

Toksikologija hrane i sigurnost prehrambenih proizvoda

Sekušak, Martina

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:283223>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Martina Sekušak

**TOKSIKOLOGIJA HRANE I SIGURNOST
PREHRAMBENIH PROIZVODA**

Završni rad

Osijek, 2024.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju
Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Martina Sekušak

**TOKSIKOLOGIJA HRANE I SIGURNOST
PREHRAMBENIH PROIZVODA**

Završni rad

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2024.

Naziv sveučilišta: **Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju**

Naziv studija: **Sveučilišni prijediplomski studij Kemija**

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Znanstvena grana: Analitička kemija

TOKSIKOLOGIJA HRANE I SIGURNOST PREHRAMBENIH PROIZVODA

MARTINA SEKUŠAK

Rad je izrađen na: Sveučilištu u Osijeku – Odjel za kemiju

Mentor: izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić

Sažetak: Hrana je nešto što svakodnevno konzumiramo stoga je bitno znati kakve sve supstance unosimo u organizam njenom konzumacijom. Prilikom proizvodnje, skladištenja i transporta hrana se može kontaminirati na razne načine. Neke kontaminacije neće imati posljedice na organizam, dok unos toksičnih kontaminanata ovisno o dozi može biti koban. Toksikologija hrane proučava način ulaska toksikanata iz hrane u organizam, način raspodjele, metabolizam i izlučivanje istih. Toksikanti koji kontaminiraju hranu mogu se prirodno nalaziti u namirnicama, dospjeti u namirnice iz zagađenog okoliša ili utjecajem čovjeka. Hrana može biti zagađena mikotoksinima, teškim metalima, pesticidima, toksinima biljnog i životinjskog podrijetla poput lektina, oksalata, histamina i priona.

Kako bi se proizvela sigurna i zdravstveno ispravna hrana, proizvođači hrane moraju poštovati razne zakone propisane od strane mjerodavnih službi. Službe koje nadziru sigurnost hrane i prehrambenih proizvoda u Europi su: Vijeće ministara, Europska komisija i Europski parlament, a u Republici Hrvatskoj: Ministarstvo poljoprivrede, Ministarstvo zdravlja i Hrvatska agencija za sigurnost hrane. HACCP (engl. *Hazard Analysis and Critical Control Point*) također ima veliku ulogu u reguliranju proizvodnje sigurne i zdravstveno ispravne hrane.

Ključne riječi : toksikologija, toksikanti, sigurnost hrane, HACCP.

Jezik izvornika: hrvatski jezik

Završni rad obuhvaća: 29 stranica, 15 slika, 2 tablice, 39 literaturnih navoda i 0 priloga

Rad prihvaćen: 11.08.2024.

Stručno povjerenstvo za ocjenu rada:

1. izv. prof. dr. sc. Marija Jozanović, predsjednica
2. izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić, mentorica i članica
3. doc. dr. sc. Mateja Budetić, članica
4. doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji, zamjena člana

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, 31000 Osijek
Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

University Name: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek – Department of Chemistry**

Name of study programme: **University Undergraduate study programme in Chemistry**

Scientific area: Natural sciences

Scientific field: Chemistry

Scientific branch: Analytical chemistry

FOOD TOXICOLOGY AND SAFETY OF FOOD PRODUCTS

MARTINA SEKUŠAK

The paper was created on: Department of Chemistry

Supervisor: Mirela Samardžić, PhD, associate prof.

Abstract: Food is something that we consume every day, therefore it is important to know which substances we introduce into the body by consuming it. During production, storage and transportation, food can be contaminated in various ways. Some contaminations will have no consequences on the organism, while the intake of toxic contaminants depending on the dose can be fatal. Food toxicology studies the way toxicants from food enter the body, the way they are distributed, their metabolism and excretion. Toxicants that contaminate food can be found naturally in food, get into food from a polluted environment or by human influence. Food can be contaminated with mycotoxins, heavy metals, pesticides, and plant and animal toxins such as lectins, oxalates, histamine and prions.

To produce safe and healthy food, food manufacturers must comply with various laws prescribed by the competent authorities. The services that monitor the safety of food and food products in Europe are the Council of Ministers, the European Commission and the European Parliament, and in the Republic of Croatia: the Ministry of Agriculture, the Ministry of Health and the Croatian Food Safety Agency. HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) also plays a major role in regulating the production of safe and healthy food.

Keywords: toxicology, toxicants, food safety, HACCP.

Keywords: toxicology, toxicants, food safety, HACCP.

Original language: Croatian language

Thesis includes: 29 pages, 15 figures, 2 tables, 39 references and 0 attachment

Thesis accepted: 11.08.2024.

Reviewers:

1. Marija Jozanović, PhD., associate prof., chair
2. Mirela Samardžić, PhD., associate prof., mentor and member
3. Mateja Budetić, PhD., assistant prof., member
4. Aleksandar Sečenji, PhD., assistant prof., alternate member

Thesis deposited in: Library of the Department of Chemistry, Ulica Franje Kuhača 20, Osijek
Repository of the Department of Chemistry, Osijek

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Otrovi u organizmu	2
2.1. Apsorpcija	2
2.1.1. Apsorpcija toksikanata unesenih hranom.....	4
2.2. Raspodjela toksikanata.....	5
2.3. Metabolizam toksikanata	6
2.4. Izlučivanje toksikanata.....	6
3. Izvori toksičnih tvari u hrani	8
3.1. Toksikanti iz industrijskog otpada i prirodnog okoliša	8
3.1.1. Klorirani ugljikovodici.....	8
3.1.2. Teški metali	10
3.2. Ostaci od tretiranja životinja i biljaka	12
3.3. Prirodni toksikanti iz biljnih i životinjskih namirnica	13
3.3.1. Toksikanti biljnog podrijetla	13
3.3.2. Toksikanti životinjskog podrijetla.....	15
3.4. Toksini mikrobnog podrijetla.....	16
3.5. Aditivi u hrani i tvari u dodiru s hranom i vodom	20
3.6. Toksikanti koji nastaju obradom hrane i vode	21
4. Sigurnost prehrambenih proizvoda.....	24
5. Zaključak	26
6. Popis literature	27

1. Uvod

Uz vodu i kisik, hrana je najvažniji uvjet za život. Razvojem čovječanstva kroz povijest, čovjek je svojim utjecajem na okoliš uvelike promijenio ekosustav u vidu zagađenja okoliša i smanjenja resursa potrebnih za život. Sintetizirane su mnoge nove tvari koje mogu biti toksične, a samim time povećan je rizik njihovog djelovanja na ljudski organizam. Od samog nastanka čovječanstva metoda pokušaja i pogreške bila je jedina metoda za otkrivanje prisutnosti otrova u nekoj hrani. Razvojem pisma ljudi su počeli bilježiti tvari koje imaju štetni ili čak smrtonosni učinak na organizam, tako je u drevnom Egiptu nastao jedan od najstarijih sačuvanih medicinskih dokumenata, Ebersov papirus. Daljnji napredak na poljima kemije i biologije pridonio je razvoju toksikologije kao znanosti. Toksikologija je znanost koja se bavi proučavanjem djelovanja otrovnih tvari na živi organizam ili biološki sustav. Opisuje na koji način štetna tvar ulazi u organizam, kako se raspodjeljuje, metabolizira i izlučuje, mijenja li se kemijska struktura tvari nakon prolaska kroz organizam te kakva štetna djelovanja ima za pojedini organ ili organizam. Toksikanti koji se unose u organizam uglavnom su uneseni putem hrane i vode. Hrana, voda i zrak mogu sadržavati čitav niz kemijskih i bioloških tvari koje mogu prouzročiti negativne efekte na ljudsko zdravlje. Toksikologija hrane je grana toksikologije koja proučava i analizira toksične učinke bioaktivnih tvari koje se nalaze u hrani.

Prilikom uzgoja i proizvodnje hrane sve se više pažnje pridodaje sigurnosti, kontrolama i smanjenju rizika kontaminacije. Hrana se može kontaminirati prirodnim putem, kontaminantima iz okoliša, te tijekom proizvodnje, obrade ili skladištenja. Toksične tvari u hrani mogu potjecati iz različitih izvora, poput industrijskog otpada, koji sadrži razne štetne kemikalije kao što su klorirani ugljikovodici i teški metali. Ostaci pesticida i veterinarskih lijekova kojima su tretirane biljke i životinje također se mogu svrstati u tokiskante u hrani. Mikroorganizmi mogu proizvoditi toksikante koji mogu naštetiti zdravlju potrošača. Kako bi se namirnicama produžio rok upotrebe, pojačao okus, miris i boja, hrani se dodaju prehrambeni aditivi koji u prevelikim koncentracijama imaju različite učinke na organizam. Neki tokisikanti se razvijaju prilikom obrade hrane i vode i na taj način mogu kontaminirati hranu.

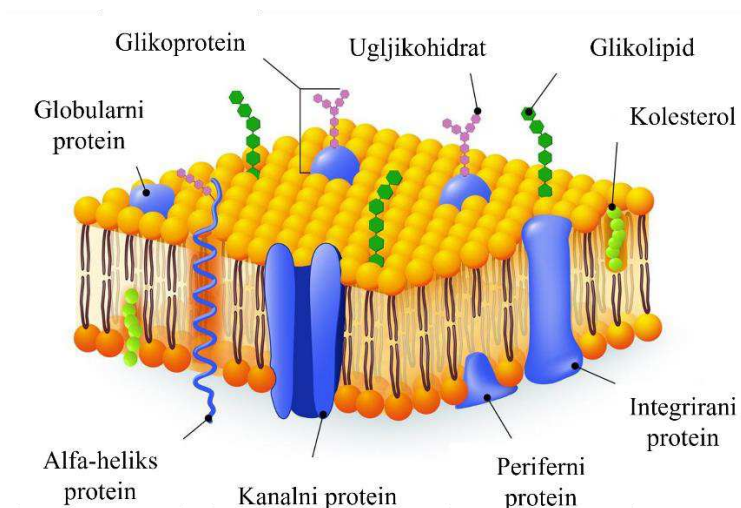
Sigurnost hrane i prehrambenih proizvoda temelji se na identifikaciji i kontroli biološki opasnih tvari u hrani kako bi se osigurala njezina zdravstvena ispravnost. Razni zakoni, institucije i sustavi kontroliraju i omogućavaju proizvođačima hrane da identificiraju i procjene opasnosti koje mogu utjecati na sigurnost i kakvoću njihovih proizvoda.

2. Otrovi u organizmu

Toksična tvar neće imati neželjen učinak na tijelo ukoliko nije unesena u organizam. Otrove je u organizam moguće unijeti na tri načina, preko kože, pluća i gastrointestinalnog trakta. Toksična tvar koja se unese u organizam mora proći kroz procese apsorpcije, raspodjele u organizmu, metabolizma i izlučivanja. Neke tvari mogu se izlučiti iz organizma bez da prethodno ulaze u procese metabolizma.

2.1. Apsorpcija

Nakon što je toksična tvar unesena u organizam započinje proces apsorpcije toksikanata, odnosno nepovratan proces u kojem toksična tvar raznim mehanizmima prelazi u krvotok. Sama apsorpcija toksikanata ovisi o nekoliko čimbenika kao što su koncentracija i doza toksične tvari, vrijeme izloženosti, način ulaska toksikanta u organizam te fizikalno-kemijska svojstva toksične tvari. Kako bi toksikant dospio do ciljanog mjesta u organizmu prvo mora proći kroz staničnu membranu (Slika 1.) [1].



