

Broj:	642-01/25-01/2
Podnositelj:	Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, Centar za sigurnost hrane
Datum podnošenja:	27.05.2025.
Predmet zahtjeva:	Znanstveno mišljenje o izloženosti djece i adolescenata Republike Hrvatske okratoksinu A (OTA) iz hrane
Datum zaprimanja:	27.05.2025.
Datum prihvatanja:	27.05.2025.
Znanstveni odbor ili radna skupina koja izrađuje znanstveno mišljenje ili izvješće	HAPIH, <i>Ad hoc</i> stručno tijelo Centra za sigurnost hrane
Rok izdavanja:	Sukladno Pravilniku o izdavanju znanstvenog mišljenja i pružanju znanstvene i tehničke potpore iz područja propisa o hrani (NN 153/24) te internim aktima Agencije
Status (napredak) izrade znanstvenog mišljenja ili izvješća:	Završeno
Datum izdavanja:	16.12.2025.



Hrvatska agencija za
poljoprivredu i hranu

Croatian Agency for
Agriculture and Food

L'Agence Croate pour
l'Agriculture et l'Alimentation



KLASA: 642-01/25-01/2
URBROJ: 396-08/04-25-12
Osijek, 16. prosinca 2025. godine

ZNANSTVENO MIŠLJENJE
O IZLOŽENOSTI DJECE I ADOLESCENATA REPUBLIKE HRVATSKE
OKRATOKSINU A (OTA) IZ HRANE

Sanja Miloš, Vlatka Buzjak Služek,
Jelka Pleadin, Maja Šegvić Klarić, Irena Jug, Dražen Knežević

CENTAR ZA SIGURNOST HRANE

Ivana Gundulića 36b, 31000 Osijek, tel: +385 31 214 900, e-mail: csh@hapih.hr, www.hapih.hr
MB:2528614, OIB: 35506269186, IBAN: HR1210010051863000160

Dokument izrađen temeljem zahtjeva Centra za sigurnost hrane

Usvojeno: 16.12.2025

Dostupno na: [Upisnik znanstvenih mišljenja - Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu \(hapih.hr\)](#)

Korespondencija: info.csh@hapih.hr

Klasa: 642-01/25-01/2

Ur. broj: 396-08/04-25-12

ČLANOVI AD HOC RADNE GRUPE – AUTORI

1. dr. sc. Sanja Miloš, Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, Centar za sigurnost hrane – predsjednica Stručnog tijela
2. Vlatka Buzjak Služek, dipl.ing.preh.teh., Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, Centar za sigurnost hrane – zamjenica predsjednice
3. prof. dr. sc. Jelka Pleadin, Hrvatski veterinarski institut
4. prof. dr. sc. Maja Šegvić Klarić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
5. prof. dr. sc. Irena Jug, Fakultet agrobiotehničkih znanosti Osijek

VANJSKI ČLANOVI

1. dr. sc. Dražen Knežević, Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, Centar za sigurnost hrane

Izjave o sukobu interesa:

Autori nisu bili u izravnom ili neizravnom, financijskom, gospodarskom ili bilo kojem drugom osobnom interesu koji bi se mogao smatrati štetnim za njihovu nepristranost i neovisnost u okviru izrade ovog dokumenta.

Zahvale:

Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, Centar za sigurnost hrane zahvaljuje se prof. dr. sc. Ireni Jug s Fakulteta agrobiotehničkih znanosti iz Osijeka, prof. dr. sc. Maja Šegvić Klarić s Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta te prof. dr. sc. Jelki Pleadin s Hrvatskog veterinarskog instituta na sudjelovanju i doprinosu u izradi ovog Znanstvenog mišljenja. Zahvaljujemo se i Hrvatskom veterinarskom institutu što je ustupio podatke iz vlastitog istraživanja kao doprinos ovom Znanstvenom mišljenju.

Predloženo citiranje:

Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, *Ad hoc* Stručno tijelo za donošenje Znanstvenog mišljenja o izloženosti djece i adolescenata Republike Hrvatske okratoksinu A (OTA) iz hrane, Miloš S, Buzjak Služek V, Pleadin J, Šegvić Klarić M, Jug I, Knežević D, 2025. Znanstveno mišljenje o izloženosti populacije djece i adolescenata Republike Hrvatske okratoksinu A (OTA) iz različitih vrsta hrane.

Sažetak

Okratoksin A (OTA) sekundarni je metaboliti koji se sintetizira prvenstveno iz plijesni rodova *Aspergillus* i *Penicillium*. Najčešće se nalaziti u hrani bilnog podrijetla, kao što su žitarice, vino, kava, začini i različite vrste voća te povrću, zelenom čaju, pistacijama, smokvama, grožđicama, grožđu, vinu i kestenima te pivu, kavi, kakau, čokoladi i začinima (npr. sušena crvena paprika, čili u prahu, papar, muškatni oraščić, korijander, đumbir, kurkuma). Osim žitarica OTA često kontaminira i suhomesnate proizvode.

Razina kontaminacije hrane s OTA varira u ovisnosti o klimatskim uvjetima, a kontaminacija usjeva patogenim gljivicama i mikotoksinima javlja se još u polju, ali i tijekom berbe, transporta te u neprimjerenim uvjetima uskladištenja. OTA je kumulativno toksičan mikotoksin.

Europska agencija za sigurnost hrane (eng. *European Food Safety Authority*, EFSA) je 2020. godine u svom mišljenju zaključila kako je OTA genotoksičan *in vitro* i *in vivo*, može doprinjeti nefrotoksičnost kod različitih životinjskih vrsta, međutim mehanizmi genotoksičnosti nisu razjašnjeni. U svrhu procjene rizika koristi se pristup granice izloženosti (eng. *Margin of Exposure*, MOE). Uspostavljene su dvije toksikološke referentne točke, BMDL (eng. *Benchmark dose lower confidence limit*) vrijednosti za ne-neoplastične i neoplastične učinke.

Centar za sigurnost hrane (CSH), Hrvatske agencije za poljoprivredu i hranu (HAPIH) na vlastitu je inicijativu pokrenuo izradu „Znanstvenog mišljenja o izloženosti populacije djece i adolescenata Republike Hrvatske okratoksinu A iz različitih vrsta hrane“ kako bi se dobio uvid u stanje izloženosti ove posebno osjetljive populacije te posljedično procijenio rizik za zdravlje.

U svrhu izrade mišljenja korišteni su podatci o koncentracijama OTA dobiveni u rezultatima analiza uzoraka hrane koji su prikupljeni tijekom provedbe monitoringa hrane 2020., 2021., 2022. i 2023. godine, sukladno Višegodišnjem nacionalnom planu službenih kontrola RH. Dodatno su se koristili podaci (2019., 2020., 2021. godine) istraživačkog projekta vezanog za mikotoksine u hrvatskim tradicionalnim mesnim proizvodima koji je proveo Hrvatski veterinarski institut (HVI) te je tako omogućena procjena izloženosti populacije djece i adolescenata i iz kategorije „Mesa i mesnih proizvoda“.

Izvršena je kontrola kvalitete prikupljenih podataka monitoringa, te je nakon pročišćavanja isključen 81 podatak od ukupno 656 podataka. Za daljnje izračune u obzir se uzelo 575 podataka monitoringa. Iz istraživanja koje je proveo HVI svi dostavljeni podaci (288) su korišteni za daljnje izračune. Ukupno su za procjenu izloženosti korištena 863 podatka.

Najveći broj uzoraka analiziran je u kategoriji „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, „Meso i mesni proizvodi“, „Alkoholna pića“, „Voće i proizvodi od voća“, „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“, „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“, „Kompozitna jela“, te „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“.

Veliki udio uzoraka (98 % za monitoring, odnosno 95 % za istraživanje HVI-a) bio je ispod granice kvantifikacije, < LOQ (eng. *limit of quantification*, LOQ).

Najviše rezultata monitoringa iznad granice kvantifikacije nalazi se u kategorijama „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, „Leguminoze, orašasti plodovi“, „Alkoholna pića“, i samo jedan kvantificirani uzorak iz kategorije „Voće i proizvodi od voća“, a rezultata istraživanja HVI-a u kategorijama „Kobasice“ i „Cijeli obrađeni mesni proizvodi“.

Prosječne vrijednosti koncentracije OTA na LB pristupu kreću se od 0,00 µg/kg u kategorijama „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“, „Kompozitna jela“, „Prehrambeni proizvodi za mlađu

populaciju“, „Začini i umaci“ i „Povrće i proizvodi od povrća“ do 0,96 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“. U MB pristupu prosječne vrijednosti koncentracije se kreću od 0,25 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 1,67 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“. Prosječne vrijednosti koncentracije na UB pristupu se kreću od 0,5 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 2,39 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“. Najviša koncentracija OTA u pojedinačnom uzorku iznosi 15,3 µg/kg i utvrđena je u slatkoj mljevenoj paprici, u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

Podatci o prehranbenim navikama dobiveni su iz nacionalnih istraživanja od kojih je prvo provedeno je u periodu 2017. - 2022. godine na populaciji djece u dobi od 3 mjeseca do 9 godina, a drugo u periodu 2019. - 2023. godine na populaciji u dobi od 10 do 99 godina. Kao i kod podataka o koncentracijama OTA, hrana je podijeljena u kategorije prema EFSA-inoj FoodEx2 klasifikaciji. Hrana koja se nalazi unutar recepata preračunata je na sastojke.

MOE se računao za (BMDL₁₀) od 4,73 µg/kg t.m./dan za karakterizaciju ne-neoplastičnih učinaka, te za (BMDL₁₀) od 14,5 µg/kg t.m./dan za karakterizaciju neoplastičnih učinaka kod svih dobni kategorija obuhvaćenim ovom procjenom.

Prosječna vrijednost izloženosti se kreće od 0,0003 µg/kg t.m./dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0231 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu. 95. percentila procjene izloženosti se kreće od 0,0016 µg/kg t.m./dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0525 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu.

MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednost izloženosti se kreće od 1432 na UB pristupu kod kategorije male djece, do 105 253 kod dojenčadi na LB pristupu, a za neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednost izloženosti se kreće od 4390 na UB pristupu kod kategorije male djece do 322 658 na LB pristupu kod dojenčadi.

MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu izloženosti se kreće od 630 kod UB pristupa za malu djecu do 21 155 na LB pristupu kod kategorije dojenčadi, a za neoplastične učinke pri vrijednosti na 95. percentilu izloženosti se kreće od 1933 na UB pristupu kod male djece do 64 853 na LB pristupu kod dojenčadi.

Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednost izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir prilikom izrade ovog znanstvenog mišljenja, dok vrijednosti za neoplastične učinke za malu djecu te za ostalu djecu pri MB i UB pristupu ukazuju kako mogući štetni učinak na zdravlje za te dobne kategorije predstavlja zabrinutost s aspekta javnog zdravstva.

Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu vrijednost izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir prilikom izrade ovog znanstvenog mišljenja, dok vrijednosti za neoplastične učinke za sve dobne kategorije pri MB i UB pristupu ukazuju kako mogući štetni učinak na zdravlje za te dobne kategorije predstavlja zabrinutost s aspekta javnog zdravstva.

Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos za sve dobne kategorije.

Ključne riječi: OTA, hrana, prehranbene navike, djeca, adolescenti, procjena izloženosti

Summary

Ochratoxin A (OTA) is a secondary metabolite primarily produced by moulds of the genera *Aspergillus* and *Penicillium*. It is most commonly found in foods of plant origin, such as cereals, wine, coffee, spices and various types of fruits and vegetables, green tea, pistachios, figs, raisins, grapes, wine and chestnuts, as well as beer, coffee, cocoa, chocolate and spices (e.g. dried red pepper, chili powder, pepper, nutmeg, coriander, ginger, turmeric). In addition to cereals, OTA often contaminates cured meat products.

The level of OTA contamination in food varies depending on climatic conditions. Contamination of crops with pathogenic fungi and mycotoxins may occur in the field, as well as during harvesting, transport and under inappropriate storage conditions. OTA is considered a cumulatively toxic mycotoxin.

European Food Safety Authority (EFSA) (EFSA, 2020.) concluded that OTA is genotoxic *in vitro* and *in vivo* and may contribute to nephrotoxicity in several animal species, however, the mechanisms underlying its genotoxicity have not yet been fully elucidated. For risk characterisation, the margin of exposure (MOE) approach is applied. Two toxicological reference points, benchmark dose lower confidence limits (BMDL), have been established for non-neoplastic and neoplastic effects.

Centre for Food Safety of the Croatian Agency for Agriculture and Food (HAPIH) on its own initiative launched a drafting of "Scientific opinion on dietary exposure of children and adolescents in the Republic of Croatia to ochratoxin A from different food categories", with the aim of gaining insight into the exposure status of this particularly vulnerable population group and, consequently, assessing potential health risks. Data on OTA concentrations were derived from analytical results of food samples collected within the framework of national food monitoring programmes carried out between 2020. and 2023., in accordance with Multiannual National Control Plan of the Republic of Croatia. In addition, data originating from a research project conducted between 2019. and 2021. by the Croatian Veterinary Institute (HVI), focusing on the occurrence of mycotoxins in traditional Croatian meat products, were included. Addition of these data allowed more comprehensive assessment of dietary exposure to OTA among children and adolescents from the food category "Meat and meat products".

Through the process of data validation and cleaning and 81 analytical results were excluded from the initial dataset of 656 results. Consequently, 575 validated monitoring results were retained for use in the exposure calculations. All analytical results provided by the CVI study (288) were included in the exposure assessment. Overall, a total of 863 analytical results were used for the dietary exposure assessment.

The largest number of analysed samples belonged to the food categories "Cereals and cereal-based products", "Meat and meat products", "Alcoholic beverages", "Fruit and fruit products", "Legumes, nuts, oilseeds and spices", "Coffee, cocoa, tea and herbal infusions", "Composite foods" and "Foods for the young population".

A high proportion of samples (98% for monitoring and 95% for HVI research) had OTA concentrations below the limit of quantification (< LOQ). Most of the monitoring results above limit of quantification are found in categories "Cereals and cereal-based products", "Legumes, nuts, oilseeds and spices", "Alcoholic beverages", and only one quantified sample from category "Fruits and fruit products", and within results of HVI research, in the categories "Sausages" and "Whole processed meat products".

The mean values of OTA concentration at LB approach range from 0.00 µg/kg in categories "Coffee, cocoa, tea and other infusions", "Composite meals", "Food products for younger population", "Spices and sauces" and "Vegetables and vegetable products" up to 0.96 µg/kg in category "Legumes, nuts, oilseeds and spices". At MB approach, range from 0.25 µg/kg in "Spices and sauces" category to 1.67 µg/kg in "Legumes, nuts, oilseeds and spices" category, and at UB approach range from 0.5 µg/kg in category "Spices and sauces" to 2.39 µg/kg in "Legumes, nuts, oilseeds and spices" category. The highest recorded concentration of OTA in an individual sample were 15.3 µg/kg and was determined in sweet ground pepper, in category "Legumes, nuts, oilseeds and spices".

Food consumption data were obtained from national dietary surveys. The first survey was conducted between 2017 and 2022 in a population of children aged from 3 months to 9 years, and the second between 2019 and 2023 in individuals aged 10 to 99 years. As for OTA concentration data, foods were categorised according to EFSA's FoodEx2 classification system. Foods included in composite dishes were disaggregated into ingredients.

MOE values were calculated using a BMDL₁₀ of 4.73 µg/kg bw per day for characterisation of non-neoplastic effects, and a BMDL₁₀ of 14.5 µg/kg bw per day for characterisation of neoplastic effects, across all age groups included in this assessment.

Mean dietary exposure ranged from 0.0003 µg/kg bw per day under the LB approach for infants to 0.0231 µg/kg bw per day under the UB approach for toddlers. The 95th percentile of exposure ranged from 0.0016 µg/kg bw per day under the LB approach for infants to 0.0525 µg/kg bw per day under the UB approach for toddlers.

The MOE values for non-neoplastic effects at the mean exposure level ranged from 1432 under the UB approach for the toddlers to 105 253 under the LB approach for infants. For neoplastic effects at the mean exposure level MOE values ranged from 4390 under the UB approach for toddlers to 322 658 under the LB approach for infants. For the 95th percentile of exposure, the MOE values for non-neoplastic effects ranged from 630 under the UB approach for toddlers to 21 155 under the LB approach for infants. For neoplastic effects at the 95th percentile of exposure the MOE values ranged from 1933 under the UB approach for toddlers to 64 853 under the LB approach for infants.

The calculated MOE values for non-neoplastic effects at mean exposure levels indicate a low health concern for children and adolescents in the Republic of Croatia with respect to dietary exposure to ochratoxin A (OTA) through the food categories considered in this scientific opinion. However, the MOE values for neoplastic effects for toddlers and other children at MB and UB approaches indicate that a potential adverse health effect for these age groups represents a concern from a public health point of view.

The calculated MOE values for non-neoplastic effects at the 95th percentile of exposure indicate a low health concern for children and adolescents in the Republic of Croatia with respect to dietary exposure to OTA through the food categories considered in this scientific opinion. In contrast, the MOE values for neoplastic effects for all age groups at MB and UB approaches indicate that a potential adverse health effect for these age groups represents a concern from a public health point of view.

Category "Cereals and cereal-based products" has the largest contribution for all age categories compared to the contribution of individual food categories to a total exposure.

Keywords: ochratoxin A, food, dietary habits, children, adolescents, dietary exposure assessment

SADRŽAJ

Sažetak	1
Summary	3
1.1. Pozadina slučaja	9
1.2. Zakonska osnova	9
2. Podaci i metode	10
2.1. Podaci	10
2.1.1. Podaci o pojavnosti OTA	10
2.1.2. <i>Podaci o prehranbenim navikama</i>	17
2.2. Metode laboratorijske analize OTA	21
2.3. Metode procjene izloženosti	22
3. Procjena rizika	23
3.1. Identifikacija opasnosti	23
3.2. Karakterizacija opasnosti	25
3.2.1. Toksikokinetika	25
3.2.2. Toksikokinetika i biomonitoring OTA u fetalnom razvoju, pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji	26
3.2.3. <i>Toksikodinamika</i>	28
3.2.4. <i>Genotoksičnost</i>	30
3.3. Procjena izloženosti	31
3.4. Karakterizacija rizika	35
4. Nesigurnosti	38
5. Zaključci	38
5.1. Rezultati analize podataka o koncentracijama OTA u hrani	38
5.2. Vrijednosti procjene izloženosti	39
5.3. Doprinos pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti	39
5.4. Karakterizacija rizika	40
Karakterizacija rizika za prosječnu vrijednost izloženosti	40
Karakterizacija rizika za 95. percentilu izloženosti	41
5.5. Utjecaj nesigurnosti	41
6. Preporuke	42
6.1. Preporuke za unaprjeđenje planova službenih kontrola	42
6.2. Preporuke za primarnu proizvodnju	43
6.3. Preporuke za proizvodnju mesnih proizvoda	43
Literatura	45
Rječnik	52

Skraćenice	53
Prilog 1. Analizirane kategorije hrane tijekom službenih kontrola 2020.- 2023. godine prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1	54

POPIS TABLICA

Tablica 1. Raspodjela broja uzoraka prema godini uzorkovanja i kategoriji hrane korištenih za procjenu izloženosti prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1	11
Tablica 2. Ukupan broj analiziranih uzoraka u kategoriji "Mesa i mesnih proizvoda" u pojedinoj godini korištenih za procjenu izloženosti prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1...12	12
Tablica 3. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane iz kategorije „Mesa i mesnih proizvoda“ u pojedinoj godini prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 2	13
Tablica 4. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane tijekom monitoringa korištenih za procjenu izloženosti, te broj i postotak uzoraka ispod granice kvantifikacije (LOQ) u periodu od 2020. - 2023. godine prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1	13
Tablica 5. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane iz istraživanja HVI-a korištenih za procjenu izloženosti, te broj i postotak uzoraka ispod granice kvantifikacije (LOQ) u periodu od 2019. - 2021. godine prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1	15
Tablica 6. Deskriptivna statistička analiza podataka o koncentracijama OTA u kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 po različitim pristupima (LB, MB, UB)	16
Tablica 7. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju dojenčad.....	18
Tablica 8. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju mala djeca	19
Tablica 9. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju ostala djeca	20
Tablica 10. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju adolescenti	21
Tablica 11. Rezultati procjene izloženosti OTA pri LB, MB i UB pristupu za ciljane dobne kategorije u RH.....	31
Tablica 12. MOE vrijednost za prosječnu vrijednost izloženosti za LB, MB i UB pristupe i vrijednosti BMDL10 za kronične ne-neoplastične i neoplastične učinke prema dobnoj kategoriji djece i adolescenata.....	36
Tablica 13. MOE vrijednost za P95 vrijednost izloženosti za LB, MB i UB pristupe i vrijednosti BMDL10 za kronične ne-neoplastične i neoplastične učinke prema dobnoj kategoriji djece i adolescenata.....	37

POPIS SLIKA

Slika 1: Kemijska struktura okratoksina A, B i C (EFSA, 2020)	24
Slika 2: Hipotetski reaktivni metaboliti OTA i njihovi produkti (EFSA, 2020)	29
Slika 3: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za dojenčad za MB pristup	32
Slika 4: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za malu djecu za MB pristup	33
Slika 5: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za ostalu djecu za MB pristup	34
Slika 6: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za adolescente za MB pristup	35

1. Uvod

Okratoksin A (OTA) je sekundarni metaboliti koji se sintetizira prvenstveno iz plijesni rodova *Aspergillus* i *Penicillium*. Najčešće se nalaziti u hrani biljnog podrijetla, kao što su žitarice, vino, kava, začini i različite vrste voća te povrću, zelenom čaju, pistacijama, smokvama, grožđicama, grožđu, vinu i kestenima te pivu, kavi, kakau, čokoladi i začинима (npr. sušena crvena paprika, čili u prahu, papar, muškatni oraščić, korijander, đumbir, kurkuma).

