



Élelmiszertudományi Kar

**Növényvédőszer-maradékok és más szennyezőanyagok élelmiszer-
fogyasztásból származó akut expozíciójának probabilisztikus
modellezése**

Zentai Andrea

PhD értekezés

Készült:

Élelmiszer-biztonsági Kockázatértékelési Igazgatóság

Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal

(NÉBIH ÉKI)

2015

A doktori iskola

megnevezése: Élelmiszertudományi Doktori Iskola

tudományága: Élelmiszertudományok

vezetője: **Dr. Felföldi József, PhD**
egyetemi tanár
Budapesti Corvinus Egyetem, Élelmiszertudományi Kar,
Fizika-Automatika Tanszék

Témavezető: **Dr. habil Ambrus Árpád, CSc**
címzetes egyetemi tanár, ny. tudományos főtanácsadó

A jelölt a Budapesti Corvinus Egyetem Doktori Szabályzatában előírt valamennyi feltételnek eleget tett, a műhelyvita során elhangzott észrevételeket és javaslatokat az értekezés átdolgozásakor figyelembe vette, ezért az értekezés védési eljárásra bocsátható.

.....
Az iskolavezető jóváhagyása

.....
A témavezető jóváhagyása

A Budapesti Corvinus Egyetem Élettudományi Területi Doktori Tanácsának 2015. december 8-i határozatában a nyilvános vita lefolytatására az alábbi bíráló Bizottságot jelölte ki:

BÍRÁLÓ BIZOTTSÁG:

Elnöke

Fodor Péter, DSc, BCE

Tagjai

Biacs Péter, DSc, BCE

Simonné Sarkadi Livia, DSc, BCE

Biró György, DSc, SOTE

Mohácsiné Farkas Csilla, PhD, BCE

Opponensek

Győri Zoltán, DSc, DE

Kovács Melinda, CMHAS, KE

Titkár

Maczó Anita, NÉBIH

Tartalomjegyzék	
1.	BEVEZETÉS.....7
2.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS9
2.1.	A kockázatbecslés 9
2.1.1.	A kockázatbecslés a kockázatelemzés része.....9
2.1.2.	A kockázatbecslés 4 lépése9
2.1.3.	Az egészségügyi referencia értékek10
2.2.	Az expozícióbecslés gyakorlata..... 11
2.2.1.	A fogyasztási felmérések típusai.....11
2.2.2.	A szermaradék adatok12
2.2.2.1.	Szermaradék definíció kérdése.....12
2.2.2.2.	A szermaradékok eloszlása12
2.2.2.3.	A szermaradékok összetett (kompozit) mintán belüli variabilitása13
2.2.2.4.	A kimutatási határ alatti minták13
2.2.2.5.	A feldolgozási faktor.....14
2.2.3.	Élelmiszer osztályozások összerendelése és az ehető hányad kérdése14
2.3.	A nemzetközi pontbecslés 15
2.3.1.	Hosszú- és rövidtávú expozíció becslése az MRL megállapításnál.....15
2.3.1.1.	Az akut pontbecslés és IESTI egyenletek.....16
2.3.1.2.	Variabilitási faktor alkalmazott értékei18
2.3.1.3.	IESTI egyenlet gyengesegei18
2.4.	A probablisztikus becslés 19
2.4.1.	A probablisztikus becslés gyakorlati bemutatása20
2.4.2.	A probablisztikus becslés terjedése a nemzetközi kockázatbecslésben21
2.4.3.	Probablisztikus modell validálása21
2.4.4.	Az EFSA útmutatója a probablisztikus becsléshez – fókuszban az akut becslés.....23
2.4.4.1.	Fogyasztás modellezése24
2.4.4.2.	A bootstrap eljárás az adatokból történő véletlen mintavétel bizonytalanságának jellemzésére24
2.4.4.3.	Szermaradékok modellezése25
2.4.4.4.	LOR alatti értékek kezelése a probablisztikus becslésben.....27
2.4.4.5.	Variabilitási faktor a probablisztikus becslésben28
2.4.4.6.	Egyedi terméktömegek a probablisztikus becslésben.....30
2.4.4.7.	Feldolgozási faktor a probablisztikus becslésben.....30
2.5.	A bizonytalanságok 30
2.6.	Krónikus metodika 33
2.7.	Probablisztikus szoftverek 34
2.8.	A probablisztikus kockázatbecslés kutatási irányai 37
2.9.	A kumulált akut expozíció becslése 38
2.9.1.	Együttes toxikológiai hatás formái39
2.9.2.	Dózis összeadás módszerei40
2.9.3.	Nemzetközi példák.....40
2.9.4.	Az EFSA útmutató kumulált becslésre vonatkozó része42
3.	CÉLKITÚZÉSEK.....44
4.	ANYAGOK és MÓDSZEREK45
4.1.	Fogyasztási adatok 45
4.2.	Szermaradék/szennyezőanyag adatok.....45
4.3.	Összetett élelmiszerek komponensekre bontásához szükséges adatok 46
4.4.	Egyedi tömegmérések 46
4.5.	További felhasznált adatok 46
4.6.	Módszerek 46
5.	EREDMÉNYEK.....47
5.1.	Gabonatermékek komponensekre bontása..... 47
5.2.	Kiválasztott zöldségek és gyümölcsök tömegének eloszlása..... 47
5.3.	Probablisztikus expozíció becslés kiemelt hazai esetei 49
5.3.1.	Magyar felnőtt fogyasztók fehér kenyér fogyasztásból származó DON bevétele49
5.3.1.1.	Deoxinivalenol koncentráció adatok49
5.3.1.2.	Fogyasztási adatok50
5.3.1.3.	Finomítások és alkalmazott módszer50
5.3.1.4.	A becsült DON bevétel51
5.3.2.	Mákfogyasztásból származó akut morfin expozíció becslése probablisztikus modellezéssel53
5.3.2.1.	Morfin koncentrációk.....54
5.3.2.2.	Mákfogyasztások.....55
5.3.2.3.	A feldolgozás hatása56
5.3.2.4.	Fogyasztói expozíció számítása56
5.3.2.5.	Morfin bevétel pontbecslése57
5.3.2.6.	Probablisztikus becslés eredménye59
5.4.	A probablisztikus akut expozíció becslést befolyásoló tényezők az almafogyasztásból származó kaptánbevétel példáján 63

5.4.1.	Felhasznált adatok és a módszerek.....	64
5.4.2.	A becsült expozíció	66
5.5.	Probabilisztikus kumulált akut bevitel becslés bemutatása a szerves foszforsavészterek expozícióbecslésének példáján	70
5.5.1.	Felhasznált adatok és a módszerek.....	70
5.5.1.1.	Kimutatási határ alatti szermaradék eredmények	70
5.5.1.2.	A feldolgozási faktor.....	71
5.5.1.3.	RPF faktorok	72
5.5.1.4.	A kumulált expozíció becslés eljárása.....	73
5.5.2.	Hazai fogyasztók kumulált expozíciója.....	75
5.6.	A hazai kockázatbecslési vizsgálatokból levonható következtetések	78
5.6.1.	Alkalmazott probabilisztikus eljárások használhatóságának összevetése	78
5.6.2.	A bootstrap alkalmazhatósága.....	79
5.6.3.	Variabilitási faktorról és egység tömeggel történő finomítás	79
5.6.4.	Kimutatási határ alatti minták kezelése	80
5.6.5.	Egészségügyi referencia értéket meghaladó expozíciók.....	80
5.6.6.	Pontszerű és probabilisztikus becslés összehasonlítása	81
5.6.7.	A becslés bizonytalansága.....	81
5.7.	Logikai rendszerterv a fogyasztói expozíció probabilisztikus modellezésére a hazai adatstruktúra alapján.....	82
5.7.1.	Általános bevezetés	82
5.7.2.	Az alapszámítás, finomítás és felhasznált adatok	83
5.7.3.	A számítás során felhasznált rövidítések és megnevezések	85
5.7.4.	Az expozíció számítására alkalmazott matematikai összefüggések [Zentai et al. 2015b]	86
5.7.4.1.	Egy vegyület (pl. szermaradék) expozíciója egy élelmiszerkomponensből.....	86
5.7.4.2.	Az egy napon fogyasztott élelmiszer komponensek (a) mennyiségének számítása (<i>F_{ia}</i>).....	86
5.7.4.3.	Egy vegyület (pl. szermaradék) expozíciója az összes élelmiszerkomponensből.....	88
5.7.4.4.	Művelet az összes releváns mérési eredménnyel.....	88
5.7.4.5.	A szermaradék variabilitásának figyelembe vétele	89
5.7.4.6.	Több „k” mért paraméter kumulált fogyasztói expozíciójának számítása adott napon fogyasztott „a” élelmiszerkomponensekből.....	89
5.7.4.7.	Az egy szermaradék vagy a szermaradékok kumulált expozíciójának számítása minden fogyasztott élelmiszer figyelembevételével	90
5.7.5.	Az adatok előkészítése	91
5.7.5.1.	A „k” mért paraméterre specifikus fogyasztási adatok összegyűjtése – Hatter_1-FOGYASZTAR-k és Hatter_1-FOGYASZTAR-P-k táblázatok kialakítása	91
5.7.5.2.	A „k” mért paraméter <i>Rka^j</i> értékeinek összegyűjtése - Hatter_3 - SZERMARTAR_k_parameter_termek táblázat kialakítása	94
5.7.5.3.	Mérési eredmények előkészítése a kumulált expozíció becsléséhez - Hatter_6 – Kum_egyenertek_peszticid csoport táblázat kialakítása.....	97
5.7.6.	Az eredmények megadása	100
5.7.6.1.	A becsült bevitel megadása és a súlyozó faktorok	100
5.7.6.2.	OUTPUT táblázatok készítése a Hatter_4 - Bevitel tábla eredményei alapján.....	102
5.7.7.	Peremfeltételek megadása	103
5.8.	Az expozíció számítása egyedi esetekre	104
5.8.1.	Szoftver tesztelése a DON expozíció becslés példáján.....	104
5.8.2.	Szoftver tesztelése a morfin expozíció becslés példáján	105
5.8.3.	Szoftver tesztelése a kaptán akut expozícióbecslésének példáján	106
5.8.4.	Szoftver tesztelése a szerves foszforsavészterek kumulált expozícióbecslésének példáján.....	107
5.8.5.	Peremfeltételek megadása a példákhoz	108
6.	ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	110
7.	ÖSSZEGZÉS	112
8.	SUMMARY	115
9.	Hivatkozások	118
10.	Mellékletek	125
1. melléklet (20. táblázat):	Vizsgált péksütemények és fő összetevőik.....	125
2. melléklet (21. táblázat):	Az expozíció becslés nem számszerűsített bizonytalanságainak mérlegelése az EFSA (2012) javaslatában felsorolt potenciális bizonytalansági tényezők alapján.....	126
3. melléklet:	Segéd táblázatok leírása.....	129
A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK		131
EGYÉB KÖZLEMÉNYEK.....		133
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS		134

Jelölések, rövidítések

ADI – Acceptable Daily Intake – elfogadható napi bevitel
ARfD – Acute Reference Dose – akut referencia dózis
BBN modell – béta-binomiális-normál modell hosszútávú bevitel becslésére
BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung – Szövetségi Kockázatbecslési Intézet
BMD – Benchmark dose – küszöbdózis
BMDL – Benchmark dose lower confidence level – küszöbdózis alsó konfidencia szintje
CAG – Common Assessment Group – közös értékelési csoport
CCPR – Codex Committee on Pesticide Residues – Növényvédőszer Maradékok Codex Szakbizottság
CMG – Common Mechanism Group – közös hatásmechanizmus csoportja
CREME – ír kockázatbecslő modell
CV – Coefficient of Variation – variációs koefficiens
DALY – Disability adjusted life years – egészségkárosodással korrigált életevek
DEEM-FCID - Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database, amerikai kockázatbecslő modell
ÉLB – növényvédőszer-maradék adatbázis
EFSA – European Food Safety Authority – Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság
EVT – Extreme Value Theory
FQPA – Food Quality Protection Act, amerikai törvény
IESTI – International Estimated Short Term Intake – nemzetközi becsült rövid távú bevitel
IPRA – Integrated Probabilistic Risk Assessment – integrált probabilisztikus kockázatbecslés
ISUF – Iowa States University modell hosszútávú bevitel becslésére
JMPR – Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues – FAO/WHO peszticid maradékokkal foglalkozó közös ülése
KH – kimutatási határ magyar rövidítése
LB – lower bound – kimutatási határ alatti értékek kezelésére alkalmazott megközelítés, a lehetséges legkisebb értékkel történő helyettesítés
LOD – Limit of Detection – kimutatási határ
LOP – Level of Protection – védelem szintje
LOR – Limit of Reporting – jelentési határ
LOQ – Limit of Quantification – meghatározási határ
MCRA – Monte Carlo Risk Assessment, holland kockázatbecslési módszer
MGSZH – Mezőgazdasági Szakigazgatási Hivatal
MLE – Maximum Likelihood Estimation – legnagyobb valószínűség becslése
MOE – Margin of exposure – expozíció határértéke
MRL – Maximum Residue Limit - maximális szermaradék érték
NÉBIH – Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal
NÉBIH-ÉKI – Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal – Élelmiszerbiztonsági Kockázatértékelési Igazgatóság
NÉBIH-ÉTbI - Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal – Élelmiszer- és Takarmánybiztonsági Igazgatóság
NÉBIH-NTAI – Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal – Növény- Talaj- és Agrárkörnyezet-védelmi Igazgatóság
NOAEL – No Observed Adverse Effect Level – megfigyelhető ártalmas hatás nem okozó szint
OÉTI – Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet
OLEF – Országos Lakossági Egészségfelmérés
PMTDI – provisional maximum tolerable daily intake – ideiglenes maximális tolerálható napi bevitel
PPR - Panel on Plant Protection Products and their Residues – az EFSA növényvédelmi termékekkel és maradékaikkal foglalkozó szakbizottsága
PRIMo – Pesticide Residues Intake Model – peszticid maradék bevitel modell
QuEChERS – Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe – növényvédőszer-analitikában mintaelőkészítési módszer
RIVM - Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – holland Közegészségügyi és Környezeti Nemzeti Intézet
RPF – Relative Potency Factor – relatív potencia faktor, a kumulált bevitel becslésénél a különböző toxicitás súlyozására alkalmazott tényező
SHEDS – Stochastic Human Exposure and Dose Simulation, amerikai kockázatbecslő modell
TDI – tolerable daily intake – tolerálható napi bevitel
UB – upper bound - kimutatási határ alatti értékek kezelésére alkalmazott megközelítés, a lehetséges legmagasabb értékkel történő helyettesítés
UNI-HB – európai kockázatbecslő program
WHO – World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet
WHO-GEMS – Global Environment Monitoring System, nemzetközi szennyezőanyag adatbázis

1. BEVEZETÉS

A növényvédő szerek (peszticidek) használata elkerülhetetlen annak érdekében, hogy megfelelő minőségű és mennyiségű termény álljon rendelkezésre Földünk növekvő lakosságának ellátásához. Az előírások szerinti használat esetén elmondható, hogy nem a növényvédőszer-maradékok jelentik napjaink legnagyobb élelmiszer-biztonsági problémáját, annak ellenére, hogy a lakosság egy részének szemében még mindig a peszticid-maradékok a legaggályosabbak. Az Eurobarometer legutóbbi, 2010. évi felmérése szerint például, az európai lakosság 19%-ának a vegyi anyagok, növényvédő szerek és toxikus anyagok jutnak először eszébe az élelmiszerekkel kapcsolatos problémákkal kapcsolatban. 12 tagállamból származó vélemények szerint a zöldségek, gyümölcsök és gabonák szermaradék tartalma a legaggályosabb, Magyarországon például a lakosság 84%-a találta a növényvédőszer-maradékokat nagyon aggasztónak [Eurobarometer 2010].

Az Európai Unió tagországaként hazánkban is a központi szinten megállapított és a tagállamokban egységesen betartandó szermaradék (MRL) határértékek érvényesek. Bár a hatóanyag engedélyezés uniós szinten, az egyes termékek és növényvédelmi technológiák engedélyezése hazai eljárás szerint történik. A NÉBIH NTAI (Növény-, Talaj- és Agrárkörnyezet-védelmi Igazgatóság) az illetékes hatóság, ahol az engedélyezés előtt a kérelmező által benyújtott adatokat megvizsgálják tekintetben, hogy a felhasználási javaslat (a termény, amin alkalmazni kívánják, az alkalmazott mennyiség és gyakoriság, élelmezés-egészségügyi várakozási idő) megfelel-e az uniós határértéknek és a hazai fogyasztási szokások alapján jelent-e a fogyasztók számára kockázatot.

Az engedélyezés mellett a már forgalomban lévő növényvédő szerek maradékának monitoringját is folyamatosan végzik. Ezek az adatok megfelelő alapot teremtenek arra, hogy a hazai fogyasztókat érő szermaradék bevitelt folyamatosan követni lehessen. Amennyiben az engedélyezett szer használatából adódóan határértéket meghaladó szermaradék tartalmat mérnek egy terményben, akkor feltételezhető, hogy nem tartották be a növényvédelmi technológiát (pl. magasabb dózist alkalmaztak, nem tartották be a várakozási időt). Ebben az esetben nemzeti szinten bírság szabható ki.

A Magyarország teljes lakosságát érő növényvédőszer-maradék bevitel kockázatbecslése eddig nem történt meg, bár ehhez használható adatok rendelkezésre állnak. A munka jelentőségét a fenti kutatásban említett fogyasztói aggály is indokolja. Munkámmal ezért ezt a hiányos területet próbálom lefedni a nemzetközi szakirodalomban közreadott új becslési eljárások továbbfejlesztésével illetve a hazai körülményekre adaptálásával.

A probabilisztikus becslést, mint eljárást az 1990-es években kezdték intenzíven tanulmányozni az étrendi kockázatbecslésben, azonban rutinszerű alkalmazása Európában még nem terjedt el. Ennek fő oka az adat- és munkaigény, valamint az, hogy a kockázatkezelők előtt sem általános az ismertsége, továbbá az alkalmazható módszerek kutatása, útmutatók kidolgozása jelenleg is folyik. Megfelelő szakértelem és adatok, eszközök birtokában azonban a pontoszerű becslés finomításaként annál többet mondó, valóságközelibb eredményeket értékelhetünk.

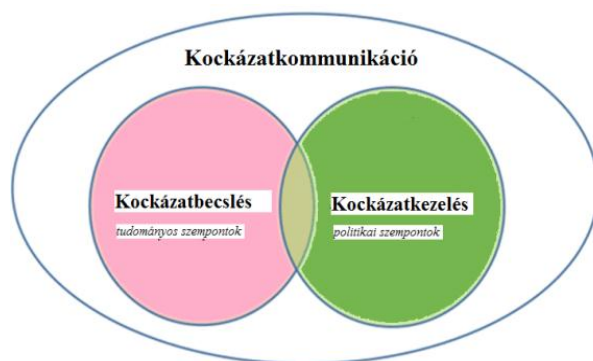
Munkám során a probabilisztikus becslést alkalmazom az élelmiszereket szennyező egyes kémiai anyagok (DON mikotoxin gabonában, mákban lévő morfin alkaloid, kaptán növényvédőszer-maradék almában), valamint a többféle növényvédőszer-maradék (szerves foszforsavészterek) együttes beviteléből származó ún. kumulált expozíció számítására.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A kockázatbecslés

2.1.1. A kockázatbecslés a kockázatelemzés része

A kockázatbecslés a kockázatelemzés hármásában helyezhető el [Szabvány_1], melynek elemei a kockázatbecslés (risk assessment) mellett a kockázatkezelés (risk management) és kockázatkommunikáció (risk communication) (1. ábra). Az Európai Unióban az élelmiszer-biztonsági kockázatbecslést az Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság (EFSA) végzi, állásfoglalásait független tudományos elemzés alapján adja ki. Az EFSA a kockázatkezelésben (döntéshozatalban és ellenőrzésben) nem vesz részt, azt a kockázatbecslés alapján az Európai Unió és a tagállamok döntéshozó szervei végzik. Az EFSA emellett kockázat-kommunikációval is foglalkozik; állásfoglalásait a döntéshozók, fogyasztók és más érdekelttek részére készíti.



1. ábra: Kockázatelemzés ábrája (forrás: Internet_1)

Hasonló rendszer valósul meg az EU tagállamaiban, így Magyarországon is. A döntéshozatal legfőbb szerve a Földművelésügyi Minisztérium. Az élelmiszer-biztonság fő ellenőrző szerve pedig a termőföldtől az asztalig a 2012. márciusban megalapított Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH), melynek külön egysége (Élelmiszerbiztonsági Kockázateértékelési Igazgatóság, ÉKI) foglalkozik az élelmiszer-biztonsági kockázatbecsléssel. Így hazai szinten is megvalósul a kockázatbecslés és kockázatkezelés szerepköreinek elválasztása.

2.1.2. A kockázatbecslés 4 lépése

Az élelmiszer-biztonsági kockázatbecslés 4 fő lépése a veszély azonosítása, veszély jellemzése, expozíció becslése és kockázat jellemzése. Első lépés az élelmiszer fogyasztásából származó ismert vagy lehetséges egészségügyi veszély azonosítása. Második lépésben, a veszély jellemzése során történik az ártalmas hatás természetének minőségi és mennyiségi értékelése. Kémiai anyag esetén a dózis-hatás összefüggés elemzése történik, vagyis annak jellemzése, mekkora mennyiség mekkora (milyen) hatást okoz. Ennek kifejezése egészségügyi referencia értékek megállapításával történik. Az expozíció (bevitel) becslése, mint harmadik lépés során annak

becslése történik, mekkora mennyiséget fogyaszt el a fogyasztó a kérdéses anyagból. Az utolsó lépésben, a kockázat jellemzése során az első három lépésből következtetve, és a bizonytalanságokat is figyelembe véve annak értékelése történik, hogy a vizsgált populációban várhatóan milyen szintű egészségártalom fordulhat elő a vizsgált anyag fogyasztásának következtében [Szabvány_2].

Munkámban a kockázatbecslési folyamatból az expozíció becslése és a kockázat jellemzése kapja a hangsúlyt. Az első két lépés (veszélyazonosítás és veszélyjellemzés) lényegében toxikológiai hatáselemzés, melyhez az egészségügyi referencia értékek megállapítása köthető, amit a kockázat jellemzése során figyelembe kell venni.

2.1.3. Az egészségügyi referencia értékek

A növényvédőszer-maradékok határértékének megállapítása két fő tényezőn alapul. Egyrészt a termelők által megvalósítható jó gyakorlatot (Good Agricultural Practice, GAP) veszik figyelembe, másrészt nagyon fontos, hogy az engedélyezett felhasználási körülmények alkalmazása mellett ne fordulhasson elő olyan fogyasztói bevitel, amely az egészségre kockázatos. Ha a célzott felhasználási körülmények mellett ez nem teljesül, akkor azok optimalizálása nélkül az engedélyezés nem valósulhat meg.

A javasolt felhasználási körülmények között várható szermaradék szintjén ellenőrzik annak várható bevitelét, ami nem haladhatja meg a szer egészségügyi referencia értékeit. Ezen referencia értékek két leggyakoribb mutatója krónikus esetben az ADI (Acceptable Daily Intake, elfogadható napi bevitel), akut esetben pedig az ARfD (Acute Reference Dose, akut referencia dózis). Első esetben a megadott napi mennyiséget egy egész életen át fogyasztva sem várható káros egészségügyi hatás a referencia értékek megállapításakor rendelkezésre álló összes tudományos eredmény alapján, míg a második esetben egy legfeljebb 24 órás napi időszakra vonatkozik a referenciaérték. A referencia értékek megadása testtömeg kg-ra vonatkoztatva történik.

Növényvédőszer-maradékoknál az ADI értéket megállapító elsődleges nemzetközi szerv a peszticid maradékokkal foglalkozó közös FAO/WHO szakértő bizottság a JMPR, mely a referencia értéket a rendelkezésre álló állatkísérletes és humán megfigyelések (biokémiai, metabolikus, farmakológiai, toxikológiai jellemzők) alapján határozza meg. Szokás szerint a legérzékenyebb faj esetén a legmagasabb, de megfigyelhető ártalmas hatást még nem okozó szint (NOAEL) alapján, a fajokon belüli és fajok közti eltérést valamint a hatás típusát és súlyosságát figyelembe vevő biztonsági faktor alkalmazásával történik az ADI megállapítása [WHO 1997]. Újabban a BMD-t (benchmark dose) is alkalmazzák a NOAEL alternatívájaként, ami a toxikus szint pontosabb megítélését teszi lehetővé azáltal, hogy egy-egy vizsgált pont helyett a dózis-hatás összefüggés tartományát veszi figyelembe [EFSA 2009a].

2.2. Az expozícióbecslés gyakorlata

Az expozíció – más szóval bevitel – becslése a négy lépéses kockázatbecslési folyamat fontos eleme. A számítás során arra keresik a választ, hogy a rendelkezésre álló adatokat és körülményeket mérlegelve a vizsgált fogyasztói kör bevitele megközelítheti-e, elérheti-e, vagy meghaladhatja-e azt a kritikusnak tekinthető referenciaszintet (ADI/ARfD), amit a toxikológiai vizsgálatok alapján az erre hivatott értékelő szervek megállapítottak.

Az expozíció számítása a fogyasztott élelmiszermennyiség és az élelmiszerben lévő szennyezőanyag/szermaradék koncentráció összeszorzásával történik. A számított bevitel kívánt pontosságú és megbízható megadásához általában számos egyéb megfontolást és feltételezést is kell tenni. A bevitel számításához azonban elengedhetetlen, hogy megfelelő fogyasztási és koncentráció adatok álljanak rendelkezésre.

2.2.1. A fogyasztási felmérések típusai

Az élelmiszerfogyasztásból történő bevitel felméréséhez alapvetően négy fő adattípus használható fel, ezek röviden a következők [Kroes et al. 2002]: élelmiszerkészlet adatok (pl. *FAO food balance sheet* élelmiszermérlegei), háztartási fogyasztási felmérések, egyéni fogyasztási felmérések, teljes étrendi felmérések. Említést érdemelnek a biomonitoring módszerek is, melyeknél közvetlenül (pl. vérből, vizeletből) mért metabolitból következtetnek vissza a bevitelre. Ez az eljárás már tükrözi a fogyasztás mellett a szennyezőanyagok közelítő koncentrációját is.

Az egyéni fogyasztási felmérések az egyéni élelmiszer és tápanyag bevitelről adnak számot a fogyasztók kiválasztott rétegében, ezért a mérlegnél jobban tükrözik az aktuális fogyasztást. Két fő típusa az étrendi napló (dietary record) és a visszaemlékezéses módszer (dietary recall). A napló módszer egy vagy néhány napig (1-7 nap) az aktuális bevitelt rögzíti. A gondos fogyasztó, az alkalmazott protokolltól függően, feljegyzi a felhasznált élelmiszer mennyiségét, a hulladékot, az összetevők összes főtt mennyiségét, valamint az egyes adagok mennyiségét és a tányéron maradt mennyiséget.