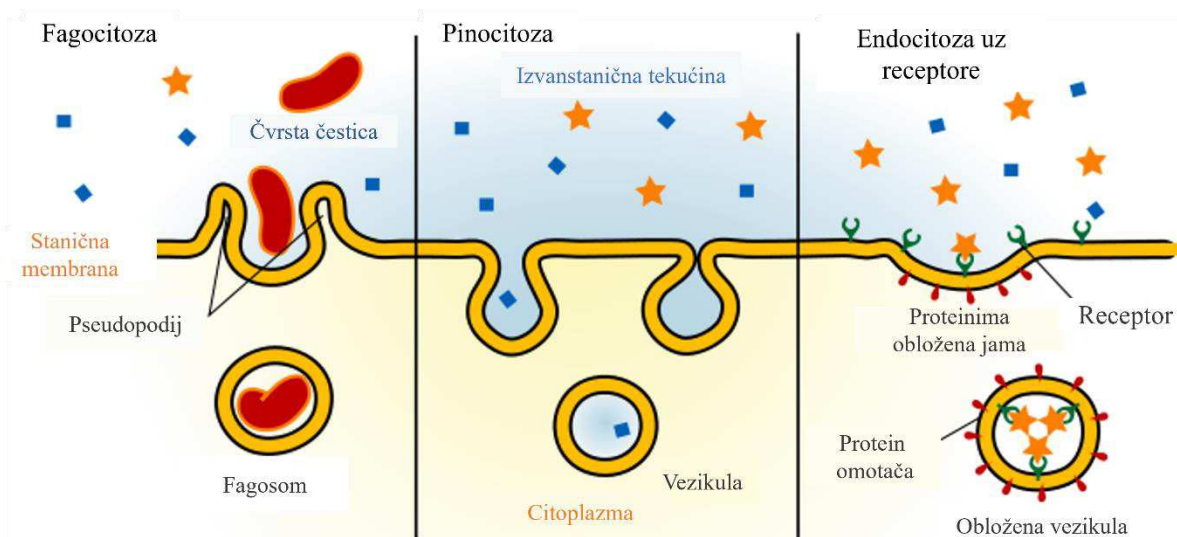
Slika 1. Ilustracijski prikaz građe stanične membrane [2]

Stanična membrana građena je od polupropusnog fosfolipidnog dvosloja i različitih proteina s masenim udjelom od 40 do 60 %. Fosfolipidni dvosloj sadrži četiri glavana fosfolipida: fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin i sfingomijelin koji su asimetrično raspoređeni između polovica dvosloja membrane. Lanci masnih kiselina koji se nalaze u sastavu fosfolipida nalaze se u polutekućem stanju, na koje utječu nezasićenost i duljina lanca. Što je masna kiselina kraća i nezasićenija to je fluidalnost kroz membranu veća, odnosno veći je protok toksikanata kroz staničnu membranu. Uz fosfolipide stanična membrana sadrži glikolipide i kolesterol. U staničnoj membrani lipidi i fosfolipidi su strukturni elementi, dok su

proteini odgovorni za obavljanje specifičnih funkcija membrane. Proteini u staničnoj membrani dijele se u dvije klase: periferni proteini i integralni membranski proteini. Mnogi integralni proteini ubrajaju se u skupinu transmembranskih proteina te premošćuju fosfolipidni dvosloj. Integrirani proteini uz proteinske kanale sudjeluju u prijenosu toksikanata kroz staničnu membranu [3].

Jedan od pet načina prijenosa toksikanata kroz membranu je filtracija kroz pore. Filtracija kroz pore mogući je način prijenosa samo kada postoji razlika u koncentracijama s obje strane membrane. Kroz membranu prolaze samo male hidrofilne molekule s molekulskom masom koja je manja od 100, dok ionizirane tvari ne mogu proći kroz membranu jer će se u vodenom mediju hidratizirati te postati prevelike za prolazak kroz membranske pore. Najčešći mehanizam transporta većine toksikanata je pasivna difuzija [4], odnosno prijelaz tvari kroz membranu hidrofobnog lipidnog dvosloja uz koncentracijski gradijent. Aktivni transport, treći je način prelaska toksikanata kroz staničnu membranu. Kako bi toksikant mogao proći kroz membranu mora se vezati na specifični membranski nosač te s njim tvoriti kompleks. Cijeli proces odvija se uz utrošak energije suprotno koncentracijskom gradijentu. Vrlo sličan način prelaska je olakšana difuzija. Odvija se niz koncentracijski gradijent pomoću specifičnih membranskih nosača koji na sebe vežu molekulu ili ion, mijenjaju svoju konformaciju i otpuštaju molekulu na drugoj strani membrane. Takav prijenos je energetski povoljniji od aktivnog transporta jer za njega nije potreban utrošak energije.

Velike molekule i čestice vrlo teško mogu proći kroz staničnu membranu do sad navedenim načinima prelaska. Njihov transport moguć je endocitozom, procesom koji uključuje uvijanje i izvijanje membrane oko tvari koju je potrebno transportirati, na način da ju zarobi unutar membrane te kreće prema unutrašnjosti stanice. Razlikuju se tri glavna oblika endocitoze: fagocitoza, pinocitoza i endocitoza uz receptore. Fagocitoza je proces zarobljavanja i transporta velikih čestica koje su suspendirane u izvanstaničnoj tekućini, dok pinocitoza uključuje zarobljavanje i transport tekućine ili vrlo sitnih čestica koje se nalaze u izvanstaničnoj tekućini. Endocitozom uz receptore stvara se vezikula koja sadrži proteine s receptorskim mjestima specifičnim za molekulu koja se unosi (Slika 2.) [4].



Slika 2. Slikovni prikaz razlike fagocitoze, pinocitoze i endocitoze uz receptore [4]

2.1.1. Apsorpcija toksikanata unesenih hranom

Probava unesene hrane započinje u ustima. Isto tako apsorpcija toksikanata unesenih hranom započinje u ustima te se može odvijati duž cijelog probavnog trakta. U kojem dijelu probavnog sustava će se apsorpcije dogoditi ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima toksične tvari, stanju organizma u koji je unesena toksična tvar te o vremenu zadržavanja toksikanata unutar organizma. Usna šupljina je obložena sluznicom, što znači da je jako dobro prokrvljena i propusna za ulazak toksikanata, međutim hrana i piće se relativno kratko zadržavaju na tom području pa je i apsorpcija toksikanata vrlo mala. Dio probavnog sustava u kojem najčešće započinje apsorpcija toksične tvari je želudac. Kao i usna šupljina želudac je obavijen želučanom sluznicom koja je prokrvljena i omogućuje apsorpciju toksikanata pasivnom difuzijom kroz membrane, a ovisi o lipofilnosti toksikanta i koncentracijskom gradijentu. Brzina apsorpcije toksikanata u želucu ovisi o kiselo-baznim svojstvima toksične tvari. Slabe kiseline su topljivije u lipidima u svom neioniziranom obliku u visoko kiselom okruženju želuca, koji je kod ljudi normalno u rasponu pH od 1 do 2 i raste do pH 4 tijekom probave. Zbog vrlo niske pH vrijednosti i enzima poput proteaza i ligaza koje se nalaze u želucu, neki toksikanti se u tim uvjetima mogu razgraditi.

Budući da je pH vrijednost krvi blizu neutralnom, slabe kiseline se deprotoniraju u polarnije konjugirane baze što dovodi do nakupljanja tvari u krvi. Suprotno tome, slabe baze postoje kao protonirane konjugirane kiseline u želučanom soku s niskim pH te se ne apsorbiraju dobro. Usna šupljina i želudac, iako sadrže prokrvljenu sluznicu imaju relativno malu površinu [5].

Nasuprot tomu tanko crijevo je, zahvaljujući svojim crijevnim resicama, vrlo dobro prokrvljeno i ima veliku apsorpcijsku površinu te je glavno mjesto apsorpcije prehrambenih toksikanata. Debelo crijevo je posljednji glavni apsorpcijski dio probavnog trakta koji sadrži širok raspon transportnih proteina. Apsorpcija je relativno mala u usporedbi s tankim crijevom, zbog manje površine i smanjene duljine debelog crijeva. Količina toksikanata koju probavni sustav može apsorbirati ovisi o otpornosti na pH u želucu, enzimima, mikroorganizmima u crijevima, molekulskoj masi, lipofilnosti i topljivosti u tekućinama tankog crijeva [6].

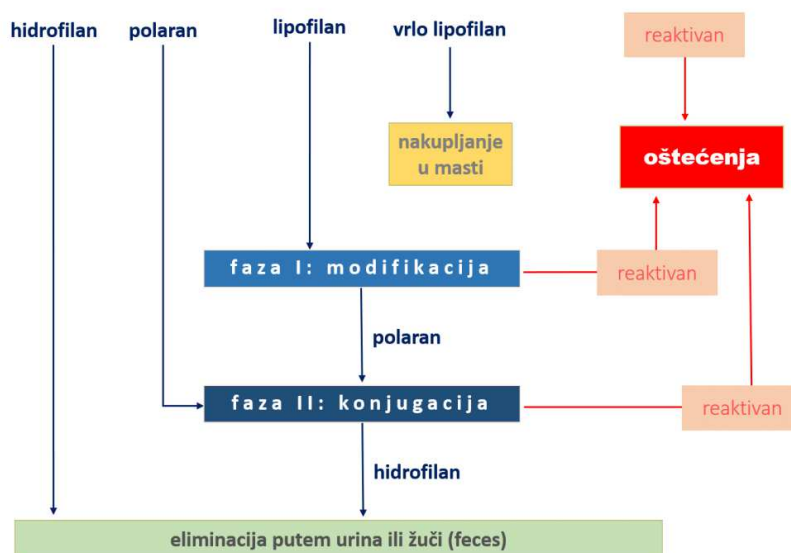
2.2. Raspodjela toksikanata

Raspodjela toksikanata u organizmu je proces u kojem se apsorbirana tvar udaljava s mjesta apsorpcije i odlazi u druga ciljana mjesta u organizmu. Toksikant se unutar organizma može raspodijeliti unutar tjelesnih tekućina koje se dijele na intersticijsku tekućinu odnosno tekućinu koja okružuje stanice nekog organa, intracelularnu tekućinu koja ispunjava stanice i krvnu plazmu. Intersticijske i unutarstanične tekućine razlikuju se od krvi i krvne plazme po tome što ostaju na mjestu s određenim komponentama kao što su voda i elektroliti ili se vrlo sporo kreću iz njih, dok se krv i krvna plazma vrlo brzo kreću kroz kardiovaskularni sustav [7]. Nakon što se toksikant apsorbirao u krvotok, u najvećim koncentracijama nalazi se u organima koji su dobro prokrvljeni poput pluća, bubrega i jetre, dok se u slabije prokrvljenim stanicama masnog i mišićnog tkiva nalazi u manjim koncentracijama.

Velike koncentracije toksikanata mogu se akumulirati u organizmu na način da se štetna tvar veže na proteine ili fosfolipide. Tendencija skladištenja toksikanata u organizmu ovisi o njihovoj polarnosti. Polarnije organske molekule vezat će se na proteine u krvi i meka tkiva, dok će se anorganske tvari vezati na selektivne proteine koji vežu metale u jetri i bubrezima. Lipofilne tvari pohranjuju se u lipidnim tkivima. Ljudsko tijelo može sadržavati masti i do 50 % tjelesne težine, što upućuje da su osobe s više masnog tkiva zaštićenije od djelovanja toksikanata, međutim prilikom mobilizacije masti za proizvodnju energije dolazi do povećanja koncentracije pohranjenog spoja u organizmu [6]. Toksikanti koji u svom sastavu sadrže fluor, olovo ili stroncij u najvećim količinama taložat će se u kostima. Hidroksiapatit je mineral koji je prisutan u kostima i zubima. Zbog svoje sličnosti u veličini i naboju, fluoridni ioni mogu zamijeniti hidroksidne ione u hidroksiapatitnoj kristalnoj rešetci, dok olovo, kadmij ili stroncij mogu zamijeniti kalcijeve ione.

