupljanja Mn u mozgu i manifestira se neurološkim simptomima iz ekstrapiramidnog spektra te se u različitim istraživanjima Mn povezuje s nastankom Parkinsonove bolesti. Znakovi manganizma mogu se pojaviti naglo i u pravilu nisu reverzibilni. Parkinsonizam se manifestira tek u kasnoj fazi bolesti prije koje nastupa faza s nespecifičnim simptomima opće slabosti, pospanosti, apatije, anoreksije, iza koje s nastavkom izloženosti slijede glavobolja, smetnje pamćenja, anksioznost, čak i psihotične reakcije i halucinacije. Osobe koje imaju manjak željeza u krvi su moguća rizična skupina, isto kao i djeca.

*Uzorci za biomonitoring mangana.* Smatra se da je koncentracija Mn u krvi pokazatelj ukupnog tjelesnog opterećenja dok je razina u urinu pokazatelj akutne izloženosti. Puna krv se smatra boljim matriksom od seruma jer već vrlo mala hemoliza uzorka može znatno izmijeniti rezultate. Međutim, zbog brzog izlučivanja iz organizma, i to uglavnom putem fecesa, razina u krvi i urinu se ne smatra dobrim i dovoljno osjetljivim pokazateljem izloženosti. Kosa je dobar biomarker izloženosti Mn, ali s obzirom na moguću kontaminaciju vode teško je razlučiti vanjsku kontaminaciju od apsorbiranog Mn vezanog na keratin. Tamne boje za kosu mogu sadržavati Mn te su moguće i lažno povišene razine Mn u kosi nakon njihove uporabe.

*Referentne vrijednosti.* U SAD su utvrđene normalne vrijednosti Mn u krvi u rasponu od 4-15 µg/L, u serumu 0,4-0,85 µg/L i u urinu 1-8 µg/L. Referentne vrijednosti Mn u serumu u Italiji izmjerene 2008. godine u odrasloj populaciji bile su od 0,50-1,4 µg/L. Izmjerene vrijednosti u kosi se kreću od oko 200 µg/kg u Španjolskoj do preko 3000 µg/kg kod osoba koje žive u blizini tvornice feromangana. Uz odgovarajuću metodu pročišćavanja kose prije analize, izmjerene razine Mn u kosi kod djece u SAD bile su i do 70 puta niže nego u starijim istraživanjima i kreću se u rasponu od 11-73 µg/kg te se može razlučiti doprinos onečišćenja kod stanovnika koji žive u blizini izvora onečišćenja.

TABLICA 6. Koncentracije Mn (srednja vrijednost  $\pm$  SD ili medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (n.v.) za odrasle mjenjenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	n.v.
Mn-K ( $\mu\text{g/L}$ )	19	9,1 $\pm$ 2,2	20	8,6 $\pm$ 2,3	0,747	>0,460	4-15 $\mu\text{g/L}$ ** 5,0-12,8 $\mu\text{g/L}$ ***
Mn-S ( $\mu\text{g/L}$ )	20	0,52 $\pm$ 0,08	20	0,53 $\pm$ 0,09	-0,162	>0,872	0,50-1,4* <2,4 $\mu\text{g/L}$ ** 0,63-2,2 $\mu\text{g/L}$ ***
Mn-U ( $\mu\text{g/L}$ )	20	1,57 $\pm$ 0,45	20	1,61 $\pm$ 0,82	-0,212	>0,833	<0,5 $\mu\text{g/L}$ **** 1-8 $\mu\text{g/L}$ ** 0,11-1,32 $\mu\text{g/L}$ ***
Mn-U ( $\mu\text{g/g}$ kreat)	20	0,12 $\pm$ 0,05	20	0,12 $\pm$ 0,05	-0,046	>0,964	<4 $\mu\text{g/g}$ kreatinina**
Mn-kosa ( $\mu\text{g/kg}$ )	20	233 (83,6-6516)	19	207 (45,5-1283)	0,936	>0,355	<500 $\mu\text{g/kg}$ **** 16-570 $\mu\text{g/kg}$ ***

\*Italija (Bocca i sur, 2010)

\*\*Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*Kanada (Gouille i sur., 2005)

\*\*\*\*London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), Kanada

*Rezultati analize mangana.* Svi ispitanici imali su izmjerenu razinu Mn u krvi, serumu i urinu unutar normalnih vrijednosti. Vrijednosti koncentracija Mn u kosi su u četiri ispitanice (6516, 917, 575 i 705  $\mu\text{g/kg}$ ) i jednom ispitaniku (1240  $\mu\text{g/kg}$ ) u Skupini I te tri ispitanice (815, 833 i 1283  $\mu\text{g/kg}$ ) u Skupini II bile iznad referentnih vrijednosti. Nema statistički značajnih razlika izmjerenih koncentracija Mn u krvi, serumu, urinu ili kosi u ispitanika Skupine I u odnosu na Skupinu II (Tablica 6).