A visszaemlékezéses módszer az előző napi vagy a szokásos bevitelre vonatkozik, amit képzett dietetikus kérdez ki a fogyasztótól, személyesen vagy telefonon. A visszaemlékezést háztartási eszközök, fényképek segítik. Ide kapcsolódik a fogyasztási gyakorisági kérdőív (food frequency questionnaire, FFQ), ami élelmiszerek vagy élelmiszer csoportok célzottan összeállított listáját tartalmazza, melyek adott időszak során történő fogyasztásának a gyakoriságát mérik fel.

A teljes étrendi felmérések egy típusa a duplikált étrendi felmérés, amikor a ténylegesen elfogyasztott étrendet elemzik azzal, hogy a fogyasztó dupla adag élelmiszert készít, melyek egyikét elfogyasztja, a másikat analizálják. Ez egy elég pontos becslést eredményez, azonban a legköltséghatékosabb megoldás és a fogyasztóra jelentős teher hárul [Kroes et al. 2002].

2.2.2. A szermaradék adatok

A peszticid maradék elemzésbe vonható adatok számunkra elsődleges forrása a nemzeti monitoring vizsgálati eredmények. Származhatnak adatok más forrásból is, pl. szántóföldi kísérletekből, célzott mintavételből, és más országok adatai is rendelkezésre állhatnak a szermaradék eloszlások modellezésére. A monitoring eredmények lehetővé teszik az aktuális bevitel jellemzését. A szerkísérleti eredményeket általában a peszticid engedélyezése és MRL megállapítása során veszik figyelembe, ugyanis akkor még monitoring eredmények nem állnak rendelkezésre.

2.2.2.1. Szermaradék definíció kérdése

A szermaradék definíció (residue definition) megadja, hogy adott célra (kockázatbecsléshez vagy az MRL-nek való megfelelés ellenőrzéséhez) a szermaradék koncentrációban mely vegyületek veendőek figyelembe. Kockázatbecslés szempontjából indokolt minden, toxikológiailag releváns értéket figyelembe venni. Az MRL ellenőrzéshez a gyakorlati szempontok, vagyis a vegyületek vizsgálhatósága fontosabb, ezért a szermaradék definíciója lehetőleg egy vagy néhány jól mérhető komponensre korlátozódik [FAO 2009].

2.2.2.2. A szermaradékok eloszlása

A növényvédőszer-maradékok jellemzően kis mértékben, nyomokban jelenlévő mennyiségek, mivel alkalmazást követően meghatározott sebességgel bomlanak, jelenlétük azonban nem kerülhető el.

A szermaradékok mért mennyisége függ az alkalmazott felületi kezeléstől. Hatással lehet rá a növények alakja, térbeli elhelyezkedése, az időjárási viszonyok [Ambrus 1979]. A szerkísérletekben az egyes minták koncentrációi között nagy eltérések (variabilitás) figyelhetők meg, a szermaradékok rendkívül egyenetlen (akár 100-szoros eltérésű) területi eloszlásából és a minták korlátozott méretéből adódó mintavételi bizonytalanság következtében. A minták átlagos szermaradék tartalmának relatív szórása egyre kisebb lesz az elemi mintaszám növelésével.

Horváth és munkatársai (2013) 20 különböző (gyökér-, leveles-, kis-, közepes és nagyméretű) terményben vizsgálták 46 különböző szermaradék eloszlását összesen több mint 19.000 mintában. Az eloszlásokat a lognormál eloszlással lehetett a legjobban leírni. Az egy-egy termény – szerkombinációban rendelkezésre álló 100-120 egyedi adat alapján a variabilitást befolyásoló összes tényező hatását nem lehetett azonosítani. Az egyes adathalmazok relatív szórásainak átlagával (CV érték) az egyedi szermaradék tartalom variabilitása jól jellemezhető (kísérleti eredmények esetén a $CV=0,8$, míg a piaci minták esetén a $CV=1,1$). A piaci minták esetén a szermaradék tartalom variabilitása nagyobb, feltételezhetően a tételek keveredése és a nem kimutatható szermaradék tartalmú minták arányának váltakozása miatt [Horváth et al. 2013, Zentai et al. 2015b]. Más szerzők kutatásai is megerősítik, hogy a szermaradék eloszlások leggyakrabban a lognormál eloszlással

jellemezhető [Boon et al. 2003a]. A lognormál eloszlás az esetek nagy részében, a mikotoxinok kivételével, jól jellemzi az egyéb szennyezőanyagok eloszlását is.

Az adathalmazok jellemezhető parametrikus vagy nem parametrikus (empirikus) eloszlásokkal. Az empirikus modellek feltételezik, hogy a rendelkezésre álló minta a valós eloszlást reprezentatívan jellemzi. Az empirikus modellek hátránya, hogy csak a megfigyelt értékeken alapulnak, így minél kevesebb elem van egy mintában, annál nagyobb a kockázata, hogy a valóságot nem megfelelően modellezi. A parametrikus modelleknél az ún. parametrikus eloszlásokból történik a mintázás, vagyis a szermaradék eloszlást valamilyen törvényszerűséget mutató modellel próbálják leírni. Ezzel olyan érték is a modell eloszlásba kerülhet, amire nem terjedtek ki az adatok, de közéjük illeszhető.

Növényvédőszer-maradékoknál az eloszlás függvény leírása sokszor csak két lépésben valósítható meg, mivel a rendelkezésre álló adatok általában viszonylag alacsony koncentrációk, és az adatok nagy száma, sokszor akár 80% feletti aránya is kimutatási határ alatti adat. Ezért először szükséges annak jellemzése, hogy a szermaradék jelen van-e vagy nincs, majd a jelenlévő hányadra történik meg a szermaradék szintek modellezése [Boon et al. 2003a].

2.2.2.3. A szermaradékok összetett (kompozit) mintán belüli variabilitása

Több kutatás bemutatta, hogy a természetes variabilitásból adódóan az egy darab gyümölcsben/zöldségben található szermaradék szintje jóval magasabb lehet [Ambrus 1979, 2006, Hamey 2000, Hill 2000], mint az általában rendelkezésre álló összetett minták átlagos szermaradék szintje. A szermaradék vizsgálatoknál ugyanis nem egyesével mérik a zöldség/gyümölcs szennyezettségét, hanem a közepes méretű terményekből ≥ 10 darabot tartalmazó összetett mintát vesznek, melyek homogenizálást követően kerülnek vizsgálatra. A különböző terményekre vonatkozó elemi mintaszámra EU útmutatót adtak ki [Jogszabály_1]. A minta koncentráció megadása az elemekből homogenizált mintára történik, holott az egyes elemek szermaradék tartalma változó lehet. Ennek az ingadozásnak a rövid távú bevitel becslésénél van fontos szerepe, mivel az elfogyasztott termény kedvezőtlen esetben a minta átlagos szermaradékánál jóval nagyobb szermaradék mennyiséget is tartalmazhat. Hosszú távú bevitel esetén ez az ingadozás kiegyenlítődik.

2.2.2.4. A kimutatási határ alatti minták

A szermaradék koncentrációk általában kis mennyiségek, sokszor nem számszerűsíthető adatok, mivel egy bizonyos szint alatt lévő mennyiséget már nem lehet megbízhatóan meghatározni (LOD=limit of detection, LOQ=limit of quantification, vagy non-detect). Bizonyos országoknál egy adott jelentési határ (LOR, limit of reporting) alatt már nem közlik a mért eredményt. Az LOD a növényvédőszer-maradék méréseknél meghatározási határt is jelenthet, így a „limit of determination” kifejezést is szokás használni.

A nem számszerűsített mintaeredmények jelenléte bizonytalanságot okoz és modellezni szükséges, mivel a valóságban a 0 és LOD/LOR közti tartományban gyakran bármilyen értéket felvehetnek ezek a minták. Zérusként történő kezelésük alulbecslést (lower bound), LOD/LOR értéken történő kezelésük túlbecslést (upper bound) eredményezhet. Ez a behelyettesítéses eljárás könnyen kivitelezhető, érthető, és az utóbbi esetben konzervatív becslést eredményez [EFSA 2010]. Széleskörben alkalmazott megoldás ezen minták LOD/2 értéken történő figyelembe vétele is.

A kimutatási határ alatti értékek statisztikai kezelésének fő típusai az EFSA szerint a már említett behelyettesítéses módszerek, a parametrikus ún. log-probit regressziós módszerek és maximum likelihood becslési (MLE) eljárások, a nem parametrikus módszerek, valamint a bayes-i módszerek [EFSA 2010]. Az EFSA dokumentum említi a kimutatási határ alatti értékek figyelmen kívül hagyásának lehetőségét is, azonban részletesen nem tárgyalja.

A kimutatási határ alatti minták kezelésének a becsült bevitelre gyakorolt hatása több tényezőtől függ, pl. ezen minták arányától, a számszerű eredményekhez viszonyított LOR szintjétől, valamint a szerrel valójában kezelt termény arányától, mely meghatározza, hogy a kimutatási határ alatti minták közül valójában mennyit lehet tényleg zérusnak tekinteni. A növényvédőszer-maradék expozícióbecslésnél ez amiatt különösen fontos kérdés, mivel a monitoring minták eredményének többsége LOR szint alatt van [Boon et al. 2003a]. Az EFSA 2013. évi peszticid monitoring éves jelentésében például, az elemzésbe vont, 685 szermaradékra vizsgált 80.967 minta 54,6%-a egyáltalán nem tartalmazott mérhető szermaradékot [EFSA 2015].

2.2.2.5. A feldolgozási faktor

Egyes alapvető, fogyasztás előtt alkalmazott feldolgozási eljárások (mosás, hámozás) nagyban csökkenthetik a szermaradék tartalmat, ellenben egy aszalás vagy olajsajtolás még növelheti is azt [WHO 1997]. A feldolgozási tényező a szermaradék (szennyezőanyag) feldolgozott és feldolgozatlan termékben lévő koncentrációinak hányadosa [FAO 2009]. Minél kisebb ez a tényező, annál kevesebb szermaradék marad a végső élelmiszerben. Az engedélyezett növényvédő szerek nagy száma és az elképzelhető feldolgozási műveletek sokfélesége miatt kevés részletes információ van konkrét növényvédő szer – termény kombinációk feldolgozási faktorára. A teljesség igénye nélkül, néhány széleskörűen alkalmazott feldolgozási eljárás az alábbi: szárítás-aszalás, konzerválás, facsarás, őrlés, kenyérsütés, sörfőzés, borkészítés, olajextrakció és finomítás, vízben főzés. A feldolgozás hatása szertől és terménytől is függően változó érték. A BfR honlapján egy nagyon hasznos gyűjtemény található a feldolgozási tényezőkről, elsődlegesen a JMPR és az EFSA jelentésekben közreadott értékek alapján [BfR 2011].

2.2.3. Élelmiszer osztályozások összerendelése és az ehető hányad kérdése

A bevitel becsléséhez gyakorlati szempontból alapvető fontosságú, hogy a fogyasztási adatok (g, kg) és a szermaradék adatok (mg/kg) egymással összekapcsolhatók legyenek. A fogyasztások

megadása pedig testtömeg kg-ra vonatkoztatva ajánlott, így a bevitel már testtömeg kg-ban kifejezhető és vethető össze a testtömeg kg-ra megadott toxikológiai referencia értékekkel. Az összerendelés növényvédőszer-maradékoknál (a mérések nyers terményben történnek) célszerűen az alap élelmiszerek szintjén történhet meg.

Az élelmiszerfogyasztási felmérések elsődleges információi az elfogyasztott készétel mennyiségére vonatkoznak, és ezek összetevőkben történő kifejezéséhez figyelembe kell venni az ételek receptjét, a zöldségek-gyümölcsök ehető hányadát, főzési veszteségét, stb. Ezek a konverziók általában a nemzeti fogyasztási felmérések szintjén történnek, ún. konverziós (recept) adatbázisok felhasználásával, melyek segítik az összetett élelmiszerek alkotóelemeikre történő visszabontását. A zöldségek-gyümölcsök ehető hányada azért is fontos információ, mivel a szermaradék mérések általában egész terményre történnek, de a fogyasztási adatok csak az ehető részre vonatkoznak. Ezt megfelelő faktorok (ehető hányad) alkalmazásával korrigálni kell a számításokban.

Boon és mtsai 2009-ben a nemzeti fogyasztási adatok nyers termény (raw agricultural commodity, RAC) szintjén való kifejezésére tettek javaslatot. Kiválasztott országok összetevőkben megadott fogyasztási adatait (pl. spenót-főtt, almászósz) a nyers termény ehető hányadává (e-RAC) konvertálták (nyersen fogyasztott spenót, nyers alma hányad), a szermaradék koncentrációkat pedig a feldolgozott termékek vonatkozásában (pl. paradicsompüré) a feldolgozási tényező alkalmazásával fejezték ki az elfogyasztható mennyiségre [Boon et al. 2009a]. Ezáltal kerül figyelembe vételre egy adott feldolgozási művelet hatása mind az élelmiszer tömegére, mind külön a benne lévő szermaradék mennyiségére is. A megközelítést az európai egységes kockázatbecslés kialakításának céljával javasolták bevezetni.

2.3. A nemzetközi pontbecslés

A peszticid maradékok étrendi bevitelének értékelése/becslése több céllal történhet. Fontos megkülönböztetni az engedélyezés előtti, valamint forgalomba helyezést követő monitoring jellegű értékelést. A szer forgalomba helyezése előtti előzetes étrendi bevitelbecslést a különböző nemzeti hatóságok, illetve nemzetközi szinten a JMPR az 1980-as évek közepétől végzik. Az EU-ban jogszabály is előírja [Jogszabály_2]. Jelenleg a nemzetközi gyakorlatban annak ellenőrzésére, hogy az MRL-nek megfelelő szermaradék koncentrációk jelentenek-e fogyasztói kockázatot, a WHO irányelvei szerinti determinisztikus (pontbecslés) módszerek terjedtek el, melyek a lakosságot reprezentáló átlagos, vagy adott élelmiszert jellemzően nagymértékben fogyasztó (virtuális) személyt érő szermaradék bevitelt becslik és alkalmazásuk gyors és egyszerű. A probabilisztikus eljárásokat e célra rutinszerűen nem alkalmazzák.

2.3.1. Hosszú- és rövidtávú expozíció becslése az MRL megállapításnál

A JMPR az MRL megállapításának részeként rendszeresen értékeli a növényvédőszer-maradékok várható expozícióját az ellenőrzött kísérletekből becsült szermaradék tartalom alapján.

Ennek eljárását folyamatosan finomítja. Miután a krónikus bevitel becslési eljárással kapcsolatban [WHO 1997] nemzetközi szinten kérdések merültek fel, mégpedig hogy bizonyos akut hatások is kialakulhatnak, amiket nem lehet megfelelően jellemezni az ADI értékkel, napirendre került a rövid távú (akut) expozíció becslés témája is. Az ADI-hoz hasonló alapelvekkel, de rövidtávú hatások alapján kialakult az ARfD koncepciója és a JMPR az akut expozíciót külön eljárás szerint, 1999-től becsli [Hamilton et al. 2004].

A JMPR a bevitt a GEMS/Food adatbázis [Internet_2] fogyasztási adatai alapján számítja, mely a világ tájegységeire jellemző, egy főre becsült fogyasztásokat tartalmazza. A becslések a FAO élelmiszer-mérlegeiből származnak, melyeket túlbecslésük miatt a nagyfogyasztóra elfogadhatónak tekintik. A GEMS/Food jelenleg 17 földrajzi körzetre adja meg a jellemző átlagos fogyasztási értékeket, ebből az európai országok a G2, G7, G8, G10, G11, és a G15 csoportba tartoznak. Magyarország a G15 csoportba került besorolásra. Ezen adatok alapján a holland RIVM intézet egy excel kalkulátort dolgozott ki a JMPR részére, mely a JMPR elvei szerint gyorsan számítja az expozíciót [JMPR 2014]. Az engedélyezés előtti determinisztikus becslés gyorsítására más Excel makrók is léteznek, pl. a BfR VELs, majd NVS makrói, vagy az EFSA PRIMo modellje. Ezek a makrók a pontbecslés egyenletére épülnek, meghatározott (akár nemzeti) fogyasztási adatok figyelembe vételével.

A Pesticide Residue Intake Model (PRIMo) nemzeti élelmiszerfogyasztási adatokra valamint a tagállamoktól származó közepes méretű termények egység tömegeinek adataira épül, a nemzetközileg elfogadott rövid és hosszútávú fogyasztói kockázatbecslési módszertan alapján. Az EFSA honlapjáról letölthető Excel file [Internet_3] egyszerűen kezelhető, az egészségügyi referencia érték és javasolt MRL beírása után a bevitt számítja a program és azt a referencia érték arányában adja meg.

2.3.1.1. Az akut pontbecslés és IESTI egyenletek

Tekintve, hogy a probabilisztikus expozícióbecslés a pontszerű becslés alapelveire épül, indokolt azok részletes ismertetése. A szermaradék magas bevitel akkor fordulhat elő, amikor nagy mennyiségű szermaradékot tartalmazó terményből sokat fogyasztanak el. Megegyezés szerint a nagy fogyasztás mértéke a kérdéses terméket fogyasztók egyedi fogyasztásainak 97,5 percentilise [WHO 1997]. A szermaradék koncentráció mintaelemek közti változékonyságának figyelembe vételére pedig bevezették a variabilitási faktort.

A JMPR a rövid távú bevitel becsléséhez az ellenőrzött kísérletekből származó legmagasabb szermaradék értéket (*HR*, highest residue) alkalmasabbnak találta a megengedett maximális szermaradék értéknél (*MRL*). Elképzelhető, hogy a HR érték csak a teljes terményre (nem az ehető részére) van megadva, ilyen esetekben ez az érték is alkalmazható, de nem kívánatos.

Megjegyzendő, hogy a PRIMo modellben MRL érték alapján végzik a számítást. Az eltérő nemzetközi gyakorlat harmonizációja napjainkban történik [Internet_4].

A számításhoz az alábbi tényezők szükségesek:

LP: legnagyobb ismert nagy fogyasztás (a fogyasztási adatok 97,5 percentilise) kg/nap

HR: legmagasabb szermaradék ehető hányadban, kompozit mintában, szerkísérletekből mg/kg

HR-P: legmagasabb szermaradék feldolgozott termékben, feldolgozási faktorial számítva mg/kg

U: teljes termény egységének tömege (átlagos vagy medián egységtömeg a jelentő országtól függően

U_e: ehető hányad egységének tömege kg

v: variabilitási faktor, a mintában lévő elemi egységek 97,5 percentilis szermaradék tartalmának és átlag szermaradékának hányadosa.

STMR: ellenőrzött kísérletekből származó medián szermaradék mg/kg

STMR-P: ellenőrzött kísérletekből származó medián szermaradék a feldolgozott mintában mg/kg

Az *LP* értéknek a *HR* és *STMR* értéknek megfelelő terményre kell vonatkoznia.

A bevitelbecsléshez négy esetet különböztetnek meg, melyek számítása az ún. IESTI (international estimated short term intake) egyenletekkel történik.

1. eset: az összetett mintában lévő szermaradék tartalom tükrözi a termény étrendnyi mennyiségében található szermaradék mennyiséget. A növényi termények egységeinek a tömege 25 g alatt van. Ide tartoznak továbbá a hús, máj, vese, ehető belsőségek, tojás (1. egyenlet).

$$IESTI=LP*(HR \text{ vagy } HR-P)/ttkg \quad (1)$$

2. eset: az étrendnyi mennyiségben (mint egy darab gyümölcs vagy zöldség) magasabb szermaradék koncentráció is előfordulhat, mint az összetett minta átlag szermaradéka. Az egységnyi méret alapján ezt az esetet további két esetre bontják.

2a eset: az egységnyi méret kisebb, mint a nagy fogyasztási mennyiség. Ekkor feltételezik, hogy az első elfogyasztott egységben a szermaradék $HR*v$ (magas) mennyiségben található, a többiben pedig HR mennyiségben (2a egyenlet).

$$IESTI=U_e*(HR \text{ vagy } HR-P)*v +(LP-U_e)*(HR \text{ vagy } HR-P)//ttkg \quad (2a)$$

2b eset: az egységnyi méret nagyobb, mint a nagy fogyasztási mennyiség. Ekkor azt feltételezik, hogy az elfogyasztott adag teljes mennyiségében magas a szermaradék tartalom (2b egyenlet).

$$IESTI=LP*(HR \text{ vagy } HR-P)*v/ttkg \quad (2b)$$

3. eset: a feldolgozott termény keveredése várható (pl. liszt, növényi olaj vagy gyümölcsle). Ekkor az STMR-P jelképezi a valószínű legmagasabb szermaradékot (3. egyenlet).

$$\text{IESTI} = \text{LP} * \text{STMR-P} / \text{ttkg} \quad (3)$$

Amennyiben egy vegyületre az ARfD megállapítása (még) nem történt meg, attól a rövidtávú bevitel számítása az IESTI egyenlettel még elvégezhető, azonban a bevitel nem adható meg az ARfD százalékában. Ilyen esetekre az ADI nem alkalmazható.

2.3.1.2. Variabilitási faktor alkalmazott értékei

A variabilitási faktor értéke kezdetben 10 (nagy méretű termények esetén 5) volt abból a megfontolásból, hogy egy 10 (5) elemű mintában mért átlagos szermaradék a legrosszabb esetben egy termékből is származhat. A variabilitási faktor jelenlegi definícióját a JMPR 1999-ben fogadta el, mint az egyedi szermaradékok 97,5 percentilisének és az összetett minta átlagos szermaradékának a hányadosát. 2003-ban 3-as értéket fogadtak el a 25 g-nál nagyobb termények esetében. Az EFSA nem tartja kizártnak, hogy egyes esetekben nagyobb faktor megfelelőbb lenne [EFSA 2005], és több esetben a JMPR által korábban alkalmazott 5 vagy 7 értékeket használja, amint az a PRIMo modellben is látható. 2005-ben az Európai Bizottság felkérésére készült véleményükben tanulmányozták a rendelkezésre álló, egy-egy termény szermaradéokra vonatkozó vizsgálatokat és megállapították, hogy a piacról gyűjtött minták esetén magasabb lehet a variabilitás, mint a kísérletekből származó mintáknál, ezért azt javasolták, hogy ezen két forrásból származó adatoknál különböző faktorokat szükséges alkalmazni. Az ellenőrzött kísérleteknél az átlagos variabilitási faktor 2,8, ami maga is változó, és az esetek 34%-ában meghaladja a javasolt fix 3-as értéket, míg a korábbi, közepes méretű terményekre vonatkozó 7-es értéket az esetek 0,2%-ában. A piaci felméréseknél az átlagos variabilitási faktor 3,6, és az esetek 65%-ában haladja meg a 3-as, 1%-ban pedig a 7-es értéket. Az EFSA az alapvetően közepes méretű termények alapján levont következtetéseit a nagy méretű terményekre is alkalmazhatónak találta [EFSA 2005]. Nemzetközi vizsgálatok ugyanakkor a nagy méretű termények esetében is megerősítették a 3-as faktort [Caldas et al. 2006c]. A JMPR és EFSA közötti fent említett eljárásbeli különbség a mai napig megmaradt a gyakorlatban.

2.3.1.3. IESTI egyenlet gyengeségei

Az IESTI egyenletek alapvető tulajdonsága, hogy egyszerre egy szer egy élelmiszer fogyasztásából származó bevitelét becslik, és nem kezelik a több élelmiszer fogyasztásából kialakuló expozíciót. Ez elvileg alátámasztható azzal, hogy igen valószínűtlen, hogy egy fogyasztó több releváns élelmiszerből is nagy mennyiséget fogyaszt egy nap, és még kevésbé valószínű, hogy minden releváns élelmiszerben határértéken (MRL) vagy nagy mennyiségben (HR) található

szermaradék fordul elő. Az IESTI egyenlet ilyen módon elegendően konzervatívnak tekinthető, hogy a legkritikusabb élelmiszer nagy fogyasztásával lefedje azt az esetet is, amikor a fogyasztó bevitele több élelmiszer fogyasztásából tevődik össze. Az IESTI egyenlet továbbá nem képes választ adni arra, hogy a lakosság/fogyasztók mekkora arányát éri a számított expozíció. Az IESTI egyenlet fő célja az MRL megállapítás során történő előzetes bevitel számítás [JMPR 1999]. Az egyenlet alkalmas lehet a tényleges fogyasztói expozíció becslésére is az aktuális monitoring eredmények felhasználásával.

Az EFSA az Európai Bizottság felkérésére 2007-ben készült tudományos véleményében vizsgálta az IESTI egyenlet teljes lakosságra vonatkozatható alkalmazhatóságát, valamint az egyenlet különböző tényezőinek változtatása esetén a védelmi szintre (level of protection) gyakorolt hatását [EFSA 2007]. A level of protection (LOP) annak a valószínűsége, hogy a vizsgált populáció bevitele nem haladja meg az ARfD-t (gyakorlatilag az akut referencia dózis alatti expozíciójú személy-napok aránya). A bekövetkezés valószínűsége mellett fontos a túllépés mértéke is, ami kifejezhető az ARfD érték 2-szeresében, 10-szeresében, stb. Az EFSA modellezései megerősítették, hogy az IESTI egyenlet az MRL szintű szermaradékot tartalmazó élelmiszerek fogyasztóinak expozícióját becsüli, de nem ad információt a teljes lakosság gyakorlatban előforduló szermaradékokból származó expozíciójára (védelmi szintjére).

Fentieket összegezve, az IESTI egyenlet nem képes figyelembe venni, ha egy szer maradéka több elfogyasztott élelmiszerben is jelen lehet, valamint az élelmiszer fogyasztása milyen gyakran történik. Erre nyújt megoldási lehetőséget a későbbiekben részletesen bemutatásra kerülő ún. probabilisztikus eljárás.

2.4.A probabilisztikus becslés

A determinisztikus megközelítéssel szemben a probabilisztikus becslés előnye, hogy meghatározott fogyasztói kör bevitelének eloszlása is becsülhető, figyelembe véve a személyek közti és a személyek napi fogyasztásai közti, valamint a szennyezőanyagok előfordulásának természetes változatosságát (variabilitását). Probabilisztikus módszerekkel emellett a becslés bizonytalanságai is számszerűsíthetők [Boon et al. 2003b]. A probabilisztikus eljárással továbbá lehetséges a növényvédőszer-maradékok esetleges kumulatív vagy szinergisztikus (egymás hatását erősítő) hatásainak tanulmányozása is [Boon et al. 2008].

