

Kovács Lajos

■ SZTE Orvosi Vegytani Intézet

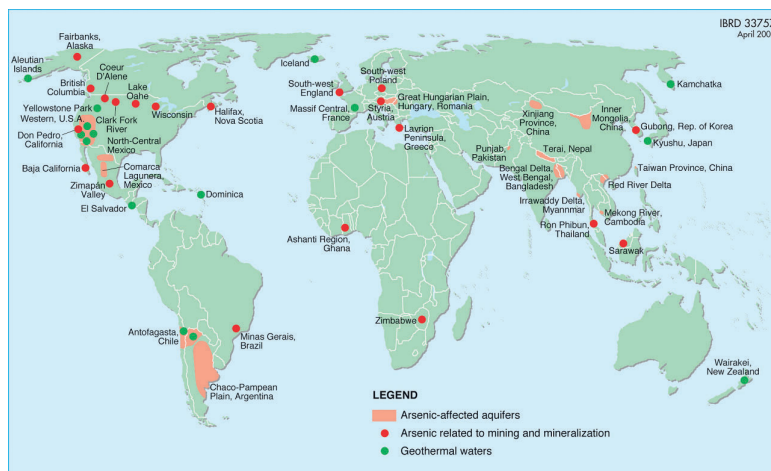
Arzén – újratöltve

2011ben megjelent könyvünk egyik fejezetében az ivóvizek arzéntartalmával kapcsolatos problémákat elemeztem [1]. Az említett fejezet lényegi állítása az volt, hogy az Európai Unióban (és számos országban) megállapított határérték ($10 \mu\text{g}/\text{dm}^3 = 10 \mu\text{g}/\text{L} = 10 \text{ ppb}$) Magyarország vonatkozásában valószínűleg szükségtelenül alacsony, és elegendő lenne egy realisabb, kb. $30 \mu\text{g}/\text{L}$ érték is. A könyv nemrég megjelent angol nyelvű adaptációjában az említett fejezetet átdolgoztam, a magyar vonatkozásokból csak a legfontosabb megállapításokat hagytam meg és kiegészítettem az arzénszennyezés nemzetközileg nagyobb horderejű (elsősorban délkelet-ázsiai) problémáinak és a megoldási javaslatoknak az ismertetésével [2]. Ugyanakkor az ivóvízbeli határérték vonatkozásában a fenti megállapítást nem módosítottam az angol kiadásban.

2014 novemberében levelet kaptam Turányi Tamástól (ELTE), amelyben felhívta a figyelmemet Mihucz Viktor Gábor (ELTE) habilitációs pályázatára [3], akinek egyik kutatási területe az arzénspeciáció és -expozíció vizsgálata különböző forrásokban, elsősorban élelmiszerekben. A szerző habilitációs pályázatának az arzénre vonatkozó részében az ivóvízben az Európai Unió által javasolt $10 \mu\text{g}/\text{L}$ -es határértéket helytállóan tekinti, figyelembe véve az arzén rákkeltő hatását.

A határértékre vonatkozó javaslat forrása Bartha Andrásnak, a Magyar Állami Földtani Intézet (2012. április óta Magyar Földtani és Geofizikai Intézet) egykori osztályvezetőjének egy rádióriportja [4]. Nevezetesen: az EU-szabvány bevezetésénél a nyugat-európai élelmiszer-fogyasztói szokásokat vették figyelembe. Nyugat-Európában a tengeri hal-fogyasztásból becslések szerint mintegy napi 80 mikrogramm arzén

¹ A Web of Science (WoS) adatbázisban az „arsenic and toxic*” kulcsszavakkal folytatott keresés 6762 találatot ad az 1975 és 2015 közötti időszakra (egyedül 2014-ben 630 közlemény jelent meg), ezekből a dokumentumokból 570 az összefoglaló mű (2015. április 8-i állapot). Ezek csupán folyóiratcikkek, a WoS adatbázis könyveket ritkán dolgoz fel. Az internetes forrásokban való eligazodást egy 80-oldalas dokumentum segíti [5].



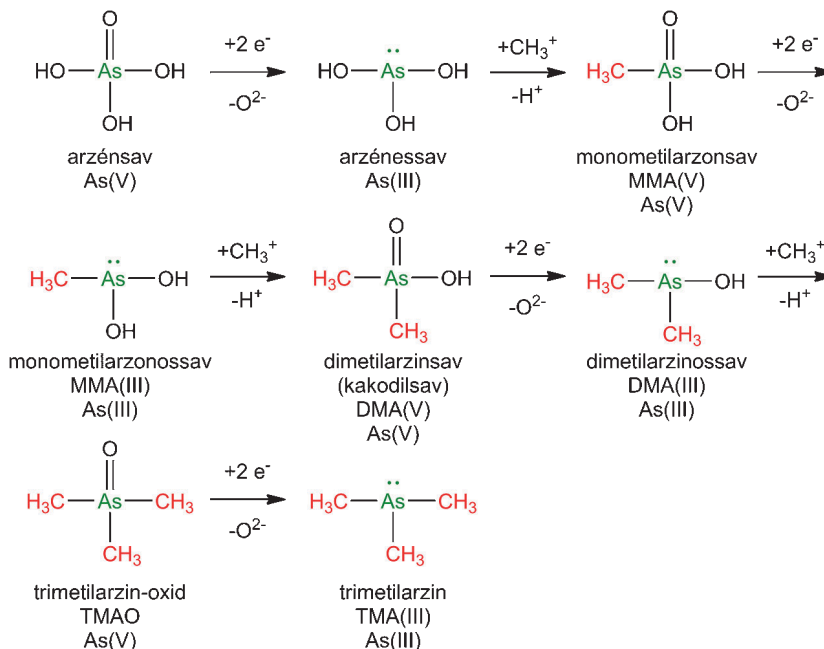
1. ábra. A jelentősebb arzénszennyezések előfordulása a Földön

származik, ugyanakkor napi 100 mikrogramm arzén bevitelle még nem okoz problémát egy egészséges ember esetében. A két érték közötti 20 mikrogramm különbség pedig, napi 2 liter ivóvíz fogyasztását feltételezve, éppen 10 mikrogramm literenkénti határértéket ad, innen ered ez a máigikus szám. Mármost Magyarországon a

tömeges tengeri hal-fogyasztás nem jellemző, különösen Észak-Magyarországon és a Dél-Alföldön nem, így a feltételezett, ivóvízen kívüli 80 mikrogrammos terhelés irreálisnak tűnik. Szerencsésebb lenne egy $30 \mu\text{g}/\text{L}$ körüli határérték az ivóvízre [1].

Az arzén mérgező hatásával kapcsolatos irodalom elképesztően terjedelmes¹, em-

2. ábra. Az arzénvegyületek metabolizmusa (a szerves arzénvegyületek nevezékétanát l. itt: [20])





ber legyen a talpán, aki biztosan eligazodik ebben az információtengerben. Ezen irdatlan mennyiségű információ keletkezésének az oka az, hogy a probléma számos szakterületet érint (analitikai, szervetlen, szerves és geokémia, toxikológia, onkológia, foglalkozás-egészségügy, környezetvédelmi szabályozás, közgazdaságtan, szociológia stb.); társadalmi kihatása becslések szerint 200 millió ember egészségi állapotát befolyásolhatja [6], így érthető módon komoly szakmai vitákat és heves érzelmi reakciókat vált ki mind a szakemberek, mind a laikusok között. Az óvatosság már csak azért is indokolt, mert a laikusok és a szakemberek egyaránt hajlanak arra, hogy csak a számukra szimpatikus tényeket hallgassák meg: Ben Goldacre szerint a tények közötti önkényes válogatás („mazsolázás”, cherry-picking) a tudományos ismeretekkel szembeni „négy főbűn” egyike [7]. A következőkben az arzén egészségügyi hatásaival kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglalom össze a legújabb kutatások fényében [8–13].