2.3. Metabolizam toksikanata

Metabolizam toksikanata ili biotransformacija predstavlja skup enzimskih reakcija pretvorbe jednog kemijskog spoja u drugi s ciljem lakšeg izlučivanja iz organizma. Biotransformacijom se mijenjaju fizikalno-kemijska i biološka svojstva toksične tvari na način da lipofilne spojeve pretvara u metabolite topljive u vodi kako bi se mogli izlučiti putem urina. Najvažniji organ u organizmu za metabolizam toksikanata je jetra kroz koju prolazi krv s apsorbiranim štetnim tvarima [8]. Biotransformacija se dijeli u dvije faze (Slika 3.): I faza u kojoj dolazi do promjene u strukturi toksične tvari uvođenjem ili oslobađanjem funkcionalnih skupina i II faza koja podrazumijeva kovalentne reakcije između endogenih molekula i toksikanata uz nastanak konjugata koji su hidrofilniji u odnosu na početni spoj te se lakše izlučuju iz organizma. Neke se toksične tvari prilikom prolaska kroz prvu fazu mogu pretvoriti u spojeve topljive u vodi i izlučiti se urinom, dok u drugim slučajevima može nastati spoj toksičniji od prvobitnog i prouzročiti različita oštećenja organizma. Reakcije koje sudjeluju u prvoj fazi biotransformacije su reakcije oksidacije, redukcije i hidrolize [1]. Reakcije oksidacije odvijaju se pod utjecajem monooksigenaznog sustava citokroma P-450. Nešto rjeđe reakcije redukcije obuhvaćaju transformaciju dušikovih spojeva, dok reakcije hidrolize estera, amida i epoksida imaju značajnu ulogu u metabolizmu toksikanata.



Slika 3. Shematski prikaz biotransformacije [9]

2.4. Izlučivanje toksikanata

Izlučivanje toksikanata iz organizma vrlo je važno za sprječavanje njihovog nakupljanja u organizmu koje može uzrokovati trovanje. Sam proces izlučivanja toksikanata iz organizma

obuhvaća niz koraka koji dovode do eliminacije otrova iz organizma. Najviše toksikanata izlučuje se putem bubrega, dok nešto manje preko jetre i pluća. Mehanizam izlučivanja odnosno eliminacije toksične tvari ovisi o kemijskim svojstvima spoja, hlapljivosti te topljivosti u vodi i mastima. Hlapljive tvari i tvari koje se slabo otapaju u krvi izlučuju se izdahnutim zrakom. Pluća izlučuju sve toksine koji se nalaze u plinovitoj fazi u krvi, pasivnom difuzijom u alveolama. Izlučivanje urinarnim traktom koji uključuje eliminaciju kroz bubrege najvažniji je put izlučivanja u organizmu. Na taj se način eliminira većina toksikanata koji su topljivi u vodi. Primarna funkcija bubrega je filtriranje krvi, prilikom čega se izlučuje dio vode s otpadnim tvarima i toksikantima. Što je toksikant topljiviji u vodi, lakše će se eliminirati iz organizma. Toksične tvari se sakupljaju u bubrežnoj čašici iz koje u obliku urina odlaze u urinarni trakt. Glavna gradivna jedinica bubrega je nefron. On je zaslužan za izlučivanje štetnih toksičnih tvari i za uspješno obavljanje funkcije bubrega. Bubrezi smanjuju toksičnost organizma procesima glomerulne filtracije, sekrecije i reapsorpcije. Na početku svakog nefrona smješten je glomerul, mreža sitnih kapilara koje sadrže pore kako bi se povećala propusnost krvi. Kroz pore je moguć prolaz za molekule manje molarne mase, te se na taj način izlučuje oko 20 % vode i toksikanta otopljenih u vodi, dok se toksikanti koji su vezani za bjelančevine ili druge velike proteine ne filtriraju kroz krv. Sekrecija je aktivan proces transporta određenih vrsta metabolita iz krvi u proksimalni tubul. Izlučene tvari uključuju ksenobiotike i njihove metabolite. Zadnji dio procesa izlučivanja bubrezima odnosi se na reapsorpciju koja se uglavnom odvija u proksimalnom zavojitom tubulu nefrona. Reapsorpcija se događa pasivnim prijenosom niz koncentracijski gradijent iz područja veće koncentracije u proksimalnom tubulu do niže koncentracije u kapilarama oko tubula. Dnevno se profiltrira oko 1500 L krvi pri čemu nastaje oko 1,5 L urina. Čimbenik koji utječe na reapsorpciju i izlučivanje je pH. Ukoliko urin ima nižu pH vrijednost, slabe kiseline su manje ioniziranje te se reapsorbiraju uz sporije izlučivanje bubrega, dok kod viših pH vrijednosti, slabije kiseline su ioniziranije te se izlučuju u većim količinama.

Fekalno izlučivanje također je vrlo značajan put u eliminaciji toksikanata iz organizma. Može se dogoditi izlučivanjem u žuč ili direktnim izlučivanjem u gastrointestinalni trakt. Da bi se neki metabolit izlučio u žuč mora imati relativno veliku molekulsku masu, iz razloga što se tvari s manjom molekulskom masom izlučuju prvenstveno urinom.

Uz navedene puteve, male količine toksikanata mogu se izlučiti putem znoja, majčinog mlijeka, suza i sjemene tekućine. Izlučivanje putem majčinog mlijeka može biti opasno zbog prijenosa toksikanata s majke na dojenčad jer su mnogi toksikanti lipofilni i mogu se akumulirati u mastima mlijeka.

3. Izvori toksičnih tvari u hrani

Ubrzanim porastom svjetske populacije raste i potreba za proizvodnjom hrane, samim time povećava se i rizik kontaminacije hrane i vode. Upotreba raznih pesticida, umjetnih gnojiva i drugih zaštitnih sredstava u poljoprivredi, podrazumijeva se za očuvanje kvalitete i zdravlja poljoprivrednih proizvoda. Velik utjecaj na zagađenje hrane ima općenito zagađenje okoliša. Toksikanti koji uzrokuju zagađenje hrane i vode mogu se podijeliti u skupine (Tablica 1.).

Tablica 1. Podjela toksikanata koji uzrokuju zagađenje hrane i vode [6]

1.	Toksikanti iz industrijskog otpada i prirodnog okoliša
2.	Ostaci od tretiranja biljnih i životinjskih namirnica
3.	Prirodni toksikanti iz biljnih i životinjskih namirnica
4.	Toksikanti mikrobnog podrijetla
5.	Aditivi u hrani i tvari u dodiru s hranom i vodom
6.	Toksikanti koji nastaju obradom hrane i vode

3.1. Toksikanti iz industrijskog otpada i prirodnog okoliša

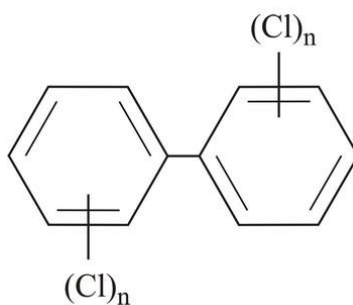
Blizina velikih industrijskih postrojenja nikako nije pogodna za proizvodnju hrane jer proizvode tvari koje se ubrajaju u skupinu toksikanata iz industrijskog otpada i prirodnog okoliša. Glavni uzrok kontaminacije hrane toksikantima iz ove skupine su zagađeni zrak, voda i zemlja. Ispušni plinovi, otpadne vode i čestice koje ispuštaju industrijska postrojenja apsorbiraju se u voće, povrće, žitarice i druge prehrambene kulture. Mnoštvo industrijskog otpada i otpada iz domaćinstva koji se ne zbrinjava na adekvatan način uglavnom završavaju u vodi iz koje se štetne tvari apsorbiraju u ekosustav i ulaze u hranidbeni lanac. Najčešći toksikanti u hrani iz ove skupine su: klorirani ugljikovodici, teški metali, policiklički aromatski ugljikovodici te radioaktivni elementi.

3.1.1. Klorirani ugljikovodici

Poliklorirani bifenili (engl. *Polychlorinated biphenyls*, PCB) pripadaju skupini spojeva perzistentnih organskih zagađivača (engl. *Persistent Organic Pollutants*, POPs). Građeni su od dva povezana benzenska prstena na kojima su pojedini ili svi vodikovi atomi supstituirani

atomima klora (Slika 4.). Supstituirani atomi klora mogu se nalaziti u *orto*, *meta* i *para* položaju, te s obzirom na njihov broj PCB-ovi mogu tvoriti 209 izomera i homologa koji se nazivaju kongeneri. Čisti kongeneri su bezbojni i nalaze se u kristalnom obliku, dok se kongeneri s primjesima nalaze u obliku ulja ili smola i ne kristaliziraju. PCB-ovi su sintetski spojevi koji su prvi put sintetizirani 1867. godine. Imaju nisku električnu vodljivost i visoku toplinsku provodnost, što ih je činilo pogodnim spojevima u tekućinama za hlađenje i izolaciju u transformatorima i kondenzatorima, elektromagnetima i naponskim regulatorima. Američka agencija za zaštitu okoliša (engl. *United States Environmental Protection Agency*, US EPA), 1979. godine zabranila je proizvodnju i upotrebu PCB-a zbog štetnog učinka na zdravlje i moguću akumulaciju u organizmu. Glavni izvor PCB-a u okolišu je neadekvatno odlaganje otpada koji sadrži stare kondenzatore i transformatore. U Hrvatskoj je emisija PCB-a još uvijek prisutna kao posljedica vojnih razaranja tijekom Domovinskog rata u obliku oštećenih i uništenih elektroenergetskih, industrijskih i drugih objekata u kojima je došlo do emisije PCB-a. Kada se PCB-i ispuste u okoliš, teško se razgrađuju i nalaze se u sastavu vode, zraka i tla. Najčešće se akumuliraju u masnim tkivima, te se najveće koncentracije PCB-a nalaze u masnoj hrani životinjskog podrijetla, kao što su meso, riba i mliječni proizvodi [6]. Istraživanja su pokazala kako Eskimi i ribari s Baltičkog mora imaju veće razine PCB-a u organizmu od ostatka populacije kao posljedicu konzumiranja veće količine ribe.

PCB-i se u organizmu mogu apsorbirati udisanjem, oralno, kožnim putem ili pasivnom difuzijom. Raspodjela PCB-a u organizmu ovisi o nekoliko faktora: fizikalno-kemijskim svojstvima pojedinog kongenera, dozi koja je prisutna u organizmu, te o zdravstvenom stanju organizma. Najčešće se raspodjeljuje u jetri i mišićima zbog velike prokrvljenosti jetre i velike površine mišićnog tkiva. Kongeneri s većim stupnjem kloracije preraspodjeljuju se u masnom tkivu i koži, dok oni koji nisu supstituirani u *orto* položaju imaju veći afinitet za jetru nego za masno tkivo [10].