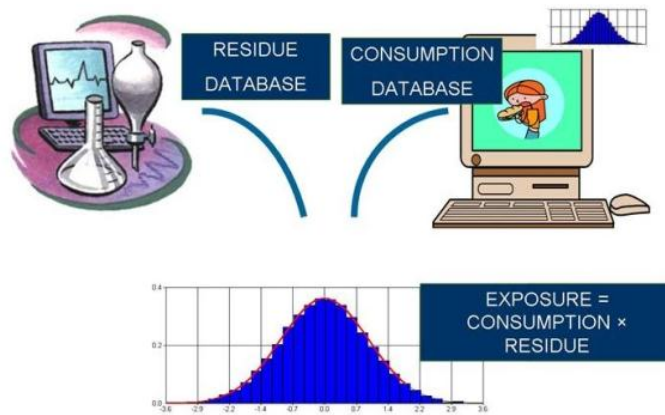
A probabilisztikus modellezéssel a változók eloszlásait veszik figyelembe ahelyett, hogy a (legrosszabb esetet leíró) determinisztikus (vagy pontszerű) értékekkel jellemeznék ezeket a változókat. Ezzel elkerülhető, hogy a számos „legrosszabb esetet leíró konzervatív” feltételezés összeadódjon és egy irreálisan magas értéket eredményezzen kis előfordulási valószínűséggel, ami a determinisztikus eljárásoknál előfordulhat [Pieters et al. 2005].

A gyakorisági eloszlások leírják, hogy a változók milyen valószínűséggel (milyen gyakran) vesznek fel adott értéket adott tartományban. Európában széles körben még nem alkalmazzák a peszticidek kockázatbecsléséhez, mivel a determinisztikus eljárás az elfogadott, egyszerűsége és érthetősége miatt, valamint a kidolgozott útmutatóknak köszönhetően.

Az étrendi expozíció probabilitisztikus becslésének terén közzétett publikációk vezető alakjai a holland kockázatbecslés kutatói (pl. Jacob van Klaveren és Polly Boon cikkei, lásd később). Utóbbi években azonban jelentősen fellendült a módszer alkalmazása a kémiai anyagok étrendi expozíciójának becslésében [Hamey 2000, Pieters et al. 2004, Katz és Winter 2009, Ruprich et al. 2009, Mojska et al. 2010, Fernandes et al. 2011, Cano-Sancho et al. 2012, Medeiros Vinci et al. 2012, Heinemeyer et al. 2013, He et al. 2013, Yuan et al. 2014]. Viszonylag nagy publikációs aktivitást mutattak egyes belga [Claeys et al. 2008, Claeys et al. 2010, Claeys et al. 2011, Sioen et al. 2012, De Boevre et al. 2013,], dán [Jensen et al. 2008] és brazil [Jardim és Caldas 2012] szerzők is, akik a peszticid maradékok probabilitisztikus expozícióbecslése területén tevékenykednek.

2.4.1. A probabilitisztikus becslés gyakorlati bemutatása

A 2000-es évek elején kidolgozott holland módszer akut esetben röviden az alábbiakban foglalható össze [Pieters et al. 2005]. Első lépésben a fogyasztási adatbázisból véletlenszerűen egy személy egy fogyasztási napját kell kiválasztani (a személy testtömege ismert). Ezen a napon a személy minden egyes élelmiszer fogyasztását szorozni kell egy, az adott élelmiszere vonatkozó, véletlenszerűen kiválasztott szermaradék értékkel. A szermaradék érték kiválasztása a szermaradékok becsült (illesztett) eloszlásából is történhet (tehát parametrikus modellből). A számított bevitelek ezután összeadják és a személy testtömegével elosztják. A folyamatot ezután újabb személyes napi fogyasztásokkal sokszor megismétlik, ezáltal egy olyan gyakorisági eloszlás keletkezik, mely tükrözi a fogyasztási és szermaradék szintek lehetséges kombinációit. Ennek alapján megállapítható annak valószínűsége, hogy bármelyik fogyasztó személyt érő bevétel bármelyik napon egy vagy több szennyezett élelmiszer fogyasztásával meghaladja-e az akut referencia dózist. Az eredmény arra nem ad választ, hogy kevés személy több napjáról vagy több személy egy-egy napjáról van-e szó (2. ábra).



2. ábra: Probabilisztikus becslés vázlata (forrás: Internet_5)

Az akut becslés fent leírt eljárása e tekintetben egyszerűsítés, mivel a több élelmiszerből származó együttes rövid távú bevitel vizsgálatánál figyelembe kellene venni az egyes élelmiszerek fogyasztása közti összefüggéseket is. A rendszerint pár napos élelmiszer fogyasztási felmérésekből ugyanis kevés információ áll rendelkezésre az ilyen összefüggésekről [Pieters et al. 2005].

2.4.2. A probabilisztikus becslés terjedése a nemzetközi kockázatbecslésben

A probabilisztikus becslés terjedése az amerikai kontinensen több, mint egy évtizeddel megelőzte Európát, a 2000-es évek elején az Environmental Protection Agency (EPA) már rutinszerűen alkalmazott probabilisztikus módszereket a növényvédőszer maradékok kockázatbecslésére [EPA 2002]. Az Európai Bizottság támogatásával (5. keretprogram, EU FP5) 2000 és 2003 között zajlott a Monte Carlo projekt, melynek feladata az élelmiszerekben lévő vegyi anyagok és tápanyagok bevitelének modellezésére egy sztochasztikus (statisztikai valószínűségeen alapuló) modell fejlesztése, validálása és alkalmazása volt. Kimondottan a forgalomban lévő peszticid maradékokra vonatkozóan, egy EU Bizottság kezdeményezte projektben a probabilisztikus expozícióbecslésre fejlesztettek irányelveket [Boon és Van Klaveren 2003a]. A Monte Carlo mintavétel kifejezés a mintázandó sokaságból történő véletlen kiválasztást jelenti.

A probabilisztikus modellek tanulmányozását 2003-ban a Codex Alimentarius is napirendjére vette, amikor a peszticid maradékokkal foglalkozó CCPR bizottsága 35. ülésén egy munkacsoportot alakított ki azzal a feladattal, hogy tanulmányozza a probabilisztikus módszerek elfogadhatóságát a nemzetközi akut bevitel számítások terén [Boon et al. 2004a].

2.4.3. Probabilisztikus modell validálása

Boon és mtsai 2003-ban a probabilisztikus modellük növényvédőszer-maradékok étrendi expozícióbecslésére vonatkozó validálását tűzték ki célul. Ehhez egy 250 kisgyerekre vonatkozó duplikált étrendi felmérést végeztek, melyből 6 növényvédő szer (klórfenvinfosz, klórpiprifosz, iprodion, metamidofosz, pirimikarb, pirimifosz-metil) maradék közvetlen bevitelét mérték (valós

bevétel), továbbá a felmérés fogyasztási adatait figyelembe véve pontbecsléssel és a probabilisztikus modellel (ehhez a fogyasztási adathalmazt megnégyszerezték) is becsülték a szermaradékok bevételét. A modellt akkor tekintették validáltnak, ha eredményei a duplikált étrendből mért közvetlen bevételnél konzervatívabbak, vagyis magasabbak, azonban a túlkonzervatívnak tekintett pontbecslésnél alacsonyabbak.

Az eredmények az esetek nagy részében a 99. percentilis környékén magasabbak voltak, mint a valós bevétel, kivéve néhány esetben az alapmodellnél, ahol a feldolgozási tényező, variabilitási faktor és LOR hatását nem vették figyelembe. Néhány peszticidnél továbbá a modell csak részben volt validálható a 99. percentilisével, mivel az expozíció középértéke bár magasabb volt, a 95%-os konfidencia intervallumok átlapoltak a valós bevétellel. Összességében megállapították, hogy a modell alkalmazható [Boon et al. 2003b].

Hasonló validálást végeztek López és mtsai 2003-ban szintén csecsemők bevételének duplikált étrendi vizsgálatával [López et al. 2003]. Ahogy Boon példáján is láttuk, általában akkor elfogadható egy új probabilisztikus modell (akkor tekinthető validáltnak), ha a pontbecslés eljárásoknál valóságosabb (alacsonyabb) eredményeket ad, azonban a valós bevételt nem becsülheti alá, vagyis nem mutathatja azt a képet, hogy nincs kockázat, amikor van. A valós bevételt nagy pontossággal tudja feltérképezni a duplikált étrendi felmérés.

2012-ben Riederer és Lu 3-11 éves amerikai kisgyermek duplikált étrendi felmérésének eredményeit, és ezen fogyasztások, valamint az amerikai monitoring adatok alapján probabilisztikus módon becsült bevételt hasonlították össze (mért és szimulált eredmények összehasonlítása) a szerves foszforsavészterek (OP) és piretroid peszticidek példáján. A duplikált étrendi vizsgálatok bár költségesebbek és munkaigényesebbek, mint a független fogyasztási és szermaradék adatbázisokból végzett probabilisztikus expozícióbecslés, de valóságosabb eredményt adnak, mivel az utóbbi esetben a becslés során az ún. „másodlagos” adatok alapján történő következtetés további bizonytalanságot visz az eredménybe. Az 500 szimulált medián, 95. percentilis és maximum bevétel alsó és felső bizonytalansági intervallumait (5. és 95. percentilis) számították. Az eredmények szerint, a mért mediánok minden esetben szignifikánsan alacsonyabbak (kivéül ezek a konfidencia intervallumán) voltak a modellezett mediánoknál, ami a felmérés alacsonyabb kimutatási határát és nem kimutatható eredmények igen magas számát tükrözi. A felső percentilisek és maximumok esetén vagy szignifikánsan alacsonyabb, vagy szignifikáns eltérést nem mutató eredmények születtek a mért bevételnél a modellezetthez képest. A becsült kumulált OP bevételek ugyanakkor szignifikánsan magasabbak voltak a mért bevételnél. Általában azonban megállapították, hogy a nemzeti monitoring alapján végzett probabilisztikus becslés eredménye nem különbözik jelentősen a mért bevételtől [Riederer és Lu 2012].

2.4.4. Az EFSA útmutatója a probabilisztikus becsléshez – fókuszban az akut becslés

Az EFSA már 2008-ban utalt a probabilisztikus módszerek nélkülözhetetlenségére a kumulált kockázatbecslésről publikált szakvéleményében [EFSA 2008]. Hosszas egyeztetés után 2012-ben tette közzé útmutatóját a probabilisztikus módszerek alkalmazhatóságáról a növényvédőszer-maradékok expozícióbecsléséhez. A véleményben három esetet különböztetnek meg: a hatóanyag engedélyezést, az MRL megállapítást és a fogyasztók aktuális expozíciójának becslését.

A módszer a lépcsős megközelítésnek megfelelően kiegészítése lehet az egyszerűbben alkalmazható, közelítő becslést jelentő determinisztikus eljárásnak, amennyiben annak eredménye szerint nem zárható ki a kockázat egyértelműen. A probabilisztikus megközelítés ekkor részletesebb információt szolgáltat a toxikológiai referencia értéknél nagyobb bevitel mértékéről és bekövetkezésének valószínűségéről.

Az EFSA útmutatójában különbséget tesz az alapszintű (basic) és a finomított (refined) probabilisztikus becslés között. Az útmutató főként az alapbecsléshez nyújt segítséget, a finomított eljárás szakértői jártasságot (probabilisztikus modellezés, statisztika, toxikológia, élelmiszer-fogyasztás, peszticid-maradék viselkedés, élelmiszer előkészítése és feldolgozása, peszticid felhasználás ismeretét) tesz szükségessé. Ha az alapbecslés nem ad megnyugtató választ, a finomított eljárások alkalmazandók, melyben a fontos bizonytalansági tényezők pontosításán van a hangsúly [EFSA 2012].

Az EFSA a modell bizonytalan elemeinek kezelésére az alapbecslésben optimista és pesszimista köröket különböztet meg (optimistic/pessimistic model run), a valós eredmény pedig valahol az optimista és pesszimista eredmény között lesz várható. Ezekben a körökben alternatív fix értékek feltételezik azokat a variabilitás és bizonytalanság elemeket, amiket nem lehet eloszlásként kezelni, pl. optimista esetben a feldolgozás szermaradék csökkentő hatását figyelembe veszik, pesszimista esetben azonban nem. A pesszimista körökben a bizonytalan elemeket olyan mértékűnek tételezik fel, ami felülbecsléshez vezet, így a valós bevitel ennél alacsonyabb. Ha ennek a becslésnek az eredménye nem haladja meg a referencia dózist, akkor a valós bevitel sem fogja meghaladni. Az optimista körben ezzel szemben az expozíciót várhatóan alulbecslő feltételezést tesznek. Amennyiben a becsült eredmény meghaladja a referencia dózist, akkor valószínűleg a valós érték is meghaladja. A pesszimista és optimista körök eredményei engednek arra következtetni, hogy a lépcsős megközelítésnek megfelelően, finomított becslésre szükség lesz-e. Ha mindkettő véglet eredménye aggályos, akkor akut esetben nincs helye további finomításnak, a kockázat fennáll. Amennyiben a pesszimista becslés eredménye aggályos, az optimista becslésé még nem, akkor a finomítás eredményre vezethet [EFSA 2012].

A finomítás során a pesszimista becslés egyes elemeit helyettesítik finomabb (konkrétabb) feltételezésekkel. Ezek kiválasztását segíti az előzetes érzékenység vizsgálat, mely során a

pesszimista és optimista feltételezések különböző kombinációival (pesszimista feltételezést optimistával helyettesítik) futtatják a modellt. Pl. ha azt találják, hogy optimista esetben egy alacsony (nagy csökkenést jelző) feldolgozási faktor alkalmazása, és pesszimista esetben ennek elhagyása olyan nagy különbségre vezet a végeredményben, hogy a pontosabb feldolgozási faktorra méréseket kell végezni, ezzel finomítható a becslés.

Az optimista feltételezést a kockázati döntéshez már nem szabad használni, azonban az érzékenység további vizsgálatához még hasznos lehet a lehetséges további finomítások felderítésére. A finomítás előrehaladtával a pesszimista és optimista körök eredményei közelítenek egymáshoz, vagyis egyre kisebb lesz az a tartomány, melyen belül a valós érték várható.

2.4.4.1. Fogyasztás modellezése

Az akut becslés 24 órás időtartamban a szervezetbe kerülő anyag mennyiségével foglalkozik. Egy adott személy akut expozíciója naponta változik a termény szennyezettségének változékonysága és a napi fogyasztás változékonysága miatt is.

A napi fogyasztások modellezése általában empirikusan történik. Az empirikus eloszlás alapján történő becslés a valós mért adatok figyelembe vételével modellezi az eloszlást, míg a parametrikus eljárás a megfigyelt adatok vélt törvényszerűségei alapján illeszt egy függvényt azokra, és a megfigyelt adatokon túlmenően is extrapolálva becsülhet. A parametrikus módszerekben feltételezéseket szükséges tenni az eloszlás alakjára és adott étel-miszer-fogyasztások közti összefüggésekre vonatkozóan. A parametrikus modellek bizonytalan elemei miatt további kutatások szükségesek ezen eljárások rutinszerű használatához, és az alapszintű becsléshez az EFSA nem is javasolja ezek alkalmazását a fogyasztási adatokra [EFSA 2012].

Az empirikus megközelítés hátránya ugyanakkor, hogy csak a referencia értéket meghaladó bevitel arányát becsüli. Minden egyes fogyasztási naphoz egy becsült akut expozíció fog tartozni, és az eredmény így a személy-napok variabilitását tükrözi. Nem derül ki viszont ezekből a bevitel értékekből, hogy több személy egy-egy napi fogyasztásaiból, vagy egy-egy személy több napi fogyasztásaiból származnak. Ennek további modellezésére a finomított eljárások adhatnak lehetőséget [EFSA 2012].

2.4.4.2. A bootstrap eljárás az adatokból történő véletlen mintavétel bizonytalanságának jellemzésére

Az EFSA a fogyasztási adatok empirikus modellezése mellé a bootstrap eljárást javasolja. A bootstrapping eljárás kidolgozása Efron munkája [Efron és Tibshirani, 1993], és az adatokból történő mintavétel bizonytalanságának mértékét leíró, számítógépigényes módszert jelent. Röviden leírva, a szimulációt sokszor megismétlik, minden alkalommal az adathalmaz (pl. fogyasztási adatok) számával megegyező mintát véve abból véletlen visszatevéses eljárással. Ebből következik, hogy egy bootstrap mintában többször is megjelenhet ugyanaz az érték. A folyamatot ismételve pl.

500-szor, 500 bootstrap minta születik, amiket alternatív, az eloszlás generálása során elérhető adathalmazoknak lehet értelmezni. Az így kapott eloszlások a valódi eloszlás konfidencia intervallumait írják le.

Egy expozíció adatsorból pl. kiszámítható a 97,5. percentilis, több expozíció adatsorból pedig mindegyik adatsor 97,5 percentilise, a 97,5 percentilisek eloszlása kapható meg, melynek szintén számíthatók adott percentilisei. A kérdéses percentilis, pl. a 97,5 eloszlásának a 2,5 és 97,5 percentiliséit megadva kapjuk a 97,5 percentilis 95%-os konfidencia tartományának alsó és felső határát. (Az eredmények 95%-a az eloszlás 2,5-97,5 percentilisei között helyezkedik el.) A fentiek szerint tetszőleges, akár mindegyik percentilisre megadható a konfidenciaintervallum, és megadható a percentilis középértéke (50. percentilis = medián), melyeket egy ábrán ábrázolva jellemezhető az eloszlás és annak konfidencia tartománya.

A bootstrap iterációk (ismétlések) száma elegendő kell, hogy legyen ahhoz, hogy stabil konfidencia intervallumok keletkezzenek, vagyis az iterációk számának további növelése esetén már ne változzanak a tartomány határai [EFSA 2012]. Az empirikus eloszlások alkalmazásánál a bootstrap sem segít a megfigyelt adattartományon kívüli értékek leírásában, ugyanis csak a meglévő értékekből veszi a mintát. Emiatt fontos, hogy kellő számú adat álljon rendelkezésre. Az eloszlás széleinél azonban még nagy adathalmazok esetén is nagyobb a bizonytalanság, mivel az extrém értékek kisebb valószínűséggel kerülnek a mintába [EFSA 2012].

2012-ben Riederer és Lu két kiválasztott növényvédő szeren is vizsgálva tanulmányozták az iterációk számának hatását. Eredményeik szerint az iterációk száma (500 vagy 1000) nem változtatott jelentősen a végkövetkeztetésen [Riederer és Lu 2012]. Boon és munkatársai is általában 500 [Boon et al. 2008] vagy 100 [Boon et al. 2015] iterációt alkalmaznak a bootstrap során.

2.4.4.3. Szermaradékok modellezése

A szermaradék előfordulási adatok modellezésére is két lehetőség nyílik: empirikus és parametrikus. Az empirikus megközelítéssel nem realisztikus magas adatokat nem fogunk kapni, azonban a rendszerint kevés és alacsony koncentráció eredmény miatt a valóságban elképzelhető szermaradékok egy részéről ad csak információt. Az ebből szimulált értékek gyakorisága is nagy eltérést mutathat a valós eloszlástól. A bootstrapping a kevés adatból számított eredmények bizonytalanságára ugyan utalhat, azonban a konfidencia intervallumok csak nagyobb adathalmazok esetén megbízhatók, és akkor sem az eloszlás végein. Az empirikus modell így általában alábecsüli a magas értékeket, emiatt az empirikus modellezést csak az optimista alapbecslésnél javasolja az EFSA. A pesszimista alapbecslésnél és a finomított becslésnél már a parametrikus modelleket javasolják [EFSA 2012].

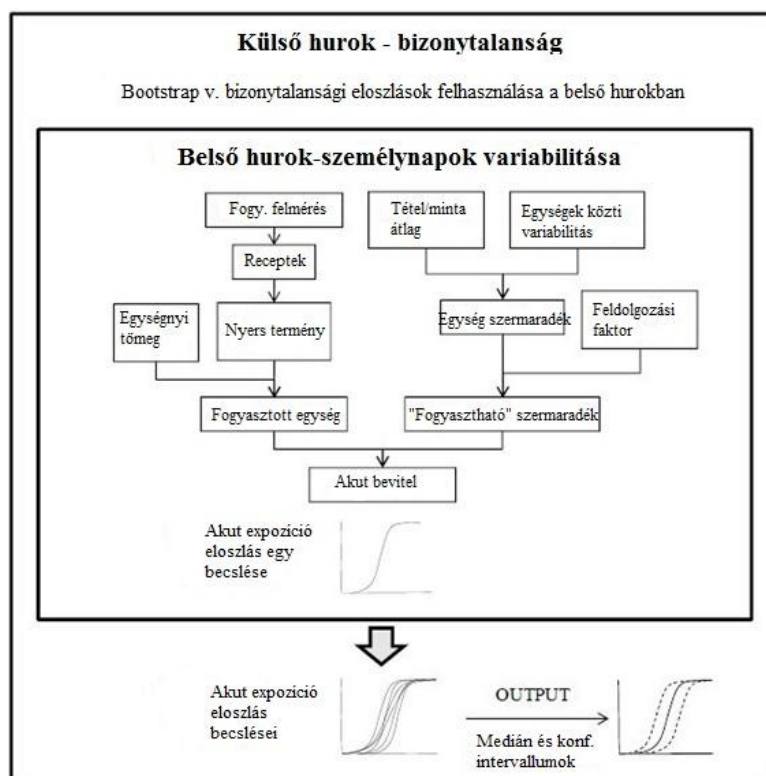
A parametrikus modellezésnek szintén nő a bizonytalansága, ha kevés adat áll rendelkezésre, és irreálisan nagy generált adatok is előfordulhatnak a nyitott végű eloszlás függvényeknél (pl. a lognormál eloszlásnál, ami felül nem határolt, az x tengely gyakorlatilag végtelenig tart, vagyis bármilyen extrém nagy szermaradék szimulálható). A szermaradékok parametrikus modellezésénél ráadásul az eloszlások kombinációja szükséges az általában előforduló sok kimutatási határ alatti adat miatt. Binomiális eloszlással lehet pl. modellezni az előfordulást (van szermaradék vagy nincs), és a lognormál eloszlással a szermaradék variabilitását, vagyis a számszerű értékeket. Az előfordulási gyakoriság és pozitív értékek eloszlása között összefüggések is lehetnek, amiket statisztikai modellezéssel lehet kezelni a finomított eljárásokban. Az alapszintű, pesszimista becslésben azonban az előfordulás és variabilitás független kezelését javasolja az EFSA.

A megfigyelt pozitív értékek előfordulására tehát a binomiális eloszlást, a számszerű modellezésükre pedig az alapbecslésben a lognormál eloszlást javasolja az EFSA, mivel általában olyan kevés pozitív érték van, hogy nehéz az alternatív modell lehetőségek közül mást választani. Ez egy megállapodás, de nem mindig várható, hogy a függvény jól fog illeszkedni a megfigyelt adatokra. Előnye még, hogy ez alapján a 95% konfidencia intervallum felső határa várhatóan felülbecsli a valós értéket, de nem túlzóan [EFSA 2012].

A finomított becslés során már vizsgálhatók alternatív modellek is, melyek illeszkedése szemrevételezéssel vagy ún. Q-Q plottal értékelhető (két valószínűségi eloszlás grafikus összehasonlítása percentiliseik ábrázolásával az x és y tengelyeken).

Mivel a lognormál és több más eloszlás is a végtelenbe tart, ezért szükséges tanulmányozni a generált felső értékek realitását. Általában azonban nem megalapozott bárhol is lehatárolni a felső értékeket [EFSA 2012].

Az EFSA által javasolt szimuláció egy külső és belső hurokból álló modellel mutatható be (3. ábra). Az optimista körökben minden külső hurokban, a rendelkezésre álló mintaszámmal azonos számú szermaradék értéket vesznek többször egymás után véletlen visszatevéses módszerrel (bootstrap), és ezekkel végzik az expozíciószámítást a belső hurokban. A pesszimista körökben parametrikusan modellezik a bizonytalanságot a külső hurokban és a természetes variabilitást (szermaradék értékek számszerű eloszlását) a belső hurokban. Ekkor a külső hurokban mintáznak egy arányt a pozitív értékekre, mely meghatároz egy binomiális eloszlást, és mintáznak egy átlag szermaradékot is egy szórással (variabilitási faktorból), mely meghatároz egy lognormál eloszlást, amit felhasználnak a belső hurokban a pozitív szermaradékok változásának modellezésére úgy, hogy az egyedi szermaradékokat ezekből az eloszlásokból mintázzák (3. ábra).



3. ábra: Probabilisztikus modellezés sémája (Forrás: EFSA 2012)

Nagyon kisszámú adathalmazok kiegészíthetők más adathalmazokból történő extrapolációval, pl. ellenőrzött kísérletek szermaradék értékei, más országok hasonló terményekre vonatkozó szermaradék értékei, vagy hasonló terményekre vonatkozó hazai szermaradék eredmények, vagy elvileg más szermaradék értékek is lehetnek az extrapoláció alapjai. Szükséges ilyenkor az extrapolációval járó bizonytalanságot is jellemezni. A DG SANCO útmutatója leírja azokat a terménypárokat, melyek közötti extrapoláció megengedett [Jogszabály_3].

2.4.4.4. LOR alatti értékek kezelése a probabilisztikus becslésben

Az LOR alatti értékek figyelembe vételére több lehetőség van. Amennyiben ellenőrzött kísérletek eredményeiről van szó, akkor feltételezhető, hogy az LOD alatti értékek is valójában pozitív, bár alacsony mennyiségek. A piaci (monitoring) minták már kevert tételből származhatnak, így köztük előfordulhatnak alacsony szermaradék tartalmú és kezeletlen termények is. A szakirodalomban a probabilisztikus becsléssel kapcsolatban is általában a legegyszerűbb és legelterjedtebb behelyettesítési eljárásokat, a parametrikus maximum likelihood eljárásokat (MLE), valamint a nem parametrikus Kaplan-Meier eljárásokat említik.

Boon és munkatársai 2003-ban [Boon et al. 2003b] megállapították, hogy az LOR alatti értékeket LOR-el helyettesítve a nem túl extrém percentilisek nagyobbak lettek. A spanyolok PBDE bevitelének probabilisztikus becslésekor az EFSA (2010) és WHO (1995) útmutatókat követve, az LB-UB megközelítést alkalmazták, ha a kimutatási határ alatti minták aránya 60% felett volt [Pardo et al. 2014]. Cano-Sancho és mtsai [2012] az EFSA ajánlás alapján, a T2 és HT-2 toxinok

vizsgálatakor kizárták a probablisztikus becslésből azokat a termékeket, ahol nem teljesült a feltétel, hogy legalább 20% pozitív minta álljon rendelkezésre. A szerzők cikkükben utalnak Helsel [2005] ajánlásaira is, mely szerint a nem detektált minták 50% alatti aránya esetén a Kaplan Meier módszer ajánlott, míg az 50-80% közötti arány esetén 50 feletti mintaszámnál a maximum likelihood becslés. Ezért megállapították, hogy esetükben az MLE eljárás adja a legjobb és a legkonzervatívabb becslést.

Dán kutatók [Jensen et al. 2015] a kimutatási határ alatti eredményekre a kumulált bevitelbecslésnél LOR/2 behelyettesítést alkalmaztak, azzal a kiegészítéssel, hogy a mintára összegzett (adott mintában vizsgált összes szermaradék együttesen) átlagos szermaradék tartalom legfeljebb 25-szöröse lehet a 0 behelyettesítés esetén számított átlagos koncentrációnak. Ezzel elkerülték, hogy a behelyettesítésnek köszönhetően extrém magas összegzett szermaradék mennyiségeket kapjanak.