Az arzén a Föld 53. leggyakoribb eleme, a földkéregben az átlagos koncentrációja 1,5 ppm. A talajban ez az érték 1–10 ppm, a tengervízben 1,6 ppb, a levegőben – a szennyezés használó iparágak és erőművek kohói környékének kivételével – nyomnyi mennyiségben van jelen. Ez utóbbi szennyező forrásokból az alacsony koncentráció ellenére tetemes mennyiségű arzén származik, mintegy évi 80 000 tonna, míg mikroorganizmusok évi 20 000 tonnát bocsátanak ki metilarzinok formájában és vulkáni tevékenységből évi 3000 tonna arzén keletkezik, miközben az évi arzénszükséglet

Anyag	Élőlény	Adagolás módja	LD _{Lo} (mg/test-tömeg-kg)	LD ₅₀ (mg/test-tömeg-kg)
As ₂ O ₃	patkány	szájón át		20
Na ₃ AsO ₃	patkány	szájón át		15–110
	egér	szájón át		25–45
	nyúl	intravénásan	4	
Na ₃ AsO ₄	ember	szájón át	0,6–3	
	patkány	szájón át		110–120
MMA(V)	egér	szájón át		55
	patkány	szájón át		700
DMA(V)	egér	szájón át		970
	patkány	szájón át		1600
arzenobetain	egér	szájón át		650
arzenobetain	patkány	szájón át		4500
arzenokolin	patkány	szájón át		6500

1. táblázat. Arzénvegyületek mérgező dózisa [3, 22].

LD_{Lo} = legkisebb ismert mérgező dózis; LD₅₀ = közepes halálos dózis;

MMA(V) = monometilarzonsav; DMA(V) = dimetilarzinsav

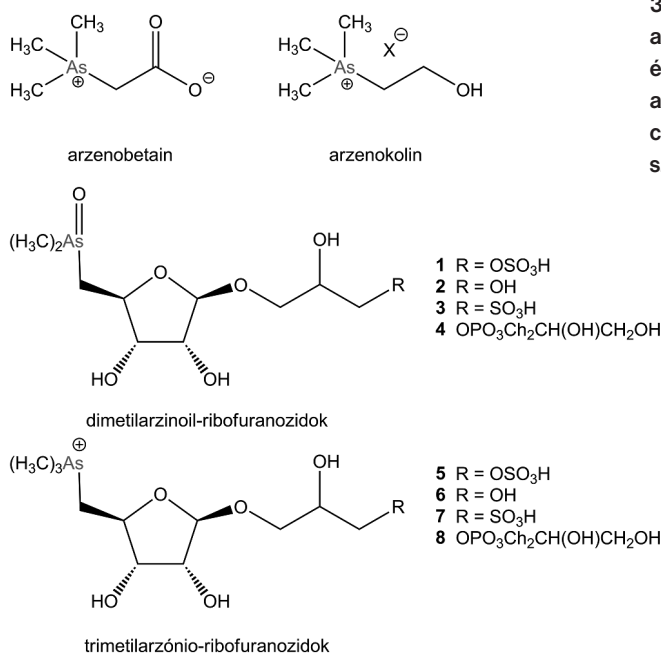
kb. 50 000 tonna. A Földön található arzéntartalmú ércek mennyiségét több mint 10 millió tonnára becsülik [14]. Az átlagos előfordulás mellett azonban vannak kiugróan alacsony és magas koncentrációk a Föld különböző területein (a talajban megfigyelték 0,01 és 600 ppm közötti értékeket is), amelyek közül a magas értékek komoly közegészségügyi problémát jelentenek [15] (1. ábra).

Az arzén az emberi testben is változatos mennyiségben fordul elő: egy felnőttben 0,5–15 milligramm található, a vérében a koncentrációja 2–9 µg/L (ppb), a csontokban és a szövetekben 0,1–1,6 ppm, a hajban 1 ppm [14]. Bár az arzén esetében feltehetően azonnal a mérgező jut eszünkbe, nyomnyi mennyiségre valószínűleg szükség van belőle az egyes élőlényeknek, például csir-

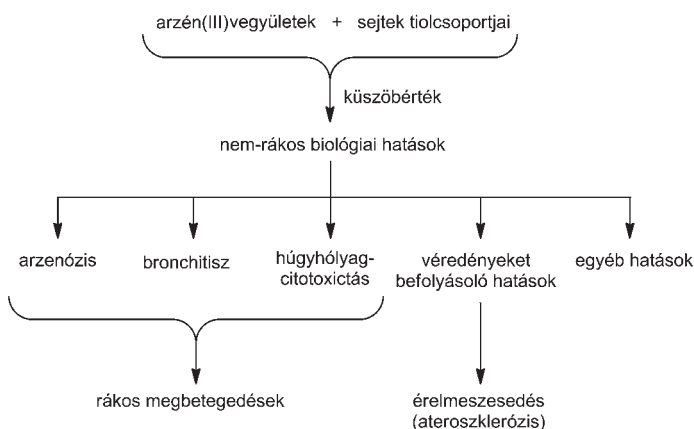
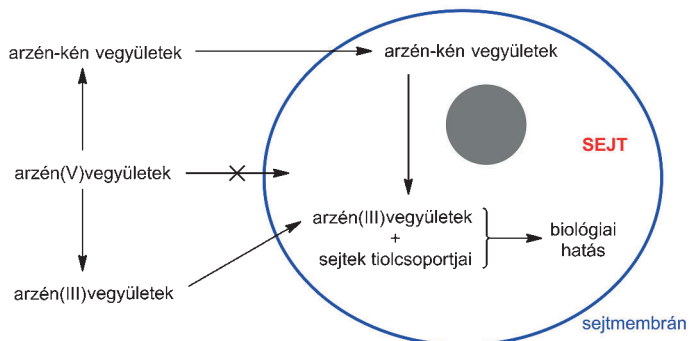
kék, patkányok és kecskék esetében az arzénmentes diéta törpenövést okoz [14, 16]. Ember esetében a napi szükséglet kb. 10–25 µg lehet [14, 16].

Mint annyi más elem esetében, az arzénnél sem felejtkezhetünk el arról, hogy az élettani hatás jelentős mértékben függ az arzén oxidációs állapotától [As(III), As(V)], és attól is, hogy szervetlen vagy szerves vegyület formájában van-e jelen, ezt nevezzük speciációnak [11, 17] (2. ábra). A szervetlen arzénvegyületek mérgezőek, ezen belül is az arzén(III)vegyületek mérgezőbbek, mint az arzén(V)vegyületek (1. táblázat). Számos szerves arzénvegyület (arzenobetain, arzenokolin, 3. ábra) azonban változatlanul kiürül és gyakorlatilag nem tekinthető mérgezőnek [11, 17]. A nemrég azonosított arzenocukrok (3. ábra, 1–8) [18, 19] jobban metabolizálódnak és a keletkező kéntartalmú DMA(V) vegyületek potenciálisan citotoxikusak, de erről még kevés adatunk van [17]. A háromértékű arzénvegyületek (szervetlen és szerves) a legreaktívabbak és a legmérgezőbbek, az egyes arzénvegyületek egymásba átalakulhatnak (2. ábra).