## TALIJ

*Izvori talija u okolišu.* Talij (Tl) je visokotoksični metal koji je u obliku različitih spojeva ubikvitaran u vrlo malim koncentracijama u stijenama, tlu i rudama, a zbog dobre topivosti u vodi se lako ispire i ulazi u biljke te je na taj način prisutan u malim dozama u okolišu. U 70-tim godinama prošlog stoljeća s razvojem proizvodnje cementa i topionica metala, izgaranjem ugljena i spaljivanjem otpada došlo je do značajnih emisija Tl u okoliš u koncentracijama potencijalno opasnim po zdravlje tako da ga se na pr. u prirodnim mineralnim vodama u EU moglo naći u koncentracijama od 15  $\mu\text{g/L}$ .

*Zdravstveni učinci talija.* Povijesno su jako dobro dokumentirana akutna otrovanja spojevima Tl te je utvrđeno da je letalna doza 8-15 mg/kg, a doza od oko 1,5 mg/kg uzrokuje u inicijalnoj fazi nespecifične simptome akutnog otrovanja (umor, gubitak apetita, metalni okus, povraćanje, bolovi u trbuhu), a nakon nekoliko dana i za Tl specifična oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava, srca, krvnih žila, pluća, bubrega i kože uz karakteristično opadanje kose i mogućnost smrtnog ishoda ako se na vrijeme ne započne liječenje. Koncentracije do 5  $\mu\text{g/L}$  u urinu se smatraju neškodljivim, dok se klinički



manifestna otrovanja očekuju kod koncentracija od 500 µg/L. Za razliku od akutnih otrovanja koja se danas više ne očekuju kao posljedica izloženosti iz okoliša, slučajevi kroničnog otrovanja s TI su slabije dokumentirani, a od simptoma opisana je alopecija i periferna neuropatija. Epidemiološka istraživanja u područjima s visokom prisutnošću TI u okolišu pokazala su da se uglavnom nalaze nespecifični simptomi (umor, glavobolja, nesanic, rjeđe parestezije i bolovi u ekstremitetima) koji bi se mogli povezati s izloženošću TI. Nisu poznati učinci na reprodukciju niti je utvrđen karcinogeni potencijal TI.

*Uzorci za biomonitoring talija.* Relevantnim pokazateljem ukupnog tjelesnog opterećenja s TI i najpogodnijim pokazateljem za biološki monitoring smatra se određivanje TI u urinu, za forenzičke svrhe pogodno je i određivanje TI u kosi, dok se TI u krvi ne smatra dobrim pokazateljem zbog vrlo kratkog poluvremena i vrlo niskih koncentracija u krvi.

*Referentne vrijednosti.* Ispitivanja provedena u Njemačkoj od 2001.-2008. godine pokazala su da su kod odraslih koji žive u područjima koja nisu onečišćena TI iz industrijskih izvora (TI u tlu < 1 µg/g), 95 percentilne vrijednosti koncentracija TI u urinu u rasponu od 0,40-0,47 µg/L, u krvi 0,040-0,048 µg/L, a u kosi 0,40-0,68 µg/kg. Maksimalne vrijednosti TI u urinu u toj populaciji dosizale su i do 1,44 µg/L. U osoba koje žive u području u kojem je koncentracija TI u tlu oko 7 µg/g, srednja koncentracija TI u urinu bila je 5,2 µg/L (raspon 0,1-76,5 µg), a u kosi 18,7 µg/kg (raspon 4,4-93,6). Njemačka Komisija za biomonitoring ljudi postavila je referentne vrijednosti TI u urinu na 0,5 µg/L za odrasle od 18 do 69 godina i 0,6 µg/L za djecu od 3 do 14 godina. Referentne vrijednosti TI u urinu za odrasle u Velikoj Britaniji su < 0,56 µg/L.

TABLICA 7. Koncentracije TI (srednja vrijednost ± SD ili medijan i raspon) u krvi (K), serumu (S), urinu (U) i kosi u SKUPINI I i SKUPINI II, statistička značajnost razlike (Studentov t-test) između skupina te očekivane/normalne vrijednosti (n.v.) za odrasle mjerenih parametara u općoj populaciji.