Az EFSA állásfoglalása szerint [EFSA 2010], nem ajánlott a probablisztikus expozícióbecslés, amennyiben a pozitív minták száma 25 alatti, vagy a LOR alatti minták száma több, mint 80%. Mivel a növényvédőszer-maradék értékeléseknél az esetek többségében nem teljesül ez a feltétel, az EFSA alternatív megközelítést javasol az LOR alatti értékek modellezésére [EFSA 2012].

Optimista alapbecslésnél az LOR alatti értékek valós nullaként kezelendők, tehát optimistán feltételezve a terményben semmi szermaradék nincs, ha kimutatási határ alatt van a mért érték. A pozitív értékek eloszlása és aránya körüli bizonytalanság jellemzése a már említett empirikus módon, bootstrappinggel kiegészítve történhet. A pesszimista alapbecslésnél az LOR alatti értékeket legrosszabb esetként az LOR-rel kell helyettesíteni, és parametrikusan modellezni egyrészt a számszerű értékek előfordulásának gyakoriságára és külön eloszlásukra vonatkozó bizonytalanságot.

A finomított becslésnél már figyelembe vehető továbbá az LOR alatti értékek megfigyelt aránya, a regisztrált felhasználások, a területen a felhasználás ideje és mértéke, a növényvédőszer célpont kártevőjének előfordulása és az alternatív termékek piaci részesedése is [EFSA 2012].

2.4.4.5. Variabilitási faktor a probablisztikus becslésben

A szermaradék adatok eloszlása az összetett minták átlagos szermaradék tartalmának variabilitásából (tehát a mérési eredmények halmaza) valamint a mintán belüli egységek közötti (unit-to-unit) variabilitásból tevődik össze. Utóbbit kezelik a determinisztikus értékelésekben úgy, hogy a mért értéket szorozzák egy egységek közti változékonyságot tükröző variabilitási faktoral [JMPR 2003].

Boon és munkatársai a Bernoulli, béta és lognormál eloszlások alkalmazásával modellezték az egységek közti variabilitást a probablisztikus eljárásban [Boon et al. 2004b]. Ehhez a termény

egységtömege alapján adott fogyasztóra a napi fogyasztását kitevő termény egység számot számoltak. A Bernoulli eloszlást feltételezve (mely szerint minden szermaradék a kompozit minta egy elemében koncentrálódik), minden egységhez rendeltek egy szántóföldi kísérletből származó szermaradékszintet. A Bernoulli eloszlás mindig konzervatív.

A variabilitás lognormál eloszlással történő modellezése jóval nagyobb expozíció szinteket eredményezett a Bernoulli és béta eloszláshoz képest, mivel a lognormál eloszlásban nem lehet felső határt meghatározni a mintázható maximális szermaradék szintre, így nagyon magas szermaradék szinteket is szimuláltak. A szerzők megállapították, hogy a valós élethez legközelebbit modellező eljárás a béta eloszláson alapul, mely szerint a mintaelemek szermaradék szintjei alacsonyabbak, egyenlőek és magasabbak is lehetnek a megfelelő kompozit minta szintnél és a maximális szermaradék szint meghatározott.

A béta eloszlás alkalmazásakor a legkisebb szermaradék szint 0 mg/kg, míg a legnagyobb a kompozit minta átlaga megszorozva a benne lévő egységek számával. Ebben a tartományban bármilyen értéket felvehet a szermaradék, és ezzel történik az expozíciószámítás. A béta eloszlás leírásához meg kell állapítani a variabilitást jellemző tényezőt is (pl. a variációs koefficiens - CV). A kompozit minták szórása és átlaga adják a béta eloszlás a és b paramétereit, mely alapján a béta eloszlás már leírható [Boon et al. 2004a].

Az EFSA a probabilisztikus becsléshez két megközelítést alkalmaz: tétel megközelítést és minta megközelítést. Ez azon alapul, hogy a piacon általában tételekben vannak forgalomban a termények [EFSA 2012], amit a tétel alapú megközelítés jobban leír. A minta alapú megközelítés viszont jobban tükrözi a termények fogyasztó általi kiválasztását (mintavételt), alkalmazásával definiálható egy legrosszabb eset, amikor az összes szermaradék egy egységben is koncentrálódhat (mintaátlag*egységek száma). Ekkor az egységek közti variabilitás modellezésére egy 0 és egy rögzített felső érték között behatárolt eloszlás (pl. a béta eloszlás) alkalmas. A tétel alapú megközelítésnél ezzel szemben nem lehet felül rögzíteni egy határt, ezért a csak alulhatárolt statisztikai eloszlások (pl. lognormál) jellemezhetik az egységek közti variabilitást.

Az EFSA az alapbecslésnél fix variabilitási faktorról történő sztochasztikus modellezést javasol a pesszimista körhöz, míg az optimista körnél a variabilitási faktort nem kell figyelembe venni (bizonyos vizsgálatok szerint nincs hatással az alsóbb percentilisekre) [EFSA 2012]. A variabilitás figyelembe vételével a magas percentilisekhez tartozó expozíció növekedett [Boon et al. 2003b, Zentai et al. 2013b]. Alternatív eljárás lehet, ha egyedi terményekre egyenként is vannak adatok, akkor elvileg számítható belőlük is a variabilitási faktor.

Minta alapú megközelítésnél, szemben a tétel alapú megközelítéssel, figyelni kell arra, hogy az összes figyelembe vett egységből származó össz szermaradék ne haladja meg a kompozit mintában elképzelhető összes szermaradékot (elemi egységek átlagos szermaradék tartalma (mg/kg)

* egységek száma). Az egyedi szermaradékok 0 és a felső határ között bárhol elhelyezkedhetnek, azzal a megkötéssel, hogy az átlaguknak meg kell egyeznie a mintaátlaggal.

2.4.4.6. Egyedi terméktömegek a probabilisztikus becslésben

Az egyedi termékegységek tömegének és szermaradék tartalmának az ismeretében az expozícióbecslés finomítható úgy, hogy az egyes egyedi tömegekhez különböző egyedi szermaradék koncentrációkat rendelnek, és azokkal végzik a számítást. A determinisztikus becslésnél az átlagos (vagy medián) egyedi terméktömegeket alkalmazzák. Az alapszintű probabilisztikus becsléshez is a determinisztikus becslésben használt konkrét terméktömeg értékek figyelembe vételét javasolja az EFSA. A finomítás tárgya lehet ezek eloszlásként történő kezelése [EFSA 2012].

2.4.4.7. Feldolgozási faktor a probabilisztikus becslésben

A feldolgozási faktort a probabilisztikus becslésben hasonlóan figyelembe szükséges venni, mint a determinisztikus becslésnél. A feldolgozási faktor alkalmazására Boon és mtsai három lehetséges eljárást tárgyaltak. 1 értékű feldolgozási faktor az esetek nagy részében egy legrosszabb esetet jelenthet. Egy fix, de a meglévő információk alapján magas értékű feldolgozási faktor egy óvatos megközelítés. Harmadik lehetőség pedig a rendelkezésre álló feldolgozási faktorokra eloszlás illesztése, és ebből mintákat véve a feldolgozási tényezőt, mint bemeneti változót is eloszlásként modellezni [Boon et al. 2003a].

Az alapszintű probabilisztikus becslésnél az EFSA alternatív feldolgozási faktorokkal (konzervatív és kevésbé konzervatív) történő becslést ajánl. Az optimista esetben azokat a fix értékeket javasolt alkalmazni, melyeket a determinisztikus becslésnél is alkalmaznak, míg a pesszimista esetben 1 vagy a legmagasabb feldolgozási faktort, attól függően, hogy melyik nagyobb. Fontos, hogy a feldolgozás hatását ne duplán vegyük figyelembe feldolgozási és konverziós faktor (élelmiszer tömegében bekövetkező változás) formájában is. Finomított becslésnél fix értékek helyett a feldolgozási faktorok eloszlásával lehet az expozíciót modellezni [EFSA 2012].

2.5. A bizonytalanságok

A becslés eredménye általában egy-egy szám vagy számhalmaz, melynek értékeléséhez ismerni kell, hogyan születtek az eredmények, és az értékelésnek melyek a bizonytalan elemei. Az eredmények közlésénél mind a felülbecslés, mind az alulbecslés lehetőségét szem előtt tartva fontos a bizonytalanságokat számba venni.

A variabilitás és bizonytalanság fogalma között különbséget szükséges tenni. A variabilitás (változékonyság) a figyelembe vett rendszerben valójában megjelenő értékek tartományára utal. Egy (pl. humán) populációban megjelenő variabilitás elkerülhetetlen, pl. a testmagasságban, testsúlyban vagy élelmiszerfogyasztásban megjelenő változatosságot említjük. A rendszerben lévő

minden elem más-más értékeket vehet fel, és ezt a természetes változékonyságot a további információgyűjtéssel sem lehet megszüntetni.

A bizonytalanság ugyanakkor a nem ismert információkból fakad, pl. az átlagos halfogyasztás, vagy a terményen lévő átlagos szermaradék. Bonyolult példát említve, a variabilitásnak is lehet bizonytalansága, pl. egy élelmiszer fogyasztásának variabilitására közelítő értéket tudunk mondani. Az adott értéket jellemző bizonytalanság csökkenthető további vizsgálatokkal/kutatásokkal. A bizonytalanság számszerűsítése a tévedés valószínűségére vonatkozó állítást jelent, és jellemző kifejezési módja az ún. konfidenciaintervallum megadása, ami az az intervallum, mely a valós értéket adott biztonsággal tartalmazza [Pieters et al. 2005].

Az EFSA útmutatót készítette a kockázatbecslés bizonytalanságainak értékeléséhez [EFSA 2006], melyben számbavette az expozícióbecslés bizonytalanságaihoz hozzájáruló elemeket. A javasolt lépcsős megközelítés egy kezdeti szubjektív értékelés után determinisztikus vagy probabilisztikus eljárással folytatódik. A közelítő becslések nagy bizonytalanság mellett arra törekednek, hogy a kockázatot biztosan túlbecsüljék. A bizonytalanságot tehát nem számszerűsítik. A bizonytalanságok csökkentése akkor válik szükségessé, amikor a közelítő módszer eredménye kedvezőtlen és finomítani kell a becslést. Amikor finomítás szükséges, az első lépés a bizonytalanságok forrásainak és típusainak szisztematikus áttekintése, pl. az EFSA táblázatos példája alapján.

A kvalitatív értékelés (1. lépcső) fő feladata az egyes bizonytalanságok irányának és mértékének jellemzése (a végső eredményhez viszonyítva), valamint az összes bizonytalanság összetett hatásának jellemzése. A bizonytalanság determinisztikus modellezésénél (2. lépcső) a bizonytalan változókat különböző, alternatív pont értékeként kezelve ezek hatását nézik a végeredményre, lehetnek-e olyan nagyok, hogy megváltoztassák a végeredményt. A determinisztikus értékelés a különböző modellek összehasonlításában is segíthet, néhány számszerű értéken lefuttatva és összehasonlítva a különböző megközelítéseket. Emellett segít annak felderítésében, melyik bemeneti adat bizonytalansága járul hozzá az össz bizonytalansághoz a legnagyobb mértékben. Amennyiben a bizonytalanságok miatt nem zárható ki a kedvezőtlen eredmény, probabilisztikus modellel (3. lépcső) elemezhető, milyen gyakran következnek be bizonyos expozíciók.

A 2006-os véleménnyel összhangban az alapszintű probabilisztikus becsléshez az EFSA javaslata a legfontosabb bizonytalansági tényezők kvantitatív számbavétele (véletlen szimulációk bizonytalanságának modellezése parametrikus modell és bootstrap alkalmazásával, optimista/pesszimista modellek az alternatív feltételezések vizsgálatára, pl. LOR alatti értékek, feldolgozási faktorok, empirikus/parametrikus modellek, variabilitási faktorok, valamint érzékenységvizsgálat) [EFSA 2012].

A becslés során számszerűsített bizonytalanságokat az eredmény konfidencia intervallumának formájában kell ábrázolni. Ezt szükséges kiegészíteni az alternatív feltételezésekkel végzett értékelések során feltárt bizonytalanságokkal úgy, hogy mind az optimista, mind a pesszimista eljárás eredményét közöljük. A becslés egyes lépéseinek nem számszerűsíthető bizonytalanságait kvalitatív módon szükséges megadni. Az értékelést a pesszimista modellel kell kezdeni, majd a finomított eljárással kell folytatni, ill. az optimista modellnél opcionálisan elvégezhető. Az EFSA útmutatójában [EFSA 2012] egy általános értékelést is ad táblázatos formában az akut és krónikus becslés során megfontolandó tényezők figyelembe vételével.

Az EFSA útmutató szerint a variabilitás és bizonytalanság jellemzése történhet bootstrappinggel az empirikus bemeneti adatokból véve véletlen mintákat, vagy egy statisztikai modellel nyert eloszlásból történő véletlen mintavétellel. Az útmutató ezt kétdimenziós Monte Carlo modell alkalmazásán mutatja be (lásd 3. ábra), melyben a belső hurok szimulálja a variabilitást a napi expozícióban, míg a külső hurok a bizonytalanságot. A belső hurokban az expozíció számítása egymás után sokszor megismétlődik. Ez a külső huroknak egy iterációját teszi ki, és az expozíciók eloszlásának egy becslését jelenti. A külső hurok is többször megismétlődik, minden egyes alkalommal különböző újramintázott adathalmazokkal a bizonytalanságot jelentő paraméterekre. Minden egyes külső hurok az expozíció egy becsült eloszlását adja, ami alapján megadható azok mediánja és konfidencia intervalluma.

A szimulációk számát addig kell növelni, amíg az eredmények eloszlása és konfidencia intervalluma stabilizálódik (újabb ismétlésre sem változik alapvetően). A szükséges ismétlésszám függ az értékelés körülményeitől. Boon és Klaveren szerint 100.000 személy nap szimulációja ajánlott [Boon és Klaveren 2003b, Van der Voet et al. 2015], de nagyobb szimulációkra is szükség lehet, pl. ha a ritkán fogyasztott élelmiszerek fontosak, vagy a magas percentilis expozíciók megközelítik az egészségügyi referencia értékeket. Az EFSA a külső és belső hurkok ismétlés számától függetlenül a becslést három alkalommal javasolja elvégezni [EFSA 2012].

Ooijen és munkatársai az EFSA és WHO elveivel összhangban elemezték a holland MCRA programmal végzett becslés bizonytalansági elemeit [Ooijen et al. 2009]. Alapvetően két bizonytalanságot különböztettek meg, a modell bemeneti adatok bizonytalanságát és a modell bizonytalanságot. A modell bizonytalanság úgy elemezhető, hogy különböző paramétereit változtatjuk és az eredmény ingadozását értékeljük (érzékenységvizsgálat). Amennyiben bizonyos elemei miatt ez nem alkalmazható, kvalitatív módon kell értékelni a bizonytalanságát. A kvantifikálás a bootstrap módszerével történik. A kvalitatív értékelés az EFSA 2006-os véleménye alapján végezhető [Ooijen et al. 2009]. A riport a becslés minden egyes lépését érintő bizonytalanságokat számbaveszi és részletesen tárgyalja.

2.6. Krónikus metodika

Bár a krónikus expozíció becslés nem tárgya dolgozatomnak, szükségesnek tartom megemlíteni, ugyanis hasonló és részben különböző elvek alapján történik, mint az akut becslés. A krónikus becslés egyszerűbb az akut esetnél abban, hogy nincs szükség a termény egységtömegének és a szermaradék egységek közti variabilitásának modellezésére, ugyanis a hosszútávú bevitelnél ezek a változékonyságok kiegyenlítődnek és lehet az átlaggal számolni. A szermaradék eloszlásának ismerete az adatok bizonytalanságának jellemzéséhez szükséges, de magához a becsléshez a termény átlagos szermaradék tartalmát elegendő ismerni.

A krónikus becslés legnagyobb kihívása a viszonylag rövidtávra vonatkozó fogyasztási felmérések adatainak hosszú távra vonatkoztatása. Ehhez nem elég, ha napi fogyasztási adatok rendelkezésre állnak, adott személy napi fogyasztásának változékonyságát kell jellemezni. Nyilvánvaló azonban, hogy egy kétnapos vagy akár egy hetes felmérés nem adhat számot minden olyan étel- és ital-fogyasztásról, amit a személy egész élete során magához vesz. A ritkán fogyasztott élelmiszerek esetén alul- vagy túlbecslés is előfordulhat. A legegyszerűbb megközelítés az empirikus OIM (observed individual means), amikor a személy fogyasztási felmérésben rögzített napi étel- és ital-fogyasztásait átlagolják.

Az OIM modell egyik problémája, hogy ritkán fogyasztott termék esetén a pár napos felmérés alapján alulbecsli a fogyasztók számát, míg a nagyfogyasztók átlagos fogyasztását túlbecsli. Egy rövid felmérésből származó becslés (pl. 7 napos) pl. a magas percentiliseknél túlbecsüli a bevitelt. A nagy percentiliseket ugyanis csak akkor lehet kielégítő pontossággal értékelni, ha a mintaszám eleget tesz a $n(1-P) \geq 8$ követelménynek, ahol P a percentilist jelzi. A P95, 97,5 valamint P99 becsléséhez szükséges minimális adat így 160, 320 és 800 [Kroes et al. 2002]. Ez a probléma orvosolható a parametrikus modellek alkalmazásával, melyek külön kezelik a fogyasztás gyakoriságát és mértékét, így külön választják a személyek napjai közti és személyek közti variabilitást.

Utóbbi években több statisztikai modellt dolgoztak ki a hosszútávú expozíció modellezésére [Slob 1993, 1996, 2006, Tooze et al. 2006, De Boer et al. 2009, Kennedy 2010]. A legtöbb módszer hasonlít abban, hogy kezeli a fogyasztás előfordulását és előfordulása esetén annak mennyiségét is. Az EFSA útmutatója említi a béta-binomiális normál (BBN), az Iowa State University Foods (ISUF) és a logisztikus-normál-normál (LNN) modelleket, de többcsúcsos expozíció eloszlás esetén egyik sem tekinthető ideálisnak.

A krónikus becslésnél alkalmazott releváns fogalom a szokásos bevitel (usual intake). Boon és mtsai [2005] pl. az akrilamid szokásos expozícióját (usual intake) is becsülték. Miután az ISUF modellt az EFCOSUM projektben a leghatékonyabb és legrugalmasabb modellnek írták le, ezért a szerzők is ezt alkalmazták. A modell először a fogyasztásokat és nem fogyasztásokat modellezi,

majd a „nem fogyasztások” transzformált adataira illeszt eloszlást, és az így feltételezett normál eloszlásban külön kezeli a személy közti és személyek napjai közti varianciát. Az ISUF modellt több publikációban is alkalmazták a hosszútávú fogyasztás modellezésére (pl. Ruprich és mtsai 2009-ben a burgonya glükóalkaloid tartalmából származó bevitel becslésekor [Ruprich et al. 2009]). A BBN modell alkalmazására is találhatunk hivatkozásokat a szakirodalomban, pl. egy belga fiatal expozícióbecslésnél a háromnapi fogyasztási adatokat javították a BBN modellel [Sioen et al. 2012]. Ehhez a napi expozíciókat logaritmikus transzformációval normál eloszlássá alakították.

Kennedy [2010] munkájában az élelmiszerek fogyasztása (mind gyakoriság, mind mérték tekintetében) közötti összefüggések modellezésére tesz javaslatot, 3-féle Bayes-i megközelítéssel. A modell ugyanakkor az első, ami a bizonytalanságot is kezeli.

2.7. Probabilisztikus szoftverek

A nemzetközi szakirodalomban több probabilisztikus szoftver alkalmazásáról közöltek cikkeket. McKinlay és mtsai [2008] az endokrin diszruptorok expozícióbecslésének tekintetében adtak egy felsorolást, melyben a brit modellek közt említették pl. a CONSEXPO, DEEM modelleket, az amerikai példák közt a SHEDS, Lifeline és Calendex modelleket. Utóbbiak az amerikai peszticid expozícióbecslés adatforrásai alapján készültek, így attól eltérő körülmények közt történő alkalmazásuk bizonytalanságot jelenthet. Említésre méltó az @RISK program [Internet_6], mely alap szimulációkat, illesztéseket, és probabilisztikus becslést tud, alkalmazása világszerte elterjedt.

A US EPA megállapította a probabilisztikus modellek expozícióbecslésre való elfogadhatóságának követelményeit. A modellnek átláthatónak, ellenőrzöttnek és szabadon hozzáférhetőnek kell lenni, melyek közül Boobis és munkatársai 2008-as cikke szerint az amerikai DEEM/Calendex, CARES, Lifeline és SHEDS, az európai MCRA, CREMe, Uni HB és CSL elérhető.

Hollandiából indult, folyamatosan továbbfejlesztett és gondozott program az MCRA (Monte Carlo Risk Assessment), melynek alkalmazása jelenleg terjed a világ több részén [Van der Voet et al. 2015]. Működése során, először véletlenszerűen kiválaszt egy fogyasztót a fogyasztási adatbázisból. Ennek a személynek az összes, a növényvédőszer tartalmazó élelmiszerfogyasztását megszorozza egy-egy véletlenszerűen kiválasztott, az élelmiszerre jellemző szermaradék értékkel az adatbázisból. Miután minden élelmiszerre ezt a szorzást elvégezte, a személy összes szermaradék bevitelét összeadja és tárolja. A folyamatot többször (általában 100.000-szer) megismételve a növényvédőszer-maradék bevitel valószínűségi eloszlása keletkezik, ami az összes lehetséges fogyasztási és szermaradék koncentráció kombinációt tartalmazza. A lehetséges bevitelket a személy testtömegéhez igazítják [Boon et al. 2004b].

Az MCRA fejlesztései munkámmal párhuzamosan folyamatosan jelentek meg. Legújabb változatának (8.0) működéséről az ACROPOLIS projekttel kapcsolatos cikkben [Van der Voet et al. 2015] is olvashatók részletek. A 8.0 verzióban már bevezették az EFSA 2012. évi probabilitás utmutatójának ajánlásait, továbbá a kumulált és aggregált expozícióbecsléssel foglalkozó ACROPOLIS projekt megállapításaival egészítették ki. Ezzel jelentős fejlesztések történtek a programban.

A kumulált becslésnek két megközelítést vázolják fel, a mintaalapú és a szer alapú eljárást, amit a későbbiekben (2.9.3.) fejtek ki. Az MCRA probabilitás elven kezeli a kumulált és több úton történő bevitelt, és integrált kockázatbecslést is lehetővé tesz azzal, hogy együtt kezeli a kockázatbecslés két lépését, a veszély-elemzést és expozícióbecslést úgy, hogy a dózis-hatás összefüggést és bevitelt is eloszlásként veszi figyelembe.

Hosszútávú bevitelbecsléshez a napi fogyasztások statisztikai modelljét kombinálja az átlag szermaradék koncentrációval. Különböző modellekkel teszi lehetővé a személyek közti és személyeken belüli variabilitás megkülönböztetését, a fogyasztás gyakoriságának és mennyiségeinek különválasztását. Bár a hosszú távú expozíció alapbecslésében az EFSA szerint a nem parametrikus OIM módszer alkalmazható, az MCRA több beépített modellt (OIM, BBN, ISUF, LNN – logisztikus normál normál) tartalmaz erre a célra.

Az MCRA a fogyasztott és vizsgált élelmiszerek összerendeléséhez holland recept szerint bontja le a termékeket nyers terményre (RAC), mely során az összetételt és a feldolgozás hatását is figyelembe veszi. A feldolgozási faktort a BfR adatbázisából [BfR 2011] veszik alapul. Amennyiben adott szermaradék – kultúra – feldolgozás kombinációban ez nem áll rendelkezésre, akkor az alapértelmezett 1-et alkalmazzák. A feldolgozási faktor variabilitását és bizonytalanságát logisztikus normál vagy lognormál eloszlásként is modellezik.

A szermaradék tartalmat az EFSA útmutónak megfelelően empirikus (optimista eset) vagy parametrikus lognormál eloszlással (pesszimista eset) modellezik. A nem kimutatott értékek helyére optimista esetben 0 helyettesíthető, a pesszimista eljárás pedig a nem kimutatott értékek LOR-en történő figyelembe vétele.

Lehetséges egy komplexebb modell alkalmazása, mellyel az összes szermaradék adatra ún. censored lognormal modellt illesztnek. Egy még komplexebb modell figyelembe veszi, hogy a nem kimutatott értékek egy része valós nulla, míg a másik része valójában pozitív, alacsony érték. Ekkor, ha elég pozitív adat van, akkor a lognormál illesztéssel a valós nullák és a lognormál eloszlás paraméterei is becsülhetők. Ezt nevezik a cikkben lognormal ND spike modellnek. A lognormal ND spike parametrikus modell bizonytalansága parametrikus módon jellemezhető. A bizonytalanság becslésére egyébként a bootstrap alkalmazható. Az adatok kezelésében továbbá a kezelt (ill. engedélyezett) termény arányának ismerete is hasznos lehet.

A szimulációban a fogyasztás és szermaradék véletlenszerű szorzása mellett véletlenszerű feldolgozási és variabilitási faktorról számol a program. A variabilitási faktort egy generált (lognormál vagy béta) eloszlásból veszi ki, melyet a kompozit minta átlaga és a 97,5 percentilis/átlag aránya határoz meg. A béta eloszlásnál a maximum behatárolt (pl. minta darabszám * átlag). Az egy nap elfogyasztott termény egységeihez ugyanazt az átlagos szermaradék tartalmat rendelik, amit egységenként különböző, a fenti eloszlásból mintázott variabilitási faktorról módosítanak.

A MCRA új verzióját az MCRA korábbi verziója és az amerikai DEEM-FCID modellel összehasonlítva validálták. Megállapították, hogy az EFSA útmutató pesszimista modellje nem feltétlenül megfelelő mindig az expozíció modellezésére.

A szermaradék mintán belüli variabilitását a fentiek szerint az MCRA sztochasztikusan (statisztikai valószínűségek alapján) modellezi úgy, hogy a szermaradék koncentrációt modellező eloszlásból rendel véletlen értékeket minden darab terményhez, melyek darabszámát fix egységtömegük határozza meg. A modell finomítható lenne az egységtömegek eloszlásának alkalmazásával.

A kumulált becslés minta alapú megközelítésénél (különböző szerek maradékainak összegzése a mintában) egyszerűsített eljárás szerint egy mintához egy feldolgozási és variabilitási faktort alkalmaz. Mivel a kumulált becslésnél összeadandó koncentrációk olyan szerek maradékai is lehetnek, melyekre igen különböző feldolgozási faktorokat kellene alkalmazni, ezért ezt az egyszerűsítést nem tartom megalapozottnak. Nem találtam információt arra, hogy a program szerenként külön kezelné a feldolgozási faktorokat a kumulált expozícióbecslésben.