Proizvodi životinjskog podrijetla, poput sirovog svinjskog mesa, proizvoda od svinjske krvi i iznutrica, bubrega ili jetre peradi, mogu biti neizravno kontaminirane sa OTA, kada životinje tijekom hranidbe primaju kontaminirana krmiva i krmne smjese (tzv. *carryover effect*), ili kao posljedica uporabe kontaminiranih začina u proizvodnji hrane životinjskog podrijetla te produkcije ovog mikotoksina od strane toksikotvornih plijesni koje obrastaju površinu mesnih proizvoda tijekom dugotrajnog procesa zrenja (Bertuzzi i sur., 2013.; Pleadin i sur., 2015.a, 2015.b, 2016.; Vulić i sur., 2016.; Kudumija i sur., 2020.; Lešić i sur., 2021., 2022.).

Rodovi gljivica važni sa aspekta sigurnosti hrane na bazi žitarica uključuju *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps* i *Alternaria* (Karlovsky i sur., 2016.). Dodatno i neke vrste koje pripadaju penicilijama i aspergilima, kao što su primjerice *P. verrucosum*, *P. nordicum*, *A. carbonarius* ili *A. ochraceus* mogu biosintetizirati okratoksin A.

Kontaminacija usjeva patogenim gljivicama i mikotoksinima javlja se još u polju, ali i tijekom berbe, transporta te u neprimjerenim uvjetima uskladištenja (Perincherry i sur., 2019.).

Na pojavnost OTA snažno utječu agroekološki čimbenici. Plijesni roda *Aspergillus* i *Penicillium* imaju specifične temperaturne i vlagom uvjetovane potrebe. Više temperature i visoka vlažnost potiču rast i sintezu OTA, dok sezonske oscilacije, osobito topli i vlažni periodi, povećavaju rizik od kontaminacije. Kišni periodi i visoka relativna vlaga tijekom vegetacije ili berbe pogoduju infekciji, dok sušna razdoblja smanjuju rizik. Osjetljivost na OTA ovisi i o fazi razvoja usjeva, pa su usjevi u cvatnji i formiranju ploda ranjiviji. Vrijeme žetve je presudno: berba tijekom ili neposredno nakon kišnih razdoblja, uz sporo sušenje, značajno povećava OTA. Regije toplije i vlažnije klime (npr. mediteranske) bilježe višu učestalost kontaminacije, a pojedine kulture, poput grožđa i nekih žitarica, pokazuju veću osjetljivost. Nakon berbe, uvjeti skladištenja (vlaga, temperatura, ventilacija) bitno utječu na razvoj plijesni i kumulaciju OTA. Agrotehničke mjere također moduliraju rizik: inkorporacija žetvenih ostataka, prozračivanje i isušivanje tla smanjuju kontaminaciju, dok neprimjerena ili preintenzivna obrada može potaknuti eroziju i degradaciju tla, povećavajući dugoročni rizik. Gnojidba, posebice dušikom, treba biti uravnotežena, kao i navodnjavanje koje treba prilagoditi tako da osigura optimalnu vlagu bez stvaranja pogodnih uvjeta za rast plijesni.

Holistički pristup koji integrira gospodarenje tlom, optimizaciju uzgojnih mjera, zaštitu bilja i posliježetvene tehnologije omogućuje sinergijsko smanjenje rizika od kontaminacije okratoksinom u poljoprivrednoj proizvodnji (Jug i sur., 2022.).

OTA je umjereno stabilna molekula koja se može održati nakon brojnih postupaka obrade hrane te da time može biti prisutna i u različitim finalnim proizvodima. Studije su također pokazale da neki procesi uspijevaju čak i značajno smanjiti količinu OTA, ali ga ne uspijevaju

potpuno eliminirati (Bullerman i Bianchini, 2007.). Industrijski procesi proizvodnje mesnih proizvoda, poput zagrijavanja, soljenja, sušenja i skladištenja nemaju značajnijeg utjecaja na smanjenje količine OTA u konačnom mesnom proizvodu te da jedino prženje nekih mesnih proizvoda može rezultirati njegovim gubitkom od oko 20 % (Amezqueta i sur., 2009.).

Zbog moguće izravne i neizravne kontaminacije različitih vrsta namirnica, OTA može predstavljati rizik za zdravlje ljudi, te je u cilju sigurnosti hrane i zaštite zdravlja potrošača, a posebice osjetljivih kategorija kao što su djeca i adolescenti, potrebno sagledati pojavnost ovog mikotoksina, izvore kontaminacije u različitim vrstama hrane biljnog i životinjskog podrijetla, kao i potencijalnu izloženost potrošača ovom kontaminantu.

EFSA je 2020. godine izdala Znanstveno mišljenje u kojem je zaključila kako OTA ima kroničan učinke na zdravlje. OTA je genotoksičan i *in vitro* i *in vivo*, međutim, mehanizmi genotoksičnosti nisu u potpunosti razjašnjeni. Izravni i neizravni genotoksični i ne genotoksični načini djelovanja mogu doprinijeti stvaranju tumora bubrega kod glodavaca i uzrokovati nefrotoksičnost kod različitih životinjskih vrsta (EFSA, 2020).

OTA je od strane Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC - engl. *International Agency for Research on Cancer*) klasificiran kao potencijalni kancerogen za ljude i smješten u skupinu 2B (IARC, 1993).

1.1. Pozadina slučaja

Hrvatska agencija za sigurnost hrane je do sada obradila pojavnost OTA kao kontaminanta hrane za životinje, što je objavljeno u „Znanstvenom mišljenju o mikotoksinima u hrani za životinje“ (HAPIH, 2012). U zaključku je navedeno kako se radi podrobnije procjene izloženosti životinja preporučuje uključiti OTA u daljnja ispitivanja, te analizirati veći broj različitih sirovina i krmnih smjesa.

Centar za sigurnost hrane, prikupio je od 2018. do 2022. godine veliki broj rezultata monitoringa za OTA te je 2023. godine izradio „Znanstveno mišljenje o izloženosti odrasle populacije RH OTA iz različitih vrsta hrane“ kako bi se dobio uvid u stanje izloženosti hrvatske populacije OTA te posljedično procijenio rizik za zdravlje potrošača (HAPIH, 2023).

S obzirom na dostupnost podataka o prehrambenim navikama za djecu, CSH je na vlastitu inicijativu, pokrenuo izradu „Znanstvenog mišljenja o izloženosti djece i adolescenata u RH OTA iz različitih vrsta hrane“, što je i prihvaćeno planom rada.

Cilj mišljenja je dobiti uvid u stanje izloženosti OTA i procijeniti rizik za zdravlje djece i adolescenata kao posebice osjetljive populacije te dati preporuke nadležnim tijelima za eventualna daljnja postupanja.

1.2. Zakonska osnova

Sukladno „Zakonu o hrani“ (Narodne Novine 18/2023) HAPIH je odgovoran za provedbu koordiniranja i posebnih poslova vezanih za prikupljanje i prijavu nacionalnih podataka iz posebnih propisa kojima su uređeni načini izvješćivanja o podacima iz područja sigurnosti hrane i hrane za životinje, prema EFSA-i.

Službene kontrole, uključujući monitoring hrane i hrane za životinje, propisane su „Zakonom o službenim kontrolama i drugim službenim aktivnostima koje se provode sukladno propisima o hrani, hrani za životinje, o zdravlju i dobrobiti životinja, zdravlju bilja i sredstvima za zaštitu bilja“ (Narodne novine 52/2021).

Dodatno, službene kontrole definirane su i Višegodišnjim nacionalnim planom službenih kontrola Republike Hrvatske (MPŠR, 2025), te godišnjim planovima kontrola.

Pravilnik o ovlašćivanju službenih i nacionalnih referentnih laboratorija za obavljanje laboratorijskih analiza, ispitivanja i dijagnosticiranja na uzorcima koji se uzimaju tijekom službenih kontrola i drugih službenih aktivnosti (Narodne novine 33/2024), u članku 16. navodi kako za potrebe izvješćivanja EFSA-i službeni i nacionalni referentni laboratoriji moraju dostavi HAPIH-u nacionalne podatke o rezultatima laboratorijskih analiza uzoraka službenih kontrola hrane, hrane za životinje i životinja za prethodnu godinu.

Uzorci namijenjeni za službenu kontrolu mikotoksina u hrani uzimaju se u skladu s metodama utvrđenim u Uredbi Komisije (EZ) br. 401/2006 od 23. veljače 2006. o utvrđivanju metoda uzorkovanja i analize za službenu kontrolu razina mikotoksina u hrani.

Najveće dopuštene količine (NDK) OTA za 30 vrsta hrane propisane su Uredbom Komisije (EU) 2023/915 od 25. travnja 2023. godine o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminanata u hrani i o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 1881/2006. (EC, 2023.)

NDK se kreću u rasponu od 0,5 µg/kg u dječjoj hrani i prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu, kao i hrani za posebne medicinske potrebe namijenjena dojenčadi i maloj djeci, do 80 µg/kg u ekstraktu slatkog korijena za uporabu u hrani.

2. Podaci i metode

2.1. Podaci

2.1.1. Podaci o pojavnosti OTA

U svrhu izrade ovog mišljenja korišteni su slijedeći podaci:

1) Monitoring na tržištu RH (2020. – 2023.)

Uzorkovanje hrane provela je sanitarna inspekcija Državnog Inspektorata RH prilikom kontrole na tržištu, u veleprodaji, maloprodaji te pri preradi.

U svrhu izrade ovog mišljenja korišteni su podatci o koncentracijama OTA dobiveni putem rezultata analiza uzoraka hrane koji su prikupljeni tijekom provedbe monitoringa hrane 2020., 2021., 2022., i 2023. godine, sukladno Višegodišnjem nacionalnom planu službenih kontrola RH za razdoblje od 1. prosinca 2020. do 30. studenog 2025. godine (MPRŠ, 2020).

Podatci o koncentracijama OTA u uzorcima hrane ekstrahirani su iz sustava za prikupljanje i prijavu podataka *Data Collection Framework* (DCF), putem kojeg države članice Europske unije prikupljaju i prijavljuju nacionalne podatke EFSA -i.

Podaci su iz DCF-a ekstrahirani u modelu podataka *Standard Sample Description* verzija 2 (EFSA, 2013). Model podataka *Standard Sample Description* (SSD2) je format za opisivanje uzoraka hrane i hrane za životinje i analitičkih rezultata koji koriste države članice prilikom prikupljanja i prijave podataka EFSA-i. Model SSD2 nadopunjen je s modelom FoodEx2, standardiziranim sustavom za klasifikaciju i opisivanje hrane (EFSA, 2015). FoodEx2 sastoji se od opisa velikog broja pojedinačnih prehrambenih artikala agregiranih u grupe hrane i šire kategorije hrane u hijerarhijskom odnosu roditelj-dijete.

Nakon ekstrakcije podataka iz DCF-a obavljena je analiza kvalitete podataka. U procesu pročišćavanja podataka, iz daljnjeg izračuna, zbog statističke opravdanosti, isključeni su uzorci hrane ukoliko je na FoodEx2 razini 2 bilo manje od tri uzorka, te uzorci za koje nije postojao dovoljno detaljan opis da bi se znalo o kojoj hrani se radi ili za proizvod ne postoje prehrambene navike. Nadalje, iz početnog seta su isključeni podaci za neprerađene proizvode u zrnju budući da nije poznata njihova daljnja namjena.

HAPIH je ukupno zaprimio 656 uzorka različitih proizvoda hrane biljnog porijekla analiziranih na prisustvo OTA tijekom 4 godine monitoringa. Od ukupnog broja zaprimljenih podataka isključen je 81 podatak.

Nakon obrade, u svrhu procjene izloženosti uključeno je 575 podataka razvrstanih u 9 kategorija hrane prema EFSA FoodEx2 kategorizaciji (EFSA, 2015.). Detaljan broj uzoraka za svaku godinu koji su se koristili za izračun procjene izloženosti naveden je u Tablici 1.

Tablica 1. Raspodjela broja uzoraka prema godini uzorkovanja i kategoriji hrane korištenih za procjenu izloženosti prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1

Kategorija hrane	2020.	2021.	2022.	2023.	Ukupno
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	6	5	8	23	42
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	69	69	75	116	329
Kompozitna jela	9	6	5	3	23
Voće i proizvodi od voća	7	4	5	28	44
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	8	10	6	10	34
Alkoholna pića	7	11	29	28	75
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	6	5	7	3	21
Začini i umaci	0	1	2	0	3
Povrće i proizvodi od povrća	0	0	0	4	4
Ukupno	112	111	137	215	575

Ukupno je najveći broj uzoraka analiziran u 2022. i 2023. godini. Najveći je broj uzoraka analiziran u kategoriji "Žitarice i proizvodi na bazi žitarica" te potom iz kategorija "Alkoholna pića", "Voće i proizvodi od voća", "Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini", "Kava, kakao, čaj i ostale infuzije", te "Kompozitna jela". Analiziran je 21 uzorak iz kategorije prehrambenih proizvoda za mlađu populaciju.

Raspon utvrđenih koncentracija kretao se od 0,8 µg/kg u roze vinu do 15,3 µg/kg u slatkoj začinskoj mljevenoj paprici. Ostali proizvodi u kojima su kvantificirane vrijednosti OTA-e bili su tjestenina, krekeri od riže, pšenično brašno, crno vino i grožđice.

Od ukupnog broja podataka (N=575) koji su se koristili za procjenu izloženosti OTA je kvantificiran u 14 uzoraka (2%) dok su svi ostali podaci bili ispod LOQ (98 %).

Najveći broj uzoraka (8) u kojima je kvantificiran OTA bio je u 2023. godini, u kojoj je i analiziran najveći broj uzoraka.

Najviše kvantificiranih uzoraka bilo je iz kategorije "Žitarice i proizvodi na bazi žitarica", "Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini", potom iz kategorije "Alkoholna pića", dok je u kategoriji "Voće i proizvodi od voća" kvantificiran samo jedan uzorak.

2) Istraživanje Hrvatskog veterinarskog instituta (HVI, 2019. – 2021.)

Hrvatski veterinarski institut proveo je u razdoblju od 01. studenog 2018. do 31. listopada 2022. godine istraživački projekt „Mikotoksini u hrvatskim tradicionalnim mesnim proizvodima: molekularna identifikacija plijesni producenata i procjena izloženosti potrošača“, financiran od Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ IP-2018-01-9017). Cilj ovog projekta bio je identificirati vrste plijesni i dokazati gene odgovorne za produkciju mikotoksina na površini trajnih mesnih proizvoda u klimatski različitim regijama Republike Hrvatske te procijeniti izloženost potrošača mikotoksinima kroz konzumaciju ovih vrsta proizvoda. Dodatno, Uredba Komisije (EU) 2023/915 ne propisuje najveće dopuštene količine OTA u mesnim proizvodima. Tijekom projekta prikupljeno je 288 uzoraka različitih vrsta tradicionalnih mesnih proizvoda u kojima je analiziran OTA. Pregled analiziranih uzoraka prikazan je u Tablici 2.

Podaci koji su dobiveni navedenim istraživanjem također su uključeni u izradu ovog mišljenja, čime je omogućena procjena izloženosti populacije djece i adolescenata i iz kategorije „Mesa i mesnih proizvoda“.

Tablica 2. Ukupan broj analiziranih uzoraka u kategoriji „Mesa i mesnih proizvoda“ u pojedinoj godini korištenih za procjenu izloženosti prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1

Kategorija hrane	2019.	2020.	2021.	Ukupno
Meso i mesni proizvodi	47	112	129	288

U kategoriji „Mesa i mesnih proizvoda“ analizirana su 3 uzorka sušenog mesa životinja kao što su svinjski podbradak, dimljena rebra, dimljena lopatica. Analizirano je 139 uzoraka hrane cijelih obrađenih mesnih proizvoda, kao što su šunka, pršut, slanina, panceta, pečenica, budola i suhi svinjski vrat. Analizirano je 146 uzoraka kobasica, kao što su kulen, kulenova seka, kobasice, salama, sudžuk, itd. Tablica 3. prikazuje ukupan broj analiziranih uzoraka hrane u pojedinoj godini na razini 2 prema FoodEx2 klasifikaciji.

Tablica 3. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane iz kategorije „Mesa i mesnih proizvoda“ u pojedinoj godini prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 2

Kategorija hrane	2019.	2020.	2021.	Ukupno
Sušeno meso životinja	0	3	0	3
Cijeli obrađeni mesni proizvodi	0	60	79	139
Kobasice	47	49	50	146
Ukupno	47	112	129	288

Raspon utvrđenih koncentracija OTA kretao se od 0,64 µg/kg do 4,81 µg/kg u kategoriji „Cijelih obrađenih mesnih proizvoda“.

Od ukupnog broja rezultata HVI-a koji su se koristili za procjenu izloženosti OTA je kvantificiran u 13 uzoraka (5 %), dok su svi ostali podaci bili ispod LOQ (95 %).

Najveći broj uzoraka u kojima je kvantificiran OTA (9) bio je u 2020. godini, a preostali su bili iz 2021. godine. Na razini 2 prema FoodEx2 klasifikaciji, najveći broj kvantificiranih uzoraka nalazio se u kategoriji „Kobasice“, a zatim „Cijeli obrađeni mesni proizvodi“.

Ukupno su za potrebe procjene izloženosti korištena 863 rezultata koncentracija OTA, koja uključuju podatke monitoringa na tržištu RH i istraživanja koje je proveo HVI.

Tablica 4. daje pregled ukupnog broja podataka monitoringa koji su se koristili za procjenu izloženosti u pojedinoj godini, kao i broja te udjela uzoraka u kojima je koncentracija OTA bila ispod LOQ.

