

**Maja Peraica, Dubravka Rašić**

Stručni članak – Professional paper  
Primljeno – Received: 25. rujan – September 2012

### SAŽETAK

Toksini plijesni, zvani mikotoksini, često se nalaze u hrani i krmivu u svim krajevima svijeta. Mikotoksini mogu na različite načine štetiti ljudskom zdravlju jer osim bolesti uzrokovanih njihovom toksičnošću koje se u ljudi i životinja nazivaju mikotoksikozama, mogu biti karcinogeni, genotoksični i mutageni. Akutne mikotoksikoze, koje nastaju pri izloženosti ljudi i životinja velikoj koncentraciji mikotoksina, česte su u zemljama s tropskom klimom gdje su povoljniji uvjeti za rast plijesni i sintezu mikotoksina. U zemljama s umjerenom klimom akutne su mikotoksikoze velikih razmjera danas rijetke, iako su u povijesti nekoliko puta poharale stanovništvo Europe. Kronične su mikotoksikoze posljedica dugotrajne izloženosti nekom mikotoksinu i također su češće u tropskim zemljama. Povezanost nastanka bolesti s izloženošću nekom mikotoksinu vrlo je teško dokazati jer su ljudi i životinje izloženi istovremeno različitim mikotoksinima. Ljudi su u umjerenim klimatskim zonama, pa i u Hrvatskoj, često izloženi mikotoksinima fumonizinu B1 (FB1), okratoksinu A (OTA) i zearalenonu (ZEA), dok je izloženost aflatoksinu B1 (AFB1) rjeđa. Na pokusnim je životinjama dokazano da je ciljni organ toksičnog djelovanja za AFB1 jetra, za OTA bubreg, a za ZEA reproduktivni sustav. Vrlo je vjerojatno da su to ciljni organi njihovog djelovanja i kod ljudi. FB1 pokazuje znatnu razliku ciljnog organa kod različitih životinjskih vrsta, pa je teško pretpostaviti koji je njegov ciljni organ u ljudi. Dokazano je da izloženost mikotoksinu AFB1 uzrokuje maligne tumore u ljudi, a prema istraživanjima na pokusnim životinjama pretpostavlja se da bi FB1 i OTA mogli biti karcinogeni i za ljude.

U radu su opisani akutni i kronični učinci mikotoksina AFB1, FB1, OTA i ZEA jer se ti mikotoksini mogu naći u hrani i krmivu u Hrvatskoj pa su ljudi trajno izloženi tim mikotoksinima.

Ključne riječi: aflatoksin B1, fumonizini, mikotoksini, mikotoksikoze, okratoksin A, zearalenon

### UVOD

Mikotoksini su sekundarni metaboliti plijesni koji se nalaze u hrani biljnog i životinjskog podrijetla. Kontaminacija mikotoksinima u hrani biljnog podrijetla (tzv. primarna kontaminacija) posljedica je rasta plijesni na žitaricama, voću i povrću dok se u hrani životinjskog podrijetla (mesu, mlijeku i jajima)

nalaze metaboliti i rezidue mikotoksina ako su životinje hranjene kontaminiranim krmivom (sekundarna kontaminacija). Većina je mikotoksina termostabilna pa se tijekom termičke obrade pripreme hrane njihova koncentracija samo neznatno smanjuje. Budući da ne postoji jedinstvena metoda za uklanjanje svih plijesni, a i postojeće metode poskupljuju proi-

zvodnju hrane i krmiva, važna je prevencija nastanka mikotoksina (Peraica i sur. 2002).

Plijesni proizvode mikotoksine u svim klimatskim zonama, no zagađenost mikotoksinima veća je u tropskim krajevima, gdje su klimatski uvjeti za rast plijesni povoljniji. Bolesti uzrokovane mikotoksinima zvane mikotoksikoze u povijesti čovječanstva utjecale su na ishode ratova, demografske promjene i pokretale seobe stanovništva (Peraica i Rašić 2012). Pretpostavka da su neke bolesti uzrokovane mikotoksinima temelji se na većoj izloženosti nekih skupina ljudi koji su zbog klimatskih uvjeta ili prehrambenih navika više izloženi tim mikotoksinima (Peraica i sur. 1999).