Az MCRA és a fent bemutatott többi modell hátránya, hogy azoknál nem ismert minden elemzési lépés algoritmus. Az MCRA-val kapcsolatos legújabb publikációkban sem található egyértelmű utalás egyes alternatív megközelítésekre (pl. szermaradék variabilitás és kumulált bevitel modellezésénél), melyet munkám alapján indokolt lenne egy kockázatbecslési programban bevezetni. Mindemellett többféle parametrikus eloszlással is modellezi a bemeneti változókat, és a különféle modellekből nem dönthető el, hogy melyik a reális. A rendszer tulajdonképpen „fekete dobozként” működik szigorúan meghatározott input paraméterekkel, melyek közül például a hazai fogyasztási tényezők teljes strukturális átalakítására, vagy az MCRA követelményei szerint új fogyasztási felmérésre lenne szükség.

Mindezek alapján előnyös lenne egy saját szoftver alkalmazása, mely a specifikus nemzeti élelmiszer összetevőkre épül, és a felhasználó ismeri a felhasznált adatok eredetét és minőségét, valamint lépésről lépésre ismeri a program működését. Munkám során egy ilyen program kidolgozásához szükséges összefüggésrendszert dolgoztam ki, és annak kialakítására teszek javaslatot.

2.8. A probabilisztikus kockázatbecslés kutatási irányai

A probabilisztikus kutatások fő irányai közé sorolható az expozícióbecslés és veszély jellemzés kombinálása és a két lépés bizonytalanságának együttes kezelése. A determinisztikus becslés során mind az expozícióbecslésnél, mind az ADI/ARfD (veszélyjellemzés) megállapításánál az elővigyázatosság elve szerint konzervativitásra törekednek. A kockázatot a bizonytalan, konzervatív irányba mutató elemek alapján jellemzik. A teljeskörű probabilisztikus becslésnél ezzel szemben a bevitt is és a toxikus dózisokat is eloszlásként modellezik, bizonytalansági intervallumuk megadásával. Ezt nevezik integrált kockázatbecslésnek és több publikációban is bemutattak példát megvalósítására [Bosgra et al. 2005, Van Klaveren és Boon 2009, Muri et al. 2009].

Az IPRA (integrated probabilistic risk assessment) modell az expozíció és egyéni érzékenység variabilitását egyedi MOE (margin of exposure, az expozíció és a toxikus értékek közti eltérés) értékek eloszlásával kombinálja [Müller et al. 2009]. A módszer mind az egyéni kritikus hatást kiváltó dózisok eloszlását, mind az egyéni expozíciók eloszlását becsli. Müller és munkatársai az androgén gátló hatású növényvédő szerek kumulált kockázatbecslésénél alkalmazták ezt a módszert, aminek kifejlesztésében Van der Voet és Slob kutatóknak volt nagy szerepük [Van der Voet et al. 2009]. A hagyományos eljárásban, még ha probabilisztikusan is modellezték az egyedi expozíciókat és az egészségi hatást kiváltó dózist, ezek jellemző értékeit hasonlították össze (becsült bevétel kiválasztott percentilisét és az ADI-t). Az IPRA megközelítés ezzel szemben továbblépést jelenthet, ahol számos bemeneti faktor (fogyasztás, koncentráció, dózis-hatás adatok, kritikus hatás dózisa, fajon belüli és fajok közti variabilitás) eloszlásként való modellezését követően születik egy egyedi expozíció-hatás viszonyokat leíró eloszlás. Ennek továbbfejlesztett változatában a hatások összeadhatók, és több hasonló hatású anyag együttes hatása is modellezhető (kumulált becslés).

Utóbbi években erősödtek azok a törekvések, hogy adott élelmiszerek fogyasztásának kockázatát és hasznát együttesen mérlegelik, és értékelik [Van der Voet et al. 2007, Maulvault et al. 2013]. Az ún. BRAFO projekt pl. arra irányult, hogy ennek keretrendszerét dolgozza ki [Hoekstra et al. 2012]. A kockázat-haszon értékelés azt becsli, hogy a bevételben bekövetkező változás a hatás javulását vagy romlását okozza összességében. Például a halfogyasztás növelésekor a metil-higany vagy az omega-6 zsírsav bevétel emelkedésének hatása érvényesül-e jobban. Több bevitteli forgatókönyv egészségi következményeit vetik össze, melyek közül egyik a referencia (pl. jelenlegi halfogyasztás).

Újabb publikációnak számít a kockázat-haszon elemzés területén a QALIBRA módszer és szoftver működését a margarinhoz hozzáadott növényi szterinek példáján bemutató cikk [Hoekstra et al. 2013]. A QALIBRA lehetővé teszi, hogy az egészségügyi hatásokat, a kockázatot és hasznat

is egy közös mértékkel (DALY – disability adjusted life years) fejezzék ki, mellyel adott élelmiszer bevitelének előnye és kockázata mennyiségileg vethető össze.

Érdekes kutatások az egyes élelmiszerek fogyasztása közti összefüggések statisztikai leírására irányuló vizsgálatok (pl. Paulo és mtsai 2006, Slob és mtsai 2010, Kennedy és mtsai 2011 és Sidorenko 2011 munkái). Kapcsolódva a kumulált – aggregált bevitel témaköréhez, a különböző élelmiszerek bevitelét nem feltétlenül egyszerű összeadással a legjobb figyelembe venni, ugyanis az egyik élelmiszer fogyasztása befolyásolhatja egy másik élelmiszer fogyasztását is. Amennyiben a kritikus bevitel bekövetkezésének valószínűsége csekély, a probabilsztikus eljárásnál is igen sok szimuláció válik szükségessé, hogy elegendő elemezhető információ álljon rendelkezésre. Ilyenkor előfordulhat, hogy több élelmiszer együttes bevitelének kell bekövetkeznie a kritikus expozíció eléréséhez. Ezt kezeli a food combination analysis (FCA) technika [Sidorenko 2011]. Ide köthető az extrém bevitt adó élelmiszerek tanulmányozása (EVT - extreme value theory).

2.9. A kumulált akut expozíció becslése

A növényvédőszer-maradék expozíció lehetséges kockázatának elemzésekor kezdetben az egyes kémiai anyagok egyszeri beviteli módjaira helyezték a hangsúlyt és nem annak lehetőségére, hogy a fogyasztók több úton több szernek lehetnek kitéve egyidőben. Felmerültek azonban aggodalmak amiatt, hogy ártalmas egészségi hatások egyszerre több anyag expozíciójából is származhatnak. Megállapították, hogy a növényvédőszer-maradékok, sőt más étrendi összetevők és környezeti szennyezők között is előfordulhatnak kölcsönhatások, de ezek a kölcsönhatások több tényezőtől függenek, és végső soron a toxicitás fokozódhat, de enyhülhet is vagy összeadódhat.

Az Egyesült Államokban 1996-ban megjelent Food Quality Protection Act (FQPA, Jogszabály_4) előírta, hogy a növényvédő szerek kumulált és aggregált bevitelét értékelni kell. Az Environmental Protection Agency (EPA) ennek megfelelően már a 2000-es évek elejétől értékeli a közös hatásmechanizmusú szermaradékok bevitelét probabilsztikus módszerrel. Az EPA 2002-ben kiadott kumulált kockázatbecslésre vonatkozó útmutatójában részletezi a módszertan lépéseit [EPA 2002].

Bár az eredmény egy becsült együttes expozíció, a különböző források miatt meg kell különböztetni a kumulált és aggregált expozíciót. A kumulált bevitelbecslésnél több anyag együttes bevitelét elemzik, míg az aggregált becslés során több beviteli utat (étrendi, inhalációs, dermális, stb.) együtt tanulmányoznak [Kennedy et al. 2015 a, b].

Az európai szabályozásban a növényvédőszer-maradékok kumulált bevitelének becslése a 396/2005/EK rendeletben jelent meg, mely kimondja, hogy ki kell dolgozni egy módszertant, mellyel figyelembe veszik a növényvédő szerek kumulált és szinergisztikus (egymást fokozó) hatását.

Általánosságban a kumulált becslés finomítása nem lehetséges probabilisztikus módszerek nélkül. Egy terményben mért több növényvédőszer-maradék esetén azonban a determinisztikus IESTI egyenletekkel még becsülhető az akut expozíció [Boobis et al. 2008].

2.9.1. Együttes toxikológiai hatás formái

Két vagy több anyag együttes toxikológiai hatása háromféle formában mutatkozhat meg: egymástól független hatás (independent action), dózis összeadás vagy interakció (kölsönhatás). A független hatás (más kifejezéssel nem hasonló hatás) akkor áll fenn, ha az anyagok különböző hatásmechanizmus szerint fejtik ki hatásukat. Ekkor az egyes anyagok nem befolyásolják egymás hatását. A dózis összeadás (más néven hasonló hatás) akkor áll fenn, ha a keverék tagjai hasonló toxikológiai hatásmechanizmussal bírnak. Az anyagok ekkor ún. közös mechanizmus csoportba (common mechanism group, CMG) sorolhatók [EPA 2002]. Az EFSA javaslata [2013] szerint a becslési alap egy tágabb, ún. „közös értékelési csoport” (cumulative assessment group, CAG).

Ha az engedélyezett mennyiségben, keverékben lévő szerek nincsenek kölsönhatásban, és ha nem azonos a hatásmechanizmusuk, akkor nem lesz együttes hatásuk. Amennyiben viszont a dózis összeadás elve érvényesül, akkor már akár mérhető lehet a külön-külön NOAEL alatti szintű anyagok keverékének együttes hatása. Ilyen esetekben a normalizált (a toxikológiai hatás erősségével súlyozott) dózisokat összeadva becsülhető a keverék hatása.

Kölsönhatás esetén, az egymás hatását erősítő kölsönhatás (szinergia) növényvédő szereknél elvileg nem kizárható, de a NOAEL alatti szinteken viszonylag ritkán fordul elő az eddigi tapasztalatok alapján. Az alapfeltételezés a szermaradékoknál tehát az, hogy a referencia érték alatti szinten, független hatás esetén nem várható számottevő közös toxikológiai hatás. Hasonló hatásmechanizmus esetén azonban, a dózis összeadás érvényesül, a szinergizmus lehetőségét pedig esetenként kell megfontolni [Boobis et al. 2008].

Az EFSA 2008-ban adta ki tudományos véleményét a növényvédőszer-maradékok kumulált kockázatbecslésének lehetséges módszereiről és egy lépcsős folyamatot írt le mind a veszély jellemzésére, mind az expozícióbecslésre [EFSA 2008]. A javasolt módszereket 2009-ben a triazolok példáján tesztelték [EFSA 2009b]. 2009-ben egy EFSA számára készült tanulmányban a probabilisztikus becslés megvalósíthatóságát is vizsgálták a javasolt lépcsős eljárásban [Van Klaveren et al. 2010]. Jelentős dokumentumnak számít a 2013-ban publikált vélemény a növényvédőszer-maradékok kumulált becslési csoportba sorolásának módszertanáról is. Az EFSA ekkor a peszticid maradékok két csoportjára, az idegrendszer- és pajzsmirigy károsítók csoportjaira is javaslatot tett a módszertan alapján [EFSA 2013].

A cumulative assessment group (CAG) az EFSA által javasolt tágabb csoportosítás, ugyanis a hatásmechanizmus a legtöbb peszticid esetén nem ismert, de a lépcsős megközelítés szerinti közelítő becsléskor nem is feltétlenül szükséges ismerni. A közös értékelési csoportból (CAG-ból)

akkor zárható ki egy anyag, ha bizonyítható, hogy nem járul hozzá a közös hatáshoz. Ez egy konzervatív megközelítés, ugyanis inkább figyelembe vesz olyan anyagokat is, amelyeknek nem biztos, hogy van hatásuk. A csoport finomítható a közös hatásmechanizmus ismeretében.

2.9.2. Dózis összeadás módszerei

Az egy csoportba sorolt anyagok dózisainak összeadásához több módszer áll rendelkezésre. A mutatók az anyagok toxikológiai referencia pontjain (pl. NOAEL) vagy referencia értékein (pl. ARfD, ADI) alapulnak, legfőbb képviselőik a következők [EFSA 2008]: veszély index és igazított veszély index (hazard index – HI és adjusted hazard index – aHI), kumulált kockázat index (cumulative risk index – CRI), referencia pont index (reference point index – RPI), közös expozíció határa (combined margin of exposure) és relatív potencia faktor (RPF, toxikus ekvivalencia faktor – TEF, potencia ekvivalencia faktor - PEF).

A legfejlettebb, gyakorlatban is alkalmazható módszer az RPF módszer. Ennek alapja egy index vegyület azonosítása, melynek referenciapontjához (pl. NOAEL vagy BMD) viszonyítva fejezik ki a többi vegyület referencia pontját (relatív potencia faktor), és az index vegyület ekvivalensében fejezik ki a keverék toxikusnak tekintett mennyiségét úgy, hogy az egyes relatív potencia faktorokkal szorozzák meg az egyes koncentrációkat és összeadják. Az így kifejezett keverék expozíciót az index vegyület referenciaértékéhez viszonyítva jellemzik. A relatív potencia faktor megközelítés átlátható és viszonylag könnyen érthető, mivel a hatóerő korrekciók az expozíciós megfontolásoktól külön történnek. Amennyiben a BMD-n alapul, elvileg a teljes dózis tartományban alkalmazható, feltéve, hogy a dózis-válasz függvények párhuzamosak [Boobis et al. 2008].

Az RPF megközelítés alkalmazásának alapvető 3 kritériuma az anyagok hasonló hatásmódja, az anyagok közt nincs kölcsönhatás és párhuzamos a dózis-válasz görbékük [Müller et al. 2009]. Komplex, szakértői jártasságot igénylő eljárások az ún. PBTK és PBDT modellek (farmakológiai alapú toxikokinetikai és toxikodinamikai modellezés), ezért jelenleg még kevésbé elterjedtek [EFSA 2008].

2.9.3. Nemzetközi példák

A kumulált becslés gyakorlati megvalósítása napjainkban fokozottan kutatott tudományterület, alkalmazására folyamatosan jelennek meg példák [Boon és Klaveren 2003b, Caldas et al. 2006a, Caldas et al. 2006b, Müller et al. 2009, He et al. 2015]. Boon és munkatársai [Boon et al. 2009c] például a holland gyerekeket érő akut kumulált szerves-foszforészter (OP csoport) expozíciót vizsgálták, kétféle módszerrel. Ezek a vegyületek rövid távú bevitel esetén idegrendszeri hatásokat okozhatnak, és hasonló hatásmechanizmussal működnek. Az idegrendszeri hatás az agyi acetil-kolinészteráz gátlása foszforiláció útján, és a csoport több vegyületének jelenléte esetén a dózisok összeadódnak.

Az első eljárás szerint (minta alapú megközelítés) termékenként kifejezték a releváns anyagok együttes jelenlétét és mennyiségét, a relatív potencia faktorok alkalmazásával. Ehhez az acefátot választották ki index vegyületnek, és az egyes szerves foszforsavészterek mennyiségét acefát ekvivalensben fejezték ki, majd összeadták (toxikus ekvivalencia faktor). Így kaptak minden mintára egy-egy ekvivalensben kifejezett szerves foszforsavészter koncentrációt, mely alapján az egy-egy szer bevitelbecsléséhez hasonlóan számították az akut bevitt probablisztikus eljárással.

A második eljárás szerint (szer alapú megközelítés) a szerves foszforsavészter csoportba tartozó vegyületekre külön-külön modellezték az akut expozíció eloszlását (minden releváns terméket együtt véve figyelembe). A relatív potencia faktorokat ezután ezekre az eloszlásokra alkalmazták és az eloszlásokat összeadva megkapták az acefát ekvivalensben kifejezett kumulált expozíciót. Ez utóbbi eljárással modellezhető az egyes vegyületek hozzájárulása is a kumulált bevittelhez (míg az első esetben nem lehetséges). Ezt úgy számították, hogy vegyületenként az átlagos bevitt megszorozták az anyag RPF faktorával, és elosztották az átlagos összegzett kumulált expozícióval.

Mindkét megközelítésnek vannak előnyei és hátrányai is. A minta alapú megközelítésnél nem különböztethető meg az LOR alatti mért érték és a nem mért anyag (hiányzó érték) kezelése. A nem vizsgált vegyületekre 0-t behelyettesítve így az összegzett expozíció eredménye alulbecslésre vezethet, mert attól, hogy nem történt rá mérés, még előfordulhatott a szermaradék az adott termékben. A szerenkénti modellezés alkalmazásakor ezzel szemben a nem vizsgált vegyületekre nem helyettesítettek be 0-értékeket.

A minta alapú megközelítés előnye, hogy a becsült expozíció percentiliseinek bizonytalansági intervallumai és az egyes termények magas percentilisekhez való hozzájárulása jellemezhető. A szer alapú eljárásnál viszont vegyület – termény kombinációként alkalmazhatók a feldolgozási faktorok és variabilitások, és a vegyületek hozzájárulása is jellemezhető.

Caldas és munkatársai [Caldas et al. 2006a] hasonló peszticid csoportok expozícióját modellezték a brazil lakosság fogyasztási adatai alapján, metamidofosz és acefát index vegyületekkel. A kimutatási határ alatti minták kezelésére az ekvivalens koncentrációknál került sor, vagyis ha a figyelembe vett peszticid csoport egyik eleménél sem volt mérhető eredmény, akkor az összegzett eredményt (0-t) helyettesítették be LOQ/2-vel. Hasonló becslést végeztek 2011-ben egy teljes étrendi vizsgálat lebonyolítása mellett [Caldas et al. 2011] is.

Boon és mtsai 2008-ban a teljes holland lakosság acetil kolinészterázgátlókkal szembeni kumulált expozícióját is becsülték, a szerves foszforsavészter-csoport, valamint a karbamátok esetén, melyek reverzibilisen gátolják az enzimet. Az index vegyület az első esetben szintén az acefát volt, míg a karbamátok esetén az oxamil. Az LOR értékeket 0-val egyenlőnek vették. Feldolgozási faktor tekintetében az OP csoportra egységes fix értéket alkalmaztak, míg a

karbamátoknál nem alkalmaztak, mivel kevés mérési eredmény állt rendelkezésre. Az alkalmazott variabilitási faktor egyrészt fix 3 volt, valamint a béta eloszlás alapján is jellemezték. Az eloszlást a variabilitási faktor és átlag koncentrációk határozták meg, de figyelembe vették a kompozit mintában lévő elemi egységek darabszámát és az alma egységtömegét is.

Jensen a dán fogyasztók szerves foszforsavészterekből és karbamátokból [Jensen et al. 2003, 2009], származó expozícióját vizsgálta a klórpírifosz és metamidofosz index vegyületek alkalmazásával. Megállapították, hogy az index vegyület kiválasztása fontos kérdés, és eredményeik szerint a BMD alapon számított relatív potencia faktorokkal magasabb lesz az expozíció, mint a NOAEL alapján számított faktorokkal. Emiatt tanulmányozni szükséges, mely adatok a legmegbízhatóbbak az RPF faktorok megállapításához. A szerzők a feldolgozás hatását is figyelembe vették és megállapították, hogy a reális képhez nagyon fontos a feldolgozási faktorok alkalmazása.

Jensen és munkatársai az endokrin diszruptor hatású növényvédőszer-maradékok kumulált expozícióját is becsülték [Jensen 2013]. A kimutatási határ alatti minták közül csak abban az esetben helyettesítették LOR/2-vel, amikor legalább egy pozitív minta is volt az adott terményre. Ellenkező esetben a kimutatási határ alatti mintákat 0-nak tekintették. Bár akut becslés, de variabilitási faktort nem alkalmaztak, mivel erre vonatkozóan nem volt még elfogadott útmutató. Egy újabb, 2015-ös cikkben Jensen és mtsai [Jensen et al. 2015] a dán fogyasztók összes zöldség-gyümölcs-gabonafogyasztásból származó krónikus kumulált szermaradék expozícióját becsülték, a veszély indexek (HI) alapján.

A kumulált becslésben is továbblépést jelent az integrált expozícióbecslés, melyre példát Müller és munkatársai (2009) cikkében láthatunk. A peszticidek hozzájárulásának aránya úgy modellezhető, ha külön-külön, az index vegyület ekvivalensével modellezik az egyes peszticidek expozícióját. Ugyanígy az egyes egyéni dózis-válasz összefüggéseket is az index vegyület ekvivalensében fejezik ki [Müller et al. 2009].

2.9.4. Az EFSA útmutató kumulált becslésre vonatkozó része

Az EFSA probabilisztikus útmutatója [EFSA 2012] már kézzelfogható segítséget nyújt a kumulált becslés megvalósítására az RPF alapján. Az RPF faktorokat a NOAEL vagy BMD értékek alapján lehet számítani. A BMD alapú eljárás az alapszintű veszély-elemzés tudományos finomításának tekinthető. Amikor a megfelelő adatok rendelkezésre állnak, a BMD megközelítés egységesebb alapot teremt a relatív hatások összehasonlítására, mivel azonosítja azt a dózist, ami meghatározott hatást kivált. A NOAEL ezzel szemben csak egy adott dózishoz kötődik és nem ad információt a NOAEL feletti hatás szintjéről.

A kumulált akut étrendi expozícióbecslésnél az EFSA szerint figyelembe szükséges venni a CAG csoport tagjai közt elképzelhető korrelációkat is, pl. ha egy anyag alkalmazása esetén egy

másik anyag alkalmazása nem fordulhat elő. Ennek meghatározásához egyazon mintában szükséges, hogy mérési adatok legyenek mindegyik releváns szermaradékra [EFSA 2012].

Vannak olyan szermaradék adatbázisok, ahol ugyanazokat az anyagokat mérik minden egyes mintában és az adatok teljes mátrixa így rendelkezésre áll. Ezesetben az RPF faktorok alkalmazásával egyszerűen egy kumulált értékke kombinálhatók ezek a koncentrációk, melyekkel az egy szerre alkalmazott probabilisztikus eljárással végezhető a kumulált akut expozícióbecslés. Az EFSA szerint nehézségek akkor lesznek, ha különböző teljességű adathalmazok vannak, melyek egy része pozitív eredmény, egy része nem kimutatott eredmény és egy része hiányzó érték. Ennek kezelésére kutatások folynak [EFSA 2012]. Az EFSA Panel ezért kidolgozott egy eljárást a „hiányzó” értékek pótlására, mely az egyes szermaradék koncentráció eloszlások külön-külön történő parametrikus modellezésén alapul. Az eljárás csak az akut pesszimista alapbecslés esetén releváns akkor, ha a mintában nem mértek minden releváns szermaradékot.

Egy viszonylag új publikáció [Boon et al. 2015] kifejezetten arra irányult, hogy az EFSA probabilisztikus útmutatója segédletével becsülje a triazol növényvédőszer-maradékok kumulált akut expozícióját, és így tesztelje az útmutatóban leírt alapbecslési körök alkalmazhatóságát. Az elemzésbe vont peszticidek kiválasztása az EFSA CAG csoportosítása [EFSA 2009b] alapján történt. A relatív potencia faktorok meghatározásához, az akut becslésnél az index vegyület a fluszilazol, míg a krónikus becslésnél a ciprokonazol volt (az EFSA vélemény alapján).

A szerzők megállapították, hogy az optimista eljárás megvalósítható, a pesszimista eljárás azonban rendkívül munkaigényes, és irreális eredményeket ad, különösen amiatt, hogy az állati termékekre MRL szintű szermaradék tartalmat vesz figyelembe. A legtöbb esetben ugyanis kimutatási határ alatti eredmények állnak rendelkezésre, mely esetben az EFSA útmutató szerint MRL értéken kell számolni ezekkel az adatokkal.

A szerzők azt is megállapították, hogy az index vegyület kiválasztásánál figyelemmel kell lenni annak kritikus hatására és a közös hatásra is [Boon et al. 2015]. Példájukban a fluszilazolt választották az akut becslésben index vegyületnek, melynek kritikus hatása (amire az ARfD-t megállapították) eltért a vizsgált közös hatástól. Ez félrevezető lehet akkor, ha a közös hatás alapján számított kumulált expozíciót egy másik hatás alapján megállapított toxikus referencia értékhez viszonyítják.

Végkövetkeztetésük az volt, hogy további tapasztalatokra és valamilyen fajta köztes, realisztikus forgatókönyvre lenne szükség, mely az optimista és pesszimista köröket ötvözi oly módon, hogy még konzervatívnak tekinthető, azonban nem annyira túlzóan, mint amilyen jelenleg a pesszimista kör [Boon et al. 2015].

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. A rendelkezésre álló hazai adatok és a nemzetközi szakirodalomban és útmutatókban ajánlott probabilisztikus eljárások alapján a kiemelt hazai fogyasztói expozíciós feladatok elvégzésére alkalmas módszerek kidolgozása és a fogyasztói expozíció meghatározása az alábbi esetekben:

-fehér kenyér fogyasztásból származó deoxinivalenol (DON) bevitel;

-mákfogyasztásból származó akut morfin bevitel;

2. A növényvédőszer-maradékok akut expozíció becslését befolyásoló tényezők hatásának vizsgálata (egyedi terméktömeg, mintaelemek szermaradék tartalmának variabilitása, kimutatási határ alatti értékek és bootstrap iterációk száma) az almafogyasztásból származó kaptán expozíció példáján.

3. A finomított expozícióbecsléshez szükséges egyedi terméktömeg és variabilitási faktor adatbázisok kialakítása.

4. A nemzetközi kutatási eredmények figyelembevételével a hazai adatbázisokon alapuló, probabilisztikus eljárás kidolgozása az azonos toxikológiai hatású vegyületek kumulált fogyasztói expozíciójának meghatározására. A kidolgozott módszer alkalmazása a szerves foszforsavészter vegyületek együttes akut expozíciójának becslésére a teljes lakosság és a kiemelt korcsoportok esetében.

5. Komplex számítógépes rendszer algoritmusának kidolgozása, mellyel a teljes hazai lakosság vagy meghatározott fogyasztói csoportok összes vagy egyes élelmiszerek kémiai (különösen növényvédőszer maradék) szennyezéséből származó, rövid (akut) és hosszú távú (krónikus) egyedi és kumulált expozíciója becsülhető, a hazai egyedi fogyasztási adatok és laboratóriumi szennyezőanyag mérések eredményei alapján. (A rendszer gyakorlati kivitelezése programozói feladat, nem tárgya a doktori tevékenységemnek.)

6. Az általam kidolgozott rendszerterv alapján megvalósításra kerülő komplex számítógépes rendszer helyes működésének ellenőrzésére, validálására a célkitűzések 1., 2. és 4. pontjában megfogalmazott feladatok (DON, morfin, kaptán és szerves foszforsavészterek expozícióbecslése) Excel makróban kiszámított eredményei lesznek alkalmasak. Ehhez megadom a számítás bemeneti paramétereit a rendszertervnek megfelelő formában.

