

## Mikotoksini: analiza rizika, principi i procedure\*

Dragan Milićević, Saša Janković,  
Srđan Stefanović

Institut za higijenu i tehnologiju mesa,  
Kačanskog 13, 11040 Beograd

Autor za korespondenciju:

Dragan Milićević, Institut za higijenu  
i tehnologiju mesa, Kačanskog 13, 11040  
Beograd, Srbija,  
E-mail: dragan.milicevic@inmes.rs

### Kratak sadržaj

*Bezbednost hrane se definiše kao skup preventivnih mera u cilju sprečavanja oboljenja ljudi izazvanih hranom. Mikotoksini su toksični sekundarni metaboliti, proizvodi sekundarnog metabolizma toksigenih plesni koji u organizam ljudi i životinja dospevaju najčešće preko kontaminirane hrane. Oboljenja koja u tom slučaju nastaju predstavljaju tipične alimentarne intoksikacije-mikotoksikoze, najčešće kao rezultat hronične izloženosti. Radi se o vrlo stabilnim hemijskim jedinjenjima koje uobičajeni tehnološki postupci prerade ne uništavaju, stoga je njihovo prisustvo u hrani praktično nemoguće izbeći. Smatra se da su ljudi i životinje najčešće izloženi simultanom dejstvu više mikotoksina, najčešće u niskim koncentracijama. Negativan efekat prisustva mikotoksina u hrani ne odražava se samo na bezbednost hrane, već i na nacionalnu ekonomiju i međutrgovinsku razmenu. Savremeni pristup bezbednosti hrane zasniva se na analizi rizika. Analiza rizika, naročito od mikotoksina u našoj zemlji je nedovoljno razvijena. Stoga ovaj rad ima za cilj da informiše naučnu i stručnu javnost ne samo o značaju mikotoksina, već o mehanizmu analize rizika od mikotoksina.*

**Ključne reči:** mikotoksini, analiza rizika, bezbednost hrane, javno zdravlje

### UVOD

Bezbednost hrane predstavlja ključni faktor u zaštiti zdravlja ljudi i ekonomskom razvoju zemalja širom sveta. Podaci Svetske zdravstvene organizacije (SZO) ukazuju da su kontaminirana hrana i voda uzročnik preko 200 oboljenja kod ljudi, da godišnje do 30% svetske populacije oboli od određenog vida oboljenja izazvanih hranom i vodom, a da 2,2 miliona ljudi, od toga 1,9 miliona dece, umre od posledica bolesti [1]. Zbog stalnog rasta međutrgovinske razmene i migracije stanovništva, može se očekivati trend porasta oboljenja izazvanih hranom. U tom segmentu odgovornost državnih organa usmerena je ka uspostavljanju efikasnog sistema bezbednosti hrane, koji uključuje integrisan i dobro koordinisan longitudinalan sistem *od njive do trpeze*.

Savremeni sistem bezbednosti hrane koji ima za cilj visok nivo zaštite zdravlja i interesa potrošača bazira se na analizi rizika. Ovakav holistički-sveobuhvatni pristup koji u sebi integriše naučne, stručne i socioekonomske faktore, a sve u cilju donošenja pravovremenih mera kontrole i prevencije je opšte prihvaćen kao najpogodniji način identifikacije opasnosti i procene moguće veze između opasnosti i pojave oboljenja kod ljudi izazvanih hranom [2]. Takođe, implementacija principa analize rizika u nacionalno zakonodavstvo je u funkciji unapređenja međutrgovinske razmene [3].

Analiza rizika je naučno zasnovan proces koji uključuje tri odvojena, ali sistemski povezana elementa [4]:

- procenu rizika,
- upravljanje rizikom i
- međusobnu komunikaciju o riziku između svih učesnika zainteresovanih za bezbednost hrane.

Da bi se očuvala naučna objektivnost, procena rizika i upravljanje rizikom su funkcionalno odvojeni procesi. U svetlu bezbednosti hrane opasnost (hazard) se definiše kao biološki ili hemijski agens/činilac u hrani ili stanje hrane, koji može potencijalno da izazove štetno dejstvo na zdravlje ljudi, dok je rizik faktor verovatnoće štetnog uticaja na zdravlje i ozbiljnost tog uticaja, kao posledica postojanja opasnosti.

Bazirano na podacima Globalnog monitoringa zaštite životne sredine – monitoring kontaminacije hrane i programu procene rizika od mikotoksina (engl. Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme – GEMS/Food, Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization – FAO/WHO), kao i na podacima drugih nacionalnih agencija, mikotoksini po učestalosti pojavljivanja, nutritivno-zdravstvenim poremećajima i ekonomskim štetama predstavljaju veoma ozbiljan problem u sistemu snabdevanja stanovništva hranom, naročito u zemljama u razvoju [5].

\* Rad je saopšten 19. juna 2018. godine na stručnom skupu „Javnozdravstveni značaj kontrole ostataka mikotoksina u hrani“ čiju organizaciju je sufinansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Podaci o zastupljenosti mikotoksina na našim prostorima su nedovoljni i može se reći nesistematični. Pojava *aflatoksinске* krize od 2012, za koju se može reći da još uvek traje, ukazala je na značaj istraživanja u ovoj oblasti i podigla svest kod svih učesnika u sistemu bezbednosti hrane. Iako postoji obilje literature o analizi rizika od hemijskih hazarda i mikotoksina, smatrali smo za shodno da naučnu i stručnu javnost informišemo o savremenim saznanjima i stavovima o analizi rizika od mikotoksina sa posebnim osvrtom na aktuelno stanje sistema bezbednosti hrane u Srbiji.