Akutne su mikotoksikoze posljedica izloženosti velikim koncentracijama mikotoksina i one se još uvijek povremeno pojavljuju u zemljama u razvoju. U gospodarski razvijenim zemljama mikotoksikoze su vrlo rijetke. Na njihov je nestanak utjecao napredak agrotehničkih mjera, kao i pažljiva i trajna kontrola namirnica biljnog i životinjskog podrijetla koje dolaze na tržište. Međutim, nikakvim se preventivnim mjerama ne može u potpunosti spriječiti kontaminacija hrane mikotoksinima, pa su stoga ljudi i životinje trajno izloženi njihovom djelovanju. Mikotoksini osim toksičnog mogu imati mutageno, genotoksično, imunotoksično i karcinogeno djelovanje (Domijan i Peraica 2010). Budući da je na pokusnim životinjama dokazano da se takvi učinci mikotoksina mogu očitovati i nakon izloženosti njihovim vrlo niskim koncentracijama, pažnja je znanstvenika i agencija koje se bave toksičnim tvarima u hrani usmjerena na istraživanje učinaka i mehanizma toksičnog učinka niskih koncentracija mikotoksina (Milićević i sur. 2010).

Do sada je izolirano oko 400 mikotoksina, od kojih tridesetak ima poznato neželjeno djelovanje u životinja. Dokazivanje povezanosti izloženosti ljudi nekom mikotoksinu s nekom mikotoksikozom vrlo je teško zato što su ljudi istovremeno osim mikotoksinima izloženi i različitim drugim toksinima. Zbog toga je teško neki učinak pripisati samo jednom mikotoksinu, pa se za većinu mikotokoza samo s manjom ili većom vjerojatnošću pretpostavlja da su mikotoksini uzročnici tih bolesti prema analogiji s rezultatima pokusa na životinjama.

U radu je opisano dokazano ili pretpostavljeno neželjeno djelovanje mikotoksina aflatoksina B1 (AFB1), fumonizina B1 (FB1), okratoksina A (OTA) i

zearalenona (ZEA) jer su ti mikotoksini nađeni u žitaricama koje su uzgojene u Republici Hrvatskoj. To su ujedno mikotoksini čiji je mehanizam djelovanja dosta istraživani pa je njihovo toksično djelovanje moglo biti povezano s nastankom bolesti u ljudi i životinja.

### Aflatoksin B1

Aflatoksini su skupina od dvadesetak toksina slične kemijske strukture od kojih su najznačajniji aflatoksin B1 (AFB1), aflatoksin B2 (AFB2), aflatoksin G1 (AFG1), aflatoksin G2 (AFG2) i aflatoksin M1 (AFM1). Oznake B i G dobili su prema boji fluorescencije (*engl.* blue, green) a proizvode ih plijesni *Aspergillus flavus* i *A. parasiticus* na žitaricama prije žetve, tijekom pohranjivanja i za vrijeme prerade. Najčešće se nalazi najtoksičniji i najjači karcinogen AFB1. AFM1 i AFM2 su hidroksilirani produkti AFB1 i AFB2, a nalaze se u mlijeku životinja i majčinom mlijeku. Na temelju epidemioloških istraživanja, Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (International Agency for Research on Cancer – IARC) je procijenila da postoji dovoljno dokaza da su aflatoksini karcinogeni za ljude (IARC 2002).

Aflatoksini kontaminiraju poljoprivredne proizvode (riža, kukuruz, kasava, orasi, kikiriki i začini), mlijeko i mliječne proizvode i jaja. Osim hranom, ljudi mogu biti profesionalno izloženi aflatoksinima udisanjem kontaminiranih čestica u prehrambenoj industriji čime se povećava rizik nastanka karcinoma pluća (Kelly i sur. 1997).

Akutna aflatoksikoza se u ljudi i životinja pojavljuje nakon izloženosti velikoj koncentraciji aflatoksina u kontaminiranoj hrani, a manifestira se gubitkom teka, povraćanjem, slabošću i letargijom. U ljudi i životinja dolazi do akutne nekroze jetrenih stanica i hiperplazije žučnih vodova. U blagim slučajevima oporavak je potpun, dok kod težih aflatoksikoza nastaje vrlo brzo (za 2-3 tjedna) ascites i edemi donjih udova. Smrt je iznenadna, obično nakon masivnog krvarenja u probavnom sustavu. Opisano je nekoliko epidemija aflatoksikoze u Keniji i Indiji u kojima je smrtnost bila prema različitim autorima od 10 do 53%.