	N	SKUPINA I (N=20)	N	SKUPINA II (N=20)	Z	p	n.v.
TI-K (µg/L)	19	0,020±0,006	20	0,025±0,008	-2,381	<0,023	<1 µg/L** 0.011-0.035 µg/L***
TI-S (µg/L)	20	0,014±0,005	20	0,015±0,005	-0,759	>0,452	/
TI-U (µg/L)	20	0,15±0,09	20	0,16±0,10	-0,115	>0,909	0,5 µg/L* <1 µg/L** 0.07-0.84 µg/L***
TI-U (µg/g kreat)	20	0,14±0,06	20	0,14±0,09	-0,293	>0,771	< 1 µg/g kreat**
TI-kosa (µg/kg)	20	0,32 (0,11-0,89)	19	0,55 (0,15-2,09)	-1,952	>0,059	<2 µg/kg**** 0.1-0.4 µg/kg***

\*Njemačka komisije za biomonitoring

\*\*Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories, SAD

\*\*\*Kanada (Goulet i sur., 2005)

\*\*\*\*London Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), Kanada

*Rezultati analize talija.* Izmjerene vrijednosti TI u krvi i urinu bile su unutar normalnih vrijednosti u svih ispitanika obje skupine. Jedna ispitanica iz Skupine II imala je granično

povišene vrijednosti Tl u kosi (2,09 µg/kg; 2016 godine također granično povišeno, tj. 2,51 µg/kg), ali bez odgovarajućeg povišenja Tl u urinu kao toksikološki relevantnog parametra.

Nisu nađene statistički značajne razlike razina Tl u kosi i urinu između ispitanika Skupine I i Skupine II. Statistički značajno viša koncentracija Tl u krvi u ispitanika Skupine II u odnosu na Skupinu I nije toksikološki značajna jer se kreće unutar referentnih vrijednosti i raspona za opću populaciju (Tablica 7).

## ZAKLJUČNO MIŠLJENJE

Koncentracija Pb, Ni, Cr, V, Mn i Tl određena je u biološkim uzorcima 40 ispitanika oba spola s područja grada Slavenskog Broda. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na mjesto stanovanja. Raspon dobi ispitanika kretao se u Skupini I od 24-76 godina, a u Skupini II od 30-74 godine.

Nisu utvrđene značajne razlike između skupina ispitanika u koncentracijama Ni, Cr, i Mn u analiziranim biološkim uzorcima. Značajne razlike između skupina ispitanika utvrđene su za koncentracije Pb u svim mjerenim vrstama uzoraka: krvi, serumu, urinu i kosi pri čemu su više razine utvrđene u ispitanika Skupine II. Budući da ne raspolažemo drugim relevantnim podacima o skupinama ispitanika (na pr. zanimanje, hobi, prehrambene navike, konzumiranje alkohola, pasivno pušenje, podaci o bojanju kose, vodovodnim instalacijama, boravak na ispitivanom području), ne možemo detaljnije razmotriti razlike u koncentracijama Pb između skupina. Značajne razlike između skupina ispitanika utvrđene su i za koncentracije V i Tl u krvi, pri čemu su bile više u ispitanika Skupine II. Ove razlike, međutim, nisu toksikološki relevantne jer se kreću unutar referentnih vrijednosti i raspona za opću populaciju, te su utvrđene u biološkim uzorcima koji se ne smatraju pouzdanim pokazateljem izloženosti V i Tl.

Utvrđene su blago povišene vrijednosti Pb u krvi u dvije ispitanice Skupine II (M. J.-E. i K. D.-G.) koje mogu biti toksikološki relevantne i zahtijevaju daljnje razmatranje ispitanika zbog moguće kliničke značajnosti nalaza.

Iako su kod ispitanika obje skupine izmjerene općenito nešto više vrijednosti Cr i V u krvi i/ili urinu u usporedbi s dijelom objavljenih podataka za europsku populaciju, najviše izmjerene vrijednosti ipak su značajno niže od onih klinički značajnih. Ujedno, dobiveni rezultati pokazuju znatno niže vrijednosti za Cr i V u odnosu na ranija mjerenja provedena na području Osječko-baranjske županije. U Hrvatskoj do sada nema objavljenih drugih podataka o tim metalima te su za to potrebna dodatna istraživanja na većoj populaciji iz različitih dijelova Hrvatske kako bi se utvrdile referentne vrijednosti Cr i V u biološkim uzorcima relevantnim za hrvatsku populaciju.

## Literatura

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Chromium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Vanadium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012.

Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. Biomonitoraggio della popolazione italiana: per l'esposizione ai metalli: valori di riferimento 1990-2009. Istituto Superiore di Sanità 2010.

ARUP Laboratories. Chromium, Serum. <http://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0098830>, pristup 27.12.2017.

ARUP Laboratories. Chromium, Urine. <http://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0025068>, pristup 27.12.2017.

Bocca B, Mattei D, Pino A, et al. Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46:259-65.

Bradberry SM, Wilkinson JM, Ferner RE. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clin Toxicol* 2014; 52: 837-47.

Catalani S, Stea S, Beraudi A, Gilberti ME, Bordini B, Toni A, Apostoli P. Vanadium release in whole blood, serum and urine of patients implanted with a titanium alloy hip prosthesis. *Clin Toxicol* 2013;51:550-6.