### Procena rizika

Procena rizika je kvalitativni i/ili kvantitativni proces saznanja o potencijalnoj opasnosti od pojedinih agenasa (mikrobiološki, hemijski, fizički) u hrani na zdravlje ljudi, kako bi se evaluirao sistem bezbednosti hrane i shodno tome donele strategije za unapređenje javnog zdravlja. Glavne osobine koje karakterišu procenu rizika su naučno utemeljen pristup, nezavisnost, transparentnost, ponovljivost i multidisciplinarni pristup u rešavanju određenog problema. Naučno utemeljen pristup se zasniva na svim naučnim dokazima kojima raspolažu relevantne međunarodne organizacije u oblasti bezbednosti hrane kao što su Zajednički ekspertski komitet Svetske zdravstvene organizacije za aditive hrane (engl. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives-JECFA), telo osnovano od strane SZO, Agencija za zaštitu životne sredine Sjedinjenih Američkih Država (engl. United States Environmental Protection Agency-US EPA), Agencija za hranu i lekove (engl. Food and Drug Administration-US FDA), a u Evropskoj uniji (EU) za tu vrstu aktivnosti zadužena je Evropska agencija za bezbednost hrane (EFSA) (engl. European Food Safety Authority-EFSA). Naučni odbor sa svojih 10 naučnih panela koje čine vodeći naučnici u svojim oblastima. Naučni odbor daje savete o međusektorskim pitanjima, dok se paneli bave procenom rizika pružajući stručna uputstva u konkretnim oblastima. Za kontaminante u lancu hrane zadužen je CONTAM Panel. U zavisnosti od raspoložive infrastrukture, analiza rizika spada u delokrug rada nacionalnih agencija. Detaljan princip i metod za procenu rizika od hemijskih kontaminata u hrani opisan je u monografiji SZO "Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food" [6].

### Identifikacija i karakterizacija hazarda

Toksikološki, procena rizika od mikotoksina koji mogu imati štetan efekat na zdravlje ljudi pod određenim uslovima, počinje opisom njihove hemijske strukture i fizičko-hemijskih karakteristika. U narednoj fazi proučavaju se faktori od značaja za formiranje ili sintezu mikotoksina, koji će pored ostalog omogućiti razvoj preventivnih mera, kontrole i tretmana.

Nakon definisanja fizičko-hemijskih karakteristika mikotoksina, pristupa se prikupljanju toksikološki relevantnih podataka o biološkim efektima jedinjenja

na žive sisteme (*in vivo* i *in vitro*). Studije na *in vivo* modelima sprovode se u cilju prikupljanja podataka o toksikokinetici i toksikodinamici mikotoksina, kao i dozno-zavisnom odgovoru organizma na jedinjenje. Toksikokinetika proučava podatke o načinu apsorpcije, distribuciji, biotransformaciji, eliminaciji i pojavi rezidua mikotoksina i/ili njegovih metabolita. U narednoj fazi analize rizika ispituje se toksikodinamika, odnosno štetni efekti mikotoksina na određena (ciljna) tkiva. Ova faza ispitivanja sprovodi se na eksperimentalnim životinjama najčešće na miševima i pacovima, kao i na primarnim ćelijskim kulturama izolovanim iz tkiva ljudi i životinja, subcelularnim organelama (mitohondrije ili mikrozomi) ili prečišćenim ciljnim molekulima (npr. enzimi, receptori) [7]. U pojedinim slučajevima kao što je aflatoksin (AF), ohratoksin A (OTA), fumonizin (FUM), trihoteceni (TCT), koriste se i epidemiološki podaci zabeleženi u pojedinim regionima. *In vitro* istraživanja imaju važnu ulogu u definisanju načina delovanja jedinjenja (engl. mode of action-MoA), nakon nalaza na eksperimentalnim životinjama. Ukoliko jedinjenje ispoljava kancerogeni efekat podaci o MoA su daleko kompleksniji jer ne uključuju samo pojavu kancera, već i pojavu sistemskih degenerativnih oboljenja, kao što je ubrzano starenje, imune disfunkcije, kardiovaskularna i neurodegenerativna oboljenja, kao i uticaj na reproduktivne organe. U svakom slučaju podaci o genotoksičnosti su obavezan segment istraživanja štetnog efekta jedinjenja [8].

Internacionalna agencija za izučavanje raka (IARC) (engl. International Agency for Research on Cancer) je 1993. evaluirala kancerogena svojstva AFT, OTA, TCT, ZEA i FB. Aflatoksini su svrstani u grupu kancerogenih jedinjenja (grupa 1), dok su nefrotoksični OTA i kancer promoter FB1 i FB2 svrstani u grupu 2B (mogući kancerogeni). ZEA koji ispoljava estrogena svojstva i TCT sa izraženim imunosupresivnim efektom, svrstani su u grupu 3 kao nekancerogena jedinjenja, ali sa štetnim efektom po zdravlje ljudi. Pored navedenih mikotoksina, patulin, sterigmatocistin, ergotalkaloidi i *Alernaria* toksini predmet su evaluacije od strane međunarodnih organizacija. Sveobuhvatna studija o štetnim efektima mikotoksina na zdravlje ljudi objavljena je u publikacijama IARC [9], JECFA [10] i Milićević i sar. [11]. Klasifikacija kancerogenih jedinjenja prema IARC prikazana je u Tabeli 1.