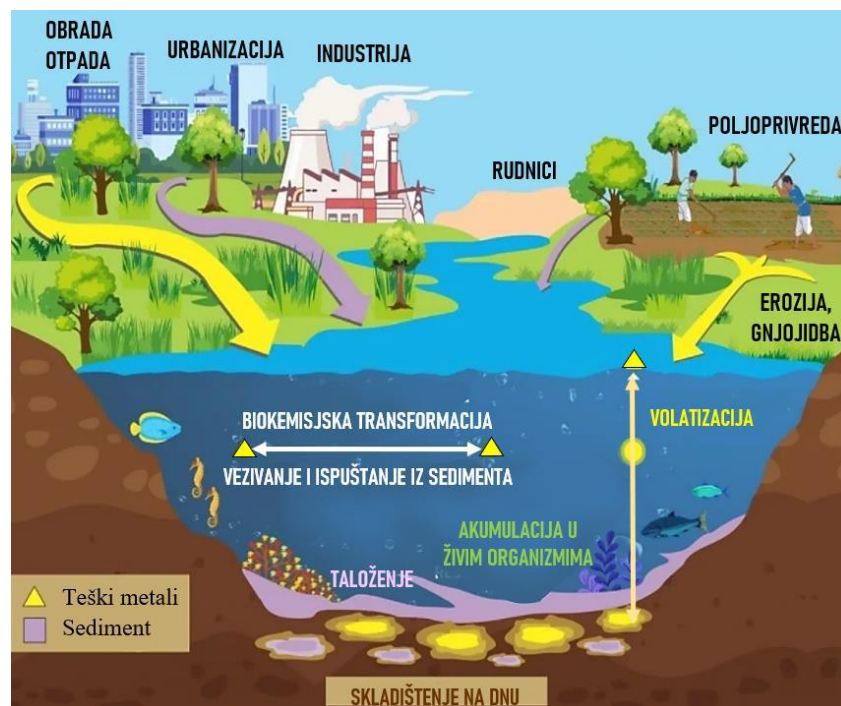


Slika 4. Strukturna formula PCB-a [11]

Metabolizam PCB-a odvija se preko citokroma P-450, koji ovisi o kloriranoj strukturi kongenera. Glavni metaboliti razgradnje PCB-a su hidroksilni produkti, gdje se hidroksilacija odvija na *meta* ili *para* položaju ukoliko nisu supstituirani klorom. Metaboliti kongenera koji su dosada istraženi, većinom se eliminiraju putem žuči i fekalija, iako se neki kongeneri sa stupnjem kloriranja manjim od 5 % izlučuju urinom [1].

3.1.2. Teški metali

Teški metali se u prirodi nalaze u vodi, tlu, biljkama i životinjama iz kojih se hranom vrlo lako mogu unijeti u ljudski organizam. U Republici Hrvatskoj teški metali definirani su kao metali s gustoćom većom od 5 g/cm^3 . Teški metali važni su za ljudski organizam i prirodu ali isto tako mogu biti vrlo opasni i štetni. Dijele se na esencijalne (bakar, cink, mangan, željezo, molibden, selen) i neesencijalne teške metale (olovo, živa, kadmij, arsen, aluminij, kositar, kobalt, paladij, platina). Izvori teških metala mogu biti prirodni i antropogeni. Teški metali u prirodi prisutni su od nastanka Zemlje te se nalaze u Zemljinoj kori i rudama. Najveći prirodni izvori teških metala su erozije stijena, ispiranje tla i vulkani (Tablica 2.). Većina teških metala završava u morima, rijekama i oceanima gdje se sedimentiraju ili se vraćaju u atmosferu te se prenose zrakom (Slika 5.). Erupcija vulkana može stvoriti veliku količinu vulkanske prašine i pepela koji sadrži teške metale. Vulkanska aktivnost nije toliko česta, ali nije ni zanemariva [12].



Slika 5. Teški metali u tlu [13]

Antropogeni izvori teških metala su oni za koje je zaslužan čovjek. Povećanjem broja stanovništva raste i potreba za razvojem prometnica, industrije, građevina i mnogih drugih djelatnosti koje uzrokuju povećanje koncentracije teških metala. Industrijska postrojenja, prometnice i ispušni plinovi iz automobila najveći su zagađivači okoliša olovom. Biljke koje se uzgajaju u blizini prometnica mogu taložiti olovo, intenzivnije u korijenu nego u nadzemnom dijelu biljke. U većim koncentracijama olovo može utjecati na rast i razvoj same biljke te inhibira proces fotosinteze. Biljke imaju različitu toleranciju na koncentracije olova. Pšenica i soja ubrajaju se u skupinu visoko tolerantnih biljaka prema olovu, dok su zeljanice vrlo osjetljive. Najveće količine olova akumuliraju se u iznutricama životinja i školjkašima. Stanovništvo uz obale mora i oceana, kojem se prehrana bazira na ribi i morskim proizvodima, unosi veće količine teških metala u organizam među kojima je najzastupljenija živa. Živa je izrazito opasan metal koji se skladišti u mozgu, bubrezima i jetri te se vrlo teško uklanja iz organizma. U namirnicama životinjskog podrijetla najčešće se nalazi u obliku metil-žive i neurotoksična je. Mozak koji je u razvoju najosjetljiviji je organ na metil-živu. Akumuliranje žive u ribi i morskim proizvodima posljedica je ispuštanja zagađenih otpadnih voda iz industrijskih postrojenja u mora i oceane. Još jedan teški metal koji se akumulira u ribi i školjkašima je arsen. U prirodi se nalazi u mineralima arsenopiritu (FeAsS), realgaru (As_4S_4) i auripigmentu (As_2S_3). Ukoliko se podzemna voda nalazi u dodiru s navedenim mineralima, velike koncentracije arsena mogu se pronaći u vodi za piće u kojoj je otopljen anorganski arsen koji je mnogo toksičniji od organskog.

Tablica 2. Izvori pojedinih teških metala [16]

Teški metal	Izvor teškog metala
Arsen	Morski proizvodi, biljke, dodatni minerali
Kadmij	Mineralni dodaci, stočna hrana, žitarice, izmet, fosfatna gnojiva, kanalizacija, mulj
Olovo	Onečišćeno tlo, olovne boje, baterije, olovo je prirodni onečišćivač kalcijeva karbonata (vapnenca)
Živa	Antropogeno onečišćenje, riblje brašno

3.2. Ostaci od tretiranja životinja i biljaka

U skupinu ostataka od tretiranja biljaka i životinja ubrajaju se razne vrste pesticida: insekticidi, herbicidi, fungicidi, rodenticidi i drugi. Iako upotreba pesticida pomaže u uništavanju korova i raznih nametnika te pridonosi boljem prihodu i kvaliteti dobivene hrane, ista ta upotreba može uzrokovati trovanje ljudi, stradavanje riba i ptica, narušavanje prirodne ravnoteže i onečišćenje tla, vode i zraka [1].

Insekticidi se, uz herbicide i fungicide, ubrajaju u najpoznatiju i najbrojniju vrstu pesticida. Najrašireniju primjenu iz skupine insekticida imaju organofosforni insekticidi koji su po kemijskoj strukturi esteri fosforne ili tiofosforne kiseline. Uglavnom se nalaze u tekućem stanju i imaju visoki tlak pare. Topljivi su u organskim otapalima i lipofilni, što im omogućava da lako prelaze kožnu barijeru. Nalaze se u lišću i plodovima tretiranih biljaka te se mogu pronaći u ribi prilikom kontaminacije vode [14]. Visoke koncentracije organofosfatnih spojeva djeluju neurotoksično na sisavce jer inhibiraju acetilkolinesterazu, enzim koji sudjeluje u prijenosu živčanih impulsa.

Fungicidi su spojevi koji se upotrebljavaju za suzbijanje gljivičnih nametnika. Istraživanja su pokazala kako se u hrani od svih vrsta pesticida, najčešće nalaze ostaci fungicida. Koriste se kod gljivičnih infekcija voća, povrća, žitarica i riže. Dije se u dvije skupine: kontaktne i sistemske. Kontaktni fungicidi koriste se preventivno kako bi zaštitili biljku dok još nije došlo do razvoja gljivica. Ne prodiru u tkivo biljke i djeluju na mjestu aplikacije. Sistemski fungicidi prodiru u tkivo biljke, transportiraju se kroz kapilare i zaustavljaju širenje infekcije unutar biljke. Herbicidi se koriste za suzbijanje rasta korova. Iz godine u godinu upotreba herbicida raste te se smatra najkorištenijom skupinom pesticida [1].

U mesu, mlijeku, jajima i mnogim drugim proizvodima mogu se pronaći ostaci veterinarskih lijekova. Najčešće su to antibiotici i hormonski lijekovi koji se koriste za bolji i brži rast i razvoj. Antibiotici koji u svojoj kemijskoj strukturi sadrže sekundarne ili tercijarne amine mogu reagirati s nitritima iz mesa tvoreći nitrozamine. Većina nitrozamina je kancerogena i reproduktivno toksična. Još jedna potencijalna opasnost koju uzrokuju zaostali lijekovi u mesu su alergije. Ukoliko je osoba konzumirala namirnicu u kojoj je zaostao antibiotik alergična, postoji opasnost od imunološke reakcije, što kod vrlo osjetljivih osoba može dovesti do anafilaktičkog šoka [15].

3.3. Prirodni toksikanti iz biljnih i životinjskih namirnica

Prirodni toksikanti su toksične tvari koje se prirodno nalaze u biljnim i životinjskim namirnicama. Većina toksičnih tvari u biljkama i životinjama ima zaštitnu ulogu samih biljaka i životinja. U velikim koncentracijama i pri učestalom korištenju mogu izazvati različite zdravstvene probleme kod ljudi, od nekih blažih simptoma pa sve do ozbiljnijih otrovanja. Prirodni toksini su prisutni u mnogim svakodnevnim namirnicama, zato je važno informirati se o potencijalnim opasnostima koje donose i naučiti pravilno pripremati hranu kako bi se smanjio rizik od njihovog štetnog djelovanja. Prirodni toksikanti dijele se na toksikante biljnog podrijetla i toksikante životinjskog podrijetla.

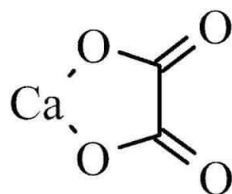
3.3.1. Toksikanti biljnog podrijetla

U skupinu prirodnih toksina ubrajaju se lektini, oksalati, fitati, tanini, inhibitori enzima, cijanogeni glikozidi, pirimidini, vazoaktivni amini, ksantini, fitoestrogeni i mnogi drugi.

Lektini se ubrajaju u skupinu proteina koji imaju sposobnost vezanja ugljikohidrata uzrokujući aglutinaciju eritrocita. Vežu se i na stanice epitela crijeva što uzrokuju odumiranje stanica i probavne probleme. Mahunarke su najveći izvor lektina u hrani. Mogu se pronaći i u krumpiru, rajčicama, žitaricama i bobičastom voću. Lektin ima važnu ulogu u klijanju i rastu biljke, zbog čega je koncentracija lektina u fazi klijanja najveća, dok se rastom biljke smanjuje. Najpoznatiji istraženi lektini su PHA (engl. *Phaseolus vulgaris agglutinin*), koji se nalazi u grahu, WGA (engl. *wheat germ agglutinin*) iz pšenice, PSA (engl. *Pisum sativum agglutinin*) iz graška te GNA (engl. *Galanthus nivalis agglutinin*) iz visibabe. Velik broj lektina se sporo razgrađuje u probavnom traktu čime se produljuje vrijeme apsorpcije i povećava mogući štetni učinak. Kako bi se smanjio rizik od unosa prevelikih koncentracija lektina i mogućeg trovanja potrebno je hranu dobro termički obraditi, jer se kuhanjem toksični učinci lektina poništavaju. Zbog povišene temperature dolazi do denaturacije proteinske molekule [16].