Tablica 4. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane tijekom monitoringa korištenih za procjenu izloženosti, te broj i postotak uzoraka ispod granice kvantifikacije (LOQ) u periodu od 2020. - 2023. godine prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1

Kategorija hrane	Ukupan broj uzoraka	Broj uzoraka ispod LOQ	Udio uzoraka ispod LOQ (%)
2020. godina			
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	6	6	100
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	69	68	99
Kompozitna jela	9	9	100
Voće i proizvodi od voća	7	7	100
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	8	8	100
Alkoholna pića	7	7	100
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	6	6	100

Začini i umaci	0	0	0
Povrće i proizvodi od povrća	0	0	0
Ukupno	112	111	99

2021. godina

Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	5	4	99
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	69	66	98
Kompozitna jela	6	6	100
Voće i proizvodi od voća	4	4	100
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	10	10	100
Alkoholna pića	11	11	100
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	5	5	100
Začini i umaci	1	1	100
Povrće i proizvodi od povrća	0	0	0
Ukupno	111	107	96

2022. godina

Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	8	7	99
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	75	75	100
Kompozitna jela	5	5	100
Voće i proizvodi od voća	5	5	100
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	6	6	100
Alkoholna pića	29	29	100
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	7	7	100
Začini i umaci	2	2	100
Povrće i proizvodi od povrća	0	0	0
Ukupno	137	136	99

2023. godina

Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	23	21	98
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	116	114	98
Kompozitna jela	3	3	100
Voće i proizvodi od voća	28	27	99
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	10	10	100
Alkoholna pića	28	25	97
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	3	3	100
Začini i umaci	0	0	0

Povrće i proizvodi od povrća	4	4	100
Ukupno	215	207	92
Ukupno podataka za procjenu rizika	575	561	98

Tablica 5. daje pregled ukupnog broja podataka HVI-a koji su se koristili za procjenu izloženosti u pojedinoj godini, kao i broja te udjela uzoraka ispod LOQ.

Tablica 5. Ukupan broj analiziranih uzoraka hrane iz istraživanja HVI-a korištenih za procjenu izloženosti, te broj i postotak uzoraka ispod granice kvantifikacije (LOQ) u periodu od 2019. - 2021. godine prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1

Kategorija hrane	Ukupan broj uzoraka	Broj uzoraka ispod LOQ	Udio uzoraka ispod LOQ (%)
2019. godina			
Meso i mesni proizvodi	47	47	100
2020. godina			
Meso i mesni proizvodi	112	103	92
2021. godina			
Meso i mesni proizvodi	129	125	97
Ukupno podataka za procjenu rizika	288	275	96

Za uključivanje podataka ispod granice kvantifikacije u daljnju obradu korišten je pristup s tri granice izloženosti (minimalna, prosječna i maksimalna) koji je detaljno opisan u poglavlju 2.3. Metode procjene izloženosti.

Rezultati deskriptivne statističke analize prikazani u Tablici 6. pokazuju kako se prosječne vrijednosti koncentracije OTA na LB pristupu kreću od <LOQ u kategorijama „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“, „Kompozitna jela“, „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“, „Začini i umaci“ te „Povrće i proizvodi od povrća“ do 0,96 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

Na MB pristupu prosječne vrijednosti koncentracije OTA se kreću od 0,25 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 1,67 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

Na UB pristupu prosječne vrijednosti koncentracije OTA se kreću od 0,5 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 2,39 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

Najveća utvrđena koncentracija OTA u pojedinačnom uzorku iznosi 15,3 µg/kg, a određena je u slatkoj mljevenoj paprici, u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

Popis analizirane hrane u svakoj pojedinoj kategoriji prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 nalazi se u Prilog 1..

Tablica 6. Deskriptivna statistička analiza podataka o koncentracijama OTA u kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 po različitim pristupima (LB, MB, UB)

Kategorija hrane	N ^(a)	LB µg OTA/kg						MB µg OTA/kg						UB µg OTA/kg					
		Prosječna vrijednost	SD	min	max	median	P95 ^(b)	Prosječna vrijednost	SD	min	max	median	P95 ^(b)	Prosječna vrijednost	SD	min	max	median	P95 ^(b)
Alkoholna pića	75	0,07	0,34	0	2,1	0	0	0,69	0,42	0,01	2,1	0,8	1	1,31	0,71	0,01	2,1	1	2
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	34	0	0	0	0	0	0	0,56	0,41	0,13	1,5	0,5	1,5	1,11	0,81	0,25	3	1	3
Kompozitna jela	23	0	0	0	0	0	0	0,52	0,34	0,25	1	0,25	1	1,04	0,67	0,5	2	0,5	2
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	21	0	0	0	0	0	0	0,45	0,23	0,05	1	0,5	1	0,91	0,45	0,1	2	1	2
Voće i proizvodi od voća	44	0,10	0,69	0	4,6	0	0	0,74	0,71	0,13	4,6	0,5	1,43	1,37	0,92	0,25	4,6	1	2,85
Žitarice i proizvodi od žitarica	329	0,03	0,25	0	2,3	0	0	0,61	0,34	0,25	2,3	0,5	1	1,19	0,6	0,5	3	1	2
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	42	0,96	3,36	0	15,3	0	9,235	1,67	3,18	0,10	15,3	1	9,24	2,39	3,06	0,2	15,3	2	9,27
Meso i mesni proizvodi	288	0,07	0,41	0	4,81	0	0	0,35	0,37	0,30	4,81	0,295	0,3	0,63	0,32	0,59	4,81	0,59	0,59
Začini i umaci	3	0	0	0	0	0	-	0,25	0	0,25	0,25	0,25	-	0,5	0	0,5	0,5	0,5	-
Povrće i proizvodi od povrća	4	0	0	0	0	0	-	0,38	0,14	0,25	0,5	0,38	-	0,75	0,29	0,5	1	0,75	-

(a) N – broj uzoraka, (a) P95 – 95. percentila je računata u kategorijama hrane u kojima je broj uzoraka 20 ili više

2.1.2. Podaci o prehranbenim navikama

Kako bi utvrdili prehrambene navike opće populacije u RH, HAPIH je u suradnji s partnerima (Prehrambeno-tehnološki fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Hrvatski zavod za javno zdravstvo) proveo dva nacionalna istraživanja o prehranbenim navikama sukladno EFSA-inom vodiču za *EU Menu* metodologiju (EFSA, 2014). Podaci iz provedenih istraživanja mogu se pronaći na HAPIH-ovoj mrežnoj stranici¹.

Nacionalno istraživanje na populaciji djece u dobi od 3 mjeseca do 9 godina (HAPIH, 2017. - 2022.) provedeno je na reprezentativnom uzorku od 1820 ispitanika u tri dobne kategorije:

- dojenčad (≥ 3 mjeseca do < 1 godina) - 322 ispitanika;
- mala djeca (≥ 1 godina do < 3 godine) – 535 ispitanika;
- ostala djeca (≥ 3 godine do < 10 godina) – 963 ispitanika.

Nacionalno istraživanje na populaciji dobi od 10 do 99 godina (HAPIH, 2019. - 2023.) provedeno je na reprezentativnom uzorku od 1913 ispitanika u četiri dobne kategorije:

- adolescenti (≥ 10 godina do < 18 godina) - 258 ispitanika;
- odrasli (≥ 18 godina do < 65 godina) – 869 ispitanika;
- starije osobe (≥ 65 godine do < 75 godina) – 511 ispitanika;
- vrlo stare osobe (≥ 75 godina) – 275 ispitanika.

Unos hrane zabilježen je metodom dnevnika prehrane na populaciji djece u dobi od 3 mjeseca do 9 godina, odnosno 24-satnog prisjećanja na populaciji dobi od 10 do 99 godina, a podaci su integrirani u posebno dizajniran NutriCro® softver nakon validacije od strane koordinатора na istraživanju.

U oba istraživanja reprezentativni uzorci bili su stratificirani prema dobi, spolu i regiji. Podaci su prikupljeni tijekom svih godišnjih doba i svih dana u tjednu kako bi se obuhvatile sezonske i dnevne varijacije u prehranbenom unosu. Uz podatke o konzumaciji hrane, prikupljeni su i podaci o socioekonomskim obilježjima, antropometrijskim mjerama, zdravstvenom statusu, tjelesnoj aktivnosti te upotrebi dodatka prehrani. Za svakog ispitanika zabilježena su dva dana unosa hrane, pri čemu je prvi dan prikupljen “licem u lice” ili *online*, a drugi telefonskim putem, uz minimalni razmak od tjedan dana između dva intervjua. Dodatno, na populaciji djece za svaku konzumiranu namirnicu je prikupljena i učestalost konzumacije u proteklih mjesec dana, dok na populaciji dobi od 10 do 99 godina u proteklih godinu dana.

Kao i kod podataka o koncentracijama OTA, prehranbenim navikama hrana je podijeljena u kategorije prema EFSA-inom FoodEx2 sustavu klasifikacije (EFSA, 2015.)

Za daljnje izračune uzeti su u obzir podatci o prehranbenim navikama onih ispitanika kod kojih je prijavljena konzumacija iz bar jedne kategorije hrane za koje postoje rezultati analiza za OTA. U dobnim kategorijama mala djeca, ostala djeca i adolescenti su to svi ispitanici, dok je

¹ [EFSA-ina baza podataka o prehranbenim navikama – Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu](#)

u kategoriji dojenčadi konzumacija predmetne hrane prijavljena kod 232 ispitanika od ukupno 322.

Potrebno je napomenuti kako je u istraživanju o prehrambenim navikama prijavljivana konzumacija kave u tekućem stanju, a koncentracije OTA su određivane u mljevenoj i instant kavi. Stoga je bilo potrebno primijeniti recepture za preračun kako bi se preračunala konzumacija iz kave u tekućem stanju u mljevenu i instant kavu (za tursku i espresso kavu 4,5 % i 2,2 % za instant kavu).

Konzumacija proizvoda kave iz kategorije „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“ nije zabilježena kod dobne kategorije dojenčadi i male djece.

U prehrambenim navikama prijavljivana je konzumirana masa kuhane hrane koja se preračunala na sirovu te je ta masa korištena u daljnjim izračunima s obzirom da su analize na OTA rađene na sirovoj hrani, odnosno hrana koja se nalazi unutar recepata preračunala se je na sastojke.

Zabilježena konzumacija iz kategorije Alkoholna pića kod dojenčadi, male djece i ostale djece dolazi isključivo iz recepata u kojima je alkohol prisutan kao sastojak.

Podaci o koncentraciji OTA su određivani u kukuruзу kokičaru, a za konzumaciju su uzete vrijednosti za kokice s pretpostavkom da OTA u potpunosti prijeđe iz kukuruza u kokice.

Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 za sve dobne kategorije prikazana je u Tablicama 7. – 10..

Tablica 7. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju dojenčad

Kategorija hrane	N	Prosječna vrijednost	SD	Min	Max	Medijan	95. percentil
Alkoholna pića	2	0,12	0,14	0,03	0,22	0,12	-
Kompozitna jela	29	4,75	5,97	0,36	26,24	2,25	15,4
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	70	11,11	13,59	0,12	72,216	7,23	41,26
Voće i proizvodi od voća	30	5,52	6,33	0,19	32,82	3,95	13,21
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	189	7,93	10,19	0,02	67,22	4,44	26,59
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	163	0,46	0,92	0,00	4,62	0,04	2,48
Meso i mesni proizvodi	3	1,3	1,05	0,2	2,3	1,4	-
Začini i umaci	14	0,07	0,08	0,00	0,27	0,03	-
Povrće i proizvodi od povrća	1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	-

(a) P95 – 95. percentila je računata u kategorijama hrane u kojima je broj uzoraka 20 ili više

U kategoriji dojenčadi najveći broj konzumenata nalazi se u kategoriji „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, slijedi kategorija „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ i „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ (Tablica 7.).

Tablica 8. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehrambenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju mala djeca

Kategorija hrane	N	Prosječna vrijednost	SD	Min	Max	Medijan	95. percentil
Alkoholna pića	12	0,71	0,77	0,019	2,17	0,48	-
Kompozitna jela	89	6,17	8,12	0,02	34,2	2,56	28,83
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	175	14,94	15,48	0,32	80,5	10,08	42,84
Voće i proizvodi od voća	96	6,73	13,97	0,01	128	4,16	15,19
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	531	30,09	23,40	0,43	157,94	24,75	78,7
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	479	1,04	2,33	0,00	22,01	0,17	4,93
Meso i mesni proizvodi	145	3,88	5,87	0,01	45,07	1,69	14,76
Začini i umaci	193	0,15	0,22	0,00	1,46	0,06	0,53
Povrće i proizvodi od povrća	19	7,92	27,98	0,02	123,12	0,56	-

(a) P95 – 95. percentila je računata u kategorijama hrane u kojima je broj uzoraka 20 ili više

Kod dobne kategorije mala djeca najveći je broj konzumenata prijavljen u kategoriji „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“, „Začini i umaci“, „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ i „Meso i mesni proizvodi“ (Tablica 8.).

Kod dobne kategorije ostale djece najveći broj konzumenata nalazi se u kategoriji „Žitarice i proizvodi od žitarica“, „Leguminoze, orašasti plodovi“, „Uljarice i začini“, „Začini i umaci“ i „Meso i mesni proizvodi“. Slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ te „Kompozitna jela“ (Tablica 9.).

Tablica 9. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehranbenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju ostala djeca

Kategorija hrane	N	Prosječna vrijednost	SD	Min	Max	Medijan	95. percentil
Alkoholna pića	32	0,33	0,36	0,01	1,31	0,17	-
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	1	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	-
Kompozitna jela	108	11,08	17,10	0,06	159	7,6	32,63
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	224	16,72	14,83	0,28	97,5	12,6	44,97
Voće i proizvodi od voća	59	4,31	8,63	0,03	47,28	1	13,1
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	963	50,76	35,14	0,49	218,77	43,42	118,44
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	889	0,78	2,27	0,00	30	0,11	3,3
Meso i mesni proizvodi	336	6,56	9,8	0,02	83,2	3,2	21,33
Začini i umaci	383	0,16	0,21	0,00	1,65	0,09	0,62
Povrće i proizvodi od povrća	43	2,59	4,58	0,01	21,6	0,78	10,92

(a) P95 – 95. percentila je računata u kategorijama hrane u kojima je broj uzoraka 20 ili više

Kod dobne kategorije adolescenata najveći broj konzumenata nalazi se u kategoriji „Žitarice i proizvodi od žitarica“ te „Leguminoze, orašasti plodovi“, a zatim „Začini i umaci“ i „Meso i mesni proizvodi“ (Tablica 10.).

Tablica 10. Deskriptivna statistička analiza podataka o prehranbenim navikama po kategorijama hrane prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 (g/dan) za dobnu kategoriju adolescenti

Kategorija hrane	N	Prosječna vrijednost	SD	Min	Max	Medijan	95. percentil
Alkoholna pića	7	1,1	1,24	0,11	3,7	0,76	-
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	36	10,39	10,26	0,00	40,74	6,01	-
Kompozitna jela	30	6,53	13,72	0,08	69,67	1,96	-
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	35	16,60	14,64	0,78	59,5	14,99	-
Voće i proizvodi od voća	7	4,06	5,12	0,02	14,28	2,89	-
Žitarice i proizvodi na bazi žitarica	258	81,77	61,99	0,00	364,85	68,76	212,89
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	226	0,92	2,53	0,00	20,10	0,11	4,59
Meso i mesni proizvodi	91	12,73	16,22	0,09	100	6,60	45,94
Začini i umaci	92	0,22	0,33	0,00	1,63	0,13	1,1
Povrće i proizvodi od povrća	17	3,63	6,29	0,05	21,42	0,1	-

(a) P95 – 95. percentila je računata u kategorijama hrane u kojima je broj uzoraka 20 ili više

2.2. Metode laboratorijske analize OTA

Analitika mikotoksina općenito je složen proces koji uključuje pravilno uzorkovanje i homogenizaciju, pripremu uzorka te detekciju i kvantifikaciju odgovarajućim analitičkim metodama. Za određivanje mikotoksina dostupne su brojne metode koje se mogu podijeliti na kvalitativne i kvantitativne te na potvrdne i orijentacijske (*screening*) metode. Priprema uzorka za analizu podrazumijeva ekstrakciju mikotoksina iz uzorka prikladnim ekstrakcijskim otapalom, pročišćavanje dobivenog ekstrakta s ciljem eliminacije mogućih interferencija iz matrice i koncentriranje ekstrakta. Analitička metoda koja se koristi od najranijih faza otkrića mikotoksina, pa sve do danas, je imunoenzimaska ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) jer omogućuje brzi *screening* niskih koncentracija mikotoksina na velikom broju uzoraka.

Od kromatografskih metoda, koristi se tankoslojna kromatografija (engl. *Thin-Layer Chromatography*, TLC), tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *High-Performance Liquid Chromatography*, HPLC) u kombinaciji sa različitim detektorima, kao što su fluorescentni (engl. *Fluorescence Detector*, FLD), detektor s nizom dioda (engl. *Diode Array*, DAD) ili UV (engl. *Ultraviolet*), tekućinska kromatografija u sprezi s masenom spektrometrijom (engl. *Liquid Chromatography Mass Spectrometry*, LC-MS) te tekućinska ili

plinska kromatografija sa tandemskom spektrometrijom masa (engl. *Liquid/Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*, LC-MS/MS i GC-MS/MS).

U većini slučajeva ekstrahirani uzorci analiziraju se LC-MS metodom za analizu mikotoksina na vrlo niskim razinama, dok se u novije vrijeme razvijaju multimikotoksinske LC-MS/MS metode za simultanu detekciju više različitih mikotoksina (Agriopoulou i sur., 2020.; Tittlemier i sur., 2021.). Navedene metode omogućavaju značajno veću selektivnost i osjetljivost te pouzdanost identifikacije analita u usporedbi s konvencionalnim detektorima.

Za potrebu izrade ovog mišljenja, analize OTA su provedene uz primjenu HPLC-FLD, LC-MS-MS (QqQ) i ELISA tehnika.

2.3. Metode procjene izloženosti

S obzirom da je većina podataka o količinama OTA bila ispod granice kvantifikacije (LOQ), za uključivanje tih podataka u obradu korišten je pristup s tri granice izloženosti (minimalna, prosječna i maksimalna):

- LB pristup (LB - *lower bound*): rezultati < LOQ-a zamijenjeni su s brojkom nula,
- MB pristup (MB - *middle bound*): rezultati < LOQ-a su zamijenjeni s pola vrijednosti LOQ-a,
- UB pristup (UB - *upper bound*): rezultati < LOQ-a su zamijenjeni s punom vrijednosti LOQ-a.

Lijevo cenzorirani podaci (LCD – *left-censored data*) (rezultati ispod LOD-a ili ispod LOQ) obrađeni su metodom zamjene kako je preporučeno u izvješću koje je zajednički izdala Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World health organisation*, WHO) i Organizacija za hranu i poljoprivredu (eng. *Food and Agriculture Organisation*, FAO) (WHO/FAO, 2009.). Ista metoda navedena je i u znanstvenim izvješćima EFSA-e (EFSA, 2010.; 2018.) kao opcija u pristupanju lijevo cenzoriranim podacima. Smjernice sugeriraju da se pristup donje granice (LB) i gornje granice (UB) treba koristiti za kontaminante koji će vjerojatno biti prisutni u hrani (npr. kontaminanti koji se javljaju u prirodi, hranjive tvari i mikotoksini). LB se dobije dodjeljivanjem vrijednosti nula (minimalna moguća vrijednost) u svim uzorcima prijavljenim nižim od LOD (< LOD) ili LOQ (< LOQ). UB se dobiva dodjeljivanjem pune vrijednosti LOD-a vrijednostima prijavljenim kao < LOD, a LOQ vrijednostima prijavljenim kao < LOQ (maksimalna moguća vrijednost), ovisno o tome da li laboratorij prijavljuje LOD ili LOQ.