U procesu karakterizacije hazarda neophodno je odrediti kvantitativni odnos između doze i odgovora, odnosno njenog štetnog uticaja na zdravlje ljudi, kako bi se identifikovala polazna tačka (engl. Point of Departure-POD) za dalju analizu rizika. Za genotoksične kancerogene u hrani, EFSA je primenila princip granice izloženosti (engl. Margin of exposure-MoE). Granica izloženosti predstavlja odnos između referentne doze (engl. Benchmark dose-BMD) za štetni efekat utvrđen na eksperimentalnim životinjama i procenjenog unosa hazarda. Referentna doza ( $BMDL_{10}$ ) za AFB1 i OTA iznosi 170 ng/kg tm/dnevno i 21.0 µg/kg tm/dnevno, ponao-sob. Uopšteni stav je da ukoliko je  $MoE > 10\ 000$  može

Tabela 1. Klasifikacija mikotoksina prema IARC

Mikotoksin	Grupa	Biološki efekat	Referenca
Aflatoksini	1	Kancerogeno, teratogeno, mutageno, hepatotoksično	[16, 17]
Ohratoksin A	2B	kancerogeno, teratogeno, nefrotoksično	[18]
Fumonizin B1 i B2		kancerogeno, neurotoksin	[18, 19]
Fusarin C			[16, 18]
Sterigmatocistin		Kancerogeno, teratogeno, mutageno, hepatotoksično	
Citrinin	3		[16]
Ciklohorotin			
Deoksinivalenol		Imunotoksično, Hematotoksično	[18]
Fusarenon H			
Kojić kiselina			[20]
Luteoskurin			[16]
Nivalenol		Imunotoksično, Hematotoksično	[18]
Patulin		Neurotoksično, imunotoksično i antibakterijsko	[16]
Penicilinska kiselina			[16]
Rugulosin			
HT-2 i T-2 toksin		Imunotoksično, Hematotoksično	[18]
Zearalenon		Hiperestrogenizam	

**Napomena:** Grupa 1 – dokazano kancerogeni agens, Grupa 2A – verovatno kancerogeni agens, Grupa 2B – mogući kancerogeni agens, Grupa 3 – nije klasifikovan kao kancerogen.

se smatrati da je rizik nizak, dok u slučaju ukoliko je MoE <10 000 smatra se da rizik postoji [12,13].

S obzirom na činjenicu da za genotoksične kancerogene ne postoji prihvatljiv ili tolerantni dnevni unos, kao i nemogućnost postizanja nultog rizika, u tom slučaju primenjuje se koncept razumno ostvarive niske koncentracije (engl. *As low as reasonably achievable*-ALARA). U takvim uslovima svi učesnici u lancu hrane u obavezi su da tragaju za rešenjima koja će omogućiti smanjenje izloženosti onoliko koliko je to ekonomski i tehnički moguće.

U slučaju ne-genotoksičnih jedinjenja kao što su aditivi hrane i rezidue primenjuje se koncept prihvatljivog dnevnog unosa (engl. *Acceptable Daily Intake*-ADI) ili referentna doza (engl. *Reference Dose RfD*), koja se definiše kao procenjena količina supstance u hrani koja se može uneti u organizam tokom kraćeg perioda vremena izražena na telesnu masu (mg/kg tm/dnevno), tokom jednog dana, a da ne predstavlja rizik po zdravlje. Za kontaminante hrane izračunava se tolerantni dnevni unos (engl. *Tolerable Daily Intake*-TDI), dok se za jedinjenja sa kumulativnim svojstvima primenjuje koncept maksimalno tolerantni nedeljni unos (engl. *maximum tolerable weekly intake* – MTWI). TDI ili ADI predstavlja odnos između maksimalno netoksične doze (engl. *noobservable adverse effect level* – NOAEL) i faktora sigurnosti (engl. *uncertainty factor*-UF). Korišćenje sigurnosnog faktora uzima u obzir mogućnost postojanja razlika između čoveka i eksperimentalnih životinja i pri tome se smatra da je čovek osetljiviji (do 10 puta), iako to nije uvek slučaj. Takođe se u ob-

zir uzimaju varijacije koje postoje u osetljivosti prema delovanju ispitivanih supstanci u okviru same humane populacije (trudnice, deca, stare, bolesne osobe). Ukupna vrednost faktora sigurnosti obično iznosi 100 (10 puta zbog ekstrapolacije rezultata animalnih testova na čoveka i 10 puta zbog razlika unutar ljudske populacije). Tolerantni dnevni unos za pojedine mikotoksine prikazan je u Tabeli 2.

U integrisanom sistemu bezbednosti hrane, inkorporiranom u savremenom konceptu SZO Jedno zdravlje (engl. *One-Health*), hrana za životinje predstavlja prvu kariku u lancu bezbednosti hrane. Serije afera koje su potresle evropski sistem bezbednosti hrane, kao što je pojava BSE, dioksina, melamina i razni vidovi falsifikovanja hrane, a u našem regionu aflatoksinaska kriza, ukazuju na nedostatak sveobuhvatnog i celovitog pristupa u proceni i upravljanju rizikom. Procena rizika kod životinja konceptualno je ista kao i u slučaju zdravlja ljudi, međutim brojne fiziološke i metaboličke različitosti između životinjskih vrsta (monogastrične životinje i preživari), kao i unutar samih vrsta (tovna i mlečna grla), dosta otežavaju procenu rizika u delu koji se odnosi na toksikokinetiku i toksikodinamiku jedinjenja. Takođe, razlike u načinu ishrane otežavaju procenu izloženosti [14]. Direktivom EU [15] propisan je obavezan monitoring kontaminata u hrani za životinje u cilju zaštite zdravlja životinja i moguće pojave rezidua u primarnim proizvodima animalnog porekla.