Na različitim je pokusnim životinjama dokazano da AFB1 uzrokuje karcinom jetre, bubrega, pluća i crijeva. Nastanak karcinoma ovisi o dozi i duljini izloženosti ovom mikotoksinu. Nakon ulaska u organizam AFB1 se metabolizira u reaktivni epoksid

koji se veže na DNA i albumine u krvi uzrokujući nastanak adukata. Razgradni produkti adukata dobri su biomarkeri izloženosti tom mikotoksinu pa su poslužili u dokazivanju povezanosti izloženosti s nastankom primarnog karcinoma jetre u ljudi. Taj je tumor vrlo čest u tropskim krajevima, a rizik njegovog nastanka mnogostruko je veći u ljudi koji su izloženi AFB1 i zaraženi virusom hepatitisa B (Afrika, Kina, Korea, Hawaji) ili hepatitisa C (Japan, Španjolska, SAD). Prema nekim procjenama, cijepljenjem protiv hepatitisa B može se smanjiti nastanak primarnog karcinoma jetre za 24%. Uvođenjem tog cijepljenja novorođenčadi u Južnoj Africi značajno je smanjen broj djece do pet godina koja imaju antigene protiv virusa hepatitisa B (HBsAg). Cijepljenje protiv virusa hepatitisa jest najbolja prevencija nastanka primarnog karcinoma jetre u tropskim krajevima jer se izloženost AFB1 u hrani ne može izbjeći. U tropskim su zemljama ljudi trajno izloženi aflatoksinima i to od intrauterinog razvoja. Izloženost aflatoksinima je manja tijekom dojenačke dobi i značajno se povećava čim se djeca počnu hraniti hranom za odrasle. Druge mjere prevencije, kao što je odvajanje malih i oštećenih zrna kukuruza, nisu učinkovite jer se oštećenim zrnima koja sadrže najveću koncentraciju AFB1 hrane najsiromašniji.

Istraživanja prisutnosti AFB1 i drugih aflatoksina provedena osamdesetih godina prošloga stoljeća na različitim žitaricama (zob, pšenica, ječam, kukuruz) proizvedenim u RH nisu dala pozitivne rezultate (Pepeljnjak i Cvetnić 1986). U novijim istraživanjima na istim žitaricama za ljudsku upotrebu ( $n=24$ ) i krmivu ( $n=13$ ) aflatoksini su nađeni u 24% uzoraka (Šegvić Klarić et al. 2009), a niti u jednom uzorku koncentracija aflatoksina nije bila veća od najveće dozvoljene količine prema važećim pravilnicima (Pravilnik o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminanata u hrani, Pravilnik o nepoželjnim i zabranjenim tvarima u hrani za životinje). U opsežnom istraživanju koje je provela Hrvatska agencija za hranu (HAH) na uzorcima dominantnih krmiva (sačma soje, kukuruz) koja količinski čine najveći udio svih krmnih smjesa, koncentracija aflatoksina određena je ELISA metodom (HAH 2012). Uzorci kukuruza ( $n=181$ ) i sačme soje ( $n=119$ ) sakupljeni su kod 20 najvećih proizvođača hrane za životinje u Hrvatskoj. Koncentracija aflatoksina iznad granice detekcije ( $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ) nađena je u 23% uzoraka kukuruza i 19% uzoraka sačme soje, no niti u jednom uzorku nije bila veća od najveće dozvoljene koncentracije prema važećem pravilniku.

AFB1 je nađen u uzorcima kobasica (5/15) i uzorcima kulena (3/6) u rasponu koncentracija 0.1-0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , odnosno 0.1-0.47  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Frece i sur. 2010a, Frece i sur. 2010b). U uzorcima kulena AFB1 je nađen samo do dubine od 1 cm, što ukazuje na površinsku kontaminaciju plijesnima.

Dosadašnja istraživanja provedena na žitaricama i krmivu pokazala su da je aflatoksin prisutan u namirnicama u Hrvatskoj, što ukazuje na važnost trajne kontrole ovog mikotoksina.

### Fumonizini

Fumonizini su skupina od 14 toksina koji se često nalaze na kukuruзу, a proizvode ih plijesni uglavnom iz roda *Fusarium*, a rjeđe i iz roda *Alternaria*. Najčešće se nalaze fumonizin B1 (FB1), fumonizin B2 (FB2) i fumonizin B3 (FB3). FB1 je najtoksičniji i nalazi se u najvećim količinama. Toksini se stvaraju prije žetve i za vrijeme rane faze sušenja, a njihova se koncentracija ne povećava tijekom skladištenja. Sojevi roda *Fusarium* nađeni su i na zidovima vlažnih zgrada pa je moguća izloženost fumonizinima i putem dišnog sustava.

Na različitim je pokusnim životinjama dokazano da fumonizini nisu akutno toksični vjerojatno zbog toga što se slabo apsorbiraju, ne akumuliraju se u organizmu, nemaju metaboličke aktivacije i brzo se izlučuju iz organizma. Njihova je kronična toksičnost ovisna o vrsti, soju i spolu pokusnih životinja. U domaćih se životinja toksični učinci manifestiraju na vrlo različite načine: uzrokuju leukoencefalomalaciju konja (i drugih kopitara), štakora i zečeva, plućni edem i hidrotoraks (nakupljanje tekućine između listova poplućnice) svinja, kao i oštećenja jetre i bubrega glodavaca.