4. ANYAGOK és MÓDSZEREK

4.1. Fogyasztási adatok

A fogyasztási adatok a MÉBIH (Magyar Élelmiszer-biztonsági Hivatal) 2009-ben végzett fogyasztási felméréséből származnak [Szeitz-Szabó et al. 2011, Biró et al. 2011]. A három napos étrendi napló módszer egy speciálisan megtervezett kérdőívre épült, kiegészítve további információkkal. A fogyasztók két, nem egymást követő hétköznap és egy hétvégi nap jegyezték fel részletesen az elfogyasztott élelmiszer és ital mennyiségét, dátumát, a fogyasztás helyét és idejét. A napló kiegészült egy célzott fogyasztási gyakorisági kérdőívvel, élelmiszer allergiára/intoleranciára vonatkozó kérdéssel és az étrend-kiegészítő fogyasztási szokásokkal is. A fogyasztók kiválasztása a háztartási felméréssel összekötve történt a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) módszere alapján, véletlen mintavétellel. Az adatok feldolgozását a dietetikusok végezték egy speciálisan kifejlesztett szoftver segítségével. Az összetett élelmiszer adatokat nyersanyagra bontották le receptek alapján, továbbá makro és mikro-komponensekre. A válaszadási arány 80% felett volt, összesen 4992 ember adatát rögzítették, három napos bontásban.

A DON és morfin esetében a korábbi, 2003-ban végzett Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) fogyasztási adatait is felhasználtam [Rodler et al. 2005]. Ez a felmérés 1360 felnőtt 3 napos fogyasztását tartalmazza.

4.2. Szermaradék/szennyezőanyag adatok

A magyarországi növényvédőszer-maradék monitoring hatósági mérések eredményei [Internet_7] egy elektronikus adatbázisban, az ún. ÉLB rendszerben állnak rendelkezésre. Innen a felhasználó igénye szerint többféle lekérdezéssel nyerhetők ki az adatok excel formátumban. Az adatok szűrhetők többek között időszak, termény, szermaradék, és a felmérés típusa szerint is. Az adatbázis a minta típusát, mért paramétert, vizsgáló laboratóriumot tartalmazó azonosító kódok mellett tartalmazza a módszer kimutatási határát és a szer jogszabályban megállapított határértékét is.

A szermaradék adatbázis sajátossága, hogy nagy mennyiségű (akár 80-90%) kimutatási határ alatti mérési eredményt tartalmaz. Ennek oka, hogy a hazánkban engedélyezett több száz hatóanyag vizsgálatára általában olyan módszereket alkalmaznak, melyek egy extraktból 100-300 szermaradékot tudnak mérni, a módszert minden mintára alkalmazzák. Így olyan szerre is vizsgálnak adott termény vonatkozásában, ami elő sem fordulhatna benne, ugyanakkor az európai gyakorlatnak megfelelően minden mérési eredményt közölnek.

Munkám során más szennyezőanyagok (DON, morfin) mérési eredményeit is felhasználtam, amiket a vizsgáló hatóságok (OÉTI, MGSZH, NÉBIH) valamint magánlaboratóriumok bocsátottak rendelkezésre.

4.3. Összetett élelmiszerek komponensekre bontásához szükséges adatok

A 2009. évi fogyasztási felmérés adatai Access adatbázisban állnak rendelkezésre, melyeket Excel formátumban nyertünk ki. Az adatbázisban az élelmiszerek egy része már komponensekre bontott formában szerepel, egy részüknél azonban még lebontásra van szükség az összetételi adataik alapján. Az egyes összetevők ismerete azért is fontos, mert a laboratóriumi mérési eredmények döntő többségben nem az adott összetett élelmiszere, hanem egy-egy alkotójára vonatkoznak.

Az összetett gabonatermékek komponensekre bontását a Magyar Pékszövetségnél összegyűjtött 73 recept alapján végeztük. A munka további lépése lesz a zöldség-gyümölcs alapú, majd állati eredetű összetett élelmiszerek lebontása.

4.4. Egyedi tömegmérések

A zöldségek és gyümölcsök tömegének eloszlására nemzetközi forrásból igen kevés adat áll rendelkezésre. Szükséges azonban ez az információ a probablisztikus expozíció becslés finomításához illetve annak eldöntéséhez, hogy a termény közepes méretű kategóriába tartozik-e (IESTI egyenleteknél), továbbá az IESTI egyenletekben a nagy fogyasztási adaggal való összehasonlításhoz és ebből kifolyólag a megfelelő egyenlet kiválasztásához. A PRIMo és a FAO/WHO modell a WHO GEMS/Food adatbázisból származó, esetenként nem kellően definiált nemzeti értékek mediánjával számol, amit egyes országok bocsátottak rendelkezésre [Internet_2].

Dolgozatom részeként a zöldségek és gyümölcsök egységtömegére is konkrét adatokat gyűjtöttem. Kollégáimmal közel 50 féle gyümölcs és zöldség, esetenként több száz darabjának tömegét mértük le digitális mérlegen, különböző kereskedelmi láncok raktáraiban. A termékek tömegeloszlása (g) lehetővé teszi az akut expozícióbecslésben az egyedi tömeg és variabilitás probablisztikus modellezését [Zentai et al. 2015a].

4.5. További felhasznált adatok

A dolgozatomban felhasznált további adatokat (feldolgozási tényezők, toxikológiai referencia értékek, relatív potencia faktorok) szakirodalmi forrásokból gyűjtöttem.

4.6. Módszerek

A kockázatbecslésre kidolgozott módszereket részletesebben az eredmények tárgyalásánál mutatom be.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Gabonatermékek komponensekre bontása

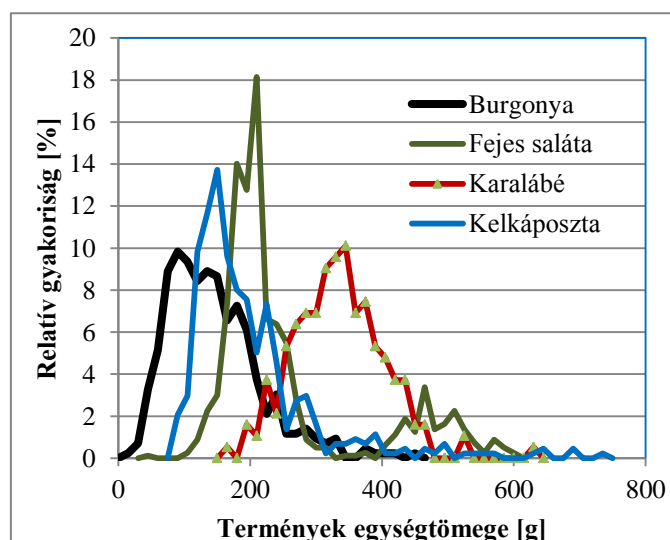
A Magyar Pékszövetségnél összesen 73 termék receptjét gyűjtöttük össze munkatársaimmal. Ezek az eredmények a célkitűzések 5. pontjában említett rendszer táblázatainak feltöltésekor kerülnek felhasználásra. A termékek megnevezését és a fő komponenseket az 1. mellékletben soroltam fel.

5.2. Kiválasztott zöldségek és gyümölcsök tömegének eloszlása

Az akut expozíció meghatározása során számolni kell azzal, hogy az azonos termőterületről származó egyedi termények szermaradék tartalma tág határok között változik, esetenként akár százszoros különbséggel. A termények egyedi tömege is változó. Az egy napon belül elfogyasztott gyümölcs és zöldség mérete és szermaradék tartalma így igen különböző lehet, amit az expozíció számításánál modellezünk.

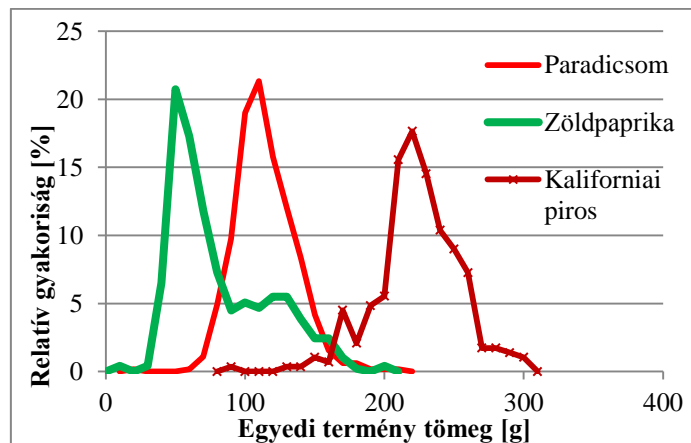
A számítás pontosításához a különböző kereskedelmi láncok raktáraiban saját kezűleg mért terményeket úgy választottuk meg, hogy a rendelkezésre álló fajtákat és minőségeket közel arányosan reprezentálja. A hazai mérési eredményeket kiegészítettük egy nemzetközi kísérletsorozatban kapott egyedi tömeg adatokkal. Tekintve, hogy a Magyarországon forgalomba kerülő zöldségek és gyümölcsök egy jelentős hányada importból származik, a különböző forrásból származó adatok kombinálása nem torzítja az adatbázist.

Az egyes termények tömegének relatív különbsége igen tág határok között (0,3-9,8) változik, ami egyértelműen mutatja a termények fajtájától és fejlettségi fokától (bizonyos zöldségfélék a teljesen kifejlődött állapot előtt is piacra kerülnek) függő különbségeket (4. ábra).



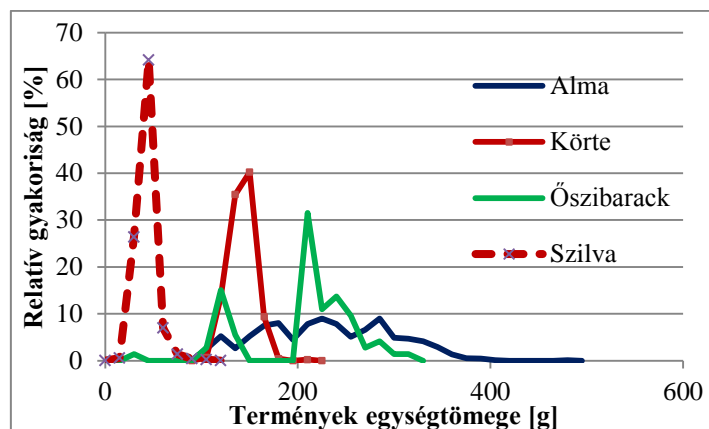
4. ábra: Burgonya, fejes saláta, karalábé és kelkáposzta egyedi tömegének eloszlása

A különböző fajtájú, érett állapotban közel azonos megjelenésű, kaliforniai paprikák tömegeloszlása viszonylag egyenletes (5. ábra), amit 0,12-0,14-es relatív standard deviációja is egyértelműen jelez, szemben a széles fajtaválasztékkal és különböző kifejtettségi állapotban forgalomba kerülő zöldpaprikával (CV=0,47).

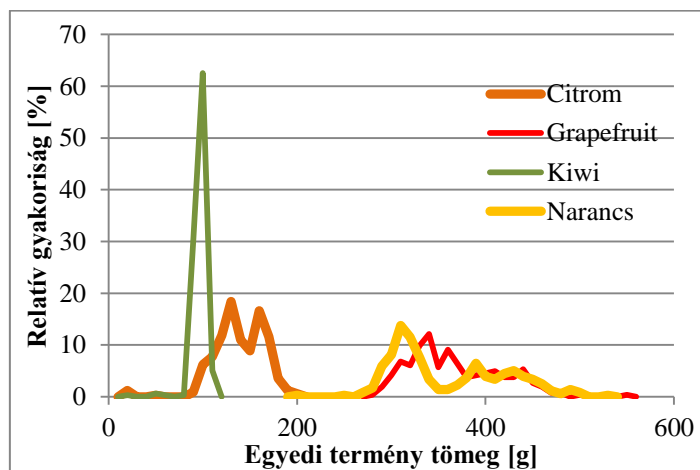


5. ábra: Paradicsom, zöld és kaliforniai paprika egyedi tömegének eloszlása

Hasonló tendenciák figyelhetők meg a gyümölcsök tömegeloszlásában is (6-7. ábra).



6. ábra: Alma, körte, ószibarack, szilva egyedi tömegének eloszlása



7. ábra: Egyes déligyümölcsök egyedi tömegének eloszlása

A fenti ábrákon látható, hogy a vizsgált termények zöménél a tömegek relatív gyakorisági eloszlása több különböző átlagú és szórású eloszlás keveréke és egy parametrikus függvénnyel nem vagy csak igen nagy hibával lehetne közelíteni azokat.

A vöröshagyma (0,40) sárgarépa (0,45), petrezselyem gyökér (0,46) és burgonya (0,51) hasonló relatív standard deviációja közel azonos tömegeloszlást jelez a viszonylag tág 46-137 g-os átlagos egyedi tömegek ellenére. Az eloszlásuk hasonlósága lehetőséget teremt arra, hogy parametrikus függvények illesztése helyett, egyéb gyökérzöldségek tömegeloszlását modellezzük olyan esetekben, amikor az átlagos tömegüket például a FAO/WHO vagy az EFSA modelljeiből ismerjük.

5.3. Probabilisztikus expozíció becslés kiemelt hazai esetei

5.3.1. Magyar felnőtt fogyasztók fehér kenyér fogyasztásból származó DON bevitel

A probabilisztikus étrendi expozícióbecslés hazai alkalmazásának első példája a magyar lakosság fehér kenyérből származó deoxinivalenol expozíciójának elemzése [Ambrus et al. 2011]. A módszer hazai bemutatása mellett a munka fontos jellemzője, hogy egy komoly, napjainkban is aktuális problémával foglalkozik, mivel a lakosság ételmiszerfogyasztásának jelentős hányada gabonafélékből származik, és ezek között is az egyik fő termék a fehér kenyér.

A DON-ra és acetilezett származékaira (3-acetil- és 15-acetil-deoxinivalenol) a FAO és WHO adalékanyagokkal foglalkozó közös szakértői bizottsága a JECFA 1 µg/ttkg csoportos ideiglenes tolerálható napi bevitelt (PMTDI) állapított meg 2010-ben. A csoportos akut referencia dózis értéke pedig 8 µg/ttkg [JECFA 2011].

Mivel a DON koncentráció adatok és a fehér kenyér fogyasztási adatok eloszlása rendelkezésre állt, ez lehetővé tette, hogy az expozíció eloszlását becsüljük két különböző probabilisztikus módszerrel (minden koncentráció és fogyasztási adat összeszorzásával valamint az alapadatokból történő véletlen mintavételi eljárással).

5.3.1.1. Deoxinivalenol koncentráció adatok

A becsléshez egy speciális vizsgálati program eredményeit használtuk fel, amit a MÉBIH kezdeményezett 2009-ben a gabonákban tapasztalt magas mikotoxin koncentrációk miatt. A vizsgálati programban többféle búza őrlési termékben (búzaliszt, búzakorpa, graham liszt, tönköly liszt, „zabkorpa”, „rozsliszt” és búzadara) mértek többféle mikotoxint (acetil-deoxinivalenol, aflatoxin B1, aflatoxin B2, aflatoxin G1, aflatoxin G2, deoxinivalenol, diacetoxiscirpenol, fumonizin B1, fumonizin B2, fuzarenon-X, nivalenol, neoszolanid, ochratoxin A, HT-2, T-2, zearalenon) az e célra validált multi-toxin módszerrel. A felsorolt termékek közül a búza alapúakat vettük figyelembe. A módszer meghatározási határa 50 µg/kg, kimutatási határa 16 µg/kg volt. A pozitív eredményeket HPLC módszerrel erősítették meg. A „MÉBIH program” véletlen rétegzett

mintavételen alapuló eredményei mellett figyelembe vettük a rendszeres monitoring keretében vizsgált búzaliszt mintákat is, valamint a búzaszem export előtti ellenőrzésből származó DON koncentráció adatokat. Ez így összesen 176 búzaliszt mintát, és 147 búzaszem mintát jelentett. A két búzaliszt mintasor szennyezettségi szintjei között a Mann-Whitney féle U-teszt nem jelzett szignifikáns különbséget. A búzámintákban mért DON koncentrációk is illeszkedtek a koncentráció eloszlásba. A DON acetilezett származéka nem volt kimutatható mennyiségben a mintákban. A DON bevitt a liszt és búza mintákból külön-külön számítottuk.

A rendelkezésre álló vizsgálati szám a binomiális eloszlás alapösszefüggése alapján (4. egyenlet) elegendő volt ahhoz, hogy a DON szennyezettség adatsora közel 95-97%-os valószínűséggel legalább egy értéket tartalmazzon a várható DON szennyezettség 98. percentilise felett.

$$\beta_t = 1 - \beta_p^n \quad (4)$$

ahol β_t a valószínűség, β_p a kérdéses percentilis, n a mintaszám.

A búza DON eloszlásának felső tartományában lévő értékek gyakorisága is arra utalhat, hogy jóval nagyobb koncentráció értékek is előfordulhatnak a rendelkezésre álló mért adatokhoz képest.

5.3.1.2. Fogyasztási adatok

A fogyasztási adatok szerint a gabonafogyasztás legnagyobb mennyiségben búzafogyasztásból és leginkább kenyér formájában történik. Becslésünkben a fehér kenyér fogyasztásokat vettük alapul. Adataink a 2003-as Országos Lakossági Egészség Felmérésből (OLEF) származtak, összesen 1360 fogyasztó adatát használtuk fel. A probabilisztikus eljárás során minden egyes fogyasztási napot figyelembe veszünk. A fogyasztási adatokat a hozzátartozó testtömegekkel osztottuk el. Ahol hiányzott a testtömeg (nem közölték), ott a felmérés során kapott átlagos 81,4 kg (férfi) és 68,1 kg (nő) testtömegeket helyettesítettük be. Amelyik fogyasztási nap esetén nem volt kenyér fogyasztási adat (10 fogyasztó), ott nulla értékekkel számoltunk. Ezek az értékek nem befolyásolták a fogyasztás 95. és 97,5 percentiliseinek értékét.

5.3.1.3. Finomítások és alkalmazott módszer

A számításokban figyelembe vettük a feldolgozás hatását. A búza lisztté őrlése során bekövetkező DON koncentráció csökkenésre a szakirodalomban rendelkezésre álló feldolgozási faktorok mediánját, 0,471-et alkalmaztuk [Hazel és Patel 2004; Visconti et al. 2004; Ríos et al. 2009]. A kenyérsütés feldolgozási faktoraként 0,7 értéket alkalmaztunk, figyelembe véve az általános receptet, mely szerint 1 kg kenyér sütéséhez 700 g lisztet használnak fel. A vizsgálatokban szereplő többféle liszt esetén feltételeztük, hogy mindegyiket a fogyasztásra kerülő kenyerek sütésére használták fel és a DON koncentráció nem csökkent sütés során. A feldolgozási faktornak megfelelően a mért értékeket csökkentettük.

Az LOQ alatti értékek helyettesítésére kétféle módszert alkalmaztunk. Egyrészt a jelentett értékeket, amennyiben rendelkezésre álltak az LOD és LOQ között, valamint LOD/2-t az LOD alatti értékekre. Amennyiben csak az LOQ volt megadva, LOQ/6-t helyettesítettünk be [EU Bizottság 2003].

Az „A” eljárás során mind a kenyér fogyasztásokból, mind a DON koncentrációkból 200.000 mintát vettünk véletlen visszatevéses módszerrel, és ezeket összeszorozva kaptunk 200.000 bevétel értéket. A DON koncentrációt a búza és liszt mérési adatokból számítottuk, a megfelelő feldolgozási faktorok alkalmazásával.

A „B” esetben minden fogyasztási adatot minden DON koncentráció adattal összeszoroztunk. Ezzel a módszerrel az eredmények között megjelenik minden lehetséges kimenet, ami a rendelkezésre álló adatok alapján feltételezhető.

5.3.1.4. A becsült DON bevétel

A probabilisztikus módon számított expozíciós értékek azt mutatták, hogy a 2008-2009-es időszakban csak a fehér kenyér fogyasztás alapján (felhasznált adatoktól és módszertől függően) a DON bevétel a magyar fogyasztók 5-15%-ánál meghaladta az ideiglenes maximális tolerálható 1 µg/ttkg PMTDI értéket (1. táblázat) [Ambrus et al. 2011].

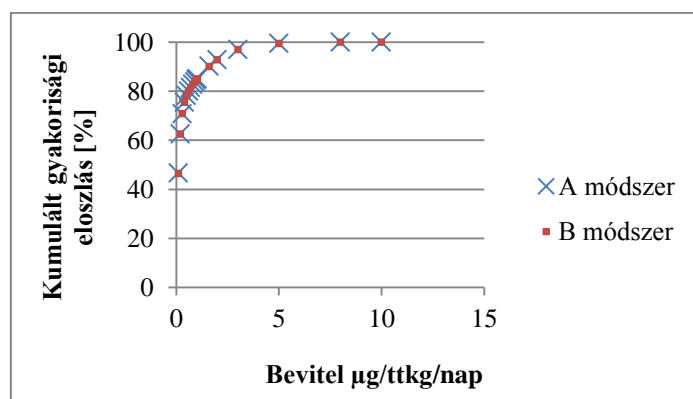
1. táblázat: A különböző módszerekkel számított DON bevétel a lakosság %-ában kifejezve

Bevétel µg/ttkg	Adott bevétel alatti fogyasztások aránya (%)					
	A módszer, búzaszem, eredeti adatok	A módszer, búzaszem, LOQ/6	B módszer, búzaszem, LOQ/6	B módszer, búzaliszt, LOQ/6, LOD/2	A módszer, búzaliszt, eredeti adatok (1. ismétlés)	A módszer, búzaliszt, eredeti adatok (2. ismétlés)
0,05	15,34	35,92	35,85	37,95	30,95	30,84
0,1	40,72	46,62	46,59	52,68	45,04	44,94
0,15	54,65	55,94	55,89	62,08	55,44	55,38
0,2	62,35	62,62	62,63	68,68	63,26	63,22
0,3	70,73	70,85	70,87	77,48	74,3	74,23
0,4	75,35	75,5	75,46	82,92	81,15	81,04
0,5	78,14	78,28	78,25	86,54	85,53	85,48
0,6	80,01	80,12	80,14	89,15	88,61	88,57
0,7	81,46	81,55	81,56	91,13	90,84	90,79
0,8	82,65	82,74	82,76	92,54	92,39	92,34
0,9	83,74	83,86	83,83	93,73	93,63	93,56
0,95	84,26	84,37	84,33	94,2	94,11	94,06
0,98	84,57	84,67	84,63	94,45	94,39	94,35
1	84,75	84,84	84,81	94,58	94,52	94,5
1,02	84,97	85,08	85,05	94,76	94,73	94,7
1,05	85,28	85,38	85,36	95	94,98	94,95
1,6	90,1	90,3	90,11	97,68	97,66	97,67
2	92,85	92,79	92,85	98,54	98,53	98,53
3	96,98	96,99	96,98	99,38	99,39	99,36
5	99,55	99,55	99,56	99,78	99,79	99,79
8	99,97	99,97	99,97	99,96	99,94	99,94
10	99,99	99,997	99,99	99,99	99,99	99,98

A legtöbb PMTDI feletti expozíciót (~15%) a búzaszem szennyezettségi adatok alapján végzett számítás eredményezte. A búzaliszt szennyezettség alapján számított bevétel némiképp alacsonyabb, a PMTDI feletti expozíciók aránya kb. 5%. A bevétel eloszlások mediánjai 0,1-0,15 µg/ttkg, míg a 95. percentiliseik 2,1-3 µg/ttkg között változtak búzaszem esetén. A búzaliszt adatok

LOQ-val és LOD-vel helyettesítése, ill. az eredeti adatok felhasználása esetén a PMTDI környékén voltak a 95. percentilisek. Bár a búzaliszt alapú termékek nagy részét a fehér kenyér adja, a DON egyéb forrásai még tovább növelik a bevitel szintjét. A becslés csak a felnőtt fogyasztókra terjedt ki, mivel a 2003-as fogyasztási felmérésben 18 éven aluliak nem vettek részt. Hasznos lenne a becslést kiterjeszteni a gyermekek korosztályaira is, mivel esetükben a kisebb testtömegük és relatív nagyobb fogyasztásuk miatt jóval nagyobb bevitelekre lehet számítani.

Módszertanilag levonhattuk azt a következtetést a két módszerrel (A és B) nyert értékek összehasonlításából, hogy a 200.000 véletlen mintavételre alapuló eljárás és az összes lehetőség összeszorozása nem befolyásolja az eredményül kapott eloszlásokat (8. ábra) [Ambrus et al. 2011], vagyis az alapsokasághoz viszonyítva megfelelően nagyszámú véletlen mintavétellel megbízható eredményt kaphatunk, ami különösen fontos a parametrikus függvények részbeni alkalmazása esetén.



8. ábra: A és B módszer eredményeinek összehasonlítása (búzaszem adatok alapján, LOQ/6 helyettesítéssel)

Az átlagos- (fogyasztások átlaga) és nagyfogyasztó (fogyasztások 95. percentilise) búzalisztból és búzából származó DON bevitelét pontbecsléssel is becsültük. Hosszútávú bevitel becslése esetén a koncentráció adatok átlaga a releváns. A nagy fogyasztók becsült bevitel a búzaliszt átlagos DON koncentrációja alapján a PMTDI 60%-a alatt maradt, míg a búzaszem szennyezettség alapján már elérte a PMTDI-t (2. táblázat) [Ambrus et al. 2011].

2. táblázat: A pont és probabilisztikus becsléssel kapott beviteli értékek összehasonlítása

	Búzaliszt	Búzaszem
Átlagos fogyasztó (pontbecslés)	0,282 µg/ttkg	0,490 µg/ttkg
Nagyfogyasztó (pontbecslés)	0,606 µg/ttkg	1,053 µg/ttkg
Medián (probabilisztikus)	0,1-0,15 µg/ttkg	0,1-0,15 µg/ttkg
95. percentilis (probabilisztikus)	1,0 µg/ttkg	2,1-3 µg/ttkg
PMTDI feletti expozíció aránya	~5%	~15%

Átlagos búzaszem szennyezettség alapján tehát a fehér kenyér kedvelő (95. percentilis) fogyasztó bevitel elérheti az ideiglenesen megállapított tolerálható napi bevitt. Eredményeink felhívják a figyelmet a gabonafélék mikotoxin szennyezettségének jelentős kockázatára.

5.3.2. Mákfogyasztásból származó akut morfin expozíció becslése probablisztikus modellezéssel

A mák alkaloid téma jelentősége hazánkban kiemelt, mivel Magyarországon nagy a mákos ételek kedveltségi szintje, ugyanakkor más európai országoktól eltérően hazánkban a magas alkaloid tartalmú ipari mák termesztése kiemelkedő. Ennek a máknak kettős felhasználása van, mivel a magas alkaloid tartalmat a gyógyszerhatóanyag előállítás aknázza ki, ugyanakkor az alkaloidot csak nyomokban tartalmazó mákmag melléktermék élelmiszerként kerül értékesítésre. Hazánkban a szabályozás különbséget tesz az ipari és étkezési mák között. Míg előző esetben a mákszem nélküli mákgubó összalkaloid tartalma 0,7% feletti, utóbbi esetben az alatti [Jogszabály_5]. Bár tudományos vizsgálatok is alátámasztják, hogy az érett mákmag alkaloid tartalma minimális [Lachenmeier et al. 2010], a helytelen betakarítási gyakorlat következtében a mákszem a gubó és a mák növény egyéb részeiről szennyeződhet, ami természetesen a magas alkaloid tartalmú ipari mák esetén jelenthet nagyobb kockázatot. A NÉBIH ÉTbI (korábban MGSZH ÉTbI) monitoring keretében rendszeresen vizsgálja a kereskedelmi forgalomban kapható mákok alkaloid tartalmát arra a négy mért paraméterre, melyekre hazai határértékek vannak érvényben (morfin 30 mg/kg, kodein 20 mg/kg, tebain 20 mg/kg, noszkapin 20 mg/kg, és noszkapin+morfin 40 mg/kg) [Jogszabály_6]. Ezen vizsgálatokban rendszeresen határértéket megközelítő vagy akár meg is haladó szennyeződést mutattak ki.