Tabela 2. Preporuke za tolerantni unos mikotoksina (TDU)

Mikotoksin	TDU	Referenca
AF	ALARA – <i>as low as reasonably achievable</i>	[21]
OTA	TNU: 120 ng/kgTM, bazirano na LOAEL od 8 µg/kgTM kod svinja.	[22]
T-2 i HT-2 toksin	TDU zbirno: 0,1 µg/kgTM/dnevno, bazirano na BMDL05 od 10 µg/kgTM/dnevno kod svinja (UF 100).	[23]
ZEA	TDU: 0,25µg/kgTM/dnevno, bazirano na NOEL od 10 µg/kgTM/dnevno kod svinja (UF 40).	[24]
Patulin	TDU: 0,4 µg/kgTM/dnevno, bazirano na NOEL od 43µg/kgTM/dnevno kod pacova (UF100).	[25]
DON	TDU: 1 µg/kgTM/dnevno, bazirano na BMDL05 od 110 µg/kgTM/dnevno kod miševa (UF 100).	[26]
Nivalenol	TDU: 1,2µg/kgTM/dnevno, bazirano na BMDL05 od 350 µg/kgTM/dnevno kod pacova (UF 300).	[27]
FB	MTDU zbirno: 2 µg/kgTM/dnevno, bazirano na BMDL10 od 165 µg/kgTM/dnevno kod miševa (UF 100).	[28]

### Procena izloženosti

Procena izloženosti je kvantitativno determinisana i definiše se količinom nekog jedinjenja kojoj je izložena određena populacija. Radi se o veoma složenom procesu koji zahteva multidisciplinarni pristup kako bi se utvrdilo koji mikotoksini predstavljaju značaj za javno zdravlje, kako na nacionalnom, tako i regionalnom nivou [29]. Stoga su u rešenje ovog problema uključene naučne discipline kao što je: toksikologija, analitička hemija, nutricionizam i matematičko-statističke discipline. U osnovi postoje dva koncepta procene izloženosti stanovništva mikotoksinima. To su *deterministički* i *probabilistički* model. Klasičan deterministički pristup procene izloženosti stanovništva mikotoksinima se zasniva na količini mikotoksina u pojedinim vrstama hrane i proceni količine konzumirane hrane. Međutim, na konzumiranje hrane utiču brojni faktori od kojih su najznačajniji: individualne varijacije, starost, sezonske i geografske varijacije, kulturološke, verske i ekonomske specifičnosti. Stoga je deterministički model predmet osporavanja i kao alternativa ovom modelu nameće se probabilistički metod. Kod *probabilističkog* načina, prilikom procene izloženosti umesto fiksnih vrednosti uzimaju se u obzir kvalitativne i kvantitativne varijacije koje utiču na konzumiranje hrane, u cilju što preciznije procene izloženosti. Procenjeni nivo izloženosti mikotoksinima se izražava u ng mikotoksina/kg telesne mase/dnevno.

Podaci o prosečnoj potrošnji hrane mogu se preuzeti iz Sistema globalnog monitoringa životne sredine/baza podataka o potrošnji hrane (<http://www.who.int/nutrition/databases/en/>). Statistički podaci o konzumiranju hrane za određene kategorije stanovništva na nivou Evropske unije (EU) mogu se preuzeti iz baze podataka Evropske agencije za bezbednost hrane [30] i mogu se koristiti za procenu izloženosti.

Za pravilnu procenu izloženosti ljudi mikotoksinima, kao i za kasniju fazu koja se odnosi na upravljanje rizikom, neophodni su podaci o stepenu kontaminacije (koncentracija) mikotoksina u pojedinim vrstama hrane

[5]. Ovi podaci dobijaju se iz više izvora i to: sistemskim praćenjem (monitoring), kontrolom, podacima Sistema globalnog monitoringa životne sredine/baza podataka o potrošnji hrane (*GEMS/Food data base*), podacima iz naučne literature, rezultatima istraživanja. Podaci o proceni izloženosti treba da pruže podatke relevantne za karakterizaciju rizika, odnosno za poređenje dobijenih podataka sa tolerantnim dnevnim unosom (TDI) mikotoksina propisanim od strane JECFA i EFSA i vezani su prevashodno za zastupljenost mikotoksina u hrani, s jedne strane i socioloških, ekonomskih i kulturoloških navika u ishrani stanovništva, sa druge strane.

### Karakterizacija rizika

Karakterizacija rizika predstavlja završnu fazu u proceni rizika i definiše se kao kvalitativna i/ili kvantitativna procena verovatnoće pojave hazarda i posledica koje mogu nastati po zdravlje određene populacije na osnovu podataka dobijenih u prethodnim aktivnostima. Za genotoksične kancerogene u ovoj fazi preračunava se MoE, kao što je to opisano u potpoglavlju identifikacija i karakterizacija hazarda i na osnovu dobijene vrednosti procenjuje se rizik. Vrednost 10000 kao granica izloženosti predstavlja grubu klasifikaciju različitog stepena zabrinutosti i dobijena je na osnovu ekstrapolacije podataka između vrsta, različitosti unutar vrsta i dodatnim specifičnostima karakterističnim za toksikološka ispitivanja. Za ne-genotoksične hazarde sa pragom toksičnosti karakterizacija rizika predstavlja poređenje preporučenih podataka o PDU, TDU ili PNU (Tabela 2) sa podacima o izloženosti datom hazardu dobijenim probabilističkim ili determinističkim metodom istraživanja. U odnosu na dobijene podatke tj. u kom odnosu stoje dobijeni podaci sa preporučenim vrednostima procenjuje se rizik [14].

### Upravljanje rizikom

Nakon što je utvrđen štetan efekat određenog agensa, neophodno je doneti odluku koje mere treba predu-



zeti kako bi se eliminisao i/ili smanjio štetan efekat na zdravlje ljudi. Ovaj postupak predstavlja upravljanje rizikom. Iako su procesi analize rizika funkcionalno odvojeni, oni su sistemski povezani i za pravilno donošenje zakonske regulative koja vodi ka uspostavljanju maksimalno dozvoljenih količina (MDK) neophodna je dobra komunikacija između institucija koje obavljaju analizu rizika i upravljanje rizikom. Pored naučnih činjenica treba uzeti u obzir i socioekonomske faktore društva u celini, kulturološke i verske specifičnosti, tehničko-tehnološku opremljenost institucija nadležnih za bezbednost hrane, kao i druge faktore [31]. Suštinski upravljanje rizikom se sastoji iz četiri faze:

- preliminarne aktivnosti vezane za upravljanje rizikom,
- procene mogućih opcija upravljanja rizikom,
- implementacije donetih odluka,
- monitoringa i kontrole sprovođenja donetih odluka.