Akutna fumonizinska mikotoksikoza u ljudi do sada je zabilježena samo jednom, i to u Indiji (Bhat i sur. 1997). Simptomi otrovanja bili su prolazna bol u probavnom sustavu i proljev.

U južnim dijelovima SAD-a (Južni Teksas) primijećena je vrlo velika učestalost kongenitalnih oštećenja živčanog sustava (anencefalije i *spina bifida aperta*) u usporedbi s drugim dijelovima SAD-a. Nađeno je da su ta oštećenja živčanog sustava češća u populaciji hispanskog podrijetla koja se više hrani kukuruzom, pa se posumnjalo da su ta oštećenja posljedica izloženosti fumonizinima. Velika učestalost takvih oštećenja mozga nađena je u Meksiku,

Guatemala, Kini i Južnoj Africi, gdje je kukuruz osnovna hrana (Marasas i sur. 2004).

Dugotrajna izloženost visokim koncentracijama fumonizina povezuje se s nastankom karcinoma jednaka u nekim krajevima Afrike (Transkei, Južnoafrička Republika), Europe (Sjeverna Italija) i Azije (neke pokrajine u Kini), gdje je osnovna, ili barem vrlo česta, namirnica kukuruz i proizvodi od kukuruza. Smatra se da bi istovremena izloženost fumonizinima i aflatoksinima mogla biti uzrokom nastanka primarnog karcinoma jetre u nekim kineskim pokrajinama (Haimen i Guanxi), gdje je učestalost tih tumora izrazito visoka. IARC je procijenio da je FB1 kancerogen za pokusne životinje, te da nema dovoljno epidemioloških istraživanja kojima bi se dokazala njegova kancerogenost za ljude i zato je svrstan u skupinu 2B (mogući kancerogen za ljude) (IARC 2002).

Fumonizini i plijesni koje proizvode fumonizine vrlo se često nalaze u kukuruzu uzgojenom u Hrvatskoj kao i u stočnoj hrani (Jurjević i sur. 1999, Šegvić i Pepeljnjak 2003, Domijan i sur. 2005, Ivić i sur. 2009, Šegvić Klarić i sur. 2009). FB1 se nalazi daleko češće od FB2, a u nekim su istraživanjima svi uzorci bili kontaminirani s FB1. Osim na kukuruzu, plijesni koje proizvode fumonizine nađene su i na pšenici, sojinoj sačmi i grašku (Ivić i sur. 2009). U već spomenutom opsežnom istraživanju zagađenosti kukuruza i sačme soje koje je provela HAH, ELISA metodom fumonizini su nađeni u 56% uzoraka kukuruza ( $n=181$ , granica detekcije  $220 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), a u sačmi soje fumonizini nisu nađeni ( $n=119$ , granica detekcije  $220 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) (HAH 2012). Koncentracije fumonizina u svim uzorcima kukuruza bila je mnogo niža od najviših dozvoljenih koncentracija prema Pravilniku o nepoželjnim tvarima u hrani za životinje (2010). Iako je učestalost kontaminacije kukuruza s FB1 u Hrvatskoj velika, nađene koncentracije relativno su niske u odnosu na najviše dozvoljene koncentracije za pojedinu namirnicu. Zbog toga sam FB1 ne bi trebao biti javno-zdravstveni problem. Znanstvenici su zabrinuti zbog nalaza drugih mikotoksina u istim namirnicama jer o zajedničkom djelovanju FB1 s drugim mikotoksinima ima vrlo malo istraživanja. Budući da je FB1 toksičan za bubrege i jetru laboratorijskih životinja, mogao bi čak i pri izloženosti niskim koncentracijama povećavati učinak mikotoksina kojima su ti organi ciljna tkiva toksičnog djelovanja (npr. OTA, citrinin i AFB1).

## Okrotoksin A

Okrotoksini su skupina mikotoksina koje proizvodi *Penicillium verrucosum* i više sojeva plijesni *Aspergillus* koji kontaminiraju žitarice i proizvode toksine u polju i u skladištima. Najvažniji okrotoksini su okrotoksin A (OTA), okrotoksin B, okrotoksin C i okrotoksin  $\alpha$ . U prirodi se najčešće nalazi najtoksičniji OTA, koji se osim u žitaricama (ječam, raž, kukuruz, raž, riža, pšenica) i drugim namirnicama biljnog podrijetla (kava, orasi, kikiriki, začini, sušeno voće, grožđice, začini, vino, pivo) može naći i u namirnicama životinjskog podrijetla (svinjsko i pileće meso, mlijeko sir) i njihovim prerađevinama. OTA se može naći u namirnicama iz cijeloga svijeta (Speijers i Van Egmond 1993).