Za izračun izloženosti općenito se koristi slijedeća formula (WHO, 2009):

$$\text{izloženost} = \frac{\text{prosječna konzumacija} \times \text{prosječna koncentracija}}{\text{tjelesna masa}}$$

Za procjenu izloženosti pri izradi ovog mišljenja uzimala se prosječna vrijednost koncentracije OTA (µg/kg) pri LB, MB i UB pristupu za pojedinu grupu hrane na razini 2 prema FoodEx2 klasifikaciji i prosječna dnevna konzumacija (g/dan) odgovarajuće hrane za svakog pojedinog konzumenta na najnižoj razini na kojoj je prijavljena, a da najtočnije opisuje tu hranu te tjelesna masa (kg) svakog pojedinog konzumenta.

Na temelju distribucije izloženosti za pojedine konzumente računala se prosječna izloženost i izloženost na 95. percentilu.

Obrada podataka provedena je pomoću programskog jezika R i Microsoft® Excel® za Microsoft 365 MSO (verzija 2311 64-bitna verzija 16.0.17029.20028).

Dobivena vrijednost izloženosti uspoređena je s utvrđenim toksikološkim referentnim točkama. S obzirom na to da su za OTA kao toksikološke referentne točke postavljene BMDL vrijednosti za dva kritična učinka, za potrebe procjene rizika za zdravlje ljudi primijenjen je MOE pristup koji se koristi kod karcinogenih i genotoksičnih tvari (EFSA, 2005).

MOE vrijednost predstavlja omjer doze pri kojoj se opaža nizak, ali mjerljiv štetni učinak tzv. "referentna točka" (engl. *reference point*, *RP*) i razine izloženosti tvari za određenu populaciju.

MOE vrijednost se dobije dijeljenjem postavljenih BDML vrijednosti s izračunatom prosječnom vrijednosti izloženosti (EFSA, 2010).

Potencijalno štetan učinak OTA-e posljedica je dugotrajne izloženosti, pa se zbog toga računala kronična izloženost odrasle populacije RH za dva učinka (EFSA, 2020):

- U svrhu karakterizacije ne-neoplastičnih učinaka, postavljena je referentna doza s nižom granicom intervala pouzdanosti (BMDL₁₀) od 4,73 µg/kg tjelesne mase dnevno, koja se temelji na kritičnom učinku stvaranja lezija bubrega uočenih kod svinja.

Za karakterizaciju kroničnih ne-neoplastičnih učinaka OTA-e, MOE u vrijednosti ≥ 200 između odabranih ne-neoplastičnih referentnih točaka i procijenjene izloženosti smatra se niskom zabrinutošću za zdravlje.

- U svrhu karakterizacije neoplastičnih učinaka, gdje je postavljena referentna doza s nižom granicom intervala pouzdanosti (BMDL₁₀) od 14,5 µg/kg tjelesne mase dnevno, koja se temelji na kritičnom učinku pojave tumora bubrega kod štakora.

Za karakterizaciju kroničnih neoplastičnih učinaka, MOE u vrijednosti $\geq 10\,000$ između odabranih neoplastičnih referentnih točaka i procijenjene izloženosti se smatra niskom zabrinutošću za zdravlje.

3. Procjena rizika

3.1. Identifikacija opasnosti

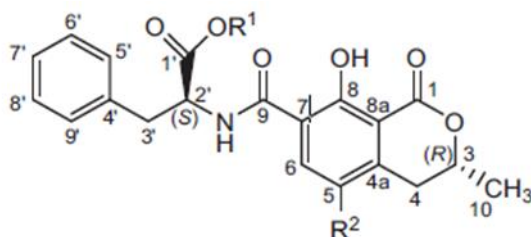
OTA je najtoksičniji predstavnik skupine nefrotoksičnih mikotoksina, okratoksina. Kemijska struktura okratoksina sadrži aminokiselinu L-fenilalanin koja je povezana preko amidne veze sa supstituiranom dihidroizokumarnom kiselinom (Slika 1). Kemijski naziv OTA je L-fenilalanin-N-[(5-kloro-3,4-dihidro-8-hidroksi-3-metil-1-okso-1H-2-benzopiran-7-il)karbonil]-(R) izokumarin.

Bitna značajka strukture OTA je supstituent klora (R₂ na slici 1), koji se čini važan za toksičnost OTA. Okratoksin B (OTB) je neklorirani oblik OTA, dok okratoksin C predstavlja etil ester OTA (Slika 1). Ostali srodni mikotoksini nastali pri niskim razinama putem plijesni koje proizvode

OTA su metilni esteri OTA i OTB, slobodna dihidroizokumarna kiselina (okratoksin alfa, OTalfa) i amidi OTalfa sa serinom, hidroksiprolinom i lizinom (Malir i sur., 2016.).

Iako putevi biosinteze OTA nisu u potpunosti utvrđeni, poznato je da fenilalaninska skupina potječe iz šikimatnog puta, a dihidroizokumarinski dio iz poliketidnog (pentaketidnog) puta (Heussner i Bingle, 2015.).

OTA je čvrsti bijeli kristalni spoj bez mirisa s talištem 168 –173 °C (Köszegi i Poor, 2016.). Ima slabu topljivost u vodi (oko 0,42 mg/L na 25 °C) i umjerenu topljivost u polarnim organskim otapalima kao što su kloroform, etanol i metanol. Zbog svoje karboksilne skupine i fenolne hidroksilne skupine, OTA postoji u neionskom, monoanionskom (OTA-) i diaionskom (OTA2-) obliku u vodenim otapalima, ovisno o pH. Njegove pKa vrijednosti su 4,3 i 7,2. Zbog svog izokumarinskog dijela, OTA pokazuje snažnu fluorescenciju nakon apsorpcije ultraljubičastog svjetla, koja jako ovisi o pH (Steinbrück i sur., 2008.).



Slika 1: Kemijska struktura okratoksina A, B i C (EFSA, 2020)

OTA je prvi puta izoliran 1965. godine kao stabilan sekundarni metabolit *A. ochraceus*, koji je pokazao antibiotsko djelovanje. Penicilije i aspergili najčešće sintetiziraju OTA na žitaricama (pšenica, kukuruz, ječam, raž, riža), zatim orašastim plodovima, sirovom voću i povrću, namirnicama biljnog podrijetla (vino, kava, pivo, začini i čokolada) te stočnoj hrani. Aspergili proizvođači OTA pripadaju sekciji *Circumdati* (žuti aspergili) i sekciji *Nigri* (crni aspergili).

Preko dvadeset vrsta žutih aspergila proizvodi OTA, a s obzirom na potetnost tvorbe OTA u prehrambenim proizvodima, posebice žitaricama, kavi, grožđu i začинима, najvažnije su vrste *A. ochraceus*, *A. westerdijkiae* i *A. steynii* (Samson i sur., 2014.; i sur., 2014a.). Vrste crnih aspergila *A. carbonarius*, *A. niger* i *A. welwitschiae* značajni su proizvođači OTA u sušenom voću, grožđu, vinu i kavi (Cabañes i Bragulat, 2018.).

Unutar roda/podroda *Penicillium* najznačajniji proizvođači OTA su vrste *P. verrucosum* i *P. nordicum* (Cabañes i sur., 2010. Visagie i sur., 2014). Vrsta *P. verrucosum* glavni je proizvođač OTA u žitaricama na području umjerene i hladne klime. Osim žitarica često kontaminira suhomesnate proizvode i salamurene masline (Wang i sur., 2016.). Vrsta *P. nordicum* prisutna je u zraku te je jedan od najčešćih kontaminanata sušenih mesnih proizvoda, primjerice pršuta u sušarama. U sušenim kobasicama kontaminiranim s *P. nordicum* OTA je detektiran na površini proizvoda, ali ne i unutar suhog mesa, te se smatra da je zdravstveni rizik OTA

kontaminacije zanemariv ukoliko se plijesan ispere s površine proizvoda (Iacumin i sur., 2009.; Cabañes i sur., 2010.).

Nedavna istraživanja u Hrvatskoj pokazuju da se pojavnost OTA u sušenim mesnim proizvodima (pršut i kulen) može povezati s prisutnošću vrsta *A. niger*, *A. ochraceus* i *P. verrucosum* ali ne i *P. nordicum* (Zadravec i sur., 2020.).

OTA je umjereno stabilan te u određenoj mjeri može podnijeti većinu postupaka procesiranja hrane. Do njegove biosinteze može doći tijekom rasta navedenih toksikotvornih plijesni na žitaricama pri aktivitetu vode 0,98 (primarno na onim koje prije uskladištenja nisu prikladno osušene), ali i u drugim ranije navedenim namirnicama biljnog i animalnog podrijetla (Wang i sur., 2016.; EFSA, 2020.).

3.2. Karakterizacija opasnosti

3.2.1. Toksikokinetika

OTA je kumulativni mikotoksin s relativno brзом apsorpcijom i distribucijom, ali sporom eliminacijom i izlučivanjem, što je uglavnom posljedica njegovog visokog stupnja vezanja na proteine plazme i niske stope metabolizma.

Apsorpcija OTA iz probavnog sustava u krvotok je specifična za vrstu; u ljudi je bioraspoloživost OTA 93%, u svinja oko 60%, a u glodavaca 56% (EFSA, 2020.). Glavni metabolički put OTA u čovjeka i životinja je njegova enzimatska hidroliza amidne veze između fenilalanina i izokumarina pri čemu nastaje OTA. Hidroliza se odvija pomoću crijevne mikrobiote što je naročito izraženo kod preživača, a među hidrolazama posebno se ističe aktivnost karboksipeptidaze A (Ali i sur., 2017.).

OTA se apsorbira iz crijeva, ali se ne akumulira u bubregu već se izlučuje urinom kao OTA ili kao glukuronid-najzastupljeniji metabolit u urinu ljudi izloženih OTA (EFSA, 2020.). U jetri i bubrezima se izokumarinski dio OTA hidroksilira pomoću enzima CYP450 pri čemu nastaju 4-hidroksi epimeri (4R- i 4S-OH-OTA) koji se također izlučuju urinom u štakora. Sveukupno, čini se da je stopa *in vivo* biotransformacije OTA kod nepreživača i kod ljudi niska.

Kritično i dosta osporavano pitanje je može li se OTA aktivirati u elektrofilne metabolite sposobne za kovalentno vezanje na DNA i druge stanične makromolekule. Potencijalno stvaranje takvih genotoksičnih metabolita vrlo je važno za procjenu rizika ovog karcinogenog mikotoksina. Predloženo je nekoliko putova za metaboličku aktivaciju OTA (Manderville, 2005.; Manderville i Wetmore, 2017.) uključujući nastanak redukcijom deklorinacijom, fenoksi radikala oksidacijom OTA i OTQ (kinon) oksidacijom OTA pomoću peroksidaza ili CYP P450, kao što je prikazano na Slici 2. Međutim, stvaranje reaktivnih metabolita sposobnih za kovalentno vezanje na DNA, kao što su oni prikazani u fotokemijskim i sustavima koji sadrže željezo, čini se vrlo malim ili odsutnim u fiziološkim uvjetima (EFSA, 2020.).

U mužjaka Wistar štakora subkronične doze OTA uzrokuju akumulaciju OTA koja je povezana sa smanjenom ekspresijom OAT1 i OAT2 (*engl. - organic anion transporters*), a u kombinaciji s mikotoksinom citrininom (CIT) dolazi do pojačanog učinka na smanjenje ekspresije OAT1, OAT2 i OAT5 (Karaica i sur., 2020.). Zanemariva količina OTA eliminira se glomerularnom

filtracijom zbog jakog afiniteta prema albuminu (Ostry i sur., 2017.). Intracelularno nakupljanje OTA u bubrežnom tkivu i odgađanje njegovog izlučivanja nastaje zbog reapsorpcije OTA u tubulima. Ostali putevi izlučivanja OTA odvijaju se fekalnom ekskrecijom, enterohepatičkom cirkulacijom, sekrecijom iz tankog crijeva (MRP2 i BCRP transporteri) i putem majčinog mlijeka.

3.2.2. Toksikokinetika i biomonitoring OTA u fetalnom razvoju, pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji

Podaci o placentarnom i laktacijskom prijenosu OTA pokazuju da fetus i novorođenče mogu biti izloženi OTA u najranijim fazama razvoja bez obzira na barijernu funkciju posteljice.

Kinetika OTA obilježenog tricijem ispitivana je *in vitro* u perfundiranoj ljudskoj posteljici, pri čemu je utvrđen minimalan prijenos OTA kroz posteljicu, a omjer fetalne i majčine koncentracije OTA na kraju perfuzije (do 20 sati) iznosio je svega 0,02 (Woo i sur., 2012.). Inhibicija placentarnih transportera za izlučivanje, ABCG2 i ABCC2 ne povećava prijenos OTA u fetalnu cirkulaciju (Woo i sur., 2012.).

Kod majki iz Švicarske i Poljske koje su konzumirale uobičajenu prehranu, koncentracije OTA u posteljici i fetalnom serumu bile su otprilike dvostruko veće nego u majčinom serumu, što bi se moglo pripisati sudjelovanju placentarnih OAT u aktivnom placentarnom prijenosu (Zimmerli i Dick, 1995.; Postupolski i sur., 2006.).

Nalaz OTA u majčinom mlijeku pokazuje da prvi mjeseci postnatalnog razvoja mogu biti razdoblje najvećeg rizika, s obzirom na izrazito visoku prehrambenu ovisnost dojenčadi. Studije su pokazale visoku koncentraciju OTA u mlijeku, osobito u prvim danima nakon poroda, pri čemu je koncentracija toksina u mlijeku bila proporcionalna unosu OTA, a razine OTA značajno su više u mlijeku redovitih potrošača kruha, pekarskih proizvoda, suhomesnatih proizvoda i slastica (Degen i sur., 2013; Ali i sur., 2017; Lippolis i sur., 2020.; Liu i sur., 2022.).

Osim OTA, praćena je i prisutnost OT α u mlijeku i krvi devet dojilja, pri čemu su koncentracije nekonjugiranog OT α u majčinom mlijeku bile značajno niže od razina OTA (40 ± 30 ng/L naspram 106 ± 45 ng/L) (Muñoz i sur., 2010.).

Međutim, nakon enzimskog tretmana β -glukuronidazom/sulfatazom, koncentracije OT α porasle su gotovo osam puta, dok je koncentracija OTA ostala nepromijenjena, što ukazuje na prisutnost konjugiranih oblika OT α u mlijeku.

Muñoz i sur. (2014.) izvijestili su o istraživanju provedenom u Čileu na 21 paru majka/dijete, praćenih tijekom razdoblja do šest mjeseci. U plazmi majki OTA je detektiran u koncentracijama od 72 do 39 ng/L, a prijenos s majke na dojenče prema omjeru plazma/mlijeko bio je u prosjeku 0,25, uz preferencijalni prijenos u kolostrumu (omjer 0,4) u odnosu na zrelo mlijeko (omjer $\leq 0,2$). Izračunata razine ekspozicije dojenčadi iznosila je $12,7 \pm 9,1$ ng/kg tj.t./dnevno u prvih 6 dana nakon poroda, s padom na 5,0 ng/kg tj.t./dnevno konzumacijom zrelog mlijeka, što ukazuje na izloženost dojenčadi koncentracijama koje su veće od TDI.

Detekcija OTA konjugata u plazmi i urinu djece ukazuje na metabolizam faze II. U studiji provedenoj na uzorcima urina dojenčadi iz Njemačke i Turske pokazano je da obrada urina β -glukuronidazom/arilsulfatazom povećava razinu OTA kod značajnog broja uzoraka (Muñoz i sur., 2017.). S jedne strane to ukazuje na glukuronidaciju kao značajan metabolički put OTA, a s druge strane pokazuje da konjugirani OTA može izmaknuti detekciji čime se ne dobiva stvarna slika izloženosti OTA.

Nedavne studije u Portugalu i Španjolskoj ukazuju na važnost biomonitoringa OTA u djece. U portugalskih djevojčica (44) i dječaka (41), djece u dobi od 2 do 13 godina, OTA je detektiran u 92,94 % uzoraka urina, s prosječnom koncentracijom od 0,020 ng/mL i maksimalnom vrijednošću od 0,052 ng/mL.

Visoka učestalost detekcije ukazuje na široko rasprostranjenu izloženost u toj populaciji (Silva i sur., 2020.). Kod španjolske djece (zdrava 40, s poremećajima 39) zabilježene su još više koncentracije OTA u plazmi (Arce-López i sur., 2021.). Među zdravom djecom u dobi od 2 do 16 godina prosječna koncentracija OTA u plazmi iznosila je 3,29 ng/mL uz učestalost detekcije od 92,5 %. Djeca s gastrointestinalnim poremećajima imala su niže prosječne koncentracije (1,90 ng/mL) i nižu učestalost detekcije (36,7 %), dok je najniža razina utvrđena u djece s ADHD-om (0,82 ng/mL; 14,3 % detekcija).

Nakon enzimatskog tretmana usmjerenog na detekciju metabolita faze II, razine OTA porasle su u više od 40 % zdrave djece, a učestalost detekcije znatno je porasla u svim kliničkim skupinama (76,6 % kod gastrointestinalnih poremećaja; 85,7 % kod ADHD-a), što dodatno upućuje na značajnu formaciju glukuronidnih konjugata.

Pedijatrijski specifični toksikokinetički parametri ostaju nedovoljno razjašnjeni. Iako prijenos s majke na dijete pokazuje preferencijalnu ekskreciju u kolostrum, te je glukuronidacija potvrđena u djece, brzina apsorpcije, volumen distribucije, ekspresija metaboličkih enzima i kinetika eliminacije u razvojnim fiziološkim sustavima još uvijek nisu adekvatno definirani. Posljedično, procjene rizika moraju se oslanjati na ekstrapolaciju podataka iz istraživanja na odraslima ili životinjskim modelima, što uvodi značajnu nesigurnost u slučaju dojenčadi i male djece čija se fiziologija bitno razlikuje od one u odraslih.

U švedskoj studiji među adolescentima (oko 3.000 učenika 5., 8. i 11. razreda) (Warensjö Lemming i sur., 2020.) 2'R-OTA detektiran je u 8,3 % uzoraka seruma, isključivo u skupinama 8. i 11. razreda. Prosječne koncentracije iznosile su 0,028 - 0,037 ng/mL, uz maksimalnu vrijednost od 0,136 ng/mL, a koncentracije 2'R-OTA varirale su s konzumacijom kave. OTA je detektiran u 49 - 69 % uzoraka seruma svih skupina, uz prosječne koncentracije 0,050 - 0,059 ng/mL i maksimalnu vrijednost 0,658 ng/mL.

U drugoj švedskoj studiji (Mitropoulou i sur., 2018.) OTA je određen nakon enzimatske hidrolize u uzorcima urina 250 odraslih i 50 djece. Pozitivno je bilo 51 % uzoraka odraslih i 96 % dječjih uzoraka. Pozitivni uzorci odraslih imali su prosječnu koncentraciju $0,89 \pm 0,50$ ng/mL (raspon 0,12 - 2,76 ng/mL). Nakon korekcije gustoće (1,015) vrijednosti za odrasle iznosile su $1,20 \pm 1,68$ μ g/mL (raspon 0,09 - 16,5 μ g/mL). U djece su vrijednosti iznosile $0,18 \pm 0,15$ ng/mL (raspon 0,05 - 0,93 ng/mL), a nakon korekcije gustoće (1,019) $0,13 \pm 0,08$ μ g/mL (raspon 0,06 - 0,52 μ g/mL). Učestalost pozitivnih uzoraka u drugim studijama varirala je od 12,5 % do 100

%, no prosječna ukupna koncentracija OTA u ovoj studiji (~0,89 ng/mL) bila je otprilike tri puta veća nego u drugim europskim studijama, što ukazuje na veću izloženost.