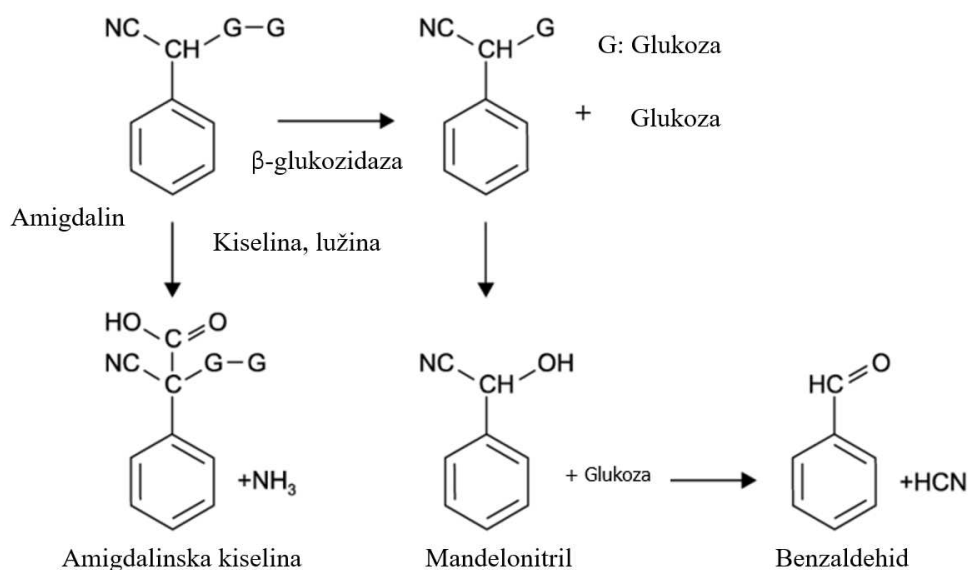
Oksalati, odnosno soli oksalne kiseline i njezini derivati često se pojavljuju kao krajnji produkti metabolizma brojnih biljaka. Konzumacijom biljaka bogatih oksalatima poput špinata, zelenog čaja, blitve i rabarbare smanjuje se koncentracija kalcija u organizmu. Oksalati na sebe vežu kalcij tvoreći netopljivi kompleks (Slika 6.) koji se ne apsorbira u probavnom sustavu. Zato se prilikom konzumacije navedenog povrća preporuča konzumacija hrane bogate kalcijem ili suplemenata kako bi se nadomjestile potrebne količine kalcija u organizmu [17]. Dobrom termičkom obradom biljnih namirnica može se smanjiti unos oksalata do 90 %. Ukoliko se

oksalati iz organizma izlučuju preko urina, mogu uzrokovati stvaranje kamenca u urinarnom traktu.



Slika 6. Strukturni prikaz vezanja kalcija na oksalat [18]

Cijanogeni glikozidi su fitotoksini koji imaju svojstvo oslobađanja cijanovodika. Predstavnici cijanogenih glikozida su amigdalin, linamarin, prunasin i durin. Cijanovodik se oslobađa procesom enzimske hidrolize (Slika 7.) u kojem je enzim fizički odvojen od supstrata koji dolaze u dodir prilikom obrade ili konzumacije. Može uzrokovati akutnu intoksikaciju i kronične bolesti središnjeg živčanog sustava čovjeka. Simptomi akutne intoksikacije mogu biti: ubrzano disanje, pad krvnog tlaka, vrtoglavica, glavobolja, bolovi u trbuhu, povraćanje, proljev, mentalna zbunjenost. U velikim količinama, koje ljudski organizam ne može detoksificirati, uzrokuje smrt. Nalazi se u namirnicama poput lima graha, gorkih badem, sjemenki voća i lana. Prehrana s visokim udjelom bjelancevina smanjuje toksični učinak, pogotovo aminokiseline koje sadrže sumpor iz razloga što reagiraju s cijanovodikom uz nastanak netoksičnog spoja [19].

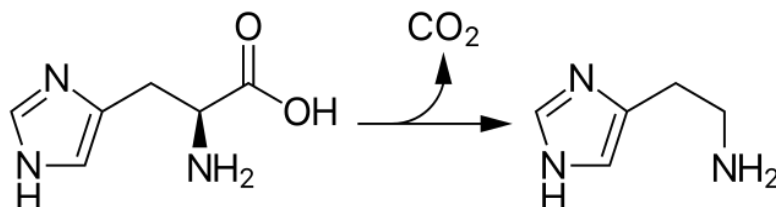


Slika 7. Razgradnja amigdalina do benzaldehida, cijanovodika i glukoze [20]

3.3.2. Toksikanti životinjskog podrijetla

U skupinu toksikanata animalnog podrijetla ubrajaju se: histamin, avidin, prioni, laktoza, retinol i alergeni animalnog podrijetla [16].

Histamini nastaju reakcijama dekarboksilacije (Slika 8.) iz aminokiseline histidina bakterijskom razgradnjom bjelančevina. Reakciju katalizira L-histidin dekarboksilaza [21].



Slika 8. Dekarboksilacija histidina u histamin [21]

Skombrotoksizam je otrovanje histaminom, a javlja se kao posljedica konzumacije nepravilno skladištene ribe i morskih proizvoda. Simptomi trovanja histaminom vidljivi su vrlo brzo nakon konzumacije ribe. Toksičnost histamina može se povećati istovremenom konzumacijom drugih fermentiranih namirnica bogatih biogenim aminima jer pogoduju apsorpciji histamina. Prehrana bogata proteinima povećava broj bakterija u crijevnoj flori koje su zaslužne za nastanak histamina. Najveći rizik od trovanja histaminom imaju osobe s visokim udjelom konzumacije ribe i morskih proizvoda. Dopuštena količina histamina u ribljim proizvodima je 100 mg/kg mesa ribe, odnosno 200 mg za slanu ribu. Vrlo je teško detektirati riblji proizvod s povećanom količinom histamina, zato se prilikom ribolova sav ulov mora što prije skladištiti i obraditi u hladnim i higijenskim uvjetima [22].

Prioni se ubrajaju u skupinu proteina koji su sastavni dio živčanog tkiva životinja. Prionske bjelančevine mogu sadržavati strukture abnormalnog infektivnog oblika koje u dodiru sa zdravim stanicama mogu stvarati stanice abnormalnog oblika. Bolesti koje takve stanice uzrokuju su spongiformna encefalopatija koja je češći oblik bolesti kod životinja nego kod ljudi, te Creutzfeldt-Jakobova bolest. Prioni mogu izazvati mnoge druge bolesti koje su, zbog povećanja svijesti o bolesti i načinu na koje se prenose, izrazito rijetke. Konzumacijom namirnica životinjskog podrijetla, najčešće goveda koje je zaraženo spongiformnom encefalopatijom, unosi se prione u organizam. Spongiformna encefalopatija širi se među stokom putem krmiva, za čiju su proizvodnju korištena tkiva zaraženih životinja. Nakon što se unesu u organizam, infektivni prioni se razgrađuju u probavnom sustavu, apsorbiraju u krv i raspodjeljuju u moždanom tkivu. Infektivni prioni koji stupe u kontakt sa zdravim prionima

dovode do konverzije i nakupljanja u moždanim stanicama. Prioni su otporni na standardne metode dezinfekcije i mogu preživjeti ekstremne uvijete kao što je visoka temperatura što ukazuje da dobra termička obrada hrane neće smanjiti toksični učinak [16].

Retinol je jedan od oblika vitamina A. Nalazi se u namirnicama životinjskog podrijetla poput ribe, ribljeg ulja, mliječnih proizvoda, jaja i jetre morskih sisavaca. U posljednjih nekoliko godina sve je učestaliji sastojak raznih kozmetičkih proizvoda i dodataka prehrani jer pomaže u borbi protiv akni, hiperpigmentacije i smanjuje bore povećanjem proizvodnje kolagena. Indirektno se unosi u organizam preko biljaka koje sadrže karotenoide, jer se karotenoidi postupno razgrađuju u vitamin A. Karotenoidi se najbolje apsorbiraju iz kuhanog povrća koje se poslužuje uz masnoću. Retinol je vitamin topljiv u mastima. Može se nakupljati u jetri do toksičnih razina. Akutna toksičnost retinola uzrokuje mučnine, glavobolju, vrtoglavicu i povraćanje. Kronična toksičnost retinola češća je pojava od akutne. Dugotrajan unos retinola, kroz namirnice s viskom koncentracijom, dodatke prehrani ili kozmetičke proizvode, može uzrokovati promjene u funkciji jetre, osteoporozi i oštećenje ploda kod trudnica. Zato se ne preporuča uzimati dodatke prehrani s retinolom ukoliko osoba želi zatrudnjati [23].

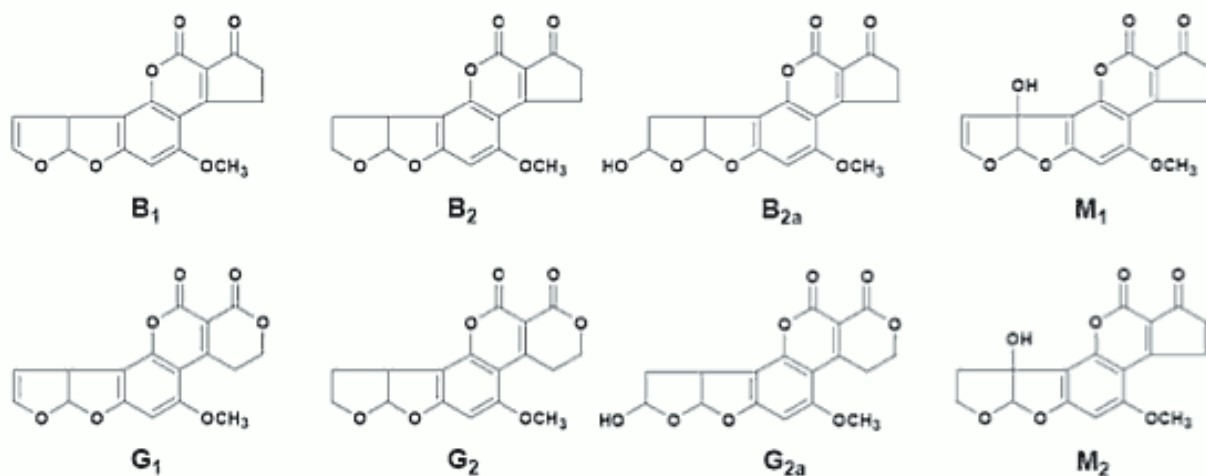
3.4. Toksini mikrobnog podrijetla

Mikrobni toksini su tvari koje proizvode mikroorganizmi, uključujući bakterije, gljivice i alge. Mikotoksini nastaju kao sekundarni metaboliti plijesni. Nastanak mikotoksina ovisi o brojnim faktorima kao što su: vrsta podloge odnosno supstrata, udio vlage u okolišu i samom supstratu, raspoloživost nutrijenata, dok se klimatski čimbenici smatraju najznačajnijim faktorom za sintezu mikotoksina. Povišena temperatura s velikim količinama kiše ili izrazito sušnim periodima uzrokuje stres biljaka te one postaju pogodnije za napad plijesni i nastanak mikotoksina. U malim količinama predstavljaju opasnost za zdravlje ljudi i životinja. Mogu imati kancerogena, teratogena, imunotoksična i mutagena svojstva zbog utjecaja na genetski materijal stanica. Više vrsta i rodova plijesni mogu proizvoditi isti mikotoksin, isto tako jedna plijesan može proizvoditi više mikotoksina.