OTA je nefrotoksičan, imunosupresivan, karcinogen i teratogen u svim ispitivanim životinjskim vrstama osim u odraslim preživcima. IARC je procijenio da zbog karcinogenosti i nedostatka epidemioloških istraživanja spada u skupinu 2B (IARC 1993). Metabolizam OTA je neobičan jer se dugotrajno zadržava u organizmu ( $t_{1/2}$  u plazmi ljudi je 840 sati, tj. 35 dana), što je posljedica dobrog vezivanja na proteine plazme, enterohepatičke cirkulacije i reapsorpcije nakon tubularne ekskrecije u bubregu. OTA se može mjeriti u krvi i urinu ljudi i životinja. OTA nema visoku akutnu toksičnost u pokusnim životinjama i u dostupnoj literaturi opisan je samo jedan slučaj akutnog otrovanja u ljudi koji je vjerojatno bio uzrokovan izloženosti tom mikotoksinu. Radilo se o akutnom zatajenju bubrega osobe u Italiji koja je radila u silosu zatvorenom dvije godine (Di Paolo i sur. 1994). Nakon 24-satne prolazne napetosti u području želuca, respiratornih smetnji i pečenja u području prsne kosti razvilo se akutno zatajenje bubrega. Iako, na žalost, nije uzet uzorak krvi bolesnika kako bi se u njemu izmjerila koncentracija OTA, koji je nađen u uzorcima žita iz silosa.

Pretpostavlja se da je OTA mogući uzročnik endemske nefropatije, bolesti bubrega koja se javlja osim u Hrvatskoj i u nekim balkanskim zemljama (Bosna i Hercegovina, Bugarska, Kosovo, Srbija i Rumunjska), pa je zato prozvana balkanska endemska nefropatija (BEN). Iako postoje mnogobrojne druge teorije o uzroku ove bolesti, još se uvijek smatra da je najprihvatljivija teorija da ju uzrokuje OTA zajedno s drugim nefrotoksičnim mikotoksinima (citrinin, FB1, penicilinska kiselina). Mikotoksin-ska teorija o nastanku BEN-a postavljena je zbog sličnosti oštećenja bubrega ljudi s mikotoksinom

nefropatijom svinja u skandinavskim zemljama za koju je dokazano da ju uzrokuje OTA. U nekoliko je istraživanja nađeno da se OTA nalazi češće ili u većim koncentracijama u uzorcima namirnica (kukuruz, pšenica) sakupljenim u endemskom kraju nego u kontrolnim uzorcima (Pavlinić i sur. 2010; Peraica i sur. 2010). OTA je nađen i u hrani, kao i u različitim namirnicama sakupljenim u drugim krajevima Hrvatske, a koje su namijenjene za ljudsku prehranu (grah, vino, kobasice, kulen) (Frece i sur. 2010a; Frece i sur. 2010b; Flajs i sur. 2009; Šegvić Klarić i sur. 2009). OTA je nađen i u krvi ljudi iz endemskog kraja s većom učestalošću nego u krvi ljudi iz drugih krajeva.

Kod izloženosti ljudi i životinja OTA-i uz problem istovremene izloženosti različitim drugim mikotoksima, kao što su to AFB1, FB1, ZEA koji bi mogli imati sinergistično djelovanje, postoji i problem što se OTA iz različitih namirnica kumulira u organizmu.

## Zearalenon

Zearalenon je mikotoksin koji proizvode plijesni roda *Fusarium* još u polju i tijekom skladištenja. ZEA i njegovi metaboliti mogu se naći i u hrani životinjskog podrijetla (meso, mlijeko i sir) ako su se domaće životinje hranile kontaminiranom hranom.