Menadžment kontrole hrane definisan je kao „obavezna regulatorna aktivnost sprovođenja zakona i propisa o hrani od strane državnih organa, u cilju pružanja zaštite potrošača i osiguranja bezbednosti i kvaliteta hrane tokom celokupnog lanca hrane, u skladu sa standardima i zahtevima bezbednosti hrane“ [32]. Može se definisati i kao integrisan kontinuiran proces planiranja, organizovanja, praćenja, koordiniranja i komuniciranja, sa odlukama i aktivnostima koje se baziraju na analizi rizika, kako bi se obezbedila bezbednost i kvalitet, kako domaće tako i uvezene hrane [33].

Harmonizacija u primeni principa i metodologije analize rizika, naročito u delu koji se odnosi na uspostavljanje zakonske regulative ima za cilj da omogući slobodan protok robe i kapitala, odnosno međutrgovinsku razmenu [33]. Za donošenje standarda o bezbednosti hrane – koji predstavljaju osnovu zakonodavstva zemalja članica Svetske trgovinske organizacije (engl. *World Trade Organization* – WTO), kao i zemalja koje pretenduju da budu članice – zaduženo je telo SZO Komisija kodeksa alimentarijusa (engl. *Codex Alimentarius Commission* – CAC). U okviru CAC, telo odgovorno za upravljanje rizikom kontaminenata hrane je Kodeksov komitet za aditive hrane (engl. *Codex Committee on Food Additives* – CCFAC), čija uloga je da:

- zaštititi zdravlje potrošača, s jedne strane, a da osigura slobodan protok robe i kapitala, sa druge strane,
- promoviše koordinaciju rada na svim standardima između vladinih i nevladinih organizacija,
- određuje prioritete i inicira pripremu vodiča i standarda.

U postupku donošenja bezbednih nivoa kontaminenata u hrani, telo SZO odgovorno za procenu rizika JECFA obezbeđuje podatke o PDU, TDU ili TNU mikotoksina, na osnovu kojih CAC donosi standarde o maksimalno dozvoljenim količinama mikotoksina u hrani. S obzirom na to da standardi nisu obavezujući i da su u formi preporuke, važan činilac u svetskoj ekonomiji za liberalizaciju režima međunarodne trgovine

predstavlja Svetska trgovinska organizacija (STO) (engl. *World Trade Organization*–WTO). Članice STO su vezane Sporazumom o primeni sanitarnih i fitosanitarnih mera (engl. *Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures*–SPS Agreement) koje, direktno ili indirektno, mogu da utiču na međunarodnu trgovinu. Članice su dužne da osiguraju da se svaka sanitarna ili fitosanitarna mera primenjuje samo u obimu koji je neophodan da se zaštiti život i zdravlje ljudi, životinja i biljaka, da je zasnovana na naučnim principima procene rizika i da se ne održava na snazi bez dovoljno naučnih dokaza – ALOP koncept (*Appropriate Level of Protection*) [33]. Iako je koncept Ciljevi bezbednosti hrane (engl. *Food Safety Objective*–FSO) prvenstveno namenjen mikrobiološkim hazardima u hrani, on se može uspešno primeniti i na hazarde hemijskog porekla, kao što su mikotoksini [34].

Unutar EU za procenu rizika odgovorna je organizacija EFSA, dok je upravljanje rizikom institucionalizovano unutar Generalnog direktorata za zdravlje i zaštitu potrošača [35]. Na osnovu toksikoloških podataka i podataka o zastupljenosti mikotoksina, Regulativama EU [36, 37, 38] definisano je prisustvo 10 mikotoksina u hrani i to: aflatoksina, deoksinivalenola (DON), fumonizina, ohratoksina A (OTA), zearalenona, T-2 i HT-2 trihotecena i patulina, dajući više od 50 mikotoksin-matriks kombinacija.

### Komunikacije o riziku

Komunikacija o riziku se definiše kao razmena informacija i mišljenja o aktuelnim rizicima i faktorima koji dovode do pojave rizika, između svih učesnika u lancu bezbednosti hrane [39]. Glavni cilj komunikacije o riziku jeste da se poveća svest i saznanje kod svih učesnika u lancu hrane (državne institucije, potrošači, industrija, naučne institucije, mediji i dr.), kako bi se donele racionalne odluke za procenu i upravljanje rizikom, kao i da se stanovništvo pravovremeno informiše radi sticanja poverenja u sistem bezbednosti hrane [40].

Komunikacija o riziku se mora zasnivati na principima koji su neophodni za razvoj i održavanje poverenja svih učesnika. Ključni principi komunikacije o riziku su:

- otvorenost,
- transparentnost,
- pravovremenost i
- odgovornost.

Otvorenost u radu podrazumeva mogućnost da svi učesnici u analizi rizika imaju mogućnost da učestvuju u dijalogu. Transparentnost implicira uspostavljanje seta odluka, praksi i procedura kojima se omogućava svim učesnicima da razumeju mehanizam donošenja odluka. Pravovremenost i odgovornost u komunikaciji rizika su neophodne kako bi se izbegle afere i druge negativne asocijacije kojima su skloni mediji. Metodi kojima se može obavljati komunikacija rizika su:

- mediji (elektronski),
- veb stranice,
- elektronska pošta (e-mail),

- publikacije, štampa, poster, bilbordi,
- sastanci, konferencije, radionice (workshops), vebinari, konsultacije,
- mreža interesnih grupa,
- socijalne mreže (Facebook, Twitter),
- blogovi itd.

Principi, ključni faktori za razvoj i značaj komunikacije o riziku detaljno su opisani u izdanju SZO Risk communication applied to food safety: handbook [41].