Kedvező hatást válthatnak ki a különböző feldolgozási műveletek, leginkább a mosás, darálás és hőkezelés csökkenti az alkaloid mennyiséget. Hazánkban azonban elterjedt a hőkezelés nélküli, tésztára szórt mák fogyasztása, és az OÉTI korábbi adatai szerint (nem publikált riport) megbetegedéseket leginkább a mák ilyen formában történő fogyasztása miatt jelentettek.

A mákfogyasztásból származó alkaloid bevitel hasonló élettani hatásokat okozhat, mint a terápiás célú bevitel. A szakirodalomban leírtak a morfinéhoz hasonló (szédülés, émelygés) tüneteket [Battilani et al. 2009], valamint a nagy mákfogyasztás járművezetési képességet befolyásoló hatását [Moeller et al. 2004]. Emiatt a mákfogyasztásból származó morfin expozíciót élelmiszerbiztonsági szempontból is szükséges vizsgálni.

A mákfogyasztás fent összefoglalt élelmiszerbiztonsági prioritása miatt választottam ezt a terméket és szennyezőanyagot a probablisztikus becslési eljárás finomításához.

A DON expozícióbecslésnél alkalmazott kétféle megközelítést kiegészítve, többféle függvénnyel leírt parametrikus eloszlással is modelleztem a bemeneti adatokat. Ennek az eljárásnak előnye, hogy olyan értékeket is generál, amelyek az eredetileg mért adatokban nincsenek, azonban közéjük illeszthetők. A véletlen visszatevéses eljárás során generált eloszlás bizonytalanságának modellezésére a bootstrap eljárást alkalmaztam, mellyel megadtam az eloszlások jellemző értékeinek (medián, 97,5. percentilis) konfidencia intervallumát. Alkaloid bevitel becslésnél nem

elhanyagolható szempont a feldolgozás hatása, amit a fogyasztott élelmiszereket tanulmányozva (sütemény vagy szórt mák) esettől függően vettem figyelembe.

5.3.2.1 Morfin koncentrációk

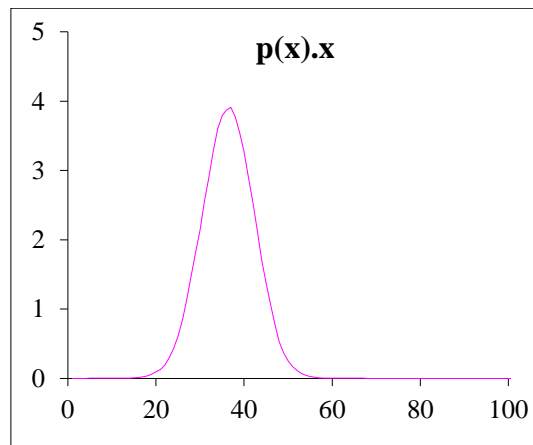
A vizsgálatba a 2001-2010 között mért morfin eredményeket vontam be. 2001-2006 között az Országos Élelmezési és Táplálkozástudományi Intézet által mért 566, míg 2007-2010 között az MGSZH ÉTbI által mért 171, így összesen 737 mákvizsgálati eredményt használtam fel. A különböző adathalmazokat különböző módszerekkel és meghatározási határral mérték, így az első periódusban vékonyréteg kromatográfiát (LOQ = 2 mg/kg), míg a második időszakban HPLC-MS/MS módszert alkalmaztak (LOQ = 1 mg/kg).

A 737 mintából összesen 736-ban mutattak ki morfint. A kodein és tebain kimutatási aránya is viszonylag magas, 61,3% és 63% volt. Noszkapint csak a minták 6,2%-ában mutattak ki. A minták többségében 3-4 alkaloidot is kimutattak együtt. A morfin koncentrációk igen széles tartományban mozogtak, a legmagasabb 533 mg/kg volt, és több minta eredménye is a Magyarországon érvényes 30 mg/kg határérték felett volt.

A koncentráció adatok mediánját, 95. és 97,5. percentiliséit 3 módszerrel is vizsgáltam: Excel, Harrell-Davis eljárással [Harrell és Davis 1982] és a binomiális gyakorisági eloszláson alapuló számítási módszerekkel. A 97,5 percentilisek az Excellel alacsonyabbak voltak, mint az utóbbi két számítási móddal, ezért utóbbiakkal kapott kétféle eredményt átlagolva használtam tovább az átlag és 97,5 percentilis pontértékeket mind a morfin koncentráció, mind a mákfogyasztás adatok esetén (3. táblázat). A percentilisek számítására a binomiális eloszlást modellező Excel makróval (Kieran Hyder személyes közlés) megadható a kívánt percentilis konfidencia intervalluma is (9. ábra). Egy adott percentilis számításához szükséges egy minimális adatszám, különben a becslés bizonytalaná válik. Az Excel az adatmennyiségtől függetlenül bármelyik percentilist képes számítani, ennek eredménye azonban kisszámú adathalmaz esetén félrevezető is lehet.

3. táblázat: Morfin koncentrációk jellemző percentilisei időszakonként (LCL = alsó konfidencia határ, UCL = felső konfidencia határ, HD = Harrel-Davis számítás)

Év Minta szám	97,5 percentilis koncentráció					Medián koncentráció				
	Excel	HD	Binomiális módszer			Excel	HD	Binomiális módszer		
			LCL	Érték	UCL			LCL	Érték	UCL
2001-06 566	80,00	85,74	67,00	89,21	160,00	11,00	10,95	10,00	10,95	11,00
2007-10 171	52,70	90,67	2,90	95,40	>202,00	11,40	11,53	10,80	11,57	12,70
2001-10 737	80,00	83,57	67,00	86,09	141,00	11,00	10,99	11,00	11,00	11,00



9. ábra: A binomiális kalkulátor kimenete, a kívánt percentilis konfidencia intervalluma (az x tengely az értékek rangsorszámát mutatja)

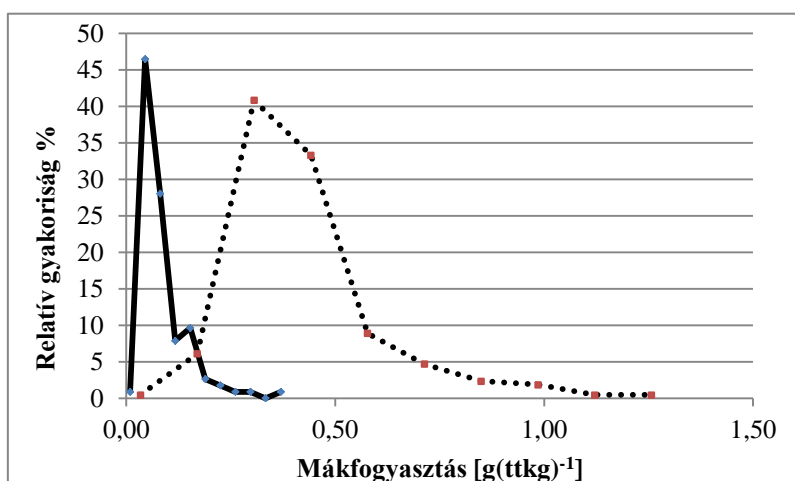
A két időszak morfin koncentráció adatainak relatív és kumulált gyakorisági eloszlása hasonló képet mutatott. A két időszak (2007-10 és 2001-06) 97,5 percentiliseinek és medián értékeinek aránya 1,064 és 1,055 volt, ami alapján azt szűrtem le, hogy a két időszak alatt különböző módszerrel mért alkaloid koncentrációk nem tértek el jelentősen. Ezt a feltételezést a Mann-Whitney U-teszt is igazolta. Ez alapján a két adathalmaz összevonását és együtt történő vizsgálatát megalapozottnak tekintettem.

5.3.2.2 Mákfogyasztások

A számításba a 2003. évi Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) mellett már az újabb, 2009. évi fogyasztási adatokat [Szeitz-Szabó et al. 2011] is bevontam. Mind a 2003-as, mind a 2009-es fogyasztási adatokat 3 napos étrendi napló módszerrel nyerték. 2003-ban 1360 személy, míg 2009-ben 4992 személy 3 napi fogyasztása állt rendelkezésre, ebből első esetben 79 (1,94%), míg utóbbi esetben 327 (2,18%) napi mákfogyasztás volt feljegyezve. A 2009-es adatbázis nagy előnye, hogy gyermekek fogyasztási adatait is tartalmazza. A felmérésbe vont összesen 1010 gyermek 85 napján jegyezték fel mákfogyasztást. A 2009-es adatbázis lehetővé tette az elfogyasztott élelmiszer jellegének vizsgálatát is, így meg tudtam állapítani, hogy a mákfogyasztások 65%-a tésztára/nudlira szórt formában történt, míg 35%-a volt sütemény formájában. Mivel a hazai feldolgozási gyakorlat szerint nem mossák a mákszemeket, ezért az őrlési és őrlési-sütési feldolgozás hatását vettem figyelembe, a mosás hatását nem.

A testtömegre vetített legnagyobb fogyasztás 2003-ban 1,0 g/ttkg/nap, míg 2009-ben 1,68 g/ttkg/nap. Az adatok bemutatásához mindenképp szükséges hozzátenni, hogy a fogyasztási felmérések nem terjedtek ki a húsvéti és karácsonyi időszakra, amikor hagyományosan több mákos süteményt fogyasztunk, emiatt eredményeim alulbecslik a valós expozíciót. A 2009-es felmérés esetén lehetséges volt a fogyasztási adatok feldolgozottsági szint szerinti ábrázolása. A 327 fogyasztási naptól 213 esetben (65%) fogyasztottak nyers, darált, és 114 (35%) esetben sült mákot.

A relatív gyakorisági eloszlásokat ábrázolva markáns különbség látszódik, ugyanis a nyers, darált állapotú mák fogyasztása magasabb (10. ábra) [Zentai et al. 2012].



10. ábra: Mákfogyasztások megoszlása (sült-folytonos vonal, darált-szagatott vonal)

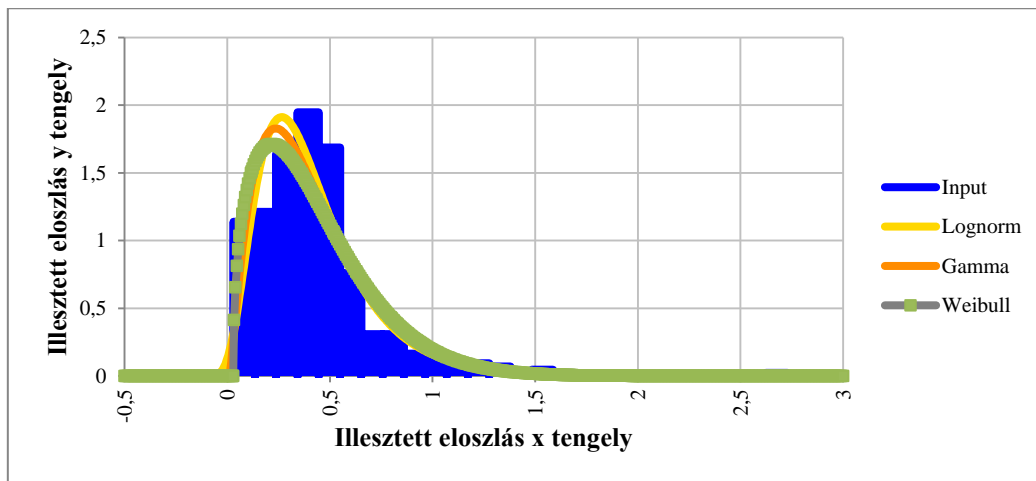
5.3.2.3. A feldolgozás hatása

A különböző feldolgozási műveletek alkaloid szint csökkentő hatását német szerzők [Sproll et al. 2006, 2007] kiterjedten tanulmányozták és megállapították, hogy az optimális feldolgozás a mosás-szárítás-örlés együttes folyamata. A mosási műveletek 48-100%-os morfin csökkenést eredményezhetnek. Örlés hatására 24 és 34%-os csökkenésről számoltak be, sütés hatására pedig 135°C-ig viszonylag alacsony (kb. 30%), de 220°C-on már 80-90%-os csökkenést tapasztaltak.

A tésztára szórt mák esetén csak a darálás hatását vettem figyelembe, és a Sproll által közölt két érték [Sproll et al. 2006, 2007] középértéke alapján a darálásra $Pf=0,71$ feldolgozási faktort alkalmaztam (29%-os csökkenés). A sütésre Sproll és munkatársai [2006] hőmérséklettől függően több feldolgozási hatást közöltek. Ezekre az értékekre az Excel beépített trendvonal illesztő függvényével becsültem a sütés hatását. Mivel a hazai gyakorlatban rétes sütésre általában a 180°C sütőhőmérsékletet alkalmazzák, ezért az illesztett függvényről az ehhez tartozó értéket olvastam le, így a becsült feldolgozási faktor $Pf=0,31$ volt. Miután a süteményekhez is darálják a mákot, így itt kettős feldolgozási hatás érvényesül, és a darálás-sütés együttes feldolgozási faktoraként $Pf=0,22$ értéket használtam.

5.3.2.4. Fogyasztói expozíció számítása

A modellezést a két fogyasztási és alkaloid adathalmazzal együtt és külön-külön is elvégeztem. A mákfogyasztásokra és a morfin koncentráció adatokra is az @RISK programmal illesztettem parametrikus függvényt (lognormál, gamma, weibull). A legjobban illeszkedő függvényből (esetemben a lognormál eloszlás) vettem véletlenszerűen 200.000 vagy 500.000 értéket, amivel a probabilisztikus becslést végeztem (11. ábra).



11. ábra: Függvény illesztés a mákfogyasztási adatokra @RISK programmal

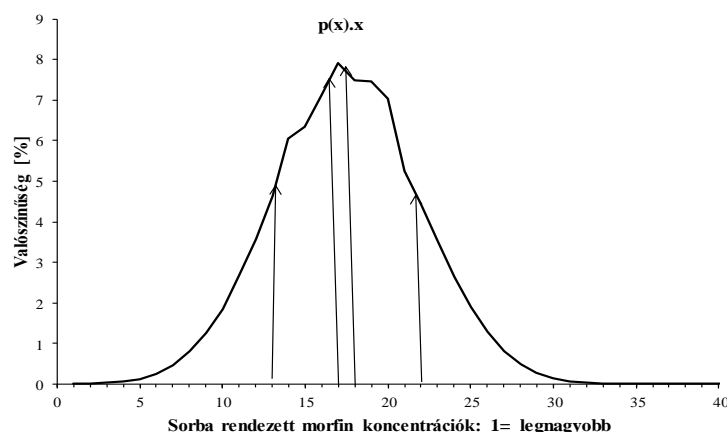
Az illesztett függvény felső percentiliseinél ellenőriztem, hogy a magas mért értékek is illeszkednek-e a függvény által leírt tartományba. Ez fontos ahhoz, hogy az illesztett függvény megfelelően írja le a leginkább kritikus, magas expozícióhoz vezető értékeket. Az expozíciót több eljárással modelleztem és eredményeiket összehasonlítottam.

- Az összes fogyasztási adatot az összes koncentráció adattal szoroztam (empirikus adatok alapján történő becslés).
- Az illesztett eloszlásokból generált 200.000 vagy 500.000 fogyasztási és koncentráció adatpárokat összeszoroztam (parametrikus becslés).
- A kombinált 737 morfin értéket és 406 fogyasztási adatot 10.000 alkalommal bootstrappeltem, és ezekről az adathalmazokból számítottam az expozíciót (empirikus adatok alapján történő becslés).
- A feldolgozás hatását is figyelembe véve (feldolgozási faktorról csökkentett koncentrációk) végeztem el a b) és c) eljárást. Mivel a kétféle feldolgozási mód különböző képet adott a koncentráció eloszlásra, ezért a darált és a sült-darált mák bevitelét külön illesztett függvényekkel modelleztem. Mivel ilyen jellegű fogyasztási adatok csak a 2009-es adatbázis esetén álltak rendelkezésre, ezért a feldolgozás hatását figyelembevevő modellnél csak a 2009-es fogyasztási és azzal megfeleltethető 2007-2010 koncentráció adatokat vettem figyelembe. A fogyasztási adatokból a 65-35 aránynak (nyers és sült forma) megfelelően véletlen mintavétellel vettem ki értékeket, vagyis, a süteményfogyasztáshoz és szórt mák fogyasztásokhoz külön-külön rendeltem hozzá a releváns feldolgozási faktort.

5.3.2.5. Morfin bevitel pontbecslése

A pontbecslés lényege, hogy a fogyasztás és alkaloid koncentráció eloszlás jellemző értékeit szorozva nyerünk egy jellemző bevitel értéket, amivel egy virtuális fogyasztó bevitelét becsüljük. Az akut bevitelbecslésnél az alkalmankénti nagy fogyasztás elemzése az érdekes. A fogyasztási adatok maximumát venni általában nem reális megközelítés, mert egy-egy ritka extrém fogyasztás

előfordulási valószínűsége viszonylag alacsony. A nemzetközi gyakorlatban (FAO/WHO, EFSA) általában a fogyasztási adatok 90, 95, vagy 97,5 percentiliséit szokás felhasználni erre a célra. Ennek megfelelően a mákfogyasztók fogyasztási adatainak és a koncentráció adatok 97,5 percentiliséit összeszorozva számítottam pontbecsléssel a morfin bevitelt. Az esetleges trendek jellemzéséhez külön-külön és egyben is elemeztem mind a két fogyasztási, mind a két koncentrációs adathalmazból származó expozíciókat. A legjobb becslést adó pontértékek mellett, ahol rendelkezésre állt elegendő eredmény (kivéve a 2003-as fogyasztási és 2007-2010-es morfin adatok), a binomiális eloszláson alapuló makróval számítottam a 95%-os konfidencia intervallumot (12. ábra). A becsült expozíció 95%-os konfidencia intervallumát a becsült 97,5 percentilis fogyasztás és a morfin koncentráció 68%-os konfidencia intervallumából számítottam $((1-0,683)/2=0,1587; 0,1587*0,1587=0,025)$. Az összevont (737) morfin koncentráció adathalmaz példáján bemutatva, a 97,5 percentilis morfin koncentrációt a következő módon állapítottam meg: a binomiális kalkulátor az értékeket nagyság szerint rendezi sorba, így a 97,5 percentilisének megfelelő értéket (17. és 18. legnagyobb) és a körülötte lévő értékeket is láthatjuk. A binomiális eloszlás alapján a kiválasztott percentilis szórása \sqrt{npq} , ahol n a mintaelemszám, p a kiválasztott percentilis, és $q = 1-p$. A 97,5 percentilis szórása kerekítve 4. A 68%-os konfidencia intervallum megadásához a várható értéktől +/- szórás távolságot, azaz a negyedik kisebb és nagyobb értékeket kell megadni. A legmagasabb akut pontbevétel a második periódusok párosításából (2007-2010-es alkaloid adatok és 2009-es fogyasztási adatok) származott [Zentai et al. 2012]. A nagy bevétel a feldolgozás figyelembe vétele nélkül becslésem szerint 116,7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$, ami több mint 10-szerese az EFSA által 2011-ben megállapított 10 $\mu\text{g}/\text{tkg}$ akut referencia dózishoz [EFSA 2011]. A pontbecsléssel számított bevétel a vizsgált időszakról függően 73,1 és 116,7 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ között változott (feldolgozás figyelembe vétele nélkül), vagyis a legalacsonyabb becsült érték is többszöröse az akut referencia dózishoz (4. táblázat).



12. ábra: Mák alkaloid adatok becsült 97,5 percentilisének 68%-os konfidencia intervalluma a binomiális kalkulátorral

A második időszakban a morfin adatok kis száma miatt a konfidencia intervallum megadása nem megalapozott. Gyermek esetén magasabb bevitt becsültem, ezt indokolhatja, hogy testtömegre vetítve nagyobb a relatív fogyasztásuk. Mivel gyermek fogyasztási adat csak a 2009-es felmérésből állt rendelkezésre, ezért ezt a 2007-2010-es valamint az összevont 2001-2010-es koncentráció adatokkal kombinálva kaptam a becsült 164,7 és 150,2 µg/ttkg/nap bevitt értékeket (feldolgozás figyelembe vétele nélkül). Ezek az igen magas bevitt értékek az akut referencia dózis 15-szörösét is elérik.

A pontbecsléssel számított bevitt a feldolgozás hatásának figyelembe vételével felnőttek esetén 78,64 µg/ttkg/nap, míg gyermek esetén 116,9 µg/ttkg/nap [Zentai et al. 2012]. Mivel a pontbecslés eredményeként az ARfD többszörösét kitevő bevitt kaptam, indokoltá vált a bevitt eloszlásának vizsgálata a becslés finomítását lehetővé tevő probabilsztikus eljárással.

4. táblázat: Pontbecslés eredménye vizsgált időszaktól függően (µg/ttkg/nap), feldolgozás hatása nélkül. (Zárójelben az alapadatok 68%-os konfidencia intervalluma és az eredmények 95%-os konfidencia intervalluma.) [Zentai et al. 2012]

		2001-2006	2007-2010	2001-2010
		Koncentrációk 97,5 percentilise és konfidencia intervallumuk		
Fogyasztási adatok 97,5 percentilise és konfidencia intervalluma ↓		87,48 (67,00-120,00)	93,04	84,83 (67,0-112,0)
2003	0,86	75,42	80,21	73,14
2009	1,26 (1,18-1,33)	109,73 (78,79-159,96)	116,70	106,41 (78,79-149,30)
2003+2009	1,19 (1,11-1,32)	104,02 (74,44-158,88)	110,63	100,87 (74,44-148,29)

5.3.2.6. Probabilsztikus becslés eredménye

A lognormál eloszlással leírt adatokból becsült bevitt eloszlás alapján a mákfogyasztók 97,5 százalékának morfin bevitele legfeljebb 25,6-34,7 µg/ttkg/nap között terjedt időszaktól függően, míg gyermekeknél 59,1 µg/ttkg/nap (második időszakra). Az eredmények 97,5 százalékában tehát ezeknél kisebb expozíciókat kaptam. Az empirikus adatokból becsült expozíció magasabb, a 97,5 percentilisének 38,8 µg/ttkg/nap. Figyelembe véve a feldolgozás morfin szintet csökkentő hatását, a 97,5 és 99. percentilisek alacsonyabbak, 18,3-25,4 µg/ttkg/nap, valamint 25,6-47,4 µg/ttkg/nap között terjednek, gyermekeknél pedig 32,9 és 66,4 µg/ttkg/nap (5. táblázat) [Zentai et al. 2012]. Ez mindenképpen lépéseket sürget, ugyanis a becsült bevitt még a becslés pontosítását követően is túllépi az EFSA által megállapított 10 µg/ttkg akut referencia dózist.

5. táblázat: Probabilisztikus becslés eredménye (időszak, módszer és feldolgozási hatás figyelembe vétele szerint). Az eloszlás percentiliseihez rendelhető µg/ttkg bevételek. [Zentai et al. 2012]

Percentilisek ↓	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Időszak →	1-2	1	2	1-2	1-2	2	2 / 1-2	2 / 1-2	2
Módszer →	a	b/1	b/1	b/1	b/2	b/2	b/2 (gyerek)	a (gyerek)	c (gyerek)
Feldolgozás figyelembe vétele →	n	n	n	n	n	i	n	n	i
0,2	1,7	1,4	1,9	1,7	1,6	0,7	2,5	2,9	1,4
0,3	2,4	2	2,7	2,4	2,3	1,1	3,6	4,1	2,3
0,4	3,2	2,7	3,5	3,2	3	1,7	4,9	5,3	3,2
0,5	4,1	3,5	4,5	4,2	4	2,5	6,5	6,7	4,2
0,6	5,1	4,6	5,8	5,5	5,3	3,3	8,7	8,6	5,4
0,65	5,8	5,2	6,6	6,3	6,1	3,9	10,1	9,5	6,1
0,7	6,6	6,1	7,5	7,3	7,2	4,5	11,8	10,9	7
0,8	9,2	8,4	10,1	10,2	10,2	6,3	16,8	15	9,4
0,9	15,4	13,1	15,2	16	16,6	9,7	27,6	24,6	14,4
0,95	25	18,7	21,2	23,3	24,7	13,7	41,5	39,3	21,7
0,975	38,8	25,6	28,4	32	34,7	18,3	59,1	63,3	32,9
0,99	72,6	36,8	39,7	46,5	52,4	25,6	88,8	112	66,4
0,999	222,1	76,7	78,9	101,7	121,8	50,4	204,7	320	166
0,9999	489,1	147,4	131,9	195,9	235,5	84,9	398,1	702,7	321,7

Magyarázat:

1 időszak: első időszak; 2 időszak: második időszak

1-2 időszak: összevont időszakok (2003+2009 fogyasztási adatok, 2001-2010 morfin adatok)

2/1-2 időszak: fogyasztási adatok a 2. időszakból, morfin adatok az összevont időszakból

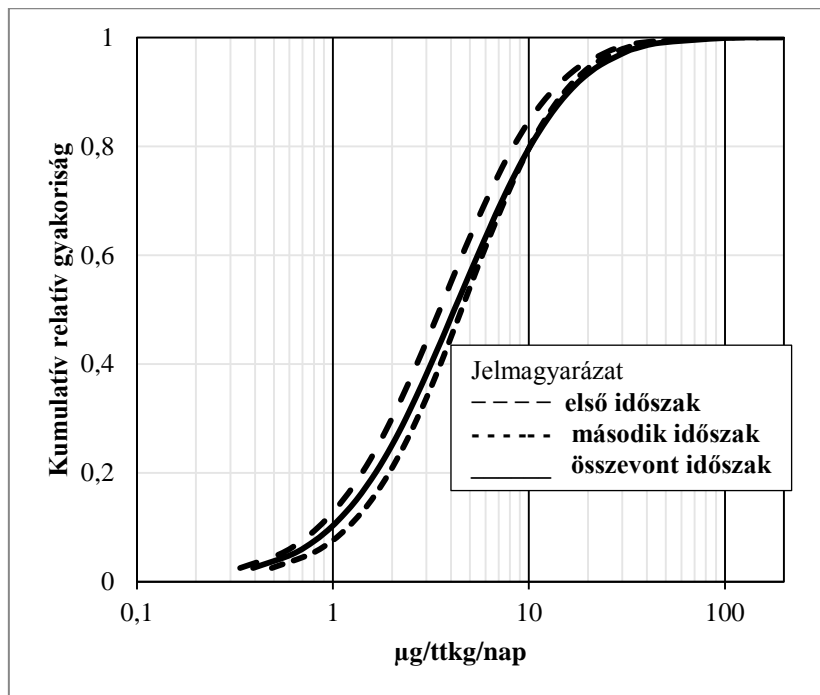
b/1 módszer: lognormál függvény illesztését követően 200.000 adat szimulációja

b/2 módszer: lognormál függvény illesztését követően 500.000 adat szimulációja

n: nem; i: igen

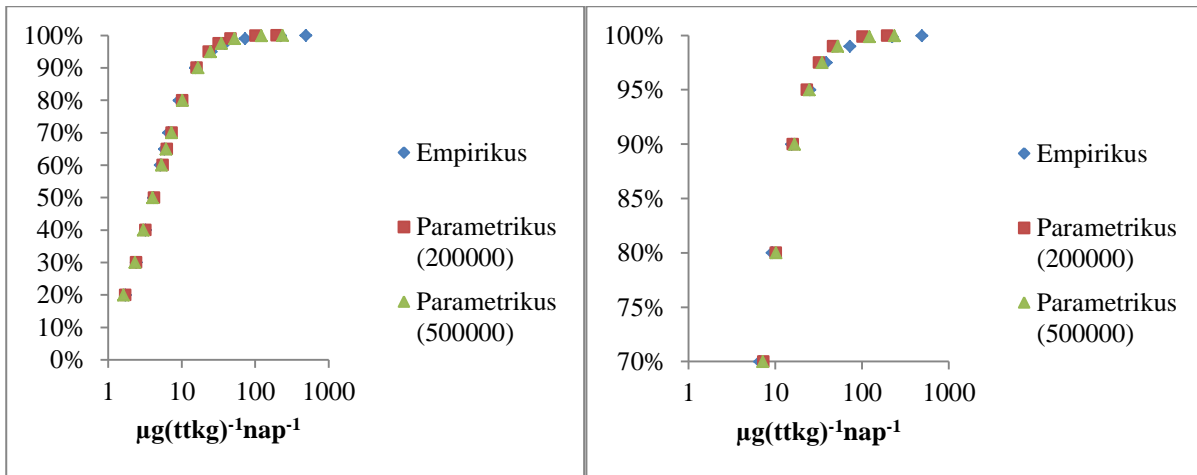
A rendelkezésre álló adathalmazokra illesztett gamma eloszlás a morfin adatoknál nem volt megfelelő a felsőbb percentilisek jellemzésére, emiatt a gamma eloszlást nem tartottam alkalmasnak a felső percentilisek leírására. Az illesztett lognormál eloszlásokból 200.000 vagy 500.000 adat generálása különböző képet adott. A fogyasztási adatok esetén a 200.000-es szimuláció elegendőnek bizonyult a legmagasabb fogyasztás jellemzéséhez is, azonban a morfin adatok esetén (mivel jóval több kísérleti eredmény volt), a 200.000-es szimuláció legmagasabb értéke már nem érte el a maximális mért koncentrációt, ezért ott az 500.000-es szimuláció volt elfogadható [Zentai et al. 2012]. Eredményeim alapján, a magas koncentráció tartományban gyakori adatok esetén jóval nagyobb elemszámú parametrikus függvény generálása szükséges. A kívánt szimuláció számot esetenként kell tanulmányozni úgy, hogy a véletlen mintavétel számának növelésével ellenőrizzük, változik-e az eloszlás terjedelme.