Az arzénvegyületek speciációján túl a bejutás módja is fontos az arzénkitettségszempontjából. Légzés útján (leszámítva a magas expozíciójú szennyezett munkahelyeket) az arzénbejutás elhanyagolható mértékű. A talajból az arzén 3–50%-a, míg ivóvízből a teljes mennyiség felszívódik. Az átlagpopuláció számára az arzénexpozíció legjelentősebb formája az ételmiszerfogyasztás, a napi arzénbevitel kb. 70%-a ebből származik. A szervetlen arzénvegyületek bevitel 1–30 µg/nap magvak, gyümölcsök, rizs, hal és zöldségek formájában [15, 16]. A tengeri halakból származó tel-



3. ábra. Az arzenobetain, az arzenokolin és a leggyakoribb arzéntartalmú cukorszarmazékok szerkezete



4. ábra. Az arzénvegyületek mérgező hatásának mechanizmusa

jes, az ártalmatlan arsenobetaint is magában foglaló arzénbevitel a 92 $\mu\text{g}/\text{nap}$ értéket is elérheti [15, 21].

A szervezetben a szerves arzénvegyületek redukciók és metilézések sorozatán keresztül alakulnak át, mielőtt eltávoznának a szervezetből (2. ábra). A metilézést javarészt az arzén(III)-metiltranszferáz (As3mt), kisebb részben az N^6 -adeninspecifikus DNS-metiltranszferáz (N6AMT1) enzim végzi [11]. Az elfogyasztott rizs arzéntartalma 90%-ban dimetilarzinsavvá metabolizálódik és 40%-ban a vizelettel távozik [23]. Egy alternatív metabolitikus útvonal az emésztőrendszerben kénhidrogénnel, enzimek nélkül lejátszódó reakciók sorozata, amelyben különböző kén-tartalmú MMA(V)-, DMA(V)-származékok és szerves kén-tartalmú arzénvegyületek képződnek, de ez az útvonal alárendelt jelentőségű (emberben az arzénvegyületek mintegy 5%-ban metabolizálódnak így). Az arzénmetabolizmus terméke nagyrészt a dimetilarzinsav [DMA(V)] és dimetilarzinsav [DMA(III)] és kisebb mértékben a monometilarzonsav (MMA(V)).

Hogyan fejtik ki mérgező hatásukat az arzénvegyületek? A hatás többrétű [24, 25]. Az arzénvegyületek az ATP-termelést befolyásolják a liponsav gátlásával, illetve a foszfátcsoportokat képesek helyettesíteni az oxidatív foszforilálásban. A hidrogénperoxid-termelést és a reaktív oxigén-spe-

cieszek (ROS) képződését és így az oxidatív stresszt is növelik. Molekuláris szinten ez a reaktív arzén(III)vegyületek fehérjék, aminosavak, liponsav tiolcsoportjaival való reakcióját jelenti. Ezek a reakciók a borostyánkósav-dehidrogenáz enzim hatását és az acetil-koenzim A képződését is gátolják. Az arsenitonok gátolják a szteroidok kötődését a glükokortikoid receptorhoz, de más receptorhoz nem. Az arzén(V)vegyületek toxicitása csak arzén(III)vegyületté alakulásuk után következik be. Az öt vegyértékű arzént tartalmazó kénvegyületek a megfelelő oxigéntartalmú arzénvegyületeknél gyorsabban jutnak át a sejtmembránra és a sejtben oxigéntartalmú arzén(III)vegyületekké alakulnak. A különféle mérgező hatások összefoglaló mechanizmusát a 4. ábra mutatja be [11]. Az arzénvegyületek tiolokkal végbemenő reakciója az alapja az arzénmérgezés kezelésének is: dimerkaprot (2,3-dimerkaptopropanol, British anti-Lewisite) vagy penicillamint használnak erre a célra (előbbit 5–300 $\mu\text{g}/\text{testtömeg-kg}$ adagban 10 napon keresztül napi 3–6 alkalommal, csökkenő gyakorisággal) [25].

Az arzénvegyületek okozta károsító hatások heveny (akut) és idült (krónikus) jellegűek lehetnek, amelyek leggyakrabban szerves arzénvegyületeknek tulajdoníthatók. Az arzén mérgező hatásának megítélésében fontos hangsúlyozni, hogy rit-

kán van megbízható állatmodell [15, 26], így gyakran epidemiológiai adatokra kell támaszkodnunk, amelyeket viszont nagyon alapos kritikával szabad csak felhasználni. A továbbiakban a szerves arzénvegyületekkel foglalkozom, ha csak nem említem külön, hogy szerves arzénvegyületről van szó.

Az akut hatások közé tartoznak a történelem különböző korszakaiban tapasztalt szándékos vagy véletlen mérgezési esetek [1]. Utóbbira példa annak a manchesteri sörözőnek az esete, ahol 1900-ban 6000 ember szenvedett arzénmérgezést, akik közül 70 meg is halt. A sör átlagos arzéntartalma 15 ppm volt, ami 6 pint (3,4 liter) sör fogyasztása esetén már 45 milligramm arzén fogyasztásának felelt meg. Az arzén forrása a sörkészítéshez használt invertcukor volt, amelyhez pirit (FeS_2) pörköléséből származó kénsavat alkalmaztak, a pirit pedig arsenopiritet (FeAsS) is tartalmazott szennyezőként [14]. Az akut arzénmérgezés során jelentkező tünetek a következők: emésztőrendszeri (hányinger, hányás, hasmenés), légzési, központi idegrendszeri (hallucináció) problémák, csontvelőkárosodás, hemolízis, májnagyobbodás (hepatomegalia), melanózis, polineuropátia, encefalopátia, több szerv leállása, végül halál [15, 25].

Az idült arzénmérgezés, amely nem-rákos és rákos betegségekkel hozható összefüggésbe, ennél jóval gyakoribb és sokkal több embert érint [6, 15, 25]. A krónikus arzénmérgezések 10 $\mu\text{g}/\text{testtömeg-kg}/\text{nap}$ expozíció alatt gyakorlatilag nem észlelhetők. Az idült arzénmérgezés nem-rákos tünetei közül elsőként a bőrelváltozások (hiperkeratózis, hiperpigmentáció) jelentkeznek, amelyeket 40 000 tajvani lakos vizsgálata esetében az ivóvízben 170 $\mu\text{g}/\text{L}$ arzénkoncentrációnál észleltek először [15]. Egy másik jellemző nem-rákos, érrendszeri betegség az ún. feketeláb-betegség (black-foot disease), amely kizárólag Tajvan délnyugati részén fordul elő, ahol az ivóvízben 170–800 $\mu\text{g}/\text{L}$ koncentrációban található az arzén [27]. Neurológiai rendellenességeket (periférikus neuropátia, lábujjremegés) is észleltek Bangladesben, ahol az ivóvíz 115 $\mu\text{g}/\text{L}$ koncentrációban tartalmazott arzént. Emésztőrendszeri problémákról szintén beszámoltak 40 $\mu\text{g}/\text{testtömeg-kg}/\text{nap}$ arzénexpozíció fölött [15].

