

Prof. dr. sc. Verica Garaj Vrhovac, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb  
Prof. dr. sc. Jasna Franekić Čolić, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Prof. dr. sc. Franjo Plavšić, Hrvatski zavod za toksikologiju  
Mr. sc. Marijan Katalenić, Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Prof. dr. sc. Zoran Zgaga, Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

U Zagrebu, 11. travnja 2006.

Znanstvenom vijeću Hrvatske agencije za hranu  
Kapucinska 40/II  
31000 OSIJEK

- na ruke prof. dr.sc. Drage Šubarića putem Znanstvenog Odbora za biološke, kemijske i fizikalne opasnosti

**Predmet:** znanstveno mišljenje o prisutnosti 2-isopropylthioxantona (ITX-a) u hrani

Na drugoj sjednici Znanstvenog vijeća Hrvatske agencije za hranu (HAH) imenovani smo u radnu skupinu za davanje znanstvenog mišljenja o prisutnosti 2-isopropylthioxantona u hrani. ITX se koristi kao fotoinicijator u procesu fiksiranja boje na površinu ambalaže pomoću UV svjetlosti, a prisutnost ITX-a u nekim kategorijama namirnica na tržištu Evropske zajednice, uključujući hranu za djecu, uočena je polovinom prošle godine. S obzirom da se radi o tvari koja se u hrani našla slijedom tehnološkog propusta u procesu proizvodnje ambalaže, a nije dostatno toksikološki evaluirana, ova je informacija upućena svim zainteresiranim posredstvom europskog sustava brzog uzbunjivanja (RASFF). Krajem godine doneseno je mišljenje Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) koje je objavljeno 7. prosinca na stranicama EFSA Journal-a (Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2-isopropyl thioxanthone (ITX) and 2-ethylhexyl-4-dimethylaminobenzoate (EHDAB) in food contact materials, 2005, 293:1-15), a sažetak tog mišljenja upućen je medijima dva dana kasnije. Stav EFSA-e mogao bi se sažeti kako slijedi: a) ITX je doduše nepoželjan u namirnicama, ali ne predstavlja značajan rizik za zdravlje i b) zbog navedenog nema potrebe za poduzimanjem posebnih mjera, tim više što proizvođači (u prvom redu Tetra Pak) najavljuju skorou zamjenu korištenja ITX-a alternativnim postupcima obrade ambalaže.

U Hrvatskoj je prisutnost ITX-a dokazana u voćnim sokovima austrijskog proizvođača Hermann Pfanner Getränke. Nalaz Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba od 10. siječnja objavljen je putem hrvatskog sustava za žurno uzbunjivanje (RASFF) a već 11. siječnja Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi donijelo je rješenje po kojem se navedeni sokovi trebaju odmah povući iz prometa. S obzirom na navedenu preporuku EFSA-e može se postaviti pitanje da li je takva odluka bila opravdana i kako postupiti u budućnosti otkrije li se opet prisutnost ITX-a u namirnicama.

Uvidom u dostavljene materijale i dostupnu znanstvenu literaturu može se zaključiti da se kod procjene mogućeg utjecaja ITX-a na zdravlje čovjeka mora u prvom redu analizirati njegovo genotoksično djelovanje. Genotoksični agensi su one tvari/postupci čije je štetno djelovanje uzrokovano u prvom redu neposrednim ili posrednim djelovanjem na nasljedni materijal, odnosno deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Kako po kemijskoj strukturi, tako i po načinu djelovanja genotoksične kemikalije su prilično heterogena skupina tvari i često je vrlo teško predvidjeti da li će neka supstancija utjecati na stabilnost genetičkog materijala, pogotovo u kontekstu složenih fizioloških fizikalno-kemijskih interakcija. Posebnost djelovanja genotoksičnih agenasa je i u tome da se genetičke promjene kumuliraju i prenose na potomstvo. Zbog toga se procjena mogućeg genotoksičnog djelovanja vrši u seriji („bateriji“) testova od kojih svaki odgovara na specifično pitanje. Pozitivan odgovor u bilo kojem od tih testova znači da ispitivana tvar pokazuje genotoksično djelovanje pod određenim uvjetima i predstavlja važno upozorenje da se radi o supstanci koja bi mogla imati negativan utjecaj i na ljudsko zdravlje.