ZEA ima vrlo nisku akutnu toksičnost, no pri dugotrajnoj izloženosti ovom mikotoksinu do izražaja dolazi njegovo estrogeno djelovanje. Zearalenon i njegovi derivati ( $\alpha$ -zearalenol i  $\beta$ -zearalenol) imaju estrogeni učinak u svinja i preživača, no ne i u peradi (Čonkova i sur. 2003). U osjetljivih vrsta uzrokuju neplodnost, edem vulve, prolaps vagine, hipertrofiju dojki, feminizaciju mužjaka, atrofiju testisa i povećanje mliječnih žlijezda (Kennedy i sur. 1998).  $\alpha$ -zearalenol ima jače estrogeno djelovanje od zearalenona, dok je  $\beta$ -zearalenol manje aktivan. Estrogeno djelovanje zearalenona prvo je primijećeno u uzgoju krmača. U Porto Ricu ZEA je nađen u krvi djevojčica s preranim spolnim sazrijevanjem (Saenz de Rodriguez 1984). Autori pretpostavljaju da su se djevojčice hranile pilećim mesom životinja hranjenih kukuruzom iz SAD-a koji je bio kontaminiran tim mikotoksinom. U Mađarskoj je krajem devedesetih godina primijećena povećana učestalost početka puberteta kod djevojčica (prije osme godine), odnosno bolovi u području dojki i/ili povećanje dojki u dječaka (Szuets i sur. 1997). U pet od ukupno 36 uzoraka seruma ovih pacijenata koji su se većinom

hranili tzv. „zdravom hranom“ nađen je ZEA. ZEA je nađen i u hrani pacijenata, te je na taj način potvrđena povezanost zdrave hrane (žitarice i kukuruzne pahuljice) i patoloških promjena. Neki autori smatraju da bi zbog estrogenog učinak ovog mikotoksina trebalo ograničiti konzumiranje kukuruza ženama s tumorom dojke koji ima estrogene receptore jer ZEA može stimulirati takve tumore (Shier i sur. 2001).

Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC, Lyon, Francuska) nije mogla procijeniti karcinogenost zearalenona za ljude, stoga što ne postoje epidemiološke studije izloženosti ljudi tom mikotoksinu (IARC 1993), iako postoje indicije da je karcinogen za životinje (Gaumy i sur. 2001). U Hrvatskoj se ZEA može naći na sijenu, stočnoj hrani, kukuruzu, pšenici i ječmu (Domijan i sur. 2005, Šegvić Klarić i sur. 2009). Već je davne 1977. godine ZEA nađen tankoslojnom kromatografijom u 2,6% uzoraka kukuruza (Balzer i sur. 1977). Niski postotak uzoraka pozitivnih na ZEA vjerojatno je bio uzrokovan sušnom godinom kada je kukuruz uzorkovan jer je u kasnijim istraživanjima postotak kontaminiranih uzoraka bio od 10 do 100% (Šegvić Klarić i sur. 2009). Kontaminacija krmiva, kukuruza i drugih žitarica jako ovisi o klimatskim prilikama. U uzorcima koji su sakupljeni u razdoblju od 30 godina najveće su koncentracije ZEA nađene u uzorcima sakupljenim izuzetno vlažne 1978. i 1980., za vrijeme domovinskog rata i izuzetno hladnoj i vlažnoj 2004. godini (Pepeljnjak i sur. 2008). Učestalost pozitivnih nalaza istraživanja uvelike ovisi o granici detekcije, pa je u istraživanju koncentracije ZEA u kukuruzu uz granicu detekcije od 0.39  $\mu\text{g}/\text{kg}$  nađen u 80% uzoraka (Domijan i sur. 2005), dok je u drugom istraživanju uz granicu detekcije od 220  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ZEA nađen u samo jednom od 181 uzoraka kukuruza (0,5%) (HAH 2012). U nekim je starijim istraživanjima koncentracija ZEA u kukuruzu i stočnoj hrani dosegala koncentracije koje su mogle štetiti zdravlju ljudi i životinja (Balzer i sur. 1977; Pepeljnjak i Cvetnić 1986), što je uzrokovalo genitalne promjene u svinja (Pepeljnjak i sur. 2008). U novijim je istraživanjima koncentracija ZEA u hrani i krmivu daleko niža od dozvoljenih koncentracija, što ukazuje na poboljšanje agrotehničkih mjera u našoj zemlji (Domijan i sur. 2005; Pepeljnjak i sur. 2008; HAH 2012).

## ZAKLJUČAK

Iako je krajem XX. stoljeća izgledalo da će akutne mikotoksikoze postati povijest ljudskoga roda, noviji podaci o akutnim mikotoksikozama u Africi

ukazali su da će do njihovog pojavljivanja dolaziti sve dok bude ratova, gladi i različitih prirodnih katastrofa. Do mikotoksikoza ne bi dolazilo kada bi se mogla primijeniti dobra poljoprivredna praksa i učinkovita kontrola namirnica. U zemljama umjerenog klimatskog područja ljudi su trajno izloženi niskim koncentracijama mikotoksina koji se nalaze u hrani. U Hrvatskoj je velika učestalost kontaminacije mikotoksinima, no njihova je koncentracija niska pa zato nije vjerojatno da bi moglo doći do akutnih mikotoksikoza. Veći je problem što su žitarice kontaminirane različitim mikotoksinima jer o zajedničkom učinku više mikotoksina nema dovoljno podataka.