Ovi podaci naglašavaju da je adolescencija razdoblje povišenog rizika, naročito u kontekstu prehrambenih navika (kava kod starijih adolescenata, pekarski proizvodi, prerađeno meso, grickalice), kao i dugoročnih učinaka mogućeg kumulativnog opterećenja.

3.2.3. Toksikodinamika

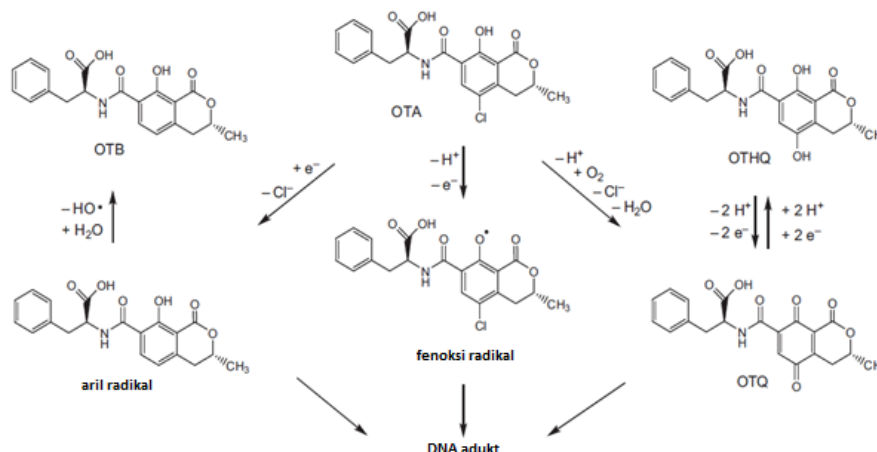
Studije *in vivo* i *in vitro* pokazuju da je OTA potentni inhibitor sinteze proteina jer kompetitivno inhibira fenilalanin-tRNA sintazu i fenilalanin-hidrolazu. Glavnu ulogu u tim reakcijama igra fenilalaninski dio molekule OTA, i nešto manje izokumarinski dio. Ukoliko se u molekuli OTA fenilalanin zamjeni s nekom drugom aminokiselinom prevenira se njegov toksični učinak *in vitro* u bubrežnim stanicama ljudskog porijekla (Rottkord i sur., 2017.).

OTA ima negativni učinak na proizvodnju ATP-a i funkciju mitohondrija čime remeti membranski potencijal mitohondrija, inhibira transport fosfata i elektrona te inhibira proizvodnju enzima koji sudjeluju u glukoneogenezi (Klopčić i Dolenc, 2018.). *In vitro* studije govore u prilog oksidacijskog stresa (stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva, ROS) kao mehanizma djelovanja OTA, što je posebice važno s aspekta genotoksičnosti. Naime, u *in vitro* uvjetima pokazano je stvaranje kinonskog kompleksa s visokim afinitetom za deoksigvanozin te fenoksi- i aril radikala kao prekursora ROS-a koji uzrokuju oksidacijsko oštećenje DNA (Shin i sur., 2019.; Liu i sur., 2022.). OTA je inhibitor Nrf2 (nuklearni faktor eritroid 2) koji regulira staničnu otpornost na oksidacijski stres. OTA inducira inhibiciju aktivacije i transkripcije gena Nrf2, što može inducirati povećanje ROS-a i posljedično uzrokovati lipidnu peroksidaciju i oksidacijsko oštećenje DNA (Limonciel i Jennings, 2014.; Zhu i sur., 2017.).

S molekularnog aspekta, pet je ključnih koraka koji dovode do nastanka bubrežnog tumora: unos toksina na razini epitela proksimalnih tubula povezana s OAT, inhibicija histon-acetiltransferaza, poremećaj mitoze, stanična proliferacija i genetska nestabilnost. Kako su OAT više eksprimirani kod muških jedinki u usporedbi s ženskim jedinkama to može objasniti veću osjetljivost muškog spola na djelovanje OTA. Nadalje, smatra se da OTA mijenja kaskadu molekularnih događaja putem inhibicije histon acetiltransferaza što može uzrokovati promjene u regulaciji signalnih molekula staničnog ciklusa i poremetiti mitozu. Takvi poremećaji regulacije staničnog ciklusa dovode do apoptotičke smrti ili do stvaranja genetski nestabilnih poliploidnih stanica koje mogu ponovno ući u stanični ciklus i potaknuti razvoj tumora (Dellafiora i sur., 2018.).

Izloženost ljudi OTA može uzrokovati kroničnu intersticijsku nefropatiju (CIN) i kortikalnu intersticijsku nefropatiju (Schwerdt et al., 2021.) dok je rak bubrega i urotela dokazan kod štakora (Herman i Mantle, 2021.). Dugogodišnja hipoteza povezivala je izloženost ljudi OTA s balkanskom endemskom nefropatijom (BEN) koja se očituje kao intersticijski nefritis povezan s malignim tumorima urotela. Unatoč tome, regulatorna tijela su zaključila da je BEN vjerojatno posljedica kronične izloženosti aristolohičnoj kiselini, koja je izazvala histološke promjene i nefrotoksični učinak kod svih vrsta sisavaca. Međutim, mogući karcinogen za ljude (skupina 2B) dokazan je studijom karcinogenosti na životinjama (IARC, 1993.).

EFSA-in Odbor za kontaminante u lancu hrane (*engl. CONTAM - Panel on Contaminants in the Food Chain*) u znanstvenom mišljenju iz 2020. godine, utvrdio je da mikotoksin OTA uzrokuje nefrotoksičnost kod različitih životinjskih vrsta i tumore bubrega kod glodavaca. Dodatni toksikološki učinci uključuju hepatotoksičnost, neurotoksičnost, imunosupresiju i teratogenost (EFSA, 2020.).



Slika 2: Hipotetski reaktivni metaboliti OTA i njihovi produkti (EFSA, 2020)

Istraživanja o reproduktivnoj toksičnosti pokazuju da OTA inducira razvojnu toksičnost. Međutim, doze pri kojima su učinci zabilježeni razlikuju se za više redova veličine između studija, pa se LOAEL vrijednosti kreću od 33,9 do 2.750 µg OTA/kg tjelesne mase/dan. Važno je istaknuti da su nepovoljni učinci na potomstvo obično popraćeni izraženom toksičnošću u majki.

Podaci iz *in vitro* studija sugeriraju da razvojni učinci OTA mogu biti posredovani njegovim općim toksičnim djelovanjem, što podupire *in vivo* nalaze (EFSA, 2020). Ukupno gledajući, nova istraživanja potvrđuju zaključak EFSA-e iz 2006. godine da je OTA razvojni toksikant, no razvojni učinci u pravilu se javljaju pri dozama višim od onih koje uzrokuju bubrežnu toksičnost u svinja (EFSA, 2006).

Podaci o toksikodinamici OTA za pedijatrijsku i adolescentsku populaciju su limitirani. Hassan i sur. (2016.) su povezali nalaz OTA u majčinom mlijeku te u serumu majki i dojenčadi (Egipat) pri čemu su visoke koncentracije OTA nađene u plazmi dojenčadi korelirale s povećanom β2-mikroglobulinurijom, što ukazuje na oštećenje bubrežne funkcije.

Kao i drugi mikotoksini, OTA može mijenjati sastav crijevne mikrobiote i izazvati gastrointestinalne poremećaje, a u literaturi se navodi povezanost izloženosti s usporanim rastom, ponavljanim infekcijama, imunosupresijom i pothranjenošću (EFSA, 2020).

Općenito, djeca pokazuju povećanu osjetljivost na toksičnost OTA putem višestrukih mehanizama. Fiziološki, djeca imaju višu metaboličku aktivnost po jedinici tjelesne mase, nezrele organe te potencijalno neučinkovite detoksikacijske mehanizme. Niža tjelesna masa rezultira većom dozom po kilogramu tjelesne mase pri ekvivalentnom apsolutnom unosu, a kumulativna izloženost povećava i rizik od karcinogeneze.

3.2.4. Genotoksičnost

U brojnim staničnim linijama sisavaca dokazan je genotoksični učinak OTA koji se očituje jednolančanim i dvolančanim lomovima DNA (komet test), ireverzibilnim oštećenjima DNA formiranjem mikronukleusa, kromosomskim aberacijama i abnormalnim razdvajanjem kromatida povezanim sa smanjenom fosforilacijom i acetilacijom histona, pri čemu nije potrebna metabolička aktivacija OTA.

Također, u brojnim *in vitro* pokusima pokazano je da OTA povećava razinu ROS-a i lipidnu peroksidaciju, smanjuje antioksidacijski potencijal stanica (glutation, superoksid dismutaza) te povećava razinu DNA 8-hidroksideoksogvanozina (DNA 8-OHdG), što ukazuje na ulogu oksidacijskog stresa u oštećenju DNA.

Međutim, rezultati komet testa također pokazuju da jednolanačani lomovi DNA ne moraju biti povezani s oksidacijskim stresom (EFSA, 2020.; Rašić i sur., 2019.). Dvostruki lomovi DNA i povećanje DNA 8-OHdG povezani su sa zaustavljanjem staničnog ciklusa u G2 fazi fosforilacijom staničnih signalnih molekula kao što su ATM (engl., *ataxia telangiectasia mutated*), "checkpoint" kinaze ChK2 i p53 proteina u ljudskim stanicama želuca i jednjaka, dok je u embrionalnim bubrežnim stanicama utvrđeno da OTA zaustavlja stanični ciklus u S fazi što je povezano sa smanjenom ekspresijom ciklina kao signalnih molekula (Cui i sur., 2013.; Yang i sur., 2014.; Liu i sur., 2015.).

OTA uzrokuje jednolančane i dvolančane lomove DNA te povećanje DNA 8-OHdG u bubregu miševa i štakora (EFSA, 2020.; Rašić i sur., 2019.). Dvostruki lomovi DNA, poremećaj u mitozu, diobenom vretenu i kariomegalija zabilježeni su u tubularnom epitelu vanjske medule, mjestu nastanka tumora (EFSA, 2020.; Hibi i sur., 2011.; Kuroda i sur., 2014.). Uz jednolančane lomove DNA detektirane komet testom zabilježene su velike delecije i supstitucije baza u vanjskoj meduli bubrega štakora nakon 4 tjedna tretmana s karcinogenom dozom od 0,36 mg/kg tj.t. (Kuroda i sur., 2014.). Nije uočeno povećanje DNA 8-OHdG u korteksu i vanjskoj meduli (Hibi i sur., 2011.) što upućuje na to da nastale mutacije nisu posljedica oksidacijskog stresa.

Molekularni mehanizmi genotoksičnosti OTA ostaju i dalje nejasni; uloga OTA-DNA adukata ostaje kontroverzna jer niske razine detektiranih adukata ($10/10^9$) nisu u skladu s ekstenzivnošću genotoksičnog učinka OTA koji se očitovao DNA lomovima i mutacijama. Stvaranje DNA adukata vjerojatno u manjoj mjeri pridonose ukupnoj genotoksičnosti OTA (EFSA, 2020.).

Zaključno, za karakterizaciju ne-neoplastičnih učinaka, postavljena je referentna doza s nižom granicom intervala pouzdanosti (BMDL₁₀) od 4,73 µg/kg tjelesne mase dnevno koja se temelji na kritičnom učinku stvaranja lezija bubrega uočenih u svinja. Za karakterizaciju neoplastičnih učinaka, postavljen je BMDL₁₀ od 14,5 µg/kg tjelesne mase dnevno, koji se temelji na kritičnom učinku pojave tumora bubrega kod štakora.

Za izračun procjene izloženosti OTA koristi se princip granice izloženosti (MOE). Za karakterizaciju kroničnih ne-neoplastičnih učinaka, MOE u vrijednosti ≥ 200 smatra se niskom

zabrinutošću za zdravlje. Za karakterizaciju kroničnih neoplastičnih učinaka, MOE u vrijednosti $\geq 10\,000$ smatra se niskom zabrinutošću za zdravlje (EFSA, 2020.).

Pristup MOE otkrio je da obrasci rizika ovise o starosnoj dobi konzumenata. Za ne-neoplastične učinke, većina kategorija konzumenata pokazala je MOE vrijednosti iznad 200, što upućuje na nizak stupanj zabrinutosti za zdravlje. Međutim, visoki konzumenti u mlađim dobnim kategorijama pokazali su MOE vrijednosti koje sugeriraju na moguću zabrinutost za zdravlje.

U usporedbi s $BMDL_{10}$ za neoplastične učinke, MOE vrijednosti pale su ispod 10 000 za gotovo sve scenarije izloženosti, uključujući i dojenčad hranjenu majčinim mlijekom, što ukazuje na moguću zdravstvenu zabrinutost u slučaju izravnog genotoksičnog djelovanja.

Procjene provedene u Sjedinjenim Američkim Državama izračunale su doživotne *Margin of safety* (MOS) vrijednosti veće od 1 u svim kategorijama prehrambenih proizvoda za gornjih 95 % konzumenata, što upućuje na zanemariv rizik (Mitchell i sur., 2017.). Međutim, istaknuto je kako su dojenčad i mala djeca najviše izloženi OTA zbog veće konzumacije zobenih žitarica.

Analiza provedena u Kanadi pokazala je MOE vrijednosti niže od 5000, što označava visoki prioritet za mjere smanjenja rizika, osobito za djecu u dobi od 1 do 4 godine (Kuiper-Goodman i sur., 2010.).

3.3. Procjena izloženosti

Potencijalno štetni učinak OTA posljedica je dugotrajne izloženosti te se stoga računala kronična izloženost za sljedeće dobne kategorije: dojenčad, mala djeca, ostala djeca i adolescenti.

Tablica 11. Rezultati procjene izloženosti OTA pri LB, MB i UB pristupu za ciljane dobne kategorije u RH

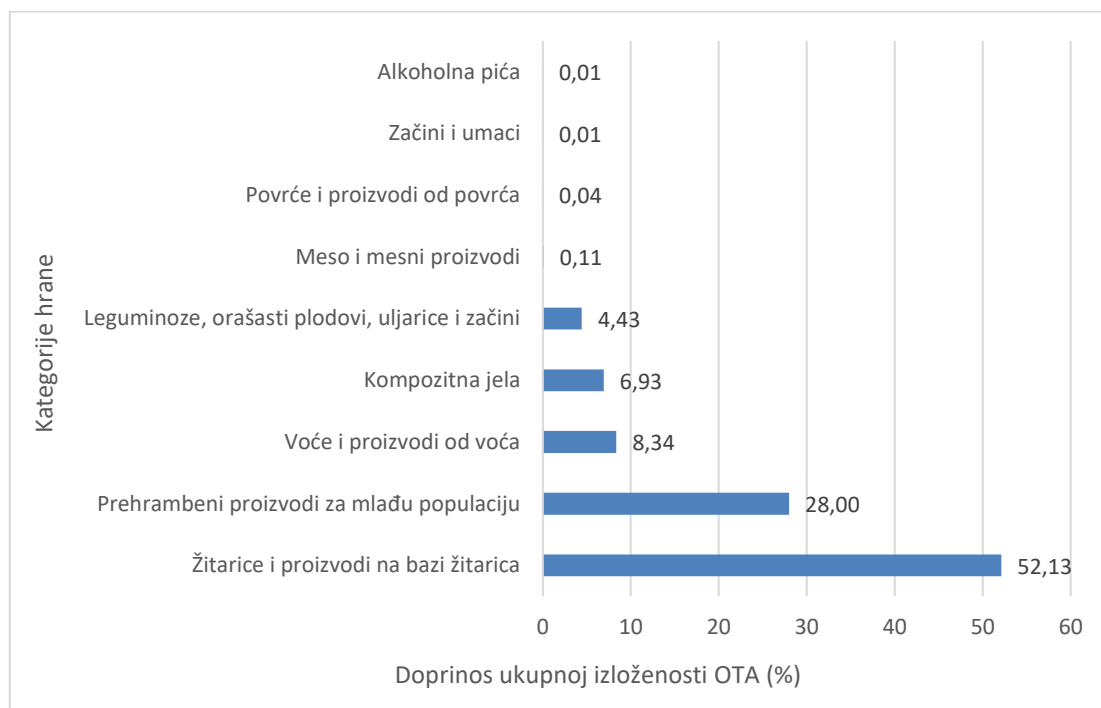
		Prosječna vrijednost	P95	min	max	SD	median
$\mu\text{g OTA/kg t.m. /dan}$							
Dojenčad	LB	0,0003	0,0016	0.0000	0.0006	0.0001	0.0000
	MB	0,0048	0,0164	0.0000	0.0048	0.0008	0.0004
	UB	0,0092	0,0309	0.0000	0.0091	0.0016	0.0008
Mala djeca	LB	0,0012	0,0034	0.0000	0.0013	0.0002	0.0001
	MB	0,0122	0,0282	0.0000	0.0089	0.0012	0.0015
	UB	0,0231	0,0525	0.0000	0.0166	0.0023	0.0027
Ostala djeca	LB	0,0012	0,0030	0.0000	0.0011	0.0001	0.0001
	MB	0,0105	0,0241	0.0000	0.0075	0.0011	0.0012
	UB	0,0198	0,0461	0.0001	0.0140	0.0019	0.0023
Adolescenti	LB	0,0008	0,0020	0.0000	0.0005	0.0001	0.0001
	MB	0,0067	0,0145	0.0000	0.0035	0.0007	0.0008
	UB	0,0125	0,0278	0.0001	0.0066	0.0012	0.0016

Rezultati u Tablici 11. pokazuju kako se prosječna vrijednost izloženosti se kreće od 0,0003 µg/kg t.m. /dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0231 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu. Prosječne vrijednosti izloženosti za sve dobne kategorije se nalaze ispod postavljenih BMDL vrijednosti.

Na 95. percentili procjena izloženosti se kreće od 0,0016 µg/kg t.m./dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0525 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu.

Vrijednosti 95. percentile procjene izloženosti za sve dobne kategorije se nalaze ispod postavljenih BMDL vrijednosti.

Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti ovisno o dobnoj kategoriji su prikazani na Slikama 3. - 6.