Az idült arzénmérgezések közül kétségtelenül a rákos megbetegedések vannak a figyelem középpontjában, hiszen az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége (IARC) és az Amerikai Egyesült Államok Környezetvédelmi



Hivatala (US EPA) az arzént humán karcinogénként tartja nyilván [28–31]. A húgyhólyag, a tüdő és a bőr arzén okozta rákos megbetegedéseiről nagyszámú adat áll a rendelkezésünkre, míg más rákos betegségeknél (prostatata-, vastagbél-, gyomor-, orr-, vese-, máj-, nyelőcsőrák, leukémia) ezt az összefüggést nem sikerült igazolni [6, 11, 15, 25]. Az első, nagy alanszámú vizsgálatban a tajvani lakosságnak a húgyhólyag-rákkal és arzénnel kapcsolatos összefüggését tanulmányozták, és hosszú ideig ezek az adatok szolgálták alapul az egészségügyi határértékek megállapításához más országokban, például az USA-ban is. A különböző országok adatait azonban nehéz közvetlenül összehasonlítani, mert az egyes országok eltérő földrajzi, táplálkozási, egészségügyi, kulturális, társadalmi háttérrel befolyásolja az adatok használhatóságát. Az 1950-es években kezdett tajvani vizsgálatot azóta számtalan esetben újraelemezték, rámutattak az eredeti vizsgálat módszertani hiányosságaira és újabb adatokkal egészítették azt ki [32]. Jelenlegi ismereteink alapján kijelenthetjük, hogy ivóvízben 100 µg/L koncentráció alatt az arzén nem okoz húgyhólyag-rákos megbetegedést (tüdőrák esetében nemdohányosoknál egyes kutatók a 300 µg/L arzénkoncentrációt sem tartják veszélyesnek az ivóvízben). Leonardi és munkacsoportja beszámolt arról, hogy Magyarországon, Romániában és Szlovákiában végzett vizsgálataik alapján 50 µg/L arzénkoncentrációnál a bőrrák kockázata megnő [33], azonban eredményeik elszigetelten állnak a szakirodalomban és számos kutató bírálta az általuk használt módszertant [11]. Ahogyan az arzénre vonatkozó egészségügyi határérték hatósági szabályozásának történetét összegző közleményben szerepel: „rendkívül nehéz lenne bizonyítani, hogy az arzént 50 µg/L koncentrációban tartalmazó ivóvíz fogyasztása száz egyénből egynek a rákos halálát okozná” [26]. A rákos betegségek szempontjából az ivóvíz 100–150 ppb (µg/L) arzénkoncentrációjának küszöbértéke jó összhangban van a rágszálakon mért 1–2 ppm NOEL-értékekkel (az a küszöbérték, amelyenél még *nem* mérhető semmilyen fiziológiai hatás) [11]. Alacsonyabb koncentrációkban a szervezet válasza adaptív és a normál homeosztázis (a belső környezet dinamikus állandósága) segítségével kompenzálni tudja az arzén hatását [11]. A lineáris dózis-hatáson alapuló kockázatbecslés túlzó voltát egy másik karcinogén,

a dibenzo[*a,l*]pirén több mint 40 000 pisztángot magában foglaló vizsgálatánál is bebizonyították [34].

Természetesen más krónikus hatásokat is vizsgáltak [25]. A szív- és érrendszeri vizsgálatokban megállapították, hogy az ivóvízben 100 µg/L arzénkoncentrációnál található a meg nem figyelhető károsító hatás szintje (NOAEL-érték), ami 9 µg/testtömeg-kg/nap expozíciónak felel meg [35]. A cukorbetegség és a szerves arzénvegyületek expozíciója közötti összefüggést eddig nem sikerült alátámasztani, és további kutatásokra van szükség [36]. Az immunotoxicitás igazolására nincs közvetlen bizonyítékunk, foglalkozás-egészségügyi adatok azt sugallják, hogy az arzén érzékenyíthet, de az ehhez kapcsolódó adatok nagyon hiányosak. A reprodukciós toxicitást ivóvízben előforduló arzén esetében vizsgálták és azt találták, hogy a spontán abortuszok aránya megnőtt 8 µg/testtömeg-kg/nap arzén 5–10 éven keresztül történő fogyasztása esetén (egy 60 kg-os nőnél ez napi 480 µg arzén tartós fogyasztását jelent!). Ha terhes nők magas arzéntartalmú ivóvizet fogyasztottak, a csecsemők születési tömege alacsonyabb volt a szokásosnál. A genotoxicitást humán fibroblaszton, limfocitákban, leukocitákban, egérlimfómában, kínai hörcsögök petefészeksejtjében, szíriai hörcsögök embriósejtjében vizsgálták és valóban találtak kromoszómaváltozásokat. MMA esetében nem volt lényeges kromoszóma-aberráció, a DMA 1500 µg/testtömeg-kg adagban okozott DNS-szálszakadást egerekben és patkányokban.

Van-e jótékony hatása az arzénnek? Az arzénvegyületek kis mennyiségben robóráló (erősítő) hatásúak [1]. Megfelelő adagban az arzén(III)-oxid promielocitikus leukémia gyógyítására alkalmazható [24, 25], a szifilisz és álomkór kezelésére használt szerves arzénvegyület a Hata és Ehrlich által készített Salvarsan. Ugyancsak szerves arzénvegyület a melarsoprol, amely hosszú ideig az előrehaladott álomkór (tripanoszomiázis) egyetlen ellenszere volt, csak pár éve találtak megfelelőbbet egy aminosavszármazék formájában (Eflornithine) [37]. A baromfi- és sertésstenyésztesben takarmánykiegészítőként egy fenilarszavszármazékot, a Roxarsone-t 14 országban engedélyezték (az Európai Unióban nem), ám az USA-ban 2013-ban felfüggesztették a használatát. Az USA Élelmiszer- és Gyógyszerhatósága (FDA) szerint a Roxarsone-nal nevelt állatok fogyasztása nem veszélyes, ám a Roxarsone felhasználása szüktelen kockázatot jelent [38, 39].

Ennyi részlet után vissza kell térnünk ahhoz a kérdéshez, hogy az ivóvízben megadott 10 µg/L határérték sok vagy kevés? Erre az egyszerű kérdésre csak akkor tudunk válaszolni, ha tisztázzuk, hogy 1) mennyi az arzénexpozíció és 2) milyen összefüggéssel írható le a dózis-hatás görbe?

A kockázatelemzés nem tekinthető egzakt tudománynak [40], az egyes mérgező anyagok esetében éppen az expozíció a kockázatelemzés egyik legnagyobb bizonytalansággal megállapítható értéke [41]. Ez az oka annak, hogy a számos epidemiológiai tanulmány *alulbecsüli* az arzénexpozíció értékét, következésképpen a kockázat mértékét *túlbecsüli*. Számos mérés végeztek és statisztikai adatot elemeztek a pontos arzénexpozíció megállapítására, de ez a terület jelenleg is sok bizonytalanságot tartalmaz [3, 17, 42, 43].