U priloženoj dokumentaciji navodi se da je genotoksično djelovanje ITX-a praćeno u pet različitim testovima. Pozitivni rezultati dobiveni su u oba testa u kojima je praćena indukcija mutacija (test na bakteriji *Salmonella typhimurium*, koncentracije 1666,7 i 5000 µg/ploči i test u kulturi animalnih stanica, u rasponu doza od 20 – 67,5 µg/mL) i u testu u kojem je praćena indukcija kromosomskih aberacija u stanicama kineskog hrčka (različiti tretmani, od 2,5 do 150 µg/mL). Negativni rezultati dobiveni su („*in vivo*“) u testu indukcije mikronukleusa u stanicama koštane srži miša i u testu reparacijske sinteze DNA u stanicama jetre štakora (jedna oralna doza, najviše 2000 mg/kg). Ovi rezultati sugeriraju da ITX može djelovati u prvom redu kao takozvani „direktni mutagen“, uzrokujući greške u sintezi DNA koje kasnije dovode do mutacija. Ovdje treba upozoriti da se terminom „*in vivo*“ opisuje protokol u kojem su eksperimentalne životinje hranjene hranom koja sadrži ITX, a genetičke promjene su praćene u odabranom tkivu odnosno tipu stanica, dok se termin „*in vitro*“ koristi kako bi se opisao protokol u kojem se ciljane stanice (animalne ili bakterijske) neposredno izlagane ITX-u ili njegovom metabolitu nastalom metaboličkom aktivacijom. Iako ovi rezultati ne znače neposredno da ITX detektiran u namirnicama predstavlja neprihvatljiv rizik za ljudsko zdravlje zbog svojeg genotoksičnog djelovanja, oni pokazuju da takva mogućnost realno postoji i da su nužna dodatna istraživanja kako bi se donijela znanstveno utemeljena procjena. Zbog toga čudi zaključak studije: „rezultati ispitivanja genotoksičnog djelovanja ITX u ograničenom broju studija *in vitro* bili su kontradiktorni, dok su jasno negativni rezultati dobiveni u dvije odgovarajuće studije *in vivo*. Može se zaključiti da postojeće *in vivo* studije ne ukazuju na genotoksični potencijal ITX-a. Rezultati nikakvih drugih ispitivanja toksičnosti ITX-a nisu dostupni“ (ITX was tested with contradictory results in limited genotoxicity studies *in vitro*, however, clearly negative results were obtained in two adequate *in vivo* studies. In conclusion, the existing *in vivo* genotoxicity studies do not indicate genotoxic potential for ITX. No other toxicity data on ITX are available, EFSA Journal 293:13, 2005). Jednako tako čudi da u međuvremenu nisu izvršena dodatna istraživanja koja bi omogućila kvalitetniju procjenu genotoksičnog potencijala ITXa.

Temeljem Zakona o hrani NN 117/03, čl. 11, točka 3, hrana je zdravstveno neispravna ako je:

- štetna za zdravlje ljudi,
- neprikladna za ljudsku konzumaciju.

Odnosno, članak 13, točka 2 istog Zakona :

- 2) Neprikladnom za ljudsku konzumaciju smatra se hrana ako:

- su senzorska svojstva hrane zbog fizikalnih, kemijskih, mikrobioloških ili drugih procesa izmijenjena toliko da hrana nije prikladna za prehranu ljudi,
- sadrži tvari ili sirovine koje nisu toksikološki evaluirane, provjerene i sigurne za ljudsku uporabu,
- sadrži mehanička onečišćenja i primjese koje mogu biti štetne za zdravlje ljudi,
- je ambalaža oštećena tako da su moguće mikrobiološke i kemijske promjene hrane u granicama većim od dopuštenih.

Na temelju svega navedenog očigledno je da je hrana koja sadrži ITX neprikladna za ljudsku konzumaciju jer sadrži tvar koja nije toksikološki evaluirana, provjerena i sigurna za ljudsku uporabu. Štoviše, imajući u vidu pozitivne rezultate dobivene u testovima mutagenosti, kumulativnu prirodu djelovanja mutagena kao i posebnu izloženost najmlađe populacije hrani koja sadrži ITX smatramo da je prisutnost takve hrane na tržištu neprihvatljiva jer predstavlja rizik za zdravlje potrošača.

U istoj studiji navedeni su rezultati određivanja ITX u različitim vrstama hrane: mliječnim proizvodima i proizvodima na bazi soje za prehranu djece, voćnim sokovima, voćnim nektarima te bezalkoholnim „mutnim“ pićima koja su napravljena dodatkom voćne pulpe. Određene količine ITX-a kretale su se od 5 µg – 600 µg / L proizvoda, a kod bistrih voćnih proizvoda, vode i pića nije određena količina ITX-a nego se navodi da je bila ispod granice kvantifikacije koja je 5 µg/L. Korištene su dvije metode određivanja, GC-MS kao i LC-FLD-MS. Ove metode razlikuju se prema načinu pripreme uzoraka i otapalu za ekstrakciju, a u ovisnosti o izvoru podataka različita je i granica određivanja kao i granica kvantifikacije. LOD (najniža granica određivanja/ detekcije) kreće se od 0,2 – 2 µg/L, odnosno 0,8 – 2 µg/dm<sup>2</sup> s rezultatima izraženim na kontaktnu površinu ambalaže. Iz navedenog slijedi da se kao najniža doza kvantifikacije (LOQ) može prihvatiti 5 µg/L i mišljenja smo da su svi uzorci u kojima se ustanovi jednaka ili viša koncentracija ITX-a mogu smatrati neprikladni za ljudsku konzumaciju.

Na kraju, mišljenje imenovane radne skupine za davanje znanstvenog mišljenja o prisutnosti 2-isopropylthioxantona (ITX-a) u hrani može se sažeti kako slijedi:

**„U nedostatku odgovarajućih studija za cjelovitu procjenu genotoksičnog djelovanja ITX-a smatramo da je prisutnost ITX-a u hrani u koncentraciji jednakoj ili većoj od 5 µg/L neprihvatljiva jer predstavlja rizik za zdravlje potrošača.“**

Članovi Radne skupine:

Prof. dr sc. Verica Garaj Vrhovac

Prof. dr. Jasna Franekić Čolić

Prof. dr. Franjo Plavšić

Mr. sc. Marijan Katalenić

Prof. dr. sc. Zoran Zgaga, predsjednik radne skupine