Mikotoksini mogu kontaminirati hranu direktnim ili indirektnim putem [24]. Direktni put podrazumijeva konzumaciju biljnih i životinjskih proizvoda na kojima se razvila plijesan. Gotovo se na svim prehrambenim namirnicama u bilo kojoj fazi od proizvodnje, prerade, skladištenja ili transporta mogu razviti plijesni. Indirektni put kontaminacije podrazumijeva korištenje nekih dodataka namirnicama koje su kontaminirane mikotoksinima. Najbolji primjer

indirektne kontaminacije je upotreba kontaminiranih žitarica za proizvodnju krmiva. Žitarice se smatraju glavnim izvorom mikotoksina. Do sad je poznato više od 400 vrsta mikotoksina. Bolesti koje uzrokuju mikotoksini nazivaju se mikotoksikoze. Najčešći prirodni mikotoksini u hrani su: aflatoksini, okratoksini, fumonizini, zearalenon, patulin i deoksinivalenol [25].

Aflatoksini su toksični produkti koje proizvode gljivice *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*. Gljivice naseljavaju žitarice prije žetve, prilikom skladištenja ili prerade hrane te u svakom trenutku mogu kontaminirati žitarice aflatoksinima. Termostabilni su što znači da se termičkom obradom hrane njihova količina neznatno smanjuje, zbog čega je izrazito bitno spriječiti njihovo nastajanje. Dosada je istraženo dvadesetak aflatoksina među kojima su najpoznatiji B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1), G2 (AFG2), M1 (AFM1) i M2 (AFM2) (Slika 9.). Oznake B i G predstavljaju boju (engl. B-*Blue*, plavo; G-*Green*, zeleno) kojom aflatoksini fluoresciraju pri određenoj valnoj duljini, dok oznaka M predstavlja supstrat iz kojeg je izoliran (engl. *milk*, mlijeko) [16].



Slika 9. Strukturne formule najpoznatijih aflatoksina [26]

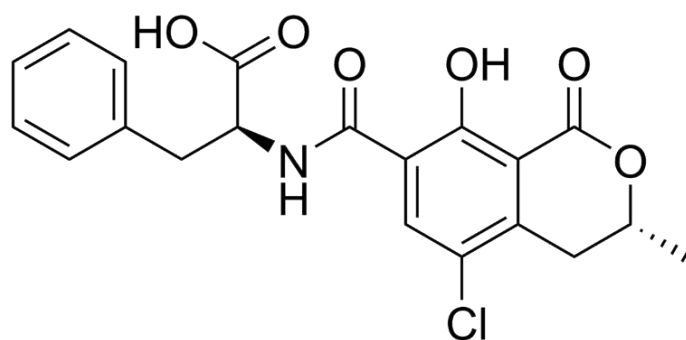
Aflatoksin B1 je najjači i najtoksičniji karcinogen, a najčešće se nalazi u namirnicama biljnog podrijetla kao što su žitarice, riža, pistacije i kikiriki, te u hrani za stoku poput krmiva. AM1 i M2 nastaju kao produkti hidroksilacije AFB1 i AFB2 koja se događa u jetri. Slobodne molekule i metaboliti aflatoksina mogu se pronaći u krvi, urinu, majčinom i kravljem mlijeku te u mliječnim proizvodima. Zbog svojih karcinogenih svojstava može uzrokovati zloćudne tumore jetre kod ljudi i životinja. AFB1 podnosi temperature do 260 °C što znači da se ne može ukloniti termičkom obradom namirnice. Kako bi se smanjio rizik od kontaminacije žitarica AFB1-om

potrebno je upotrijebiti razne fizikalne, kemijske i biološke postupke: sušenje žitarica, tretiranje antifungalnim agensima, zračenjem i mnogim drugim.

Aflatoksin M1 u ljudski organizam najčešće ulazi preko mlijeka i mliječnih proizvoda, dok ga životinje unose preko krme. U prehrambeni lanac ulazi izravno ili neizravno, metaboličkom pretvorbom AFB1 ili preko mliječnih žlijezda preživača. Dopuštena količina AFM1 u mlijeku iznosi 0,5 µg/kg, dok je u nekim državama dopušteno do 50 µg/kg [16].

Aflatoksini se metaboliziraju u jetri pri čemu nastaju visoko reaktivni epoksidi koji se vežu na albumine plazme i DNA. Iza epoksida, koji su vezani na albumine plazme i DNA, nastaju adukti aflatoksina koji su pokazatelji izloženosti organizma mikotoksina. Aflatoksini mogu imati akutni i kronični učinak na organizam. Prvi simptom akutne aflatoksikoze je povišena temperatura, koja spontano kroz nekoliko dana dovodi do žutice. Zatim slijedi nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini te povećanje jetre i slezene. Nakon prestanka akutne izloženosti aflatoksina i nestanka simptoma, osoba se može oporaviti no oštećenje jetre koje je uslijedilo može napredovati do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Kroničnu aflatoksikozu predstavlja dugotrajna izloženost niskim koncentracijama aflatoksina, koje mogu uzrokovati kronične bolesti i maligne tumore jetre.

Okratoksini su skupina mikotoksina koji nastaju kao sekundarni metaboliti plijesni rodova *Aspergillus* i *Penicillium*. Najistraženiji i najtoksičniji predstavnik je okratoksin A (OTA) (Slika 10.), uz kojeg još postoje nešto manje toksičan okratoksin B (OTB) i okratoksin C (OTC) koji je sintetiziran u laboratorijskim uvjetima [16].

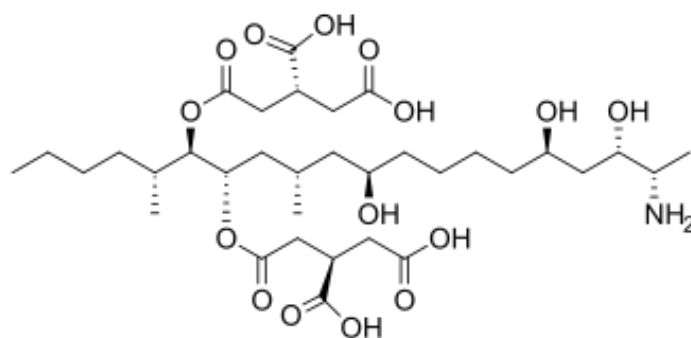


Slika 10. Strukturna formula okratoksin A [27]

OTA je bezbojan kristaličan spoj koji kada se obasja UV zračenjem emitira plavu fluorescentnu svjetlost. Pokusi na životinjama pokazali su da je okratoksin A nefrotoksičan, hepatotoksičan, teratogen i karcinogen. Do biosinteze OTA dolazi tijekom rasta plijesni na žitaricama, najčešće

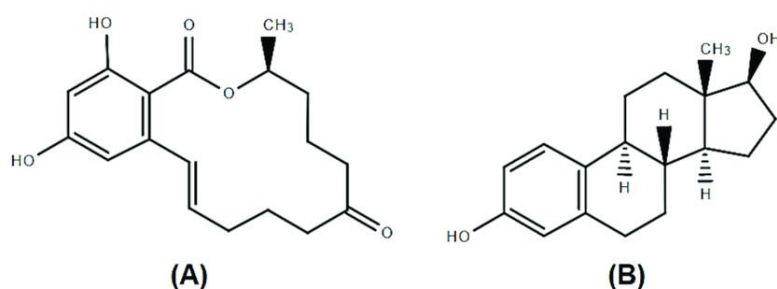
onima koje nisu dobro osušene prije skladištenja, ali i na drugim namirnicama biljnog i životinjskog podrijetla kao što su osušeno voće, vino, svinjsko meso i kava. Ciljani organ na koji djeluje okratoksin A su bubrezi [16].

Fumonizini su najdominantniji mikotoksini koji kontaminiraju usjeve na poljima. Proizvode ih plijesni roda *Fusarium*. Najvažniji izvori fumonizina u hrani su poljoprivredne kulture poput kukuruza i kukuruznih proizvoda, riže, orašastih plodova i drugih žitarica. Mogu se podijeliti na fumonizin B1, B2, B3, B4, A1 i A2 [16]. Fumanozin B1 (FB1) (Slika 11.) najrašireniji je i najtoksičniji od navedenih pripadnika ove skupine. To je hidrofilni mikotoksin koji je izoliran iz kukuruza. Fumonizin je strukturno vrlo sličan sfinganinu, a prvenstveno djeluju na način da ometa početne faze sinteze sfingolipida inhibirajući ceramid sintetazu. Djelovanje fumonizina na sintezu sfingolipida može prouzročiti leukoencefalomalaciju kod konja, plućni edem, hidrotoraks i apoptozu stanica jetre. Konzumacija kontaminirane hrane može biti poprilično opasna za trudnice jer se smatra da su fumonizidi odgovorni za pojavu oštećenja neuralne cijevi (anencefalije i spine bifide) kod novorođenčadi, koje može biti uzrokovano manjkom sintetiziranih sfingolipida [28, 29].



Slika 11. Strukturna formula fumonizina B1 [30]

Još jedan mikotoksin koji primarno nastaje na kukuruzu, zobi, riži i pšenici je zearalenon. Sličan je prirodnom hormonu 17β -estradiolu (Slika 12.) te se ubraja u estrogene nesteroidne mikotoksine, zbog učinkovitog vezanja na estrogene receptore. Vezanje na receptore dovodi do reproduktivnih poremećaja koji uključuju nisku plodnost, abnormalni razvoj fetusa i smanjenu veličinu legla. Spoj je kemijski stabilan i otporan na visoku temperaturu, što znači da je postojan u hrani i nakon termičke obrade. Pogoduju mu temperature u rasponu od 10 do 15 °C i relativno velika vlaga [19].



Slika 12. Strukturne formule zearalenona (A) i 17 β -estradiola (B) [31]

Patulin je produkt sekundarnog metabolizma plijesni iz rodova *Aspergillus*, *Penicillium* i *Byssoschlamys*, a ubraja se skupinu laktona. U prošlosti se koristio kao antibiotik za liječenje prehlade te kao mast protiv gljivičnih infekcija [19]. Od šezdesetih godina prošlog stoljeća klasificira se kao mikotoksin. Namirnice na kojima dolazi do biosinteze su uglavnom voće i povrće poput jabuka, krušaka, trešanja, šljiva i grožda. Najveći proizvođač patulina je plijesan *Penicillium expansum*, koja je zaslužna za nastanak raznih bolesti na jabukama nakon berbe. Na sintezu patulina utječu razni fizikalni i kemijski uvjeti. Optimalna temperatura kod koje će sinteza patulina biti najveća je 25 °C, međutim smanjenjem temperature ne može se zaustaviti sinteza već samo usporiti rast plijesni. Akutna izloženost patulinu uzrokuje gastrointestinalne probleme popraćene mučninom i povraćanjem. Oštećuje organe poput jetre i bubrega. Svjetska zdravstvena organizacija propisala je graničnu koncentraciju patulina u jabučnom soku od 50 $\mu\text{g/L}$. Kako bi se spriječila kontaminacija plijesnima i biosinteza patulina, potrebno je probiranje i sortiranje plodova nakon berbe te pravilno skladištenje [19].