### Sistem bezbednosti hrane u Srbiji

Imajući u vidu činjenicu da je bezbednost hrane jedan od strateških ciljeva Republike Srbije u postupku pridruživanju EU, novi sistem bezbednosti hrane, čiji je cilj obezbeđenje visokog nivoa zaštite života i zdravlja ljudi, kao i zaštite interesa potrošača, utemeljen na načelima analize rizika, predostrožnosti i transparentnosti, uspostavljen je u R. Srbiji donošenjem Zakona o bezbednosti hrane [42]. Iako postoje delimične neusaglašenosti postojećeg zakona sa Direktivom EU [43], novi sistem bezbednosti hrane bazira se na integrisanom i sveobuhvatnom principu od *njive do trpeze*, uz odgovornost svih učesnika u lancu hrane. Jedna od novina ovog zakona je da definiše odgovornost subjekta koji učestvuju u poslovanju hranom za bezbednost i kvalitet hrane i hrane za životinje u svim fazama proizvodnje, prerade i prometa proizvoda, dok su za sprovođenje nacionalnog monitoring plana odgovorni inspekcijски organi. Službene kontrole (inspekcijски nadzor) utvrđene su Zakonom o inspekcijskom nadzoru [44] i drugim zakonima.

### Institucije uključene u sistem bezbednosti hrane

U skladu sa zakonom o bezbednosti hrane nadležnosti u oblasti bezbednosti hrane podeljene su u zavisnosti od vrste hrane i faze proizvodnje i prometa, između Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede i Ministarstva zdravlja. Unutar Ministarstva poljoprivrede, nadležnosti su podeljene između Uprave za veterinu, Uprave za zaštitu bilja i Sektora poljoprivredne inspekcije, dok je u Ministarstvu zdravlja za poslove bezbednosti hrane nadležna sanitarna inspekcija. U ostale subjekte u bezbednosti hrane spadaju Direkcija za nacionalne referentne laboratorije, laboratorije za ispitivanja u oblasti bezbednosti hrane i Stručni savet za procenu rizika u oblasti bezbednosti hrane.

### Nacionalni program za monitoring rezidua

U pogledu hemijskih hazarda efikasan sistem bezbednosti hrane mora se bazirati na naučno zasnovanim činjenicama kako bi se pravovremeno utvrdila potencijalna opasnost [45]. Priroda opasnosti, značaj i faza u lancu hrane u kojoj se opasnost može pojaviti, su od suštinskog značaja za donošenje strategije upravljanja rizikom. U tom kontekstu Nacionalni program za monitoring rezidua (NPMR) u živim životinjama i primarnim

proizvodima životinjskog porekla je od suštinskog značaja za bezbednost hrane jer predstavlja mehanizam za utvrđivanje stepena usaglašenosti sa nacionalnim zakonodavstvom i često služi kao rani indikator potencijalnog rizika.

U Srbiji se monitoring rezidua sprovodi od 1972. godine, kada je započela kontrola prisustva teških metala, organohlornih pesticida i antibiotika u tkivima zaklanih životinja. Nacionalni program za monitoring rezidua se zasniva na principima EU zakonodavstva, prvenstveno direktiva 96/23/EC [46], kojom se definišu principi i zadaci monitoringa, grupe farmakološki aktivnih supstanci i kontaminenata koje treba ispitivati, strategija uzorkovanja, kao i mere koje treba preduzeti ukoliko se utvrdi prisustvo nedozvoljene količine rezidua. Direktivu 96/23/EC [46] u delu koji se bavi minimalnim brojem uzoraka koji se moraju ispitivati u odnosu na proizvodnju iz prethodne godine, dopunjuje odluka 97/747/EC [47] iz 1997. godine, koja definiše uzorkovanje mleka, jaja, divljači i meda. Za uspešnu realizaciju NPMR neophodno je ostvariti saradnju svih relevantnih činilaca (agencija za lekove, inspekcijски organi, laboratorije), kako bi se planom obuhvatile one supstance koje se najčešće primenjuju, a koje mogu predstavljati problem sa aspekta javnog zdravlja [48].

Planom monitoringa predviđena je analiza prisustva OTA u jetri i bubrezima zaklanih svinja i živine i AFM1 u sirovom mleku. Od samog uspostavljanja NPMR realizacija poverena je Institutu za higijenu i tehnologiju mesa iz Beograda. U skladu sa Zakonom o bezbednosti hrane donet je set propisa kojima je regulisano sistemsko praćenje mikotoksina u hrani biljnog porekla, potpunim i dopunskim smešama [49], odgovornost subjekta u poslovanju hranom za životinje da u bilo kojoj fazi proizvodnje, prerade i prometa uspostavi, sprovodi i održava postupke koji su zasnovani na analizi rizika i kritične kontrolne tačke (engl. Hazard Analysis and Critical Control Point- HACCP) [50]. Uz male neusaglašenosti sa evropskim propisima, uspostavljene su maksimalno dozvoljene količine mikotoksina u hrani i hrani za životinje [51,52].

### Perspektive i preporuke

Iako je Zakon o bezbednosti hrane proaktivan, zasnovan na standardima CAC i principima evropskog zakonodavstva, postoje određeni nedostaci u njegovom razvoju, implementaciji, kontroli sprovođenja i evaluaciji efikasnosti u cilju daljeg unapređenja sistema bezbednosti hrane. Dokumenti FAO/WHO [32] zasnovani na obimnom iskustvu u različitim sistemima, pružaju korisne sugestije kako da se sistem bezbednosti hrane efikasno uspostavi i održava. Primenom ključnih strukturalnih komponenti iz vodiča FAO/WHO [32] omogućena je identifikacija značajnih indikatora i parametara sistema bezbednosti hrane, kao što je jačina, slabost, potencijalne mogućnosti i opasnosti (engl. SWOT, strength-S, weakness-W, potential opportunities-O, threats-T). Upotrebom SWOT analize kao osnove,

moguće je izvesti preporuke za unapređenje nacionalnog sistema bezbednosti hrane.