### LITERATURA

- Balzer, I., Bogdanić, C., Mužić, S. (1977.): Natural contamination of corn (*Zea mais*) with mycotoxins in Yugoslavia. *Ann Nutr Alliment* 31, 425-430.
- Bhat, R.V., Shetty, P.H., Amruth, R. P., Sudershan, R.V. (1997): A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sorghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Clin Toxicol* 35, 249-55.
- Čonkova, E., Laciakova, A., Kovač, G., Seidel, H. (2003): Fusarial toxins and their role in animal diseases. *Vet J* 165, 214-220.
- Di Paolo, N., Guarnieri, A., Garosi, G., Sacchi, G., Mangiarotti, A.M., Di Paolo, M. (1994) Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 4), 116-120.
- Domijan, A.-M., Peraica, M. (2010): Carcinogenic mycotoxins. U: C. A. McQueen (ur.), *Comprehensive toxicology*, Vol.14, str. 125-137. Oxford: Academic Press.
- Domijan, A.-M., Peraica, M., Jurjević, Ž., Ivić, D., Cvjetković, B. (2005): Fumonisin B1, fumonisin B2, zearalenone and ochratoxin A contamination of maize in Croatia. *Food Addit Contam* 22, 677-680.
- Flajs, D., Domijan, A.-M., Ivić, D., Cvjetković, B., Peraica, M. (2009): ELISA and HPLC analysis of ochratoxin A in red wines of Croatia. *Food Control* 20, 590-592.
- Frece J, Markov K., Kovačević, D. (2010a): Određivanje autohtone mikrobne populacije i mikotoksina te karakterizacije potencijalnih starter kultura u slavonskom kulenu. *Meso* 12, 92-98.
- Frece, J., Pleadin, J, Markov, K., Perši, N., Dukić, V., Čvek, D., Delaš, F. (2010b): Mikrobna populacija, kemijski sastav i mikotoksini u kobasicama s područja Varaždinske županije. *Vet Stanica* 41, 189-198.
- Gaumy, J.L., Bailly, J.D., Burgat, V., Guerre, P. (2001): Zearalenone: proprietes et toxicite experimentale. *Rev Med Vet* 152, 219-234.
- HAH (Hrvatska agencija za hranu). (2012): Znanstveno mišljenje o mikotoksinima u hrani za životinje (HAH-Z-2012-05).
- IARC (International Agency for Research on Cancer). (1993): Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 56, Geneva.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). (2002): Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC: Lyon, Vol. 82.
- Ivić, D., Domijan, A.-M., Peraica, M., Miličević, T., Cvjetković, B. (2009): *Fusarium* spp. contamination of wheat, maize, soybean, and pea in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 60, 435-442.
- Jurjević, Ž., Solfrizzo, M., Cvjetković, B., Avantaggiato, G., Visconti, A. (1999): Ochratoxin A and fumonisins (B1 and B2) in maize from Balkna nephropathy endemic and non endemic areas of Croatia. *Mycotoxin* 15, 67-80.
- Kelly, J.D., Eaton, D.L., Guengerich, F.P., Coulombe, F. A, Jr. (1997): Aflatoxin B<sub>1</sub> activation in human lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 144, 88-95.
- Kennedy, D.G., Hewitt, S.A., McEvoy, J.D.G, Currie, J.W., Cannavan, A., Blanchflower, W.J., Elliot C.T. (1998): Zeranone is formed from *Fusarium* spp. toxins in cattle in vivo. *Food Addit Contam* 15, 393-400.
- Marasas, W.F.O., Riley, R.T., Hendricks, K.A., Stevens, V.L., Sadler, T.W., Gelineau-van Waes, J., Müsser, S.A., Cabrera, J., Torres, O., Gelderblom, W.C.A., Allegood, J., Martinez, C., Maddox, J., Miller, J.D., Starr, L., Sullards, M.C., Roman, A.V., Voss, K.A., Wang, E., Merrill, A.H., Jr. (2004): Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and *in vivo*: a potential risk factor for human neural tube defects among population consuming fumonisin-contaminated maize. *J Nutr* 134, 711-716.
- Miličević, D.R., Škrinjar, M., Baltić, T. (2010): Real and perceived risks for mycotoxin contamination in foods and feeds: challenges for food safety control. *Toxins* 2, 572-592.
- Pavlinić, I., Puntarić, D., Bošnjak, J., Lasić, D., Barušić, L., Jergović, M., Miškulin, M., Puntarić, I., Vučić, K. (2010): Istraživanje okratoksina A u ječmu - doprinos mikotoksinskoj hipotezi nastanka endemske nefropatije. *Med Jad* 40, 59-65.
- Pepeljnjak, S., Cvetnić, Z. (1986). Mikološka i mikotoksikološka kontaminacija žitarica na širem anefropatičnom području SR Hrvatske. Posebna izdanja, knjiga 80., Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine, Sarajevo, str. 29-41.