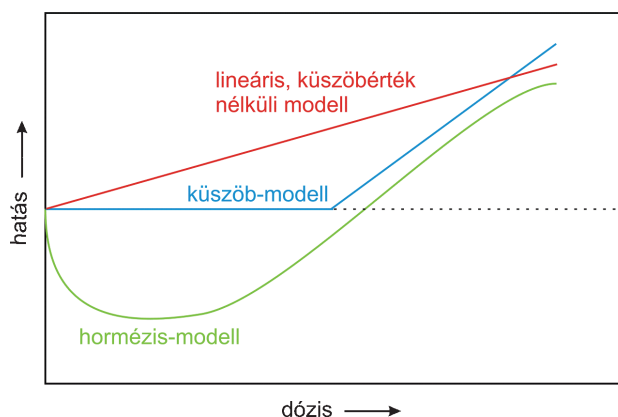
Korábban már volt szó arról, hogy az arzénbevitel legnagyobb része az étlemből, azon belül is az ivóvízből származik. A WHO és az US EPA rendszerint napi 2 liter víz fogyasztását feltételezi ivóvíz, más italok és szilárd élelmiszerek formájában [29, 41], ugyanakkor ez az érték rendkívül nagy szórást mutat a földrajzi környezettől, életmódtól függően, pl. Délkelet-Ázsiában elérheti az 5 litert [44], míg hazánkban a Dél-Alföldön (1,2 ± 0,5) liter/nap [42], ez utóbbi jó egyezésben van más források adataival [45].

Más élelmiszerekben a szerves arzén mennyisége típusától és mintától függően rendkívül széles tartományban változik a kimutathatatlantól (pl. a tejben) a 11 000 µg/kg értékig (ez utóbbit tengeri hínárban és algákban mérték). Élelmiszerekben eddig 20 arzénvegyületet azonosítottak [17]. A számos élelmiszer közül kiemelkedik az évente 700 millió tonnás nagyságrendben termelt rizs, mert jelentős részét Délkelet-Ázsiában állítják elő, ahol a talajból kioldódó arzén nagy mennyiségben megtalálható és az arzénfelvételnek kedvez a rizstermelésben használt árasztásos technológia [3, 23, 46, 47]. A rizs átlagosan tízszer több szerves arzént tartalmaz, mint a legtöbb élelmiszer [48], fogyasztása széles tartományban változik a különböző országokban (0,9–650 g/fő/nap) és szerencsétlen módon éppen azokban az országokban a legnagyobb, ahol az arzénszennyezés is számottevő [46, 47]. A rizs hagyományos feldolgozása során az öblítés, főzés, a főzővíz elöntése, az oxidáció hatására bekövetkező arzén(III) → arzén(V) átalakulás a legjelentősebb tényezők, amelyek befolyásolják a rizs arzéntartalmát és az arzén-specieszek jelenlétét [3, 23, 47]. A



főtt rizs arzéntartalma az említett műveletek közben akár 50%-kal is csökkenhet [47], a főtt rizsben a kevésbé mérgező arzén(V)vegyületek dominálnak [3]. A rizsben jelen levő szervesetlen arzénsók 60–100%-ban hozzáférhetőek a szervezet számára [23, 47]. A rizs arzéntartalmára hatóságilag előírt határérték az Európai Unióban 0,2 µg/g (fehér rizs) és 0,4 µg/g (barna rizs), hazánkban 0,3 µg/g, Kínában 0,7 µg/g [3], furcsa módon Nagy-Britanniában jelenleg épp nincs határérték megállapítva, az Európai Unióval való egyeztetés eredményére várnak [48, 49]. Magyar rizsmin-tákban határérték alatti (0,116–0,139 µg/g) arzénkoncentrációkat mértek [3].

Az arzén esetében a dózis-hatás görbe lefutása szintén nem egyszerű kérdés. A toxikológia alapvető problémái közé tartozik, hogy hiányos adatokból kell következtetéseket levonni, mert az adott fajra (tipikusan az emberre), mennyiségre, koncentrációra, hatásmechanizmusra stb. vonatkozóan nincs mindig megbízható adatunk. A mennyiséget/koncentrációt illetően általában a *toxikus, nagyobb értékek által kiváltott hatásokról vannak adataink és ebből próbálunk a fiziológiai körülményekre jellemző kisebb értékekre becsléseket adni*. Az egészségügyi határértékek megállapítása során a WHO, az US EPA, az Amerikai Egyesült Államok Tudományos Akadémiája (US NAS) és az Európai Unió *lineáris extrapolációt* használ, és azt feltételezi, hogy a hatásnak *nincs küszöbértéke* [6, 11, 15, 26, 30, 44]. Ugyanakkor a szakirodalom már jó ideje megerősítette, hogy az arzén esetében *a dózis-hatás görbe nem lineáris, a hatásnak küszöbértéke van* [11, 15]. A különböző országokban, illetve nem-



5. ábra. A különböző dózis-hatás görbék lefutása

zetközi testületekben érvényben levő, az arzénre vonatkozó egészségügyi határértékeket a **2. táblázat** tünteti fel [44, 50].

A **2. táblázatból** látható, hogy az alacsonyabb (≤ 10 µg/L) egészségügyi határértéket elsősorban a világ fejlettebb részén alkalmazzák, az arzén-szennyezés által leginkább sújtott országokban a WHO korábbi 50 µg/L határértékét fogadták el, de Kanadában és Svájcban [52] is magasabb a határérték. Nyilvánvaló, hogy a határértékek betartása a szegényebb és arzénnel nagyobb mértékben szennyezett országokban komoly gazdasági terhet jelent, ugyanakkor a kanadai és svájci törvényalkotókat valószínűleg nem anyagi megfontolások tartják távol az alacsonyabb határérték elfogadásától.

Az egészségügyi határértékek megállapításánál a hagyományos megközelítés szerint a NOAEL- vagy NOEL-értéket (a kettőt néha nehéz megkülönböztetni) egy ún. biztonsági faktorral elosztják (tipikusan 10–100, ritka esetben 1000) [45]. Ha a toxikológiai adatok alapján a NO(A)EL = 100 µg/L értéket tekintjük kiindulási pontnak,

akkor a fenti megfontolások alapján az arzén ivóvízbeli egészségügyi határértékére 0,1–10 µg/L értéket kapunk. Ezen lineáris, küszöb nélküli (linear no-threshold, LNT) modellen alapuló becslések alsó értékének a megvalósíthatósága óriási anyagi áldozatokkal jár és még a legfejlettebb országok sem engedhetik meg maguknak. Mindez a gyakorlati okokon túl elméletileg sincs megfelelően alátámasztva, mert rengeteg bizonytalansági tényezőt rejt.

Az arzén alacsony koncentrációnál megfigyelhető hatását azonban a küszöbértéken alapuló modell sem írja le pontosan. Az arzén korábban említett roboráló hatása, illetve nyomelemként való azonosítása a hormézis jelenségével is értelmezhető, amely szerint egy anyag nagy koncentrációban gátló, kicsiben serkentő hatással rendelkezik, és az ennek megfelelő dózis-hatás görbék J vagy U betű alakúak (vagy ezek fordítottjai), attól függően, milyen tartományban rendelkezünk megbízható adatokkal és pontosan hogyan ábrázoljuk az összefüggéseket (**5. ábra**). A hormézis jelensége széles körben ismert, de hosszú ideig teljesen háttérbe szorult a toxikológia klaszszikus, küszöbértéken alapuló dózis-hatás görbéi mellett, részben azért, mert Hugo Schulz (1853–1932), akinek a nevéhez leginkább köthető a hormézis megfogalmazása, tévesen a homeópátia magyarázatát vélte felfedezni ebben az elvben [53, 54]. A mérési adatok növekvő számával ma már egyértelművé vált, hogy számos anyag esetében számolnunk kell ezzel a hatással [55]. Jelenleg több mint 9000 dózis-hatás összefüggés és 100 anyag esetében igazolták a hormézist [56, 57]. Calabrese szerint az alacsony dózisban megfigyelhető serkentő hatást meg kell különböztetnünk a nagy dózisban megfigyelhető gátló hatástól. Az előbbi a külső ingerre adott válasz, a biológiai teljesítőképesség mértéke és nem a toxicitása: a hozzáférhető adatokból a teljes dózis-hatás kontinuumot figyelembe kell venni a kockázatelemzésben [58].