Kao jačina postojećeg sistema može se istaći harmonizacija domaćeg zakonodavstva sa zakonodavstvom i principima EU, koja sa druge strane može predstavljati i opasnost. Formiran je Stručni savet za procenu rizika u oblasti bezbednosti hrane. Laboratorije za ispitivanja u oblasti bezbednosti hrane se opremaju visokosofisticiranom opremom i moraju biti akreditovane u skladu sa zahtevima standarda ISO 17025. Kao slabost sistema treba istaći dvojna ovlašćenja u kreiranju politike, zakonodavstva i kontrole u oblasti bezbednosti hrane, opterećenost inspeksijskih organa Uprave za veterinu obimom posla u odnosu na ljudske i materijalne resurse. Iz tog razloga nedostaju adekvatni podaci na lokalnom nivou. Kontrola u objektima se ne obavlja u skladu sa procenom rizika, te se i zakonodavstvo ne može bazirati na analizi rizika. U određenom broju slučajeva inspeksijski nadzor se obavlja tek nakon što se problem pojavi. Neophodno je formiranje tela/organizacije koja će se baviti prikupljanjem i analizom rezultata službenih kontrola i ostalih podataka u svrhe naučne procene rizika na području bezbednosti hrane i hrane za životinje. Svakako, ozbiljnu slabost predstavlja nedostatak nacionalne baze podataka o populacionim karakteristikama ishrane i sastavu hrane. I pored dugotrajnih najava, nacionalna referentna laboratorija nije osposobljena za rad, a Sistem brzog obaveštavanja i uzbuñivanja (RASFF) nije razvijen i implementiran.

### Mogućnosti

Klimatske promene i posledično neuobičajena kontaminacija kukuruza i mleka AF u zemljama regiona, ukazuje da nacionalni programi za monitoring, prevenciju i kontrolu mikotoksina separato na nacionalnom nivou ne mogu dati sistemsku analizu i rešenje problema kontaminacije hrane mikotoksinima. Formiranje regionalnog centra za procenu rizika od mikotoksina kao i primena informacionih tehnologija u distribuciji podataka i informacija bi bila u funkciji unapređenja sistema bezbednosti hrane. Klimatske promene neminovno zahtevaju razvoj prediktivnih modela za sprečavanje kontaminacije mikotoksinima.

### Opasnosti

Uvoz prehrambenih proizvoda konstantno raste, sa dominantnim učešćem hrane iz rizičnih regiona. Broj laboratorija koje obavljaju analize hrane je u stalnom porastu, a nisu na adekvatnom tehničko-tehnološkom nivou opremljenosti. Inspeksijski sistem nije zasnovan na analizi rizika.

### ZAHVALNICA

Istraživanje prezentovano u okviru ovog rada je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije u okviru projekta TR31006.

### LITERATURA

1. Country cooperation strategy for WHO and Oman 2010–2015. WHO. Regional Office for Eastern Mediterranean, 2010.
2. Milićević D, Grubić M, Radićević T, Stefanović S, Janković S, Vranić V. Prisustvo rezidua ohratoksina a u tkivima svinja i živine – značaj u analizi rizika. Tehnologija mesa 2011; 52:268–75.
3. Codex Alimentarius Commission. Principles and guidelines for national food control systems (CAC/GL 82–2013). FAO/WHO. Rome, 2013.
4. Food safety risk analysis. A guide for national food safety authorities. FAO. Available from: <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/riskanalysis06.pdf/>.
5. Milićević D. Mikotoksini u lancu hrane-hemijski, biološki i zdravstveni aspekt. Monografija. Institut za higijenu i tehnologiju mesa. Beograd, 2016.
6. 10 facts on food safety. WHO. Available from: [http://www.who.int/features/factfiles/food\\_safety/en/#](http://www.who.int/features/factfiles/food_safety/en/#).
7. An F, Qu Y, Liu X, Zhong R, Luo Y. Organ-on-a-chip: new platform for biological analysis. Anal Chem Insights 2015; 10:39–45.
8. Cartus A, Schrenk D. Current methods in risk assessment of genotoxic chemicals. Food Chem Toxicol 2017; 106:574–82.
9. IARC. Chemical agents and related occupations: A review of human carcinogens, vol. 100F, IARC, Lyon, France, 2012.
10. JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO/FAO Food Additives Series 48. International Programme on Chemical Safety (IPCS). WHO, Geneva, 2001.
11. Milicevic D., Nastasijevic I, Petrovic Z. Mycotoxin in the food supply chain-implications for public health program. J Environ Sci Health C 2016; 34(4):293–319.
12. EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to Ochratoxin A. EFSA J. 2006; 365:1–56.
13. EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the potential increase of consumer health risk by a possible increase of the existing maximum level for aflatoxins in almonds, hazelnuts and pistachios and derived products. EFSA J. 2007; 446:1–127.
14. Dorne JLCM, Fink Gremmels J. Human and animal health risk assessments of chemicals in the food chain: Comparative aspects and future perspectives. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 270:187–95.
15. EC, 2002. Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. Official Journal European Communication L 140.
16. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1987;1–403.
17. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: chemical agents and related occupations. A review of human carcinogens. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 100F. 2012; 224–48.
18. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic ami-