22. Pepeljnjak, S., Cvetnić, Z., Šević Klarić, M. (2008): Okratoksin A i zearalenon: kontaminacija žitarica i krmiva u Hrvatskoj (1977-2007) i utjecaj na zdravlje životinja i ljudi. *Krmiva* 50, 147-159.
23. Peraica, M., Domijan, A.-M., Jurjević, Ž., Cvjetković, B. (2002): Prevention of exposure to mycotoxins from food and feed. *Arh Hig Rada Toksikol* 53, 229-237.
24. Peraica, M., Flajs, D., Domijan, A.-M., Ivić, D., Cvjetković, B. (2010): Ochratoxin A contamination of food from Croatia. *Toxins* 2, 2098-2015.
25. Peraica, M., Rašić, D. (2012): The impact of mycotoxicoses on human history. *Arh Hig Rada Toksikol* 63: 511-516.
26. Peraica, M., Radić, B., Lucić, A., Pavlović, M. (1999): Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull WHO* 77, 754-766.
27. Pravilnik o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminanata u hrani, *Narodne novine* 154/2008.
28. Pravilnik o nepoželjnim i zabranjenim tvarima u hrani za životinje, *Narodne novine* 80/2010.
29. Saenz de Rodriguez, C. (1984): Environmental hormone contamination in Puerto Rico. *New Engl J Med* 310, 1741-1742.
30. Shier, W.T., Shier, A.C., Xie, W., Mirocha, C.J. (2001): Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. *Toxicol* 39, 1435-1438.
31. Speijers, G.J.A., Van Egmond, H.P. (1993) Worldwide ochratoxin A levels in food and feeds. U: Creppy EE ed. *Human ochratoxigenesis and its pathologies*. Montrouge, Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. 231, 85-100.
32. Szuets, P., Mesterhazy, A., Falkay, G.Y., Bartok, T. (1997): Early telarche symptoms in children and their relation to zearalenone contamination in foodstuffs. *Cereal Res Commun* 25, 429-436.
33. Šegvić Klarić, M., Cvetnić, Z., Pepeljnjak, S., Kosalec, I. (2009): Co-occurrence of aflatoxins, ochratoxin A, fumonisins, and zearalenone in cereals and feed, determined by competitive direct enzyme-linked immunosorbent assay and thin-layer chromatography. *Arh Hig Rada Toksikol* 60, 427-434.
34. Šegvić, M., Pepeljnjak, S. (2003): Distribution and fumonisin B1 production capacity of *Fusarium moniliforme* isolated from corn in Croatia. *Period Biol* 105, 275-279.

## SUMMARY

Mould toxins, also called mycotoxins, are frequently found in food and feed throughout the world. Mycotoxin exposure can be harmful to human health in various ways, causing not only toxic effects called mycotoxicoses, but also carcinogenic, genotoxic and mutagenic effect. High concentrations of mycotoxins cause acute mycotoxicoses, frequent in tropical countries where conditions for the growth of moulds and the production of mycotoxins are favourable. In countries with a mild climate, large-scale acute mycotoxicoses are rare nowadays, although they had decimated the population of Europe several times during the course of history. Chronic mycotoxicoses are also more frequent in tropical countries. The role of a single mycotoxin in the aetiology of a mycotoxicosis is usually difficult to prove, because humans and animals are mainly exposed to mixtures of mycotoxins. In temperate zones, as well as in Croatia, humans are frequently exposed to fumonisin B1 (FB1), ochratoxin A (OTA) and zearalenone (ZEA), while exposure to aflatoxin B1 (AFB1) is much less frequent. Animal studies have proven that the target organ for AFB1 toxicity is the liver; for OTA, the kidneys; and for ZEA, the reproductive system. The target organ of FB1 toxicity varies among animal species, making it difficult to predict which organ could be the target in case of human exposure. Human exposure to AFB1 causes liver malignancies, while according to studies on animals, FB1 and OTA could also be human carcinogens.

This paper describes the symptoms of acute and chronic toxicity from AFB1, FB1, OTA and ZEA caused by continuous exposure of humans and animals to caused by food and feed contamination.

Key words: aflatoxin B1, fumonisin B1, mycotoxins, mycotoxicoses, ochratoxin B1, zearalenone