Deoksinivalenol (DON) je mikotoksin koji se ubraja u B skupinu trihotecena. Smatra se jednim od manje toksičnih trihotecena, ali je veoma značajan jer je odgovoran za kontaminaciju hrane i krmiva širom svijeta. Proizvode ga biljne patogene plijesni roda *Fusarium*, od kojih najviše vrste *Fusarium graminearum* i *Fusarium culmorum*. Raste na žitaricama u kontinentalnom dijelu Europe. DON je najčešći kontaminant brašna, heljde, zobi, raži, ječma, kukuruza i riže. Akutna toksičnost kod životinja izaziva povraćanje, proljev i odbijanje hrane. Simptomi kod ljudi su vrlo slični kao kod životinja. DON se brzo apsorbira, distribuira i izlučuje iz organizma [19].

3.5. Aditivi u hrani i tvari u dodiru s hranom i vodom

Prehrambeni aditivi su tvari točno poznatog kemijskog sastava koje se ne konzumiraju kao namirnice niti su tipičan sastojak hrane. Dodaju se hrani kako bi poboljšali njezina svojstva, izgled, okus, boju, miris i konzistenciju ili očuvali kakvoću i stabilnost [32]. Sastavni su dio

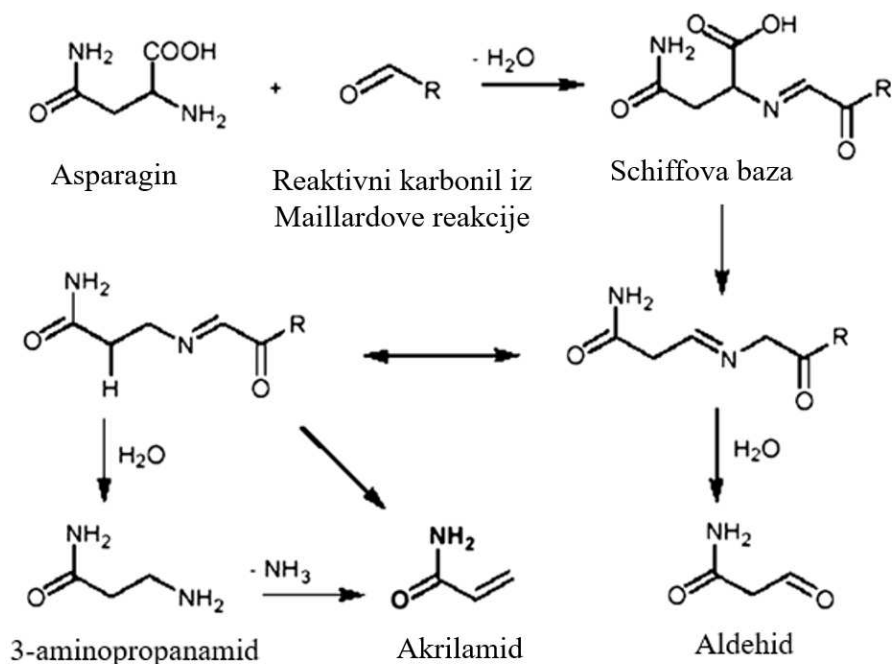
proizvoda, a njihova primjena ne smije negativno utjecati na zdravstvenu ispravnost proizvoda i zdravlje potrošača. U prehrambenoj industriji, najčešći aditivi su bojila, konzervansi, antioksidansi, regulatori kiselosti, emulgatori, tvari za sprječavanje zgrušavanja, pojačivači okusa i zaslađivači. Prehrambeni aditivi moraju proći kroz razna toksikološka ispitivanja i ocjenjivanja prije nego što se smiju koristiti u proizvodnji hrane. Ispitivanja uključuju procjenu akutne, subakutne i kronične toksičnosti, kao i potencijalne kancerogenosti. Akutna toksičnost se odnosi na štetne učinke nakon jednokratne ili kratkotrajne izloženosti. Subakutna toksičnost je efekt koji aditiv može prouzročiti nakon ponovljene izloženosti kroz razdoblje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, dok kroničnu toksičnost uzrokuje dugotrajna izloženost aditivu. Osim ispitivanja toksičnosti, aditivi prolaze kroz razna druga istraživanja poput multigenskih studija koje prate učinke aditiva na reprodukciju i razvoj. Metaboličke i farmakokinetičke studije proučavaju kako aditiv djeluje u organizmu nakon apsorpcije te kako se metabolizira i izlučuje, dok genske studije prate promjene na staničnoj razini uzrokovane aditivima [16].

Nakon provedenih istraživanja utvrđuje se najveća količina tvari (aditiva) koja ne uzrokuje štetni učinak na organizam, NOEL (engl. *No Observed Adverse Effect Level*) i LOAEL (engl. *Lowest Observed Adverse Effect Level*), najmanja količina tvari koja može štetno djelovati na zdravlje ljudi.

3.6. Toksikanti koji nastaju obradom hrane i vode

Toksični spojevi koji nastaju tijekom obrade hrane i vode predstavljaju određeni rizik za ljudsko zdravlje i okoliš. Hrana i voda tretiraju se raznim kemijskim i fizikalnim metodama koje su nužne za sigurnost i kvalitetu proizvoda, međutim mogu dovesti do stvaranja štetnih tvari i oštećenja u organizmu. Termička obrada poput pečenja, prženja i roštiljanja, može proizvesti akrilamide, policikličke aromatske amine i ugljikohidrate, furane i mnoge druge karcinogene tvari. Neki toksikanti, poput nitrozamina, nastaju metabolizmom hrane. Poznavanje nastanka, učinaka i načina smanjenja prisutnosti ovih toksikanata vrlo je važno za unaprjeđenje zdravlja i smanjenje rizika od kroničnih bolesti povezanih s izloženošću ovim štetnim tvarima.

U čistom obliku akrilamid je bijeli kristal bez mirisa koji se dobro otapa u vodi i polarnim otapalima. Nastaje prženjem i pečenjem hrane bogate ugljikohidratima i mastima na temperaturama višim od 120 °C. Akrilamidi nastaju Maillardovom reakcijom (Slika 13.) aminokiseline asparagina i karbonilne skupine reducirajućeg šećera glukoze ili fruktoze. Ova reakcija zahtijeva visoku temperaturu i nisku razinu vlažnosti [16].



Slika 13. Mehanizam nastanka akrilamida Maillardovom reakcijom [33]

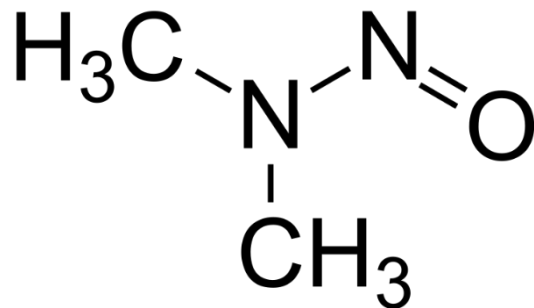
U hrani se najčešće nalazi u prženom krumpiru, kavi i pekarskim proizvodima. Najveće količine akrilamida nađene su u čipsu, krekerima, tostima i kakao prahu. Spoj ima malu molekulska masu što mu omogućava da se vrlo brzo i lako apsorbira preko crijeva u krv. Dokazano je da djeluje karcinogeno i neurotoksično, a najosjetljiviji dio populacije na akrilamid su djeca i osobe koje konzumiraju velike količine pržene hrane.

Heterociklički aromatski amini (HAA) također nastaju Maillardovom reakcijom pri povišenim temperaturama. Nalaze se u pečenom ili prženom mesu i ribi. Najveće količine HAA nastaju prvenstveno prženjem na tavi, zatim roštiljanjem, prženjem u dubokom ulju i pečenjem.

Za njihov nastanak potrebni su kreatin ili kreatinin, slobodne aminokiseline i šećeri. Količina nastalih HAA ovisi o tri uvjeta: vremenu termičkog tretiranja, temperaturi i vrsti mesa. Govedina, piletina i svinjetina sadrže najveće količine HAA u mesu. Kako bi se smanjio rizik od unosa HAA u organizam potrebno je smanjiti vrijeme termičke obrade i temperaturu s obzirom da su to uvjeti za nastanak najvećih količina HAA u hrani [16].

Nitrozamini su organski spojevi koji nastaju reakcijama oksidacije sekundarnih i tercijarnih amina s nitritima u kiselim uvjetima. Nitriti koji su potrebni za sintezu nitrozamina nalaze se u velikim količinama u lisnatom i korjenastom povrću. Najpoznatiji nitrozamini su nitrozodietilamin (Slika 14.) i nitrozodimetilamin. Najčešće se nalaze u suhomesnatim proizvodima, a još se nalaze i u duhanu, zelenom čaju, pivu i viskiju. Nitritni ion ima važnu

ulogu u sušenju mesa: inhibira rast mikroorganizama i stvaranje botulina, suhomesnatim proizvodima daje karakteristično crvenu boju te daje slan okus mesnim proizvodima. Uz hranu, nitrozamini se unose putem duhana, nešto manje pušenjem nego žvakanjem. Pokusi na životinjama dokazali su mutagena i karcinogena svojstva za jetru, respiratorni sustav, gušteraču i bubrege. Ne pokazuju svi nitrozamini karcinogena svojstva. Metaboliziraju se preko sustava enzima citokrom P450 većinom u jetri, iako mogu i u drugim tkivima u organizmu, a predstavljaju veliku opasnost jer mogu proći kroz placentnu i krvno-moždanu barijeru. Iz tog razloga trudnice moraju pripaziti na prehranu jer je dokazana povezanost tumora mozga kod male djece i povećanog unosa salamurenog mesa tijekom trudnoće [19, 34].



Slika 14. Strukturni prikaz molekule nitrozodietilamina [35]

4. Sigurnost prehrambenih proizvoda

Sigurnost hrane podrazumijeva sigurnu i zdravstveno ispravnu hranu koja uključuje proizvodnju, preradu i skladištenje hrane te transport i stavljanje na tržište. To su ključni elementi javnog zdravlja i zaštite potrošača. S obzirom na to da se greške mogu dogoditi zbog neispravnog rukovanja, nepažnje ili neznanja pri korištenju zaštitnih sredstava i dodataka prehrani, potrebno je redovno provoditi kontrole kako bi se osigurala potpuna zdravstvena ispravnost i sigurnost hrane za široku upotrebu. Hrana koja je zdravstveno ispravna mora biti sigurna za konzumaciju, bez prisustva štetnih tvari u količinama koje bi mogle akutno ili kronično ugroziti zdravlje ljudi. Početkom 2000-ih godina sektor hrane za ljude i životinje u Europskoj Uniji suočio se s nizom kriza kao što su kravlje ludilo i problemi s dioksinima, što je narušilo sigurnost hrane i povjerenje potrošača. Kako bi se osigurala visoka razina sigurnosti prehrambenih proizvoda na tržištu Europske Unije, provedena je reforma politike sigurnosti hrane. Reforma je uvela pristup "od polja do stola", koji obuhvaća sve faze prehrambenog lanca, što uključuje proizvodnju hrane za životinje i zdravlje životinja, zaštitu biljaka i proizvodnju hrane te sve procese prerade, skladištenja, prijevoza, uvoza, izvoza i maloprodaje prehrambenih proizvoda. Cilj reforme bio je osigurati visoke standarde sigurnosti hrane u fazama proizvodnje i distribucije, bez obzira na njihovo podrijetlo. Kako bi se održao standard, povećani su nadzor i inspeksijske kontrole nad proizvodnjom hrane. Zahvaljujući reformi i strogoj kontroli, Europska unija ima jedan od najviših standarda sigurnosti hrane u svijetu. Institucije koje su odgovorne za sigurnost hrane u Europskoj uniji su: Vijeće ministara, Europska komisija i Europski parlament, dok su u Republici Hrvatskoj: Ministarstvo poljoprivrede, Ministarstvo zdravlja i Hrvatska agencija za sigurnost hrane. Uz navedene institucije postoje još mnoge druge koje surađuju i potpomažu sustavu za kontrolu i sigurnost hrane. Kako bi se proizvodila i konzumirala sigurna hrana, uz reforme postoje i zakoni koji u tome pomažu: Zakon o hrani, Zakon o higijeni hrane i mikrobiološkim kriterijima za hranu, Zakon o veterinarstvu, Zakon o službenim kontrolama koje se provode sukladno propisima o hrani, hrani za životinje, o zdravlju i dobrobiti životinja i Zakon o informiranju potrošača [36, 37].