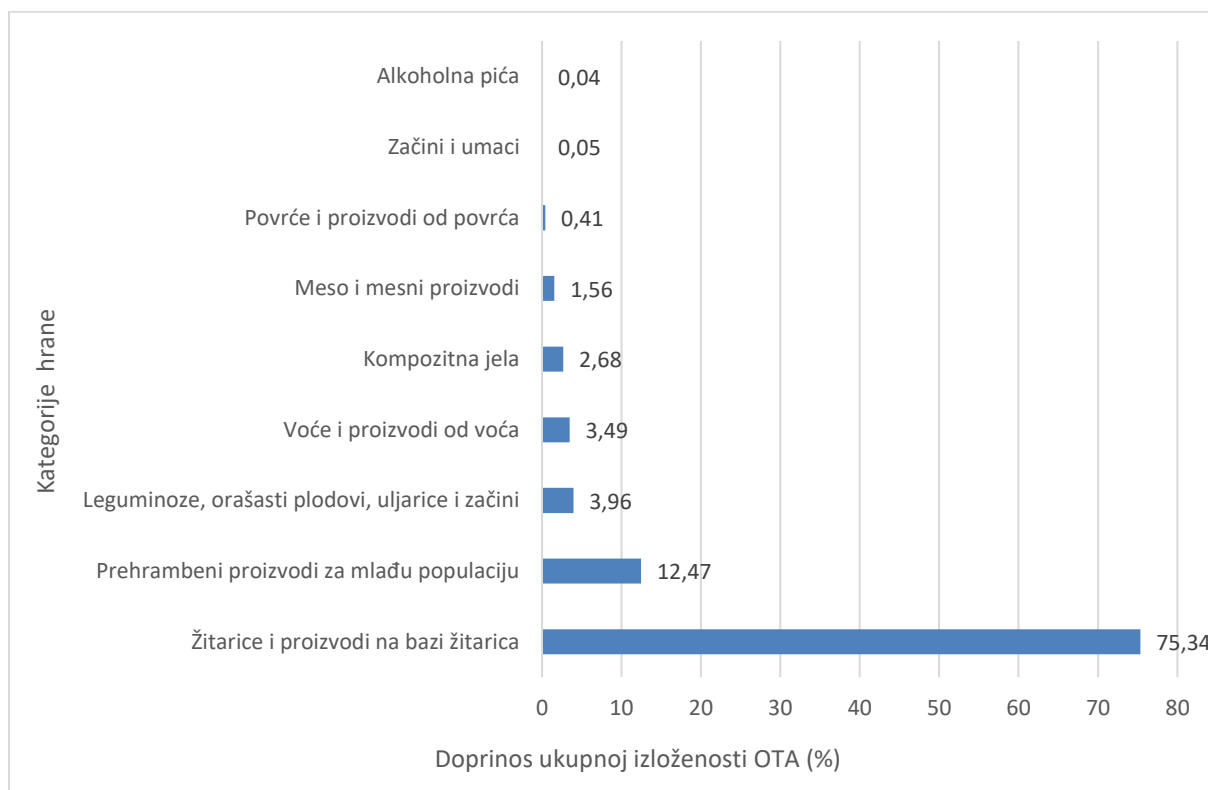


Slika 3: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za dojenčad za MB pristup

Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za dojenčad utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 52,13 % te slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ s 28,00 %.

Puno manji doprinos imaju kategorije „Voće i proizvodi od voća“ s 8,34 %, „Kompozitna jela“ s 6,93 %, te „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 4,43 %.

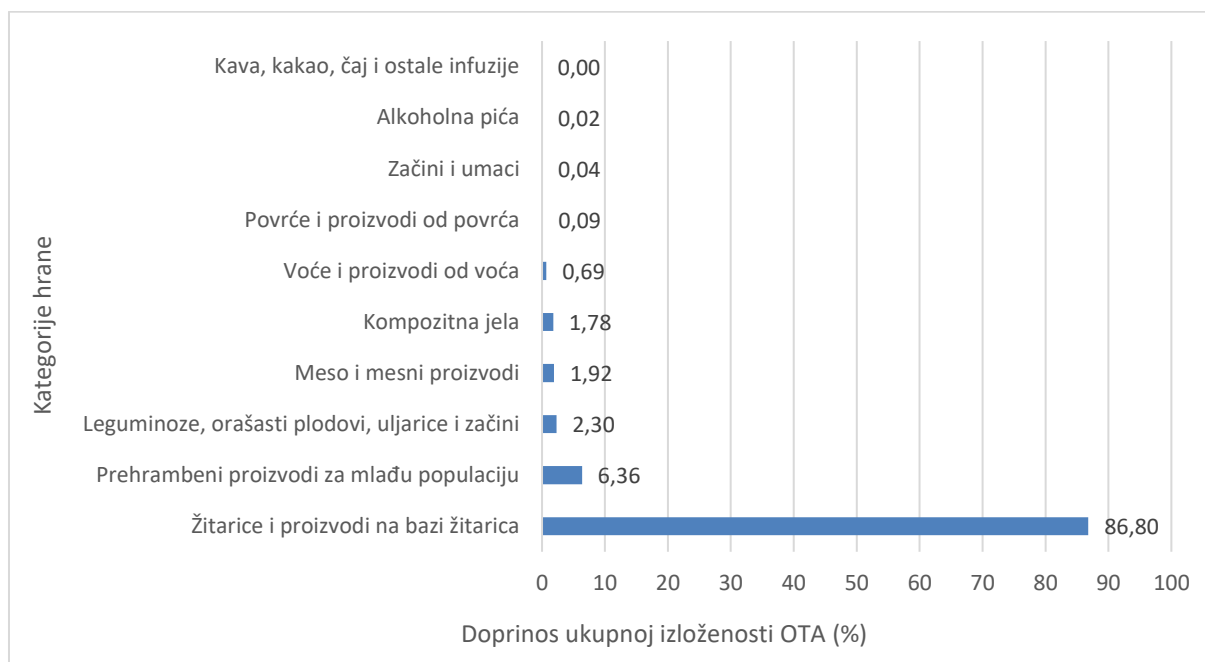
Doprinosi ukupnoj izloženosti koji imaju navedene kategorije su posljedica njihove veće konzumacije jer prosječne vrijednosti koncentracije OTA u njima nisu visoke i pri MB pristupu za kategoriju „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ iznose 0,61 µg/kg, a za kategoriju „Prehrambene proizvode za mlađu populaciju“ 0,45 µg/kg.



Slika 4: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za malu djecu za MB pristup

Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za malu djecu utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 75,34 %, slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ sa znatno manjim doprinosom 12,47 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 3,96 %, „Voće i proizvodi od voća“ s 3,5 %, „Kompozitna jela“ s 2,68 %, te „Meso i mesni proizvodi“ s 1,56 %.

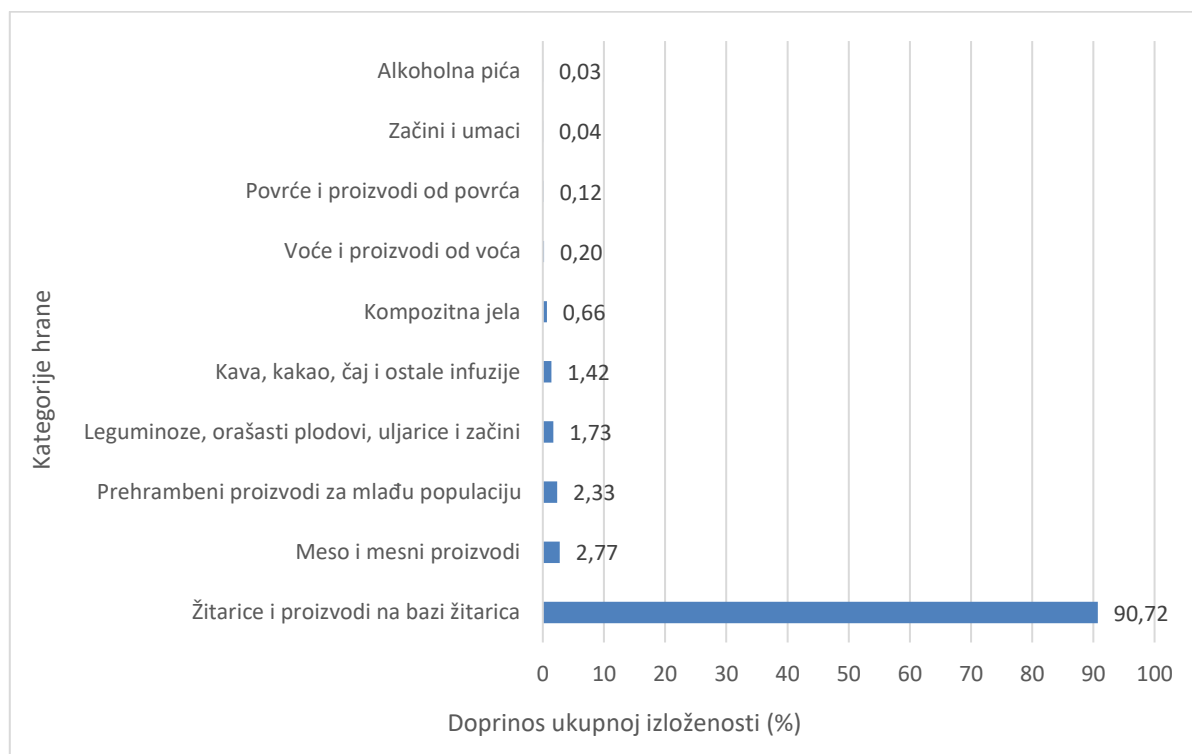
Doprinosi ukupnoj izloženosti koji imaju navedene kategorije su posljedica njihove veće konzumacije jer prosječne vrijednosti koncentracije OTA u njima nisu visoke i pri MB pristupu za kategoriju „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ iznose 0,61 µg/kg, a za kategoriju „Prehrambene proizvode za mlađu populaciju“ 0,45 µg/kg.



Slika 5: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za ostalu djecu za MB pristup

Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za ostalu djecu utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 86,8 % te slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ sa znatno manjim doprinosom 6,36 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 2,30 %, „Meso i mesni proizvodi“ s 1,92 %, „Kompozitna jela“ s 1,78 %, te „Voće i proizvodi od voća“ s 0,69 %.

Doprinosi ukupnoj izloženosti koji imaju navedene kategorije su posljedica njihove veće konzumacije jer prosječne vrijednosti koncentracije OTA u njima nisu visoke i pri MB pristupu za kategoriju „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ iznose 0,61 µg/kg, a za kategoriju „Prehrambene proizvode za mlađu populaciju“ 0,45 µg/kg.



Slika 6: Doprinosi pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti OTA za adolescente za MB pristup

Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za adolescente utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 90,72 % te slijede kategorije sa znatno manjim doprinosom, uključujući „Meso i mesni proizvodi“ s 2,77 % i „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ 2,33 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 1,73 %, te „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“ s 1,42 %.

Doprinosi ukupnoj izloženosti koji imaju navedene kategorije su posljedica njihove veće konzumacije jer prosječne vrijednosti koncentracije OTA u njima nisu visoke i pri MB pristupu za kategoriju „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ iznose 0,61 µg/kg, za kategoriju „Meso i mesni proizvodi“ 0,35 µg/kg a za kategoriju „Prehrambene proizvode za mlađu populaciju“ 0,45 µg/kg.

3.4. Karakterizacija rizika

S obzirom na to da su za OTA kao toksikološke referentne točke postavljene BMDL₁₀ vrijednosti za dva kritična učinka uočena kod ispitivanih životinja, za potrebe karakterizacije rizika od OTA vezano za zdravlje svih populacijskih skupina uključujući djecu i adolescente primijenjen je MOE pristup (EFSA, 2020.).

Za karakterizaciju kroničnih ne-neoplastičnih učinaka (BMDL₁₀ 4,73 µg/kg t.m./dan), MOE u vrijednosti ≥ 200 smatra se niskom zabrinutošću za zdravlje.

Za karakterizaciju kroničnih neoplastičnih učinaka ($BMDL_{10}$ 14,5 $\mu\text{g/kg t.m./dan}$), MOE u vrijednosti $\geq 10\,000$ smatra se niskom zabrinutošću za zdravlje.

Rezultati izračuna za MOE vrijednosti kod prosječne vrijednosti izloženosti za LB, MB i UB pristupe prikazani su u Tablici 12..

Tablica 12. MOE vrijednost za prosječnu vrijednost izloženosti za LB, MB i UB pristupe i vrijednosti $BMDL_{10}$ za kronične ne-neoplastične i neoplastične učinke prema dobnoj kategoriji djece i adolescenata

		Prosječna vrijednost izloženosti ($\mu\text{g/kg t.m./dan}$)	MOE ^(a)	MOE ^(b)
Dojenčad	LB	0,00005	105253	322658
	MB	0,0007	6938	21267
	UB	0,001	3586	10996
Mala djeca	LB	0,0002	26507	81257
	MB	0,001	2717	8331
	UB	0,003	1432	4390
Ostala djeca	LB	0,0002	27564	84499
	MB	0,002	27565	9646
	UB	0,003	1668	5115
Adolescenti	LB	0,0001	41433	127014
	MB	0,001	4973	15246
	UB	0,002	2645	15245

^(a) $BMDL_{10}$ za ne-neoplastične učinke

^(b) $BMDL_{10}$ za neoplastične učinke

MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti kreće se od 1432 na UB pristupu kod kategorije male djece, do 105 253 na LB pristupu kod dojenčadi.

Sve MOE vrijednosti dobivene za prosječnu vrijednost izloženosti su ≥ 200 .

Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir kod izrade ovog znanstvenog mišljenja.

MOE vrijednost za neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti kreće se od 4390 na UB pristupu kod kategorije male djece do 322 658 na LB pristupu kod dojenčadi.

MOE vrijednosti za malu djecu na MB i UB pristupu, te za ostalu djecu na MB i UB pristupu su $\leq 10\,000$ te mogući štetni učinak na zdravlje za te dobne kategorije predstavlja zabrinutost s aspekta javnog zdravstva.

Prema EFSA-i „zabrinutost“ od štetnih učinaka na zdravlje ljudi koja se bazira na vrijednosti MOE ukazuje na potrebu za djelovanjem od strane upravljača rizikom (EFSA, 2025.).

Rezultati izračuna za MOE vrijednost za izloženosti pri 95 percentili za LB, MB i UB pristupe prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13. MOE vrijednost za P95 vrijednost izloženosti za LB, MB i UB pristupe i vrijednosti BMDL₁₀ za kronične ne-neoplastične i neoplastične učinke prema dobnoj kategoriji djece i adolescenata

		P95 izloženosti ($\mu\text{g}/\text{kg t.m.}/\text{dan}$)	MOE ^(a)	MOE ^(b)
Dojenčad	LB	0,0002	21155	64853
	MB	0,002	2014	6172
	UB	0,004	1073	3288
Mala djeca	LB	0,0005	9673	29653
	MB	0,004	1172	3593
	UB	0,008	630	1933
Ostala djeca	LB	0,0004	11014	33764
	MB	0,003	1373	4209
	UB	0,007	718	2202
Adolescenti	LB	0,0003	16839	51622
	MB	0,002	2280	6990
	UB	0,004	1193	3656

^(a) BMDL₁₀ za ne-neoplastične učinke

^(b) BMDL₁₀ za neoplastične učinke

MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu izloženosti se kreće od 630 na UB pristupu kod kategorije male djece, do 21 155 na LB pristupu kod kategorije dojenčadi.

Sve MOE vrijednosti dobivene za 95. percentilu izloženosti su ≥ 200 .

Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu vrijednost izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir kod izrade ovog znanstvenog mišljenja.

MOE vrijednost za neoplastične učinke za 95 percentilu izloženosti se kreće od 1933 na UB pristupu kod kategorije male djece do 64 853 na LB pristupu kod dojenčadi.

MOE vrijednosti za sve dobne kategorije na MB i UB pristupu su $\leq 10\,000$ te mogući štetni učinak na zdravlje za dobne kategorije djece i adolescenata predstavlja zabrinutost.

Prema EFSA-i „zabrinutost“ od štetnih učinaka na zdravlje ljudi koja se bazira na vrijednosti MOE ukazuje na potrebu za djelovanjem od strane upravljača rizikom (EFSA, 2025.).

4. Nesigurnosti

Nesigurnosti koje navodi EFSA opisane su u prethodnom „Znanstvenom mišljenju o izloženosti odrasle populacije RH OTA iz različitih vrsta hrane“ (HAPIH, 2023) i odnose se na neuvjerljive znanstvene dokaze o neoplastičnim učincima, odnosno mehanizmu djelovanja genotoksičnosti/karcinogenosti OTA na bubrege kod ispitivanih životinja. EFSA u svom mišljenju iz 2020. godine zaključno navodi kako se ukupna nesigurnost povezana s procjenom smatra visokom. Procjena će vjerojatnije precijeniti nego podcijeniti rizik (EFSA, 2020.)

Nesigurnosti vezane za mišljenje HAPIH-a:

- Kvalitativna procjena nesigurnosti u procjeni izloženosti OTA provedena je prema smjernicama navedenim u vodiču EFSA-inog Znanstvenog vijeća o analizi nesigurnosti u znanstvenim procjenama (EFSA, 2018.).
- Za pojavnost OTA korišteni su podatci o koncentracijama OTA u uzorcima hrane prikupljenim tijekom službenih kontrola koje su bazirane na uzorkovanju temeljenom na riziku (engl. *risk based*) što može dovesti do precjenjivanja izloženosti.
- Nepostojanje podataka o koncentracijama OTA za sve kategorije hrane u kojima se OTA može naći dovodi do podcjjenjivanja ukupne izloženosti.
- Veliki udio uzoraka (98 % za monitoring, odnosno 95 % za istraživanje HVI-a) s lijevo cenzoriranim podacima (vrijednosti ispod LOQ) dovodi do znatne nesigurnosti u ukupnoj procjeni izloženosti. Kao rezultat toga, korištenje LB pristupa u ovom izvješću ima tendenciju podcjjenjivanja izloženosti, dok korištenje UB pristupa ima tendenciju precjenjivanja izloženost.
- Nejednaki broj uzoraka hrane u pojedinim grupama prema FoodEx2 klasifikaciji također daje određenu nesigurnost prilikom računanja prosječne koncentracije OTA.
- U ovoj procjeni postoji nesigurnost vezana uz podatke o Prehrambenim navikama koje su iz 2011./2012. godine obzirom na nove trendove u prehrani i nove dostupne proizvode na tržištu.
- Nesigurnosti procjeni izloženosti također doprinosi i metodologija izračuna izloženosti u kojoj se kod podataka o koncentracijama koriste prosjeci na FoodEX2 razini 2, a prehrambene navike na najnižoj razini na kojoj su prijavljene. Utjecaj na konačnu izloženost je teško procijeniti, može dovesti i do podcjjenjivanja i precjenjivanja.

5. Zaključci

5.1. Rezultati analize podataka o koncentracijama OTA u hrani

- Nakon kontrole kvalitete podataka o koncentracijama OTA u uzorcima hrane utvrđenih tijekom 4 godine monitoringa, zbog nedostatne kvalitete podataka isključen je 81 podatak od ukupno 656 podataka, te se za daljnje izračune u obzir uzelo 575 podataka. Iz daljnjeg izračuna isključeni su uzorci hrane prikupljeni tijekom monitoringa ukoliko je na FoodEx2 razini 2 bilo manje od tri uzorka zbog statističke opravdanosti, uzorci za koje nije postojao dovoljno detaljan opis da bi se znalo o kojoj hrani se radi ili za proizvod ne postoje prehrambene navike. Nadalje, iz početnog seta su isključeni podaci za neprerađene proizvode u zrnu jer se ne zna njihova daljnja namjena.

- Iz istraživanja koje je proveo HVI svi dostavljeni podaci (288) su se uzeli za daljnje izračune.
- Ukupno su za procjenu izloženosti korištena 863 podatka.
- Najveći broj uzoraka analiziran je u kategoriji „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, „Meso i mesni proizvodi“, „Alkoholna pića“, „Voće i proizvodi od voća“, „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“, „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“, „Kompozitna jela“, te „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“.
- Najviše rezultata monitoringa iznad granice kvantifikacije nalazi se u kategorijama „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“, „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“, „Alkoholna pića“, i samo jedan kvantificirani uzorak iz kategorije „Voće i proizvodi od voća“, a rezultata istraživanja HVI-a u kategorijama „Kobasice“ i „Cijeli obrađeni mesni proizvodi“.
- Prosječne vrijednosti koncentracije OTA na LB pristupu kreću se od 0,00 µg/kg u kategorijama „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“, „Kompozitna jela“, „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“, „Začini i umaci“ i „Povrće i proizvodi od povrća“ do 0,96 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.
- Prosječne vrijednosti koncentracije na MB pristupu kreću se od 0,25 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 1,67 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.
- Prosječne vrijednosti koncentracije na UB pristupu kreću se od 0,5 µg/kg u kategoriji „Začini i umaci“ do 2,39 µg/kg u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.
- Najviša koncentracija OTA u pojedinačnom uzorku iznosi 15,3 µg/kg i utvrđena je u slatkoj mljevenoj paprici, u kategoriji „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“.