2. táblázat. Az egyes országokban az ivóvíz arzéntartalmára megállapított egészségügyi határértékek

Ország/szervezet (bevezetés éve)	Egészségügyi határérték (µg/L)
Ausztrália (1997)	7
Amerikai Egyesült Államok (2002)	10
Európai Unió (1998)	10
Japán (1993)	10
Vietnam	10
WHO	10
Kanada	25
Banglades (1997)	50
India	50
Kambodzsa	50
Kína	50
Laosz (1999)	50
Mianmar	50
Nepál	50
Pakisztán	50
Svájc	50



Témánk szempontjából fontos, hogy az arzén esetében is bebizonyosodott a hormézis jelensége [59, 60]. Liu és munkatársai igazolták, hogy az arzén(III)-oxid a nem-daganatkeltő MCF10A emlő epitél sejtek szaporodását 0,1–1 $\mu\text{mol/L}$ (= 19,8–198 $\mu\text{g/L}$) koncentrációtartományban 30–40%-kal serkentette, míg 10 $\mu\text{mol/L}$ (= 1980 $\mu\text{g/L}$) koncentrációnál és afölött citotoxikusnak bizonyult [59].

Természetesen a hormézis elfogadása a toxikológia korábbi elveinek ártértékelését jelenti és egy új paradigma elfogadása mindig hosszú ideig tart. A hormézisnek nagy irodalma van² és számosan kritizálják is [61–64]. Valószínűleg hosszabb ideig tart, amíg kiderül, hogy melyik tudományos iskola nézetei írják le pontosabban a valóságot és ez milyen következményekkel jár az egyes anyagok, így az arzén egészségügyi határértékére nézve. Élelmiszerek vonatkozásában Palou és munkatársai a különböző megközelítéseket integrálva egy alsó és egy felső határértéket, egy koncentrációablakot („window of benefit”) javasolnak egy-egy anyag jótékony hatásának leírására [65].

Mindez meglehetősen bonyolult hangzik, de az élet már csak ilyen: a leegyszerűsített magyarázatok gyakran gellert kapnak a valóság talaján. A lényegi kérdésre visszatérve, az expozíciós és egészségügyi adatok fényében úgy vélem, könyvünk korábbi állítása védhető, azaz a lineáris becslést alkalmazó, küszöbértéket nélkülöző modell alapján megadott 10 $\mu\text{g/L}$ koncentráció az ivóvizek arzéntartalmára túlzott óvatossággal lett megadva és jelenlegi ismereteink szerint ez nem indokolt, különösen az újabb kutatások fényében. Tanulságos, hogy az *Élelmiszervizsgáló közlemények* c. folyóirat egy 2014-es közleményében (amelynek Mihucz Viktor Gábor is társszerzője) azt vizsgálták, hogy az EU által előírt, az egykori magyar szabályozásnál jóval szigorúbb ivóvízes arzén-határérték indokolt-e a hazai ivóvíz- és élelmiszerfogyasztás adatainak ismeretében. Ebből a célból Bács-Kiskun, Békés, Csongrád és Pest megyéből származó ivóvízminták arzéntartalmát elemezték, amelyet kilenc, fontosabb élelmiszercsoport arzénkoncentrációjának mérésével egészítettek ki oly módon, hogy az élelmiszerek előállításához

használt ivóvíz arzéntartalmát is meghatározták. Ezenfelül két olyan, jellemzően magyar menüt állítottak össze, amely az ajánlott napi 2000 kcal energia bevitelét biztosítja. Az idézett műben szerepel az alábbi megállapítás: „... a magyarországi táplálkozási szokásokat figyelembe véve és napi 2 liter ivóvíz elfogyasztásával számolva a magyarországi arzénterhelés nem éri el a WHO által meghatározott BMDL_{0,5} szintet azokon a területeken sem, ahol az ivóvíz arzénkoncentrációja meghaladta a 10 $\mu\text{g/literes}$ európai uniós határértéket” [66, 67].³

A hazai ivóvizek arzénmentesítési fejlesztései meglehetősen vontatottan haladnak: 2015. június 30-ig be kell fejezni az arzénmentesítési programot, de 2013 végén az erre a célra rendelkezésre álló 127 milliárd forint európai uniós forrásnak csupán 5%-át használták fel. A megvalósítást nehezíti, hogy az önkormányzatoknak önrészt kell biztosítani és csak a fejlesztéshez van forrás, de a fenntartáshoz nincs [50, 51]. Az arzénmentesítést segíti Schremmer László és munkatársai találmánya, amely egy malomipari hulladék, a törek felhasználásával készült vastartalmú szorbens segítségével távolítja el az arzént [68–70]. Az eljárást egy hordozható kísérleti berendezésben alkalmazzák (6. ábra). Az ivóvíz arzéntartalmának csökkentése házilag is megoldható a gyógyszerárakban kapható magnézium-oxid segítségével, de ennek csak az erősen szennyezett területeken van értelme [71].

Az egyes anyagokra vonatkozó egészségügyi határértékek időnkénti változtatása (a kisebb és nagyobb értékek irányába egyaránt) gyakori jelenség, elég a nátrium-benzoát, a dioxinok vagy a biszfenol A esetére gondolni [1, 72].

A kockázatok, költségek és az ezzel járó társadalmi haszon elemzése rendkívül összetett feladat [45, 73–78]. A döntések nyomán meghatározott egészségügyi határértékek hatása gyakran kiszámíthatatlan,

6. ábra. Az AsR-10 hordozható kísérleti arzénmentesítő berendezés egy konténerben



például 1999-ben Belgiumban egy dioxin-szennyezés következtében élelmiszerválság alakult ki és a belga kormány emiatt megbukott [1]. Mindez óvatosságra int az adatok értékelésében. A tudomány társadalmi haszna éppen abban mérhető, hogy felelős döntéseket hozva, minden szempontot figyelembe véve, a társadalom javát szolgálja és hajlandó rendszeresen felülvizsgálni korábbi álláspontját az új ismeretek fényében. Mindez nagyon emelkedetten hangzik és mindenki tudja, hogy a valóságban ez a törekvés gyakran torzul, de a célkitűzés érvényes és követendő. ●●●