Cieslak W, Pap K, Bunch DR, Reineks E, Jackson R, Steinle R, Wang S. Highly sensitive measurement of whole blood chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Biochem* 2013;46:266-70.

European Commission. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). List of recommended health-based biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs) 2014.

Goulle J-P, Mahieu L, Castermant J. et al Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Science International* 153 (2005) 39-44.

Health Canada. Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009). August 2010.

Heitland P, Koster P.D. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. Clinica Chimica Acta 365 (2006) 310 – 18.

Jergovic M, Miskulin M, Puntaric D, Gmajnic R, Milas J, Sipos L. Cross-sectional biomonitoring of metals in adult populations in post-war eastern Croatia: differences between areas of moderate and heavy combat. Croat Med J. 2010; 51:451-60.

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Stoffmonographie Blei-Referenz- und Human Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundheitsbl 1996;39:236–241.

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut und Urin von Erwachsenen. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 12/2003;46:1112-1113.

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Stoffmonographie Thalium – Referenz-und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thalium im Urin. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2011; 54:516–24.

Michalak I, Mikulewicz M, Chojnacka K et al. Exposure to nickel by hair mineral analysis. Environ Pharmacol Toxicol 2012;34: 727-34.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Chromium, serum.  
<https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8638>, pristup 27.12.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Chromium, random, urine.  
<https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/86153>, pristup 27.12.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Heavy metals, hair.  
<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/45479>, pristup 23.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Manganese, Serum.  
<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/60027>, pristup 25.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Thallium, Blood.  
<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8149>, pristup 24.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Thallium, Creatinine ratio, random Urine. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/60325>, pristup 24.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Nickel, Serum. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/2011/Clinical+and+Interpretive/8622>, pristup 25.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Nickel, Creatinine ratio, Random, Urine. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/60442> pristup 25.1.2017.

Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog. Vanadium, serum. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/83396>, pristup 27.12.2017.

Medizinisches Labor Beremen. Analysenübersicht: Chrom (Cr). [http://www.mlhb.de/analysen/komfort-suche/details/?tx\\_mlhbassays\\_pi5\[substance\]=93&tx\\_mlhbassays\\_pi5\[controller\]=Substance&tx\\_mlhbassays\\_pi5\[action\]=show&cHash=4fd5daca370e7c0e64d901a44d1c5a46](http://www.mlhb.de/analysen/komfort-suche/details/?tx_mlhbassays_pi5[substance]=93&tx_mlhbassays_pi5[controller]=Substance&tx_mlhbassays_pi5[action]=show&cHash=4fd5daca370e7c0e64d901a44d1c5a46). Pristup 3.1.2018.

Medizinisches Labor Beremen. Analysenübersicht: Vanadium (V). [http://www.mlhb.de/analysen/komfort-suche/details/?tx\\_mlhbassays\\_pi5\[controller\]=Assay&tx\\_mlhbassays\\_pi5\[assay\]=2191&tx\\_mlhbassays\\_pi5\[action\]=show&cHash=b0b87a9f99a2deb73a0cfa8ca4d2f58a](http://www.mlhb.de/analysen/komfort-suche/details/?tx_mlhbassays_pi5[controller]=Assay&tx_mlhbassays_pi5[assay]=2191&tx_mlhbassays_pi5[action]=show&cHash=b0b87a9f99a2deb73a0cfa8ca4d2f58a). Pristup 3.1.2018.

Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *The Science of the Total Environment*, 1990; 95: 89-105.

Molina-Villalba I, Lacasaña M, Rodríguez-Barranco M, et al. Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. *Chemosphere* 2015;124:83-91

Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), London Health Sciences Centre (LHSC) i St. Joseph's Health Care London, Kanada. Trace elements. Hair reference range. <http://www.lhsc.on.ca/palm/trace/reference.html#hair>, pristup 26.1.2017.

Pathology and Laboratory Medicine (PaLM), London Health Sciences Centre (LHSC) i St. Joseph's Health Care London, Kanada. Trace elements. Random urine reference range. <http://www.lhsc.on.ca/palm/trace/reference.html#random>, pristup 26.1.2017.

Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće. Narodne novine RH 58/2008.

Paustenbach DJ, Panko JM, Fredrick MM, Finley BL, Proctor DM. Urinary chromium as a biological marker of environmental exposure: what are the limitations? Regul Toxicol Pharmacol. 1997; 26:23-34.

Roels HA, Hoet P, Lison D. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. Ren Fail. 1999;21(3-4):251-62.

Sunderman FW, Aitio A, Morgan LG et al. Biological Monitoring of Nickel. Toxicol Ind Health. 1986 Jul;2(1):17-78.

Uredba o razinama onečišćujućih tvari u zraku. Narodne novine RH 117/2012.

Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. Int J Hyg Environ Health 2004;207:69-73.