5.2. Vrijednosti procjene izloženosti

- Prosječna vrijednost izloženosti se kreće od 0,0003 µg/kg t.m./dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0231 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu. Prosječne vrijednosti izloženosti za sve dobne kategorije se nalaze ispod postavljenih BMDL vrijednosti.
- 95. percentila procjene izloženosti se kreće od 0,0016 µg/kg t.m./dan na LB pristupu za dojenčad do 0,0525 µg/kg t.m./dan na UB pristupu za malu djecu. Vrijednosti 95. percentile procjene izloženosti za sve dobne kategorije se nalaze ispod postavljenih BMDL vrijednosti.

5.3. Doprinos pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti

- Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za dojenčad utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 52,13 % te slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ s 28 %. Puno

manji doprinos imaju kategorije „Voće i proizvodi od voća“ s 8,34 %, „Kompozitna jela“ s 7 %, te „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 4,43 %.

- Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za malu djecu utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 75,34 %, te slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ sa znatno manjim doprinosom od 12,47 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 4 %, „Voće i proizvodi od voća“ s 3,5 %, „Kompozitna jela“ s 2,68 %, te „Meso i mesni proizvodi“ s 1,56 %.
- Određivanjem doprinosa pojedinih kategorija hrane ukupnoj izloženosti za ostalu djecu utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos s 86,8 %, slijedi kategorija „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ sa znatno manjim doprinosom 6,36 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 2,3 %, „Meso i mesni proizvodi“ s 2 %, „Kompozitna jela“ s 1,78 %, te „Voće i proizvodi od voća“ s 0,69 %.
- Za razliku od ostale tri kategorije djece, kod adolescenata je utvrđeno je kako kategorija „Žitarice i proizvodi na bazi žitarica“ ima najveći doprinos 91 %, a nakon toga slijedi kategorije sa znatno manjim doprinosom, „Meso i mesni proizvodi“ s 3 %, i „Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju“ 2,33 %. Manji doprinos imaju i kategorije „Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini“ s 1,73 %, te „Kava, kakao, čaj i ostale infuzije“ s 1,42 %.

5.4. Karakterizacija rizika

Karakterizacija rizika za prosječnu vrijednost izloženosti

- Ne-neoplastični učinci
 - o MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti se kreće od 1432 na UB pristupu kod kategorije male djece, do 105 253 na LB pristupu kod dojenčadi.
 - o Sve MOE vrijednosti dobivene za prosječnu vrijednost izloženosti su ≥ 200 .
 - o Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir kod izrade ovog znanstvenog mišljenja.
- Neoplastični učinci
 - o MOE vrijednost za neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti se kreće od 4390 na UB pristupu kod kategorije male djece do 322 658 na LB pristupu kod dojenčadi.
 - o MOE vrijednosti za malu djecu na MB i UB pristupu, te za ostalu djecu na MB i UB pristupu su $\leq 10\,000$ te mogući štetni učinak na zdravlje za te dobne kategorije predstavlja zabrinutost.

Karakterizacija rizika za 95. percentilu izloženosti

- Ne-neoplastični učinci
 - o MOE vrijednost za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu izloženosti se kreće od 630 na UB pristupu kod kategorije male djece, do 21 155 na LB pristupu kod kategorije dojenčadi.
 - o Sve MOE vrijednosti dobivene za 95. percentilu izloženosti su ≥ 200 .
 - o Dobivene MOE vrijednosti za ne-neoplastične učinke za 95. percentilu vrijednost izloženosti ukazuju na nisku zabrinutost za zdravlje djece i adolescenata u RH prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir kod izrade ovog znanstvenog mišljenja.
- Neoplastični učinci
 - o MOE vrijednost za neoplastične učinke za 95 percentilu izloženosti se kreće od 1933 na UB pristupu kod kategorije male djece do 64 853 na LB pristupu kod dojenčadi.
 - o MOE vrijednosti za sve dobne kategorije na MB i UB pristupu su $\leq 10\,000$ te mogući štetni učinak na zdravlje za dobne kategorije djece i adolescenata predstavlja zabrinutost.

Zaključno, prema EFSA-i „zabrinutost“ od štetnih učinaka na zdravlje ljudi koja se bazira na vrijednosti MOE ukazuje na potrebu za djelovanjem od strane upravljača rizikom (EFSA, 2025.).

Prilikom unosa OTA putem kategorija hrane koje su uzete u obzir kod izrade ovog znanstvenog mišljenja, zabrinutost od štetnih učinaka na zdravlje odnosi se na:

- dobnu kategoriju male djece, te ostale djecu pri MB i UB pristupu za neoplastične učinke pri prosječnoj vrijednosti izloženosti, i
- sve dobne kategorije na MB i UB pristupu za neoplastične učinke za 95 percentilu izloženosti.

5.5. Utjecaj nesigurnosti

- Uz procjenu izloženosti vežu se određene nesigurnosti koje mogu dovesti do podcjenjivanja ili precjenjivanja izloženosti. Nesigurnosti vezane za ovu procjenu se odnose na metodologiju prikupljanja podataka o koncentracijama tijekom službenih kontrola, nedostatak podataka o koncentracijama OTA u svim kategorijama hrane u kojima se može naći, velik udio uzoraka ispod LOQ vrijednosti, nejednak broj uzoraka hrane u pojedinim kategorijama prema FoodEx2 klasifikaciji te metodologija izračuna izloženosti.
- Ukupnoj izloženosti OTA mogu doprinijeti i druge vrste hrane koje nisu obuhvaćene ovom procjenom.

6. Preporuke

6.1. Preporuke za unaprjeđenje planova službenih kontrola

- S obzirom na to da EFSA u svom znanstvenom mišljenju iz 2020. godine posebno ističe kako određene vrste sira, posebno zreli sirevi, mogu imati veće razine kontaminacije s OTA i to pretežno u kori jer se kontaminiraju tijekom proizvodnje ili skladištenja, a uzimajući u obzir da podaci monitoringa na tržištu RH (2020. – 2023.) nisu sadržavali kategoriju proizvoda „Mlijeko i mliječni proizvodi“ kao niti kategoriju „Meso i mesni proizvodi“, preporuča se u programe monitoringa OTA u proizvodima na tržištu RH uvrstiti slijedeće kategorije hrane na FoodEX2 razini 2:
 - zrele sireve, osobito zrele sireve s jestivom korom
 - ribane sireve,
 - trajne mesne proizvode.
- Dodatno, s obzirom na to da EFSA u istom znanstvenom mišljenju navodi kako su i voćni sokovi i nektari imali doprinos u dobroj kategoriji „Mala djeca“ i „Ostala djeca“, a uzimajući u obzir da podaci monitoringa na tržištu RH (2020. – 2023.) nisu sadržavali navedenu kategoriju proizvoda, preporuča se u programe monitoringa OTA u proizvodima na tržištu RH uvrstiti slijedeće kategorije hrane na FoodEX2 razini 2:
 - voćni sokovi od grožđa.
- Preporučaju su daljnja istraživanja u svrhu pojašnjenja mehanizama nastanka OTA tijekom prerade, zrenja i skladištenja hrane, osobito uloge rasta plijesni na površini sireva i okolišnih uvjeta.
- Slijedom rezultata istraživanja preporuča se razviti jasne i ciljane smjernice koje će biti namijenjene proizvođačima hrane i potrošačima, osobito u vezi s konzumacijom sireva s jestivom korom i ribanih sireva.
- Preporuča se standardizacija analitičkih metoda za određivanje OTA u složenim prehrambenim matricama (npr. kora sira, fermentirani proizvodi), kako bi se osigurala usporedivost podataka o pojavnosti OTA između različitih istraživanja i zemalja.
- Potrebna su dodatna ciljana istraživanja koja povezuju izloženost (koncentracije OTA u plazmi/serumu) s dnevnim unosom OTA putem hrane, kako bi se poboljšala točnost i pouzdanost procjene izloženosti OTA.
- Potrebno je podupirati istraživanja koja će rezultirati strategijama smanjenja rizika tijekom proizvodnje i skladištenja hrane (npr. poboljšane higijenske mjere, kontrolirani uvjeti zrenja i upravljanje plijesnima) kako bi se smanjila kontaminacija OTA na izvoru.

S obzirom na to da je gotovo nemoguće izvršiti detoksikaciju hrane kontaminirane s OTA preventivne mjere potrebno je primijeniti već na izvoru zaraze. Slijedom toga navedene su preporuke za primarnu proizvodnju i preporuke za proizvodnju mesnih proizvoda.

6.2. Preporuke za primarnu proizvodnju

- Preventivne agrotehničke mjere uključuju pridržavanje načela dobre poljoprivredne prakse s ciljem osiguranja sigurnog i održivog sustava poljoprivredne proizvodnje.
- Nužno je održivo upravljati plodnošću tla (izbalansirana gnojidba temeljena na analizi tla i potrebama usjeva) i navodnjavanjem (izbjegavati preobilno navodnjavanje jer prekomjerna vlaga stvara povoljne uvjete za rast OTA – preporuka je upotrebljavati navodnjavanje kap po kap ili neke druge tehnike navodnjavanja kako bi se osigurala dovoljna, a smanjila prekomjerna prisutnost vlage).
- Potrebno je obaviti berbu/žetvu u odgovarajućim fazama zrelosti kako bi se smanjila osjetljivost na gljivične infekcije te je nužno spriječiti mehanička oštećenja usjeva koja nastaju tijekom žetve/berbe i poslije žetve/berbe, koja olakšavaju kolonizaciju gljivica.
- Odabir odgovarajućeg načina skladištenja i sušenja (ventilacija i kontrola temperature) požnjevenih usjeva su nužan korak kako bi se spriječila kontaminacija usjeva nakon žetve.
- Uvođenje plodoreda je jedna od ključnih praksi koje je potrebno redovito provoditi jer se rotacijom usjeva prekida životni ciklus gljivica koje proizvode OTA te se smanjuje rizik od konstantne izloženosti istoj vrsti gljivica.
- Pri odabiru kultivara potrebno je uzgajati one vrste koje imaju izraženu manju osjetljivost na mikotoksine te je potrebno razmotriti odabir kultivara s prirodnom otpornošću na gljivice koje proizvode OTA.
- Potrebno je provoditi program kontrole/nadgledanja usjeva radi uočavanja znakova gljivičnih infekcija u svrhu pravovremene reakcije te poduzimanja korektivnih mjera.
- Potrebno je provesti integriranu zaštitu usjeva posebice štetnika koji oštećuju usjeve i stvaraju ulazne točke za razvoj gljivične infekcije.
- Prilikom obrade tla preporuča se provedba reduciranih sustava obrade (rahljenje) tla čime se tlo rahli i prozračuje (uspostava kvalitetnih vodo zračnih odnosa), a time se sprječava razvoj rasta plijesni koje proizvode OTA. Navedeni sustavi obrade tla onemogućavaju stvaranje nepropusnog sloja (taban pluga koji je tipičan za oranje) čime je onemogućen nastanak anaerobioznih uvjeta (anoksije i/ili hipoksije) posebice u uvjetima intenzivnijih oborina.

6.3. Preporuke za proizvodnju mesnih proizvoda

- Sirovine koje se koriste u proizvodnji mesnih proizvoda trebaju biti kontroliranog podrijetla, odnosno trebaju biti analizirane na prisustvo mikotoksina još u fazi proizvodnje, dakle, od faze berbe tj. žetve žitarica i začina na polju do faze skladištenja te na farmama (krmiva i krmne smjese koje se koriste u hranidbi životinja za proizvodnju mesa).

- Na seoskim domaćinstvima u Hrvatskoj koja proizvode tradicionalne mesne proizvode često su prisutni nekontrolirani uvjeti proizvodnje, što rezultira značajnim utjecajem vanjskih čimbenika na pojavnost površinske plijesni, odnosno uvjetima koji su pogodni za nastanak toksikotvornih plijesni i kontaminaciju ovih proizvoda mikotoksинима.
- Kako bi se spriječila pojavnost mikotoksina u trajnim mesnim proizvodima ključni čimbenici su kontrola i prevencija rasta toksikotvornih plijesni.
- S obzirom na to da je aktivnost plijesni ključna za senzorska svojstva mesnih proizvoda, njihovu pojavnost tijekom faze zrenja proizvoda treba dozvoliti, ali njihov prekomjerni rast je potrebno učinkovito kontrolirati odnosno spriječiti. Budući da a_w supstrata utječe na sposobnost produkcije mikotoksina od strane plijesni, njihovu produkciju moguće je spriječiti kontrolom ovog parametra u postupku proizvodnje, uz podešavanje temperature sušenja i zrenja. Primjerice, značajno veća produkcija mikotoksina utvrđena je pri a_w 0,99 u usporedbi sa 0,97 i 0,95. Plijesni s površine proizvoda je potrebno kontinuirano uklanjati tijekom procesa zrenja, postupcima četkanja i pranja, u cilju sprječavanja prekomjerne pljesnivosti površine proizvoda.
- Brojni istraživači predlažu prvotno četkanje, a potom pranje površine trajnih kobasica, kako bi se smanjila koncentracija mikotoksina te na taj način eliminirala potencijalna opasnost za zdravlje potrošača. Uobičajeno je i da se rižino brašno rasprši po površini zrelih kobasica nakon uklanjanja sloja plijesni četkanjem, pranjem ili propuhivanjem s zrakom pod pritiskom.
- Kako bi se spriječila prekomjerna pljesnivost površine proizvoda tijekom procesa zrenja, neophodno je osigurati razmak među proizvodima kako se proizvodi ne bi dodirivali, a čime se osigurava nesmetano strujanje zraka.
- Zrenje proizvoda potrebno je provoditi u komorama za zrenje opremljenim biološkim mikrofilterima za dovod svježeg zraka, površine komore za zrenje neophodno je prethodno (prije unosa i faze zrenja) premazati fungicidnim premazima, a na uzlazu u komoru za zrenje potrebno je osigurati tlačnu barijeru koja sprječava ulaz vanjskog zraka u komoru (Pleadin i sur., 2022.).

LITERATURA

- Ali, N., Muñoz K., Degen, G.H. (2017): Ochratoxin A and its metabolites in urines of German adults -an assessment of variables in biomarker analysis. *Toxicology Letters*, 5, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.04.013>
- Agriopoulou, S., Stamatelopoulou, E., Varzakas, T. (2020): Advances in analysis and detection of major mycotoxins in foods. *Foods* 9, 3-23.
- Amézqueta, S., Peñas, G.E., Arbizu, M.M., De Certain, A.L., (2009): Ochratoxin A decontamination: A review. *Food Control*, 20, 326–333.
- Arce-López, B., Lizarraga, E., López de Mesa, R., González-Peñas, E. (2021): Assessment of exposure to mycotoxins in Spanish children through the analysis of their levels in plasma samples. *Toxins*, 13, 150. ;<https://doi.org/10.3390/toxins13020150>
- Bertuzzi, T., Gualla, A., Morlacchini, M., Pietri, A. (2013): Direct and indirect contamination with ochratoxin A of ripened pork products. *Food Control*. 34, 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.04.011>
- Bullerman, L.B., Bianchini, A. (2007): Stability of mycotoxins during food processing. *International Journal of Food Microbiology* 119, 140-146.
- Cabañes, F.J., Bragulat, M.R. (2018): Black aspergilli and ochratoxin A-producing species in foods. *Current Opinion in Food Science*, 23, 1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2018.01.006>
- Cabañes, F.J., Bragulat, M.R., Castellá, G. (2010): Ochratoxin A producing species in the genus *Penicillium*. *Toxins*, 2, 1111-1120. <https://doi.org/10.3390/toxins2051111>
- Cui J, Liu J, Wu S, Wang Y, Shen H, Xing L, Wang J, Yan X and Zhang X, (2013): Oxidative DNA damage is involved in ochratoxin A-induced G2 arrest through ataxia telangiectasia-mutated (ATM) pathways in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. *Archives of Toxicology*, 87, 1829–1840.
- Dellafiora, L., Dall'Asta, C., Galaverna, G. (2018): Toxicodynamics of mycotoxins in the framework of food risk assessment—an in silico perspective. *Toxins*, 10, 52. <https://doi.org/10.3390/toxins10020052>
- Degen, G.H., Munoz, K., Hengstler, J.G. (2013): Occurrence of mycotoxins in breast milk. In: Zibadi S, Watson RR and Preedy VR (eds). *Handbook of Dietary and Nutritional Aspects of Human Breast Milk*. Wageningen Academic Publishers, the Netherlands, 813–831.
- EFSA, European Food Safety Authority (2005): Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *EFSA Journal* 2005;3(10):282, 33 pp.
- EFSA, European Food Safety Authority (2006): Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to ochratoxin A in food. *EFSA Journal*(2006) 365, 1 – 56.
- EFSA, European Food Safety Authority (2010): Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *EFSA Journal*, 8(3):1557.

EFSA, European Food Safety Authority, (2014): Guidance on the EU Menu methodology. *EFSA Journal* 2014;12(12):3944.

EFSA, European Food Safety Authority, (2015): The food classification and description system FoodEx2 (revision 2). *EFSA Supporting Publication* 2015; 12(5):EN-804, 90 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2015.EN-804

EFSA, European Food Safety Authority (2018): Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. *EFSA Journal* 2018;16(1):5123, 39 pp.

EFSA, European Food Safety Authority (2020): Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA Journal* 2020;18(5):6113, 150 pp.

EFSA, European Food Safety Authority (2025): Statement on the use and interpretation of the margin of exposure approach. *EFSA Journal*, 23(8), e9606. <https://doi.org/10.2903/j>.

EZ, Uredba Komisije br. 401/2006 od 23. veljače 2006. o utvrđivanju metoda uzorkovanja i analize za službenu kontrolu razina mikotoksina u hrani. Official Journal of the European Union (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02006R0401-20140701>)

HAPIH, Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu (2012): Znanstveno mišljenje o mikotoksinima u hrani za životinje. Z – 2012-05. <https://www.hapih.hr/csh/upisnik-znanstvenih-misljenja/>

HAPIH, Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, *ad hoc* Stručno tijelo za donošenje Znanstvenog mišljenja o izloženosti odrasle populacije Republike Hrvatske okratoksinu A (OTA) iz različitih vrsta hrane, Miloš S, Stražanac D, Pleadin J, Šegvić Klarić M, Jug I, Knežević D, 2023. Znanstveno mišljenje o izloženosti odrasle populacije RH okratoksinu A (OTA) iz različitih vrsta hrane..

Hassan, A.M., Sheashaa, H.A., Fattah, M.F., Ibrahim, A.Z., Gaber, O.A., Sobh, M.A. (2016): Study of ochratoxin A as an environmental risk that causes renal injury in breast-fed Egyptian infants. *Pediatric Nephrology*, 21, 102–105. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2033-3>

Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, HAPIH (2017-2022): Prehrambene navike djece prema EU Menu metodologiji (interna baza podataka)

Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, HAPIH (2019-2023): Prehrambene navike odraslih prema EU Menu metodologiji (interna baza podataka)

Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, *ad hoc* Stručno tijelo za donošenje Znanstvenog mišljenja o izloženosti odrasle populacije Republike Hrvatske okratoksinu A (OTA) iz različitih vrsta hrane, Miloš S, Stražanac D, Pleadin J, Šegvić Klarić M, Jug I, Knežević D (2023): Znanstveno mišljenje o izloženosti odrasle populacije RH okratoksinu A (OTA) iz različitih vrsta hrane.

Herman, D., Mantle, P. (2021): Rat tumour histopathology associated with experimental chronic dietary exposure to ochratoxin A in prediction of the mycotoxin's risk for human cancers. *Toxins*, 13, 205. <https://doi.org/10.3390/toxins13030205>

Heussner AH and Bingle LEH (2015): Comparative ochratoxin toxicity: a review of the available data. *Toxins*, 7, 4253–4282.