- nes and mycotoxins. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 1993; 56:1–599.
19. IARC. Traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2002; 82:1–556.
  20. IARC. Some thyrotropic agents. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2001; 79:607–18.
  21. EFSA. Scientific Opinion. Effects on public health of an increase of the levels for aflatoxin total from 4 µg/kg to 10 µg/kg for tree nuts other than almonds, hazelnuts and pistachios. EFSA J. 2009; 1168:1–11.
  22. EFSA. Scientific Opinion. Statement on recent scientific information on the toxicity of Ochratoxin A. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. EFSA Journal 2010; 8(6):1626.
  23. EFSA. Human and animal dietary exposure to T-2 and HT-2 toxin. EFSA Journal 2017; 15(8):4972.
  24. EFSA CONTAM Panel. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food. EFSA Journal 2011; 9(6):2197.
  25. 44th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO. In Technical Report Series No. 859. 1995; 36–41.
  26. EFSA. Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. EFSA Journal 2017; 15(9):4718.
  27. EFSA Appropriateness to set a group health based guidance value for nivalenol and its modified forms. EFSA Journal 2017; 15(4):4751.
  28. FAO/WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Fumonisin. WHO Food Additives Series, 2012; 65:325–794.
  29. Milićević D, Spirić D, Radičević T, Velebit B, Stefanović S, Milojević L, Janković S. A Review on Current Situation of aflatoxin M1 in cow's milk in Serbia-Risk Assessment and Regulatory aspect. Food Additives & Contaminants: Part A. 2017; 34 (9):1617–31.
  30. EFSA. The EFSA Comprehensive European Food Consumption Database. 2016. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database>.
  31. FAO/UN. Food Safety Risk Analysis: A Guide for National Food Safety Authorities. Available at: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0822e/a0822-00.pdf>.
  32. FAO/WHO. Assuring food safety and quality: Guidelines for strengthening national food control systems. Rome, Italy: FAO/WHO, Trans. FAO: Food and Nutrition Paper 76. 2003.
  33. FAO. Strengthening national food control systems guidelines to assess capacity building needs. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nation. 2006.
  34. García Cela E, Ramos AJ, Sanchis V, Marin S. Emerging risk management metrics in food safety: FSO, PO. How do they apply to the mycotoxin hazard? Food Control 2012; 797–808.
  35. Houghton JR, Rowe G, Frewer LJ, Van Kleef E, Chrysoschoidis G, Kehagia O, Korzen-Bohr S, Lassen J, Pfenning U, Strada A. The quality of food riskmanagement in Europe. Food Policy 2008; 33:13–26.
  36. EC. 2006. COMMISSION REGULATION (EC) of 19 December 2006, setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Off J Eur Union L364, 5–24.
  37. EC. 2010. COMMISSION REGULATION (EU) No 165/2010 of 26 February 2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins. Off J Eur Union L50/8.
  38. EC. Commission Recommendation of 27 March 2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products. Off J Eur Union L91, 2013. 12–5.
  39. FAO/WHO. The application of risk communication to food standards and safety matters. FAO Food and Nutrition paper 70. Rome, Food and Agriculture Organization, 1998. Available from: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/x1271e/x1271-00.pdf>.
  40. EFSA. When food is cooking up a storm. Proven recipes for risk communication. European Food Safety Agency, 2012. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/riskcommguidelines.htm/>.
  41. FAO/WHO. Risk communication applied to food safety: handbook. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, Rome, Italy. 2016.
  42. Zakon o bezbednosti hrane. Službeni glasnik RS, 2009;41.
  43. Commission Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety.
  44. Zakon o inspekcijskom nadzoru. Službeni glasnik RS, 2015;36.
  45. FAO. Food and Agriculture Organization. Risk-based food inspection manual, 2008. Available from: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/010/i0096e/i0096-00.pdf>.
  46. Council Directive 96/23/EC for the monitoring of certain substances and residues thereof in certain animal products. Off J of the EU 1997; L 196.
  47. Commission Decision 97/747/EC. Fixing the levels and frequencies of sampling provided for by Council Directive 96/23/EC. On measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products. Off J of the EU 1996; L 125.
  48. Janković S, Spirić A, Radičević T, Stefanović S. Monitoring rezidua u životinjama i primarnim proizvodima animalnog porekla. Veterinarski glasnik 2008; 62(5–6):383–94.
  49. Pravilnik o utvrđivanju Programa monitoringa bezbednosti hrane za životinje za 2018. godinu. Službeni glasnik Republike Srbije, 2018;19.
  50. Pravilnik o uslovima za ocenu postupaka samokontrole u poslovanju hranom za životinje. Službeni glasnik RS, 94/09.
  51. Pravilnik o maksimalno dozvoljenim količinama ostataka sredstava za zaštitu bilja u hrani i hrani za životinje i o hrani i hrani za životinje za koju se utvrđuju maksimalno dozvoljene količine ostataka sredstava za zaštitu bilja. Službeni glasnik Republike Srbije, 2010;25 i 20/13, 2010, 2013.
  52. Pravilnik o kvalitetu hrane za životinje. Službeni glasnik RS, 4/2010 i 113/2012, 27/2014, 25/2015 i 39/2016.



**MYCOTOXINS: RISK ANALYSIS, GENERAL PRINCIPLES AND PROCEDURES**

Dragan Milićević, Saša  
Janković, Srđan Stefanović

Institut za higijenu i tehnologiju  
mesa, Kačanskog 13, 11040 Beograd

**Abstract**

*Food safety is considered as a set of preventive measures aimed to preventing the illness resulting from the consumption of contaminated food. Mycotoxins are toxic secondary metabolites of toxigenic molds that enter humans and animals most commonly via contaminated foods. Mycotoxins ingestion can produce both acute and chronic diseases-myotoxicosis, most commonly as a result of chronic exposure. In general, mycotoxins are known as very stable chemical compounds that are not destroyed by conventional technological processing, which makes it practically impossible to avoid in food. Thus, it is assumed that humans are constantly exposed to mycotoxins, most often in low concentrations. The negative effect of the presence of mycotoxins in foods reflects not only on the food safety but on the national economy and trade. Modern approach to food safety is based on risk analysis. Risk analysis, especially mycotoxins in our country, is underdeveloped. Therefore, this paper aims to inform the scientific and professional community not only about the significance of mycotoxins, but also about the mechanism of risk analysis of mycotoxins.*

**Key words:** mycotoxins, risk analysis, food safety, public health