HACCP (eng. *Hazard Analysis and Critical Control Point*) (Slika 15.) je sustav koji pomaže proizvođačima hrane prilikom identifikacije i kontrole opasnosti koje mogu biti vezane za cijelu liniju ili određeni proizvod. Sustav je nastao 40-ih godina prošlog stoljeća u Americi iz razvojnog programa sigurnosti hrane za astronaute. Program je bio usmjeren na sprečavanje opasnosti koje bi mogle izazvati bolesti prenosive hranom te je postavio temelje modernog

sustava sigurnosti hrane. HACCP je postao opće prihvaćen standard za sve ozbiljne proizvođače hrane diljem svijeta koji žele plasirati svoje proizvode na svjetsko ili domaće tržište. Bez HACCP standarda proizvođači hrane su vrlo ograničeni u poslovanju jer ne posjeduju certifikat koji garantira visok nivo sigurnosti hrane koji potrošači i regulatori očekuju. Sustav se temelji na 7 principa: analiza opasnosti, određivanje kritičnih kontrolnih točaka, uspostavljanje zaštitnih mjera s kritičnim granicama za svaku kontrolnu točku, uspostavljanje postupaka praćenja kritičnih kontrolnih točaka, uspostavljanje korektivnih radnji koje trebaju biti poduzete kada praćenje pokaže da kritične točke nisu osigurane na adekvatan način, uspostavljanje postupaka kojim se potvrđuje da sustav ispravno funkcionira i uspostavljanje učinkovitog vođenja evidencije prema dokumentima HACCP sustava. Sustav je vrlo bitan i pravilnom primjenom nudi niz prednosti od kojih su najznačajnije: usredotočuje se na identificiranje i sprečavanje opasnosti koje prijete od kontaminirane hrane, temelji se na znanosti, omogućuje efikasniji i učinkovitiji državni nadzor te uklanja barijere prema međunarodnoj trgovini [38].



Slika 15. Objašnjenje i porijeklo skraćenice HACCP [39]

5. Zaključak

Napredovanje tehnologije i globalizacija tržišta hrane sa sobom donose brojne izazove i rizike u smislu prisutnosti štetnih tvari u hrani i prehrambenim proizvodima. Hrana se može kontaminirati kroz cijeli proces, od proizvodnje do transporta i skladištenja, zato je vrlo bitno poznavanje mogućih opasnosti koje kontaminacija donosi. Pravilna priprema hrane koja uključuje dobro čuvanje hrane, dobre higijenske navike i poznavanje porijekla hrane koja se konzumira, može smanjiti količinu kontaminacija. Iako neke od namirnica izgledaju zdravo, bez bolesti, nikada se sa sigurnošću ne može reći što se sve nalazi u njima i na koji će način djelovati na organizam. Toksikanti koji se nalaze u hrani su brojni, potječu iz biljnih i životinjskih namirnica, iz pesticida, lijekova, industrijskih postrojenja ili se mogu razviti samom obradom hrane poput prženja ili pečenja.

Zdravstvena ispravnost hrane nije isto regulirana u svim državama. Neke države imaju više standarde i zakone kod proizvodnje hrane. Republika Hrvatska kao jedna od članica Europske Unije mora poštovati zakone i propise koji su propisani te se ubraja u države s visokim standardom sigurnosti proizvodnje hrane. Ministarstvo zdravlja i Ministarstvo poljoprivrede glavne su ustanove koje kontroliraju i reguliraju ispravnost hrane u Republici Hrvatskoj.

Uvođenje i pridržavanje HACCP standarda važno je za osiguranje sigurnosti hrane na globalnom nivou. Kroz identifikaciju, procjenu i kontrolu potencijalnih opasnosti, HACCP omogućuje proizvodnju sigurnih prehrambenih proizvoda te štiti potrošače i unapređuje povjerenje u prehrambeni sektor. HACCP je postao temelj za sve ozbiljne proizvođače hrane, osiguravajući da njihovi proizvodi zadovoljavaju najviše standarde sigurnosti.

6. Popis literature

- [1] T. Shibamoto, L. F. Bjeldanes, *Introduction to food toxicology*, 2. izdanje, San Diego, California, Academic Press, Inc, **2009**, p 13-216.
- [2] iStock. URL <https://www.istockphoto.com/id/vektor/membran-sel-gm509862902-86007545> (23.06.2024.)
- [3] Nacional library of Medicine. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9898/> (23.06.2024.) (23.06.2024.)
- [4] ToxTutor URL <https://www.toxmsdt.com/101-introduction-to-absorption.html> (23.06.2024.)
- [5] F. Plavšić, Z. Lovrić, A. W. Čoporda, I. Z. Ježić Vidović, D. Č. Dodig, D. Gretić, S. Đurašević, *Siguran rad s kemikalijama*, 2014 URL https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/03/Siguran_rad_s_kemikalijama_2021.pdf (23.06.2024.)
- [6] N. Đilančić, *Toksikologija hrane*, 2016, URL <https://ppf.unsa.ba/uploads/ebiblioteka/Toksikologija%20hrane,%20interna%20skripta.pdf> (24.06.2024.)
- [7] ToxTutor. Uvod u distribuciju URL <https://www.toxmsdt.com/111-introduction-to-distribution.html> (24.06.2024.)
- [8] T. Sofilić, H. Markić, *Toksikologija*, 2019, URL https://btf.unbi.ba/wp-content/uploads/2019/12/T_SOFILIC_H_MAKIC_TOKSIKOLOGIJA.pdf (24.06.2024.)
- [9] T. Klapac, *Toksikologija hrane*, 2023.
- [10] I. Kmetić, T. Murati, K. Kvakani, M. Ivanjko, B. Šimić, Poliklorirani bifenili – toksičnost i rizici, *Croat. J. Food Sci. Technol.*, **2012**, 4, 71-80.
- [11] Kemijski rječnik URL <https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=poliklorirani+bifenili>
- [12] V. Biščan, I. Cindrić, *Teški metali u hrani, Zaštita na radu i zaštita zdravlja*/J. Vučinić Karlovac: Veleučilište u Karlovcu, 2010. str.153-160.
- [13] Teški metali u tlu. URL <https://stercoratio.hr/vijesti/teski-metali-u-tlu/> (26.06.2024.)

- [14] J. Peleadin, T. Bogdanović, T. Maurati, I. Kmetič, Kemijska onečišćivala i njihovi ostaci u hrani životinjskog podrijetla, *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition*, **2017**, *12*, 19-29.
- [15] F. Plavšić, I. Žuntar, *Uvod u analitičku toksikologiju*, Školska knjiga, Zagreb, **2006**, p 167-178.
- [16] Đ. Vasić-Rački, K. Galić, F. Delaš, T. Klapac, D. Kipčić, M. Katalenić, N. Dimitrov, B. Šarkanj, *Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani*, Hrvatska agencija za hranu, Osijek, **2010**, p 21-200.
- [17] National Library of Medicine, Oxalate content of foods and its effect on humans URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393738/> (27.06.2024.)
- [18] Cole-Parmer. URL <https://www.coleparmer.com/i/acros-organics-ac403885000-calcium-oxalate-monohydrate-98-500g-cas-5794-28-5/8834145> (27.06.2024.)
- [19] Prirodni toksini u hrani. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/natural-toxins-in-food> (27.06.2024.)
- [20] ResearchGate. URL https://www.researchgate.net/figure/Amygdalin-decomposition_fig1_320430408 (29.06.2024.)
- [21] What is the Difference Between Histidine and Histamine URL <https://pediaa.com/what-is-the-difference-between-histidine-and-histamine/> (29.06.2024.)
- [22] V. Šimat, N. Bosnić, R. Vidić, *Opasnost iz mora: otrovanje histaminom // Zaštita na radu i zaštita zrdavlja / J.Vučinić, B. Mijović, urednici. Karlovac: Veleučilišta Karlovac, 2008. str. 495-500.*
- [23] Višak vitamina A URL <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=17585> (30.06.2024.)
- [24] Mikotoksini u hrani URL <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/hrana-i-zdravlje/575> (01.07.2024.)
- [25] J. Pleadin, V. Vasilj, D. Petrović, *Mikotoksini: Pojavnost, prevencija i redukcija*, Mostar, Sveučilište u Mostaru, **2018**, p 105-130.
- [26] Aflatoksin M1 u mlijeku i mliječnim proizvodima URL <https://veterina.com.hr/aflatoksin-m1-u-mlijeku-i-mlijecnim-proizvodima/> (01.07.2024.)

- [27] Okratoksin A struktura URL https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Ochratoxin_A_structure.png (01.07.2024.)
- [28] M. Šegvić, S. Prepeljnjak, Fumonisin and their effects on animal health, *Vet. Arh.*, **2001**, *17*, 299-302.
- [29] A.-M. Domijan, Fumonisin B1: A neurotoxic mycotoxin, *Arh Hig Rada Toksikol*, **2012**, *63*, 531-532.
- [30] Fumonizin B1 URL https://en.wikipedia.org/wiki/Fumonisin_B1 (02.07.2024.)
- [31] Research Gate. URL https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-Zearalenone-ZEA-A-and-17b-estradiol-B_fig1_350529073 (02.07.2024.)
- [32] Leksikografski zavod Miroslav Krleža, Prehrambeni aditivi. URL <https://tehnika.lzmk.hr/prehrambeni-aditivi/> (07.07.2024.)
- [33] Research Gate. URL https://www.researchgate.net/figure/Proposed-mechanism-for-the-formation-of-acrylamide-in-heat-treated-foods-HEATOX-Project_fig3_225180757 (07.07.2024.)
- [34] Nitrosamines in food raise a health concern. URL <https://www.efsa.europa.eu/en/news/nitrosamines-food-raise-health-concern> (07.07.2024.)
- [35] n-Nitrosodimethylamine Ball and Stick URL https://hu.wikipedia.org/wiki/N-nitroso-dimetil-amin#/media/F%C3%A1jl:N-Nitrosodimethylamine_Ball_and_Stick.png (07.07.2024.)
- [36] Sigurnost hrane. URL <https://www.mingo.hr/public/documents/5-vodic-sigurnost-hrane-lowresfinalweb.pdf> (11.07.2024.)
- [37] M. Novaković, I. Dolenčić Špehar, J. Havranek, ZAKONODAVSTVO U PODRUČJU SIGURNOSTI HRANE, *68*, **2014**, 91-100
- [38] Hrvatska agencija za hranu, HACCP URL <https://www.hah.hr/arhiva/haccp.php> (12.07.2024.)
- [39] HACCP Food Safety Management System URL <https://isoglobal.com.au/haccp/> (12.07.2024.)