Hibi D, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Watanabe M, Sugita-Konishi Y, Yanai T, Nohmi T, Nishikawa A and Umemura T (2011): Site-specific in vivo mutagenicity in the kidney of gpt delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A. *Toxicological Sciences*, 122, 406–414.

Iacumin, L., Chiesa, L., Boscolo, D., Manzano, M., Cantoni, C., Orlic, S., Comi, G. (2009): Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages. *Food Microbiology*, 26, 65–70

IARC, International Agency for Research on Cancer, (1993): Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC, Lyon, 489.

Jug I., Jug D., Brozović B., Vukadinović V., Đurđević B. (2022): Osnove tloznanstva i biljne proizvodnje. Sveučilišni udžbenik. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet agrobiotehničkih znanosti Osijek (FAZOS), Osijek, Hrvatska, str. 527. ISBN: 978-953-8421-00-6

Karaica, D., Micek, V., Rašić, D., Peraica, M., Šegvić Klarić, M., Breljak, D. (2020): Subchronic exposure to individual and combined ochratoxin A and citrinin affects the expression of rat renal organic anion transporters. *Mycotoxin Research*, 36, 339-352. <https://doi.org/10.1007/s12550-020-00399-4>.

Köszegi T and Poor M, (2016): Ochratoxin A: Molecular interactions, mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. *Toxins*, 8, 111.

Kudumija N., Vulić A., Lešić T., Vahčić N., and Pleadin J. (2020): Aflatoxins and ochratoxin A in dry-fermented sausages in Croatia, by LC-MS/MS, *Food Additives and Contaminants: Part B.*, no. 4, 225–232, <https://doi.org/10.1080/19393210.2020.1762760>.

Kuiper-Goodman, T., Hilts, C., Billiard, S.M., Kiparissis, Y., Richard, I.D., Hayward, S., (2010) Health risk assessment of ochratoxin A for all age-sex strata in a market economy. *Food Additives and Contaminants Part A-Chemistry Analysis Control Exposure and Risk Assessment*, 27, 212–240. <https://doi.org/10.1080/02652030903013278>

Kuroda K, Hibi D, Ishii Y, Takasu S, Kijima A, Matsushita K, Masumura K, Watanabe M, Sugita-Konishi Y, Sakai H, Yanai T, Nohmi T, Ogawa K and Umemura T (2014): Ochratoxin A induces DNA double-strand breaks and large deletion mutations in the carcinogenic target site of gpt delta rats. *Mutagenesis*, 29, 27–36.

Lešić, T., Zdravec, M., Zdolec, N., Vulić, A., Perković, I., Škrivanko, M., Kudumija, N., Jakopović, Ž., Pleadin, J. (2021): Mycobiota and mycotoxin contamination of traditional and industrial dry-fermented sausage Kulen. *Toxins*, 13, 798, 1-13.

Lešić, T., Vulić, A., Vahčić, N., Šarkanj, B., Hengl, B., Kos, I., Polak, T., Kudumija, N., Pleadin, J. (2022): The occurrence of five unregulated mycotoxins most important for traditional dry-cured meat products. *Toxins*, 14, 476.

Limonciel, A., Jennings, P. A. (2014): Review of the evidence that ochratoxin A is an Nrf2 inhibitor: Implications for nephrotoxicity and renal carcinogenicity. *Toxins*, 6, 371-379. <https://doi.org/10.3390/toxins6010371>

Lippolis, V., Asif, S., Pascale, M., Cervellieri, S., Mancini, E., Peli, A., De Amicis, I., Robbe, D., Minervini, F. (2020): Natural Occurrence of ochratoxin A in blood and milk samples from Jennies and their foals after delivery. *Toxins*, 12, 758. <https://doi.org/10.3390/toxins12120758>

- Liu J, Wu S, Shen H, Cui J, Wang Y, Xing L, Wang J, Yan X and Zhang X, (2015): Ochratoxin A induces DNA damage and G2 phase arrest in human esophageal epithelium Het-1A cells in vitro. *Journal of Toxicological Sciences*, 40, 657–665.
- Liu Z., Zhang G., Zhang Y., Jin Q., Zhao J., Li J. (2016): Factors controlling mycotoxin contamination in Maize and food in the Hebei province, China. *Agron. Sustain. Dev.* ;36:39. doi: 10.1007/s13593-016-0374-x.
- Liu, W.C., Pushparaj, K., Meyyazhagan, A., Arumugam, V.A., Pappuswamy, M., Bhotla, H.K., Baskaran, R., Issara, U., Balasubramanian, B., Khaneghah, A.M. (2022): Ochratoxin A as an alarming health threat for livestock and human: A review on molecular interactions, mechanism of toxicity, detection, detoxification, and dietary prophylaxis. *Toxicon*, 213, 59-75. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2022.04.012>
- Malir F, Osrty V, Pfohl-Leszkowicz A, Malir J and Toman J (2016): Ochratoxin A: 50 years of research. *Toxins*, 8, 191.
- Manderville RA (2005): A case for the genotoxicity of ochratoxin A by bioactivation and covalent DNA adduction. *Chemical Research in Toxicology*, 18, 1091–1097.
- Manderville RA and Wetmore SD (2017): Mutagenicity of ochratoxin A: Role for a carbon-linked C8-deoxyguanosine adduct? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, 7097–7105.
- Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i ribarstva (2020): Višegodišnji nacionalni plan službenih kontrola Republike Hrvatske za razdoblje od 1. prosinca 2020. do 30. studenoga 2025. godine.
- Mitchell, N.J., Chen, C., Palumbo, J.D., Bianchini, A., Cappozzo, J., Stratton, J., Ryu, D., Wu, F. (2017) A risk assessment of dietary ochratoxin A in the United States. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.037>
- Mitropoulou, A., Gambacorta, L., Warensjo Lemming, E., Solfrizzo, M., Olsen, M., (2018): Extended evaluation of urinary multi-biomarker analyses of mycotoxins in Swedish adults and children. *World Mycotoxin Journal*, 11, 647–659. <https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2313>
- Muñoz, K., Campos, V., Blaszkewicz, M., Vega, M., Alvarez, A., Neira, J., Degen, G.H. (2010): Exposure of neonates to ochratoxin A: first biomonitoring results in human milk (colostrum) from Chile. *Mycotoxin Research*, 26, 59–67. <https://doi.org/10.1007/s12550-009-0040-0>
- Muñoz K., Blaszkewicz, M., Campos, V., Vega, M., Degen, G.H. (2014): Exposure of infants to ochratoxin A with breast milk. *Archives of Toxicology*, 88, 837–846.
- Muñoz, K., Cramer, B., Dopstadt, J., Humpf, H.U., Degen, G.H. (2017): Evidence of ochratoxin A conjugates in urine samples from infants and adults. *Mycotoxin Research*, 33, 39–47. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0261-y>
- Ostry, V., Malir, F., Toman, J., Grosse, Y. (2017): Mycotoxins as human carcinogens-the IARC Monographs classification. *Mycotoxin Research*, 33, 65-73. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0265-7>.

Perincherry L, Lalak-Kańczugowska J, Stępień Ł. (2019): Fusarium-Produced Mycotoxins in Plant-Pathogen Interactions. *Toxins* (Basel). 11(11):664. doi: 10.3390/toxins11110664. PMID: 31739566; PMCID: PMC6891594.

Pleadin, J., Malenica Staver, M., Vahčić, N., Kovačević, D., Milone, S., Saftić, L., Scortichini, G. (2015a) Survey of aflatoxin B1 and ochratoxin A occurrence in traditional meat products coming from Croatian households and markets. *Food control*, 52, 71-77.

Pleadin, J., Kovačević, D., Perši, N. (2015b) Ochratoxin A contamination of the autochthonous dry-cured meat product "Slavonski Kulen" during a six-month production process. *Food control*, 57, 377-384.

Pleadin, J., Kudumija, N., Kovačević, D., Scortichini, G., Milone, S., Kmetič, I. (2016) Comparison of ochratoxin A levels in edible pig tissues and in biological fluids after exposure to a contaminated diet. *Mycotoxin research*, 32, 145-151.

Pleadin, J. Vahčić, N., Zadravec, M., Lešić, T., Kos, I. (2022): Plijesni i mikotoksini – prijetnja sigurnosti tradicionalnih mesnih proizvoda. Brošura za proizvođače mesnih proizvoda dostupno na: http://www.veinst.hr/download/dokumenti/brosura_TMPmouldrisk.pdf

Postupolski, J., Karlowski, K., Kubik, P. (2006): Ochratoxin A in maternal and foetal blood and in maternal milk. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* (Annals of the National Institute of Hygiene), 75, 23–30.

Rašić, D., Želježić, D., Kopjar, N., Kifer, D., Šegvić Klarić, M., Peraica, M. (2019): DNA damage in rat kidneys and liver upon subchronic exposure to single and combined ochratoxin A and citrinin. *World Mycotoxin Journal*, 12, 163-172. <https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2399>

Rottkord, U., Röhl, C., Ferse, I., Schulz, M.C., Rüschschloss, U., Gekle, M., Schwerdt, G., Humpf, H.U. (2017): Structure-activity relationship of ochratoxin A and synthesized derivatives: importance of amino acid and halogen moiety for cytotoxicity. *Archives of Toxicology*, 91, 1461-1471. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1799-3>.

Samson, R.A., Visagie, C.M., Houbaken, J., Hong, S.-B., Hubka, V., Klaassen, C.H.W., Perrone, G., Seifert, K.A., Susca, A., Tanney, J.B., Varga, J., Kocsubé, S., Szigeti, G., Yaguchi, T., Frisvad, J.C. (2014): Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in Mycology*, 78, 141-173. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2014.07.004>

Shin, H.S., Lee, H.J., Pyo, M.C., Ryu, D., Lee, K.-W. (2019): Ochratoxin A-induced hepatotoxicity through Phase I and Phase II reactions regulated by AhR in liver cells. *Toxins*, 11, 377. <https://doi.org/10.3390/toxins11070377>

Silva, L.J.G., Macedo, L., Pereira, A., Duarte, S., Lino, C., Pena, A. (2020): Ochratoxin A and Portuguese children: Urine biomonitoring, intake estimation and risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 135, 110883. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110883>

Steinbrück D, Rasch C and Kumke MU (2008): Photophysics of ochratoxin A in aqueous solution. *Zeitschrift für Naturforschung*, 63b, 1321–1326.

Schwerdt, G., Kopf, M., Gekle, M. (2021): The Impact of the nephrotoxin ochratoxin A on human renal cells studied by a novel co-culture model is influenced by the presence of fibroblasts. *Toxins*, 13, 219. <https://doi.org/10.3390/toxins13030219>

Tittlemier, S., Brunkhorst, J., Cramer, B., DeRosa, M.C., Lattanzio, V.M.T., Malone, R., Maragos, C., Stranska, M. (2021): Developments in mycotoxin analysis: An update for 2019 - 2020. *World Mycotoxin J.* 14, 3–26.

Visagie, C.M., Houbraken, J., Frisvad, J.C., Hong, S.-B., Klaassen, C.H.W., Perrone, G., Seifert, K.A., Varga, J., Yaguchi, T., Samson, R.A. (2014b): Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. *Studies in Mycology*, 78, 343-371.
<https://doi.org/10.1016/j.simyco.2014.09.001>

Vulić, A., Vahčić, N., Hengl, B., Gross-Bošković, A., Jurković, M., Kudumija, N., Pleadin, J. (2016): Assessment of possible human exposure to ochratoxin A in Croatia due to the consumption of dry-cured and fermented meat products. *Food Additives and Contaminants Part A*, 33, 1428-1437. Wang, Y., Wang, L., Liu, F., Wang, Q., Selvaraj, J.N., Xing, F., Zhao, Y., Liu, Y. (2016): Ochratoxin A producing fungi, biosynthetic pathway and regulatory mechanisms. *Toxins*, 8, 83. <https://doi.org/10.3390/toxins8030083>

Warensjö Lemming, E., Montano Montes, A., Schmidt, J., Cramer, B., Humpf, H.U., Moraes, L., Olsen, M. (2020): Mycotoxins in blood and urine of Swedish adolescents-possible associations to food intake and other background characteristics. *Mycotoxin Research*, 36, 193–206. <https://doi.org/10.1007/s12550-019-00381-9>

WHO/FAO, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations (2009): Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240.

Woo, C.S., Partanen, H., Myllynen, P., Vahakangas, K., El-Nezami, H. (2012): Fate of the teratogenic and carcinogenic ochratoxin A in human perfused placenta. *Toxicology Letters*, 208, 92–99.

Yang Q, He X, Li X, Xu W, Luo Y, Yang X, Wang Y, Li Y and Huang K, 2014. DNA damage and S phase arrest induced by Ochratoxin A in human embryonic kidney cells (HEK 293). *Mutation Research*, 765, 22–31.

Yiannikouris AJ, Jouany P. (2002): Mycotoxins in feed and their fate in animals: a review. *Animal Research* 51: 81-99.

Zadravec, M., Vahčić, N., Brnić, D., Markov, K., Frece, J., Beck, R., Lešić, T., Pleadin, J. (2020): A study of surface moulds and mycotoxins in Croatian traditional dry-cured meat products. *International Journal of Food Microbiology*, 317, 108459. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108459>

Zakonom o službenim kontrolama i drugim službenim aktivnostima koje se provode sukladno propisima o hrani, hrani za životinje, o zdravlju i dobrobiti životinja, zdravlju bilja i sredstvima za zaštitu bilja. *Narodne Novine* br 52/2021. Dostupno on line: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2021_05_52_1050.html

Zakon o hrani. *Narodne Novine* br. 18/2023. Dostupno on line: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_02_18_302.html

Zhu, L., Zhang, B., Dai, Y., Li, H., Xu, W. (2017): A review: Epigenetic mechanism in ochratoxin A toxicity studies. *Toxins*, 9, 113. <https://doi.org/10.3390/toxins9040113>

Zimmerli, B., Dick, R. (1995): Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by high-performance liquid chromatography with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. *Journal of Chromatography B*, 666, 85–99.

RJEČNIK

Genotoksičan	Može oštetiti DNK
Granica izloženosti	Omjer BMDL ₁₀ -a i izloženosti za određenu populaciju
Karcinogen	Može uzrokovati rak
LB	Granica minimalne izloženosti potencijalno štetnoj tvari (u pojedinačnom pristupu najčešće 0) ukoliko hrana sadrži zanemarive količine te tvari. U slučaju upravljanja rezultatima koji su manji od vrijednosti LOD-a ili LOQ-a, svakom takvom rezultatu se najčešće pridružuje vrijednost 0 i označava kao donja granica. Ovakva statistička obrada podataka ujedno označava najbolji mogući scenarij
LOQ	Minimalna koncentracija tvari koja se može odrediti kvantitativno s prihvatljivom točnošću i dosljednošću. LOQ može biti ekvivalentan LOD-u ili može biti na mnogo višoj koncentraciji. LOQ ne može biti manji od LOD-a. Često je LOQ približno 3 puta veći od LOD-a
MB	Granica prosječne izloženosti potencijalno štetnoj tvar ukoliko hrana sadrži zanemarive količine te tvari. U slučaju upravljanja rezultatima koji su manji od vrijednosti LOD-a ili LOQ-a, svakom takvom rezultatu se najčešće pridružuje pola vrijednosti uspostavljenog LOD-a ili LOQ-a. Ovakva statistička obrada podataka ujedno označava scenarij koji je najrealniji
Mehanizam djelovanja (MoA)	Proces kojim neka tvar djeluje na živi organizam
MOE	Granica izloženosti koja se izračunava kao omjer između definirane točke u krivulji doza-odgovor, najčešće BMDL _{xx} , za štetni učinak i procijenjenog unosa te tvari.
NDK	Zakonski određena najveća koncentracija nekog kontaminanta u hrani i hrani za životinje.
Neoplastični efekti	benigni i maligni tumori (tj. rak)
Referentna doza s nižom granicom intervala pouzdanosti (BMDL ₁₀)	Minimalni raspon doze tvari s jasnom, niskom razinom zdravstvenog rizika, obično u rasponu od 1-10 % promjene u određenom toksičnom učinku kao što je indukcija (početak nastanka) raka
UB	Granica maksimalne izloženosti potencijalno štetnoj tvari ukoliko hrana sadrži zanemarive količine te tvari. U slučaju upravljanja rezultatima koji su manji od vrijednosti LOD-a ili LOQ-a, svakom takvom rezultatu se najčešće pridružuje njihova puna vrijednost. Ovakva statistička obrada rezultata ujedno označava najgori mogući scenarij.

SKRAĆENICE

CIT	Citrinin
CIN	Intersticijska nefropatija
CONTAM	Panel on Contaminants in the Food Chain
BEN	Balkanska endemska nefropatija
EFSA	Europska agencija za sigurnost hrane
HAPIH	Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu
WHO	World Health Organization
FAO	Food and Agriculture Organization
IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka
LB	donja granica izloženosti
LCD	lijevo cenzorirani podaci
LC-MS/MS	tekućinska kromatografija s tandemskom masenom spektrometrijom
LOQ	granica kvantifikacije
MB	prosječna granica izloženosti
NDK	najveća dopuštena količina
OAT	Organski anionski transporter
ROS	Reaktivni kisikovi spojevi
RH	Republika Hrvatska
t.m.	tjelesna masa
UB	gornja granica izloženosti

Prilog 1. Analizirane kategorije hrane tijekom službenih kontrola 2020. - 2023. godine, prema FoodEx2 klasifikaciji na razini 1 korištene za procjenu izlože

Kategorija hrane na FoodEx2 razini 1	Analizirana hrana
Alkoholna pića	Bijelo vino Crno vino Roze vino
Kava, kakao, čaj i ostale infuzije	Instant kava Turska kava
Kompozitna jela	Flips Čips Instant juhe
Prehrambeni proizvodi za mlađu populaciju	Keksi Gotove dječje kašice Instant dječje kašice
Voće i proizvodi od voća	Sušeno voće (šljive, trešnje, smokve, datulje, papaja, groždice, brusnica, borovnica) Kandirane brusnice Banana čips
Žitarice i proizvodi od žitarica	Keksi Tost Kukuruz kokičar Tjestenina Riža Slani krekeri Lepinje (smrznute, gotove) Tortilje Listovi za pite i savijače Heljda Heljdina kaša Kruh (pšenični, integralni, raženi) Peciva Zobena kaša, pahuljice Kukuruzna krupica Ječmena kaša Punjena svježa tjestenina Biskviti Misli Štrudle Slani krekeri Štapići Baklava Kroasani Kvinoja Burek Žitna pločica Oblatne Kroasane
Leguminoze, orašasti plodovi, uljarice i začini	Crni papar u zrnu Mljeveni papar Sušeni origano Slatka začinska paprika

	Čili paprika Lješnjaci u ljusci Grah Slanutak Cimet mljeveni Kokosovo brašno Lan sjemenke Orah jezgra Bučine sjemenke Sušeni peršin Chia sjemenke Adzuki grah Suncokretove sjemenke Indijski oraščići Pasta od lješnjaka Pistacio sirovi
Meso i mesni proizvodi*	Kulen Kulenova seka Šunka Kobasica Suđuk Slanina Pršut Panceta Pečenica Vratina Buđola Šalama (srijemska, zimska) Češnjovka Suhi kare Dimljeni vrat Salama od divljači Svinjski podbradak Dimljeni hamburger Dimljeni buncek Kare sa kožom Dimljena rebra, lopatica Čajna kobasica Ombolo suhi Istarska kobasica, panceta Suha govedina Kosnica
Začini i umaci	Dodatak jelima Instant pire krumpir Mješavina za grill
Povrće i proizvodi od povrća	Kukuruz šećerac Goji bobice Konzervirana paprika - jalapeno

*Podaci dobiveni od istraživanja Hrvatskog veterinarskog instituta (2019. – 2021.)