IRODALOM

- [1] Kovács L., Csupor D., Lente G., Gunda T.: Száz kémiai mítosz. Tévhitek, félreértések, magyarázatok. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2011.
- [2] L. Kovács, D. Csupor, G. Lente, T. Gunda: 100 chemical myths. Misconceptions, misunderstandings, explanations. Springer, Cham, Heidelberg, New York, 2014.
- [3] Mihucz V. G.: Habilitációs pályázat. ELTE TTK, Kémiai Intézet, Budapest, 2014.
- [4] Bartha A.: MR1 Kossuth Rádió, 180 perc, 2007. augusztus 17; az interjúrészlet innen tölthető le: http://www.mdche.u-szeged.hu/~kovacs/2007-08-17-k08_Arzen.rm.
- [5] J. N. Parker, P. M. Parker (eds.): Arsenic poisoning. A medical dictionary, bibliography, and annotated research guide to internet references. ICON Health Publications, San Diego, 2004.
- [6] M. F. Naujokas, B. Anderson, H. Ahsan, H. V. Aposhian, J. H. Graziano, C. Thompson, W. A. Suk: The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ. Health Perspect.* (2013), 121, 295–302.
- [7] B. Goldacre: Bad science. Harper Perennial, London, 2009, 97. Magyar kiadás: B. Goldacre: Rossz tudomány. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2012.
- [8] D. M. Whitacre (ed.): Arsenic pollution and remediation: an international perspective. Reviews of environmental contamination and toxicology. Vol. 197. Springer, New York, 2008.
- [9] P. Ravenscroft, H. Brammer, K. Richards: Arsenic pollution. A global synthesis. Wiley-Blackwell, Chichester, 2009.
- [10] C.-J. Chen, H.-Y. Chiou (eds.): Health hazards of environmental arsenic poisoning: from epidemic to pandemic. *World Scientific*, 2011. https://books.google.hu/books?id=7Mn49iRoW_AC&dq=TOXICOLOGICAL%20REVIEW%20OF%20INORGANIC%20ARSENIC%20epa&hl=hu&source=gbs_similarbooks_9 (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [11] S. M. Cohen, L. L. Arnold, B. D. Beck, A. S. Lewis, M. Eldan: Evaluation of the carcinogenicity of inorganic arsenic. *Crit. Rev. Toxicol.* (2013) 43, 711–752.
- [12] B. A. Fowler: Biological and environmental effects of arsenic. Elsevier, 2013 (eredeti kiadás: 1983). https://books.google.hu/books?id=zyQIBQAQBAJ&dq=TOXICOLOGICAL%20REVIEW%20OF%20INORGANIC%20ARSENIC%20epa&hl=hu&source=gbs_similarbooks (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [13] S. J. S. Flora (ed.): Handbook of arsenic toxicology, Academic Press, 2015. <http://store.elsevier.com/Handbook-of-Arsenic-Toxicology/Swaran-Jeet-Singh-Flora/> isbn-9780124186880/ (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [14] J. Emsley: Nature's building blocks. An A-Z guide to the elements. Oxford University Press, Oxford, 2003. 40–46.
- [15] T. M. Slayton, A. S. Lewis, B. D. Beck: Arsenic in E. L. Melnick, B. S. Everitt (eds.): Encyclopedia of quantitative risk analysis and assessment. John Wiley and Sons, Chichester, 2008, vol. 1, 28–37.

² A WoS adatbázisban a „hormesis or hormetic” kifejezésre 2122 találatot kapunk az 1975–2015 közötti időszakban, ebből 277 közlemény összefoglaló jellegű (2015. április 8-i állapot).

³ A BMDL_{0,5} (benchmark dose limit) az a dózis, amely 0,5%-kal növeli meg a tüdőrák előfordulásának kockázatát; arzén esetében ez 3,0 $\mu\text{g}/\text{testtömeg}\cdot\text{kg}/\text{nap}$ [31, 66].



- [16] H.-D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle: Food chemistry. 4th edn. Springer, Berlin, 2009, 428.
- [17] H. N. Lynch, G. I. Greenberg, M. C. Pollock, A. S. Lewis: A comprehensive evaluation of inorganic arsenic in food and considerations for dietary intake analyses. *Sci. Total Environ.* (2014) 496, 299–313.
- [18] T. R. Irvin, K. J. Irgolic: Arsenobetaine and arsenocholine: Two marine arsenic compounds without embryotoxicity. *Appl. Organometall. Chem.* (1988) 2, 509–514.
- [19] K. A. Francesconi, W. Goessler, S. Panutrakul, K. J. Irgolic: A novel arsenic containing riboside (arsenosugar) in three species of gastropod. *Sci. Total Environ.* (1998) 221, 139–148.
- [20] Nyitrai J, Nagy J: A magyar kémiai elvezetés és helyezés szabályai. Útmutató a szerves vegyületek IUPAC-nevezékτανához (A IUPAC Szerves Kémiai Nomenklaturabizottságának 1993-as ajánlásai alapján). Magyar Kémikusok Egyesülete, Budapest, 1998, 68.
- [21] T. P. Coultate: Food. The chemistry of its components. 4th edn., Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002, 362–364.
- [22] H. Marquardt, S. G. Schäfer, R. O. McClellan, F. Welsch: Toxicology. Academic Press, 1999, 764. https://books.google.hu/books?id=lf0ijjFQjoEC&printsec=frontcover&hl=hu&source=gsbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [23] A. A. Meharg, P. N. Williams, C. M. Deacon, G. J. Norton, M. Hossain, D. Louhing, E. Marwa, Y. Lawgalwi, M. Taggart, C. Cascio, P. Harisi: Urinary excretion of arsenic following rice consumption. *Environ. Pollut.* (2014) 194, 181–187.
- [24] U. A. Boelsterli: Mechanistic toxicology. The molecular basis of how chemicals disrupt biological targets. CRC Press, Boca Raton, 2007, 190.
- [25] R. W. Kapp: Arsenic in P. Wexler (editor-in-chief): Encyclopedia of toxicology, 3rd edn., Academic Press, 2014, vol. 1, pp. 308–312.
- [26] A. H. Smith, P. A. Lopipero, M. N. Bates, C. M. Steinmaus: Arsenic epidemiology and drinking water standards. *Science* (2002) 296(5576), 2145–2146.
- [27] C. H. Tseng: Blackfoot disease and arsenic: a never-ending story. *J. Environ. Sci. Health C, Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* (2005) 23, 55–74.
- [28] IARC (International Agency for Research on Cancer): Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum., Lyon, 2012, Vol. 100 C. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [29] US EPA: Toxicological review of inorganic arsenic. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC, 2010, 146–152.
- [30] EU (European Union) Council: Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. 1998. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:EN:PDF> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [31] WHO: Exposure to arsenic: a major public health concern. World Health Organization, Geneva, 2010.
- [32] J. S. Tsuji, D. D. Alexander, V. Perez, P. J. Mink: Arsenic exposure and bladder cancer: Quantitative assessment of studies in human populations to detect risks at low doses. *Toxicology* (2014) 317, 17–30.
- [33] G. Leonardi, M. Vahter, F. Clemens, W. Goessler, E. Gurzau, K. Hemminki, R. Hough, K. Koppova, R. Kumar, P. Rudnai, S. Surdu, T. Fletcher: Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ. Health Perspect.* (2012) 120, 721–726.
- [34] G. S. Bailey, A. P. Reddy, C. B. Pereira, U. Harttig, W. Baird, J. M. Spitsbergen, J. D. Hendricks, G. A. Orner, D. E. Williams, J. A. Swenberg: Nonlinear cancer response at ultralow dose: a 40800-animal ED001 tumor and biomarker study. *Chem. Res. Toxicol.* (2009) 22, 1264–1276.
- [35] J. S. Tsuji, V. Perez, M. R. Garry, D. D. Alexander: Association of low-level arsenic exposure in drinking water with cardiovascular disease: A systematic review and risk assessment. *Toxicol.* (2014) 323, 78–94.
- [36] NRC (National Research Council): Critical aspects of EPA's IRIS assessment of inorganic arsenic: interim report. Division on Earth and Life Studies, Board on Environmental Studies and Toxicology. Committee on Inorganic Arsenic. National Academies Press, Washington, 2013. http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=18594 (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [37] G. Eperon, M. Balasegaram, J. Potet, C. Mowbray, O. Valverde, F. Chappuis: Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev. Anti-infective Ther.* (2014) 12, 1407–1417.
- [38] A. R. Sapkota, L. Y. Lefferts, S. McKenzie, P. Walker: What do we feed to food-production animals? A review of animal feed ingredients and their potential impacts on human health. *Environ. Health Perspect.* (2007) 115, 663–670.
- [39] FDA (Food and Drug Administration): Questions and answers regarding 3-nitro (Roxarsone), 2014. <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/ucm258313.htm> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [40] R. Eisler: Handbook of chemical risk assessment. Vol. 3, Chapter 28. Arsenic. CRC Press, Boca Raton, 2000.
- [41] S. Penningroth: Essentials of toxic chemical risk. Science and society. CRC Press, Boca Raton, 2010, 138–142.
- [42] R. L. Hough, T. Fletcher, G. S. Leonardi, W. Goessler, P. Gnagnarella, F. Clemens, E. Gurzau, K. Koppova, P. Rudnai, R. Kumar, M. Vahter: Lifetime exposure to arsenic in residential drinking water in Central Europe. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* (2010) 83, 471–481.
- [43] C. M. Villanueva, M. Kogevinas, S. Cordier, M. R. Templeton, R. Vermeulen, J. R. Nuckols, M. J. Nieuwenhuijsen, P. Levallois: Assessing exposure and health consequences of chemicals in drinking water: current state of knowledge and research needs. *Environ. Health Perspect.* (2014) 122, 213–221.
- [44] The World Bank: Towards a more effective operational response arsenic contamination of groundwater in South and East Asian countries. Report No. 31303. Washington, 2005, Vol. II, Technical report, 102, 159.
- [45] M. J. Derelanko, C. S. Auletta: Handbook of toxicology. 3rd edn. CRC Press, Boca Raton, 2014, 758.
- [46] A. A. Meharg: Venomous earth. How arsenic caused the world's worst mass poisoning. Macmillan, Houndmills, 2005, 162–169.
- [47] A. A. Meharg, E.-J. Zhao: Arsenic and rice. Springer, Dordrecht, 2012.
- [48] A. A. Meharg: High levels of cancer-causing arsenic in rice so why isn't it regulated in our food? 2014. <http://blogs.qub.ac.uk/platformpieces/andy-meharg-high-levels-of-cancer-causing-arsenic-in-rice-so-why-isnt-it-regulated-in-our-food/> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [49] P. Dewsbury: ICP-MS arsenic speciation in rice: the media and the science. 2014. <http://chromblog.thermoscientific.com/blog/bid/113711/ICP-MS-Arsenic-Speciation-in-Rice-The-Media-and-The-Science> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [50] Bucky P: Láthatatlan veszély. *Figyelő* (2013) 45, 30–31.
- [51] Vorák A.: A szűz lányok nem jöttek, a mérgezett víz maradt. Origo, 2013.04.02. <http://www.origo.hu/itt-hon/20130401-az-ivovizminosegavit-program-tizenket-eves-kudarca.html> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [52] H. R. Pfeiffer, J. Zobrist: Arsenic in drinking water – also a problem in Switzerland? *EAWAGNews*, (2002) 53, 15–17. http://www.eawag.ch/publications/eawag-news/www_en53/en53e_screen/en53e_pfeifer_s.pdf (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [53] E. J. Calabrese: Getting the dose-response wrong: why hormesis became marginalized and the threshold model accepted. *Arch. Toxicol.* (2009) 83, 227–247.
- [54] P. F. Ricci, E. J. Calabrese in C.-H. Hsu, T. Stedeford (eds.): Cancer risk assessment. Chemical carcinogenesis, hazard evaluation, and risk quantification. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2010, 196.
- [55] E. J. Calabrese, W. B. Jonas: Homeopathy: clarifying its relationship to hormesis. *BELLE Newsletter*, (2010) 16, 4–10.
- [56] E. J. Calabrese, R. B. Blain: The occurrence of hormetic dose response in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2005) 202, 289–301.
- [57] E. J. Calabrese, R. B. Blain: The hormesis database: the occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* (2011) 61, 73–81.
- [58] E. J. Calabrese: Toxicology rewrites its history and rethinks its future: giving equal focus to both harmful and beneficial effects. *Environ. Toxicol. Chem.* (2011) 30, 2658–2673.
- [59] Y. Liu, J. M. Hock, C. Sullivan: Activation of the p38 MAPK/Akt/ERK1/2 signal pathways is required for the protein stabilization of CDC6 and cyclin D1 in low-dose arsenite-induced cell proliferation. *J. Cell. Biochem.* (2010) 111, 1546–1555.
- [60] E. J. Calabrese: Hormetic mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.* (2013) 43, 580–606.
- [61] H. van der Woude, G. M. Alink, I. M. C. M. Rietjens: The definition of hormesis and its implications for in vitro to in vivo extrapolation and risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.* (2005) 35, 603–607.
- [62] K. A. Thayer, R. Melnick, K. Burns, D. Davis, J. Huff: Fundamental flaws of hormesis for public health decisions. *Environ. Health Perspect.* (2005) 113, 1271–1276.
- [63] K. A. Thayer, R. Melnick, J. Huff: Hormesis: A new religion? *Environ. Health Perspect.* (2006) 114, A632–A633.
- [64] J. P. Myers: Hormesis is a flawed theory. 2006. <http://www.ourstolenfuture.org/Commentary/JPM/2006-1005hormesisflawed.html> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [65] A. Palou, C. Pico, J. Keijer: Integration of risk and benefit analysis - the window of benefit as a new tool? *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (2009) 49, 670–680.
- [66] Sugár É., Mihucz V. G., Záray Gy.: Arzénvizsgálatok ivóvízből és élelmiszerekből. Élelmiszerbiztonsági Közlemények, (2014) 60(2), 162–176.
- [67] Hír TV: Arzén a vizeinkben. <http://mno.hu/zoldovezet/arzen-a-vizeinkben-1261317>, 2014. december 2 (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [68] I. Schremmer, J. Kis-Benedek, L. Ebert: Method and apparatus for sorbent production, primarily for removing arsenic from drinking water. US 8658563 B2. (2008) <http://www.google.com/patents/US8658563> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [69] Anon.: Magyar fejlesztés tisztíthatja a vizet. http://hirposta.hu/cikk/4354137/Magyar_fejlesztes_tisztithatja_a_vizet/, 2014. szeptember 9. (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [70] G.L.C. Kft.: Új adszorbens ivóvíz arzénmentesítésére, 2014. <http://www.gic.co.hu/adsorbens.htm> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [71] Galbács Z.: Csapvíz arzénmentesítése otthon. A kémia tanítása (2013) 21(1), 10–15.
- [72] EFSA (European Food Safety Authority): No consumer health risk from bisphenol A exposure. Press release, 21 January 2015. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150121.htm> (utolsó hozzáférés: 2015. április 8.)
- [73] M. W. Merkhofer: Decision science and social risk management. A comparative evaluation of cost-benefit analysis, decision analysis, and other formal decision-aiding approaches. D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1987.
- [74] R. A. Luken: Efficiency in environmental regulation. A benefit-cost analysis of alternative approaches. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
- [75] D. R. Tennant (ed.): Food chemical risk analysis. Chapman & Hall, London, 1997.
- [76] R. Bal, W. Halfman (eds.): The politics of chemical risk: scenarios for a regulatory future. Springer, Dordrecht, 1998.
- [77] E. Nielsen, G. Ostergaard, J. C. Larsen: Toxicological risk assessment of chemicals. A practical guide. Informa Healthcare, New York, 2008.
- [78] T. Aven: Foundations of risk analysis. 2nd edn. Wiley, Chichester, 2012.