A különböző időszakok adataira illesztett lognormál eloszlásokból számított expozíciók lefutása hasonló képet mutatott (13. ábra).



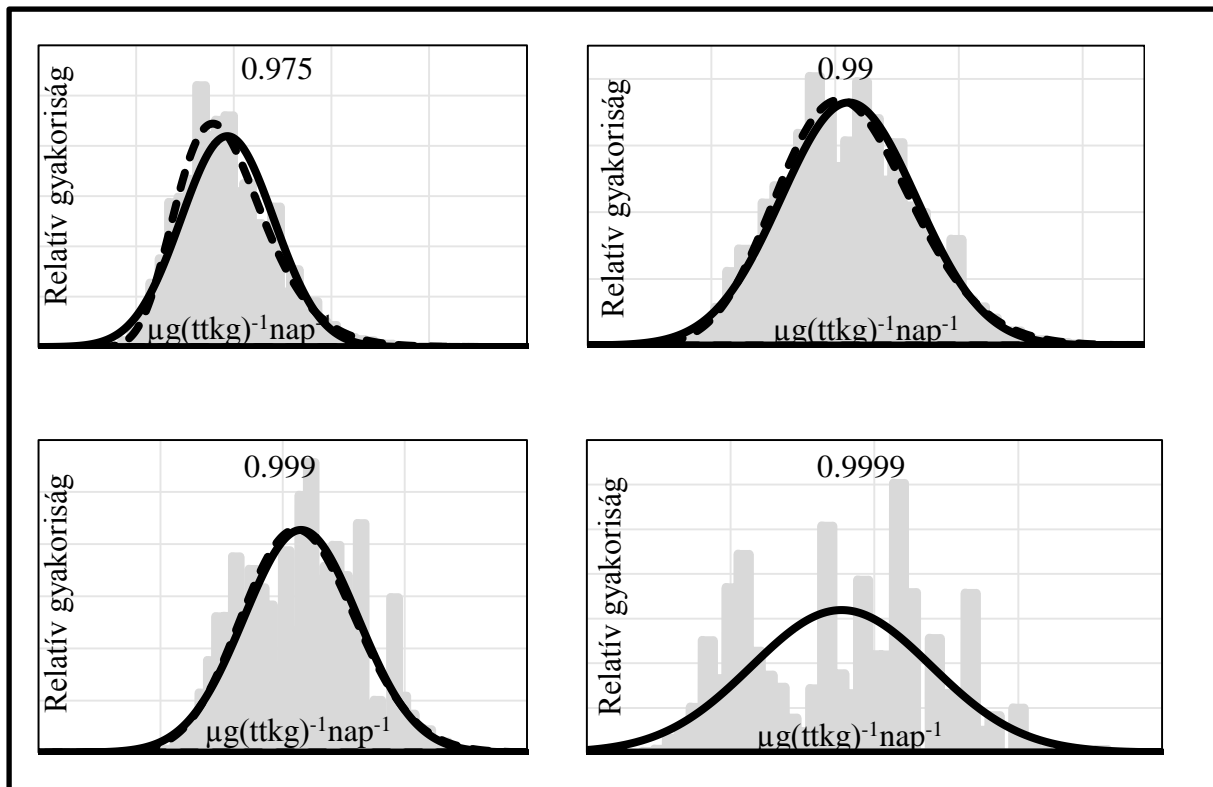
13. ábra: Lognormál illesztést követően kapott bevétel eloszlása, időszakonként

Az összes kísérleti eredmény összeszorzásával és az eljárás bootstrappal történő kiegészítésével kapott eredmények magasabbak voltak a parametrikus modellel kapott eredményeknél (5. táblázat A és D oszlop összehasonlítása). Az empirikus és parametrikus becslések eloszlásait összehasonlítva, kb. a 90. percentilisig hasonló nagyságrendben vannak az eredmények, azonban a 99,9 és 99,99 percentilis expozíció környékén a különbség már (több, mint) kétszeres az empirikus becslés javára, még akkor is, amikor a legmagasabb illesztett értékek nagyobbak voltak a legmagasabb kísérleti értékeknél (14. ábra) [Zentai et al. 2012]. A felső percentilisekhez vezető magas értékeket kihagyva meg lehet állapítani, melyik extrém kísérletes értékek vezetnek extrém expozícióhoz. Mivel ezek véletlen kiválasztásának esélye alacsony, ez magyarázza, hogy az illesztett eloszlásból történő véletlen mintavétel miért vezetett alacsonyabb expozíció eredményre az eloszlás felső értékeinél. A mintavétel száma szerint összehasonlítva a nagyobb, 500.000 mintavétel tűnik megbízhatóbbnak, mivel a magas percentiliseknél nagyobb expozíciót eredményezett, vagyis magában foglalja az esetleges nagyobb bevételt elérő fogyasztási napokat is. Az eredmények alapján megállapítható, hogy ha kellő számú kísérleti adat áll rendelkezésre, akkor azokból célszerű az expozíciót számítani az empirikus eloszlást csak közelítő parametrikus függvényekből vett minta helyett.



14. ábra: Empirikus és parametrikus becslés összehasonlítása. A b) ábra a bevitel felső percentiliseire közelít

A bootstrap eljárás alkalmazásával generált nagyszámú expozíciós adat (esetemben 10.000) lehetővé tette a kérdéses percentilisek előfordulási valószínűségének becslését a kumulált gyakorisági eloszlás görbéknél a konfidencia intervallumok megadásával. A 95%-os konfidencia intervallum a legszűkebb az 50. percentilis (medián) környékén és egyre szélesebb a kisebb és nagyobb percentiliseknél. A percentilisek eloszlását ábrázolva, a 99. percentilisig közelítően jellemezhető a normál eloszlással, 99. percentilis fölé érve azonban az eloszlás nagyon szórttá válik, és kiszélesedik (15. ábra) [Zentai et al. 2012].



15. ábra: Felső percentilisek eloszlása

A feldolgozás hatására az eredmények alapján lehet valamelyest következtetni. Amennyiben a feldolgozás hatásával csökkentett morfin koncentrációkkal számítottam az expozíció eloszlását, a második periódusnál (2007-2010 morfin adatok és 2009-es fogyasztás, 200.000-es illesztés) a nagy, 95. percentiliseknél az expozíciók kb. 63,9-64,6% között voltak, amiből arra lehet következtetni, hogy az őrlés hatása ($Pf=0,71$) a domináns. A bootstrappelt eredmények ilyen összehasonlítása hasonló arányokat mutat, a feldolgozás esetén a magas percentilisek kb. 62,1-67,5%-át teszik ki a feldolgozás nélküli eredményeknek [Zentai et al. 2012].

A gyermekek expozíciója egyértelműen magasabb, a 97,5 és 99,99 percentiliseknél kb. 1-2-szer nagyobb, mint a felnőttek számított expozíciója.

A pontbecslés (nagy bevitel) és (parametrikus) probabilisztikus becslés (95. percentilis) eredményét a 6. táblázatban hasonlítottam össze, mind a feldolgozás hatása nélkül, mind annak figyelembe vételével. A pontbecslés eredménye alapján, a feldolgozás hatását is figyelembe véve a mákfedvelő fogyasztót egy kedvezőtlen szennyezettségű mák elfogyasztásával is több mint 7-szer magasabb bevitel éri, mint az akut referencia dózis. Az eredményt finomítva a probabilisztikus eljárással, a fogyasztók 95%-ának bevitelére $13,7 \mu\text{g}(\text{ttkg})^{-1}\text{nap}^{-1}$ értéknél van. Az akut referencia dózist meghaladó bevitel aránya kb. 20%, a feldolgozás hatását figyelembe véve kb. 10% (az alacsonyabb értéket adó, lognormál eloszlásokat alapul vevő számítással).

6. táblázat: Pontbecslés és probabilisztikus becslés eredményének összehasonlítása

	Pontbecslés	Probabilisztikus becslés	Probabilisztikus becslés, ARfD feletti expozíciók
feldolgozás hatása nélkül	$\sim 116,7 \mu\text{g}(\text{ttkg})^{-1}\text{nap}^{-1}$	$\sim 23,3-24,7 \mu\text{g}(\text{ttkg})^{-1}\text{nap}^{-1}$	$\sim 20\%$
feldolgozás hatása	$\sim 78,64 \mu\text{g}(\text{ttkg})^{-1}\text{nap}^{-1}$	$\sim 13,7 \mu\text{g}(\text{ttkg})^{-1}\text{nap}^{-1}$	$\sim 10\%$

5.4. A probabilisztikus akut expozíció becslést befolyásoló tényezők az almafogyasztásból származó kaptánbevitel példáján

A peszticid maradékok akut expozíciójának determinisztikus becslésekor figyelembe veszik az egységnyi variabilitás és egységtömeg változóit. Ezeket a változókat probabilisztikus becslésnél is célszerű figyelembe venni, de alkalmazásuk más eljárás szerint történik. Fontos szempont a kimutatási határ alatti minták figyelembe vétele is, és a bootstrap iterációk száma. A szermaradék variabilitás és egyedi terméktömegek valamint a kimutatási határ alatti minták figyelembe vételére kidolgozott megközelítéseim az időközben megjelent EFSA útmutatóban [EFSA 2012] között ajánlások további finomításának tekinthetők [Zentai et al. 2013a].

Munkámban a fenti változók probabilisztikus módon becsült expozícióra gyakorolt hatását elemeztem, az almafogyasztásból származó kaptán expozíció példáján. Kidolgoztam egy eljárást az

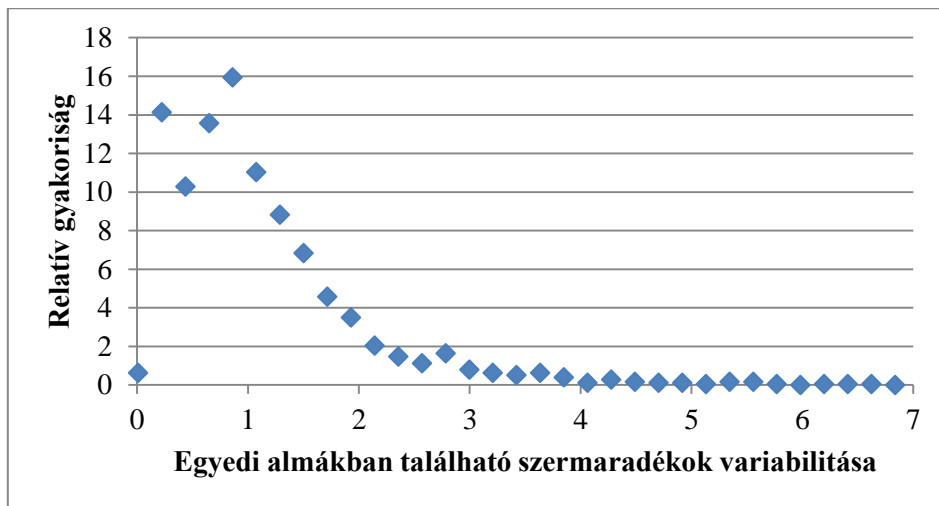
alma egységek tömegének és szermaradék tartalmuk variabilitásának eloszlásként való figyelembe vételére, ezzel továbblépve az EFSA alapbecslési megközelítésétől a finomított becslés felé.

5.4.1. Felhasznált adatok és a módszerek

A vizsgálatba a 2005-2011 közötti hazai monitoring eredményeket vontam be. Mivel a hazai növényvédelmi gyakorlat 2010 környékén jelentősen megváltozott és több szer használati engedélyét visszavonták, ami befolyásolhatta a piacon maradó peszticidek használatát, ezért a 2005-2009 időszakot és 2010-2011 időszakot külön-külön és kombináltan is figyelembe vettem. Az almában mért kaptánt azért választottam a munka tárgyául, mivel az említett időszakban ezek a mérések voltak leggyakoribbak (2005-2009 között 968 almaminta, 2010-2011 között 378 almaminta). Az alma jelentőségét hazánkban fogyasztási gyakorisága is alátámasztja, valamint 5 európai ország adatai alapján, az expozíció felső 5 percentiliséhez az alma kaptán tartalma 70-97%-ban járult hozzá [Boon et al. 2009b]. A laboratóriumok a QUECHERS módszert alkalmazták a minták előkészítésére. A kaptánt és bomlástermékét, a tetrahidroftálimidet (THPI) is mérték, és az eredményeket együtt adták meg. 2005-2009 között a mérések 19,3%-ában, míg 2010-2011 között 20,4%-ában mutattak ki mérhető szermaradékot. (Az LOQ értéke 0,01-0,1 mg/kg között változott a detektor rendszer érzékenységétől függően.)

Növényvédő szer permetezési feljegyzések alapján feltételeztük, hogy az alma ültetvények kb. 20%-át kezelik kaptánnal. Az akut expozícióhoz emiatt csak a valóban mért kaptán eredményeket és a 20% mért érték eléréséhez hozzáadott, behelyettesített LOQ alatti értékeket vettem figyelembe. A 2005-2009-es adatok esetén ez 7 hiányzó értéket jelent, amiket a maximum likelihood (MLE) megközelítés alkalmazásával pótoltam [EPA 2000], lognormál eloszlást feltételezve. Kaptánra így összesen 271 pozitív mérési adat állt rendelkezésre. A kimutatási határ alatti minták hatását LOQ és 0 értéken is tanulmányoztam. Mivel a feldolgozás hatására a kaptán lebomlik, ezért feldolgozott alma-termékeket nem vettem figyelembe a becslésnél, csak az almát.

Variabilitási faktor tekintetében nem a nemzetközileg alkalmazott determinisztikus 3 (vagy 5, 7) fix értékeket alkalmaztam, hanem egy széleskörű nemzetközi kutatási projektből származó egyedi variabilitás értékeket [Ambrus 2006, Zentai et al. 2015b]. A variabilitásokat az egy tételből vett egyedi almákban illetve a mintázott tételből származó 90-320 almában mért átlag koncentrációk hányadosaként számoltam ki. Összesen 1769 egyedi variabilitás érték került ilyen módon felhasználásra. Az egyedi variabilitások relatív gyakorisági eloszlását ábrázolva (16. ábra) látszik, milyen sokféle értéket vehet fel ez a változó, szemben a determinisztikusan alkalmazott fix értékekkel. Az ábrára egy képzeletbeli függőleges vonalat behúzva az 1 értékhez (ekkor egyenlő az adott gyümölcs szermaradék tartalma az átlaggal), látható, hogy az átlagosnál kisebb szermaradék tartalmú darabok gyakorisága nagyobb, de ritkábban előfordulnak jóval nagyobb (akár 7-szeres) szermaradék tartalmú gyümölcsök is.



16. ábra: Egyedi variabilitások relatív gyakorisága (egyedi alma szermaradék tartalmának és a tétel átlagos szermaradék tartalmának hányadosa)

Alma tömeg tekintetében a saját kísérletünk során élelmiszer áruház raktárakban lemerített 641 egyedi tömeget vettük figyelembe a Magyarországon legnagyobb tömegben forgalmazott Golden Delicious, Idared, Starking, Jonagold és Granny Smith típusú almából. A részleteket az 5.2 pontban ismertettem [Zentai et al. 2015a]. Az egyes almák maximális, átlag, medián és minimum tömege rendre 475 g, 222 g, 219 g, és 87 g volt.

Fogyasztási adatok tekintetében az újabb, 2009-es felmérés adataira támaszkodtam. Alma fogyasztásra 4720 napi adat állt rendelkezésre. A legnagyobb almafogyasztások a szülőkorban lévő nőknél 12,2; 9,4; 8,8; 8,7 g/ttkg/nap, valamint teljes lakosság esetén 16,1; 14,5; 14,3; 12,9 és 12,3 g/ttkg/nap voltak. A szülőkorban lévő nők esetén a maximum és 97,5 percentilis fogyasztás 12,2 és 6,2 g/ttkg/nap volt. Mivel a kaptán akut referencia dózist szülőkorban lévő nőkre állapították meg, ezért különös tekintettel az érintett korosztályra becsültem az akut expozíciót. A 0 fogyasztásokat figyelmen kívül hagytam.

A becsléshez a szermaradék koncentráció mintaelemek közti változását is figyelembe vettem. A fogyasztó által elfogyasztott almák külön-külön ugyanis a mért átlagos szermaradék tartalom körüli, annál nagyobb és kisebb mennyiséget is tartalmazhatnak. Egy mintán belül széles határok között változhat a kaptán maradék szint (ezt jellemzi a variabilitási faktor).

Egy almafogyasztási nap rövid távú kaptán bevitelét az 5. egyenlet szerint számítottam.

$$ESTI_{nk} = (R_k * v_{i1} * m_1) + (R_k * v_{i2} * m_2) + \dots + (R_k * v_{iL} * m_L) / \text{ttkg}_n \quad (5)$$

ahol n a fogyasztási napot jelöli, R_k a K elemű kompozit alma mintának átlagos szermaradék tartalma, v_i az adott almát jellemző, véletlenszerű egyedi variabilitás (egyedi szermaradék / átlagos szermaradék tartalom), m az adott alma egyedi tömege.

Az összeg tagjai a fogyasztó által elfogyasztott alma egységeket jelképezik. A sor mindaddig folytatódik, amíg az elfogyasztott almák ki nem adják a személy napi almafogyasztását, tehát amíg

az m_1, m_2, \dots, m_L tömegek összege nem lesz egyenlő a fogyasztással. Az utolsó m_L egység lehet csak egy törtrésze egy egész almának, amivel a kiválasztott almák össztömege egyenlő lesz a jelentett napi fogyasztással.

Az 5. egyenletből látható, hogy minden darab aznap elfogyasztott almára ugyanazt az átlag szermaradék szintet alkalmazzuk, feltételezve, hogy ha esetleg több almát fogyasztunk egymás után, ezek jó eséllyel egy alkalommal vásárolt tételből származnak, amit a 10-12 elemű kompozit minta átlagos szermaradék tartalma jellemez. Az elfogyasztott almák tömegét és variabilitási faktorát véletlen visszahelyezéssel mintavétellel választottam ki.

Az egyes faktorok hatásának elemzésére több eljárást alkalmaztam.

- a) alap expozíciós számítás: minden egyes fogyasztást összesoroztam minden egyes kompozit minta szermaradék értékkel. (A 2005-2009-es adathalmaznál a felső 20%-ba eső LOQ értékeket MLE módszerrel helyettesítettem.) Ezt az alap expozíciós számítást alkalmaztuk már a fehér kenyérből származó DON, és a mákból származó morfin expozíció becslésénél is.
- b) m és v random kiválasztásának hatása: Az 5. egyenlet szerint számítottam a napi expozíciót úgy, hogy véletlenszerűen vettem variabilitás és almatömeg értékeket. A folyamatot megismételtem 100, 200, 500 és 1000 alkalommal.
- c) bootstrap hatása: az alap expozíciós számítás (a módszer) kiegészítése bootstrappal 100, 200, 500, 1000 és 10000 ismétléssel.
- d) m és v véletlen kiválasztásának és bootstrap együttes hatása: szermaradék és fogyasztási adathalmazok bootstrapelése 100, 200, 500, 1000 és 10000 alkalommal, majd minden iterációra a b) eljárás alkalmazása az 5. egyenlet szerint.

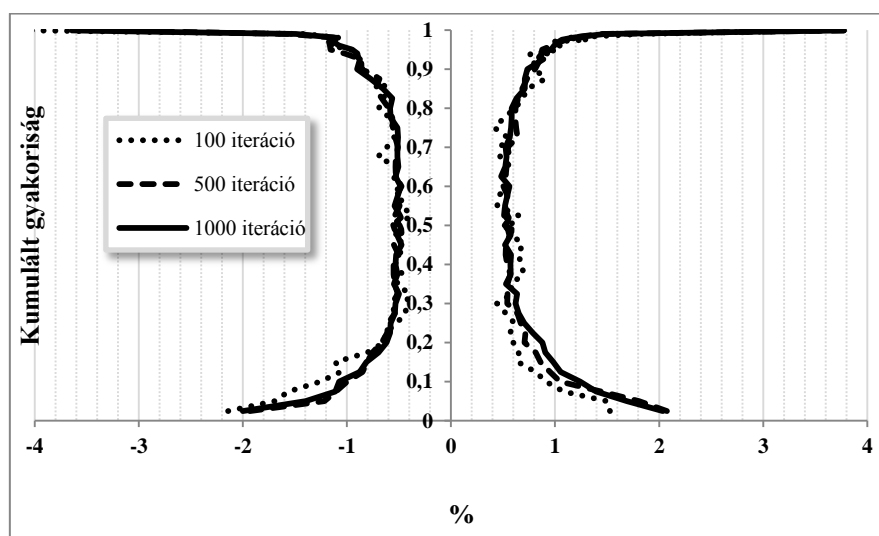
5.4.2. A becsült expozíció

A becsült expozíció kumulatív gyakorisági eloszlásának felső percentilis, valamint a medián értékeit a 7. táblázatban mutatom be. Korábbi megfigyeléseink szerint a szükséges iteráció szám adatfüggő és esetenként kell tanulmányozni úgy, hogy a mintaszám növelésével ellenőrizzük, hogy változik-e a becsült expozíció konfidenciaintervalluma. Kevesebb mintavételnél előfordulhat, hogy az eredmények nem terjednek ki az összes elképzelhető kimenetre. A kaptán-alma párosításban rendelkezésre álló adatok száma megfelelő volt erre a célra. A 100, 500 és 1000 ismétlés képét (b módszer) összehasonlítva azt találtam, hogy 100 fölött az ismétlésszám növelése legfeljebb 1-2 százalékos eltérést mutatott az expozíció kumulált gyakorisági eloszlásában (17. ábra) [Zentai et al. 2013a]. A 7. táblázat is jól illusztrálja, milyen nagy eltérés (ezen esetben nagyságrendnyi) lehet a maximális expozíció és az eloszlás 99,9 percentilise között. A maximum expozíció bekövetkezésének (legmagasabb szermaradékot tartalmazó alma és legnagyobb fogyasztás kombinációja) valószínűsége rendkívül alacsony; $2,2 \cdot 10^{-5}\%$ a 2005-2009-es adatok esetében (ill. a

variabilitást is figyelembe véve $1,2 \cdot 10^{-8}\%$), az akut kockázatot ezért jobban jellemzi a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott 99,9. percentilis.

7. táblázat: Becsült expozíció ($\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{nap}$) a 2005-11 adatok alapján a c) és d) eljárással

Percentilis	c) módszer, MLE			d) módszer, MLE			d) módszer, LOQ			d) módszer, 0		
	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL
0,5	0,155	0,183	0,214	0,118	0,138	0,162	0,028	0,030	0,033	0,000	0,000	0,000
0,9	1,30	1,72	2,20	1,20	1,53	1,98	0,255	0,287	0,325	0,085	0,124	0,173
0,95	2,37	3,12	4,05	2,33	3,06	3,96	0,496	0,593	0,714	0,317	0,434	0,582
0,975	3,90	5,06	6,35	4,06	5,38	6,90	0,946	1,20	1,52	0,788	1,08	1,47
0,98	4,50	5,75	7,23	4,75	6,31	8,10	1,15	1,48	1,88	1,03	1,39	1,85
0,99	6,59	8,62	10,9	7,45	9,93	12,7	2,03	2,67	3,40	1,97	2,62	3,41
0,999	19,9	26,4	33,3	25,1	33,6	42,9	8,80	11,3	13,9	8,86	11,4	14,0
0,9999	43,2	60,1	77,2	63,5	87,0	112	26,2	33,1	40,2	26,1	33,3	40,5
Max	105	159	309	222	362	679	136	208	359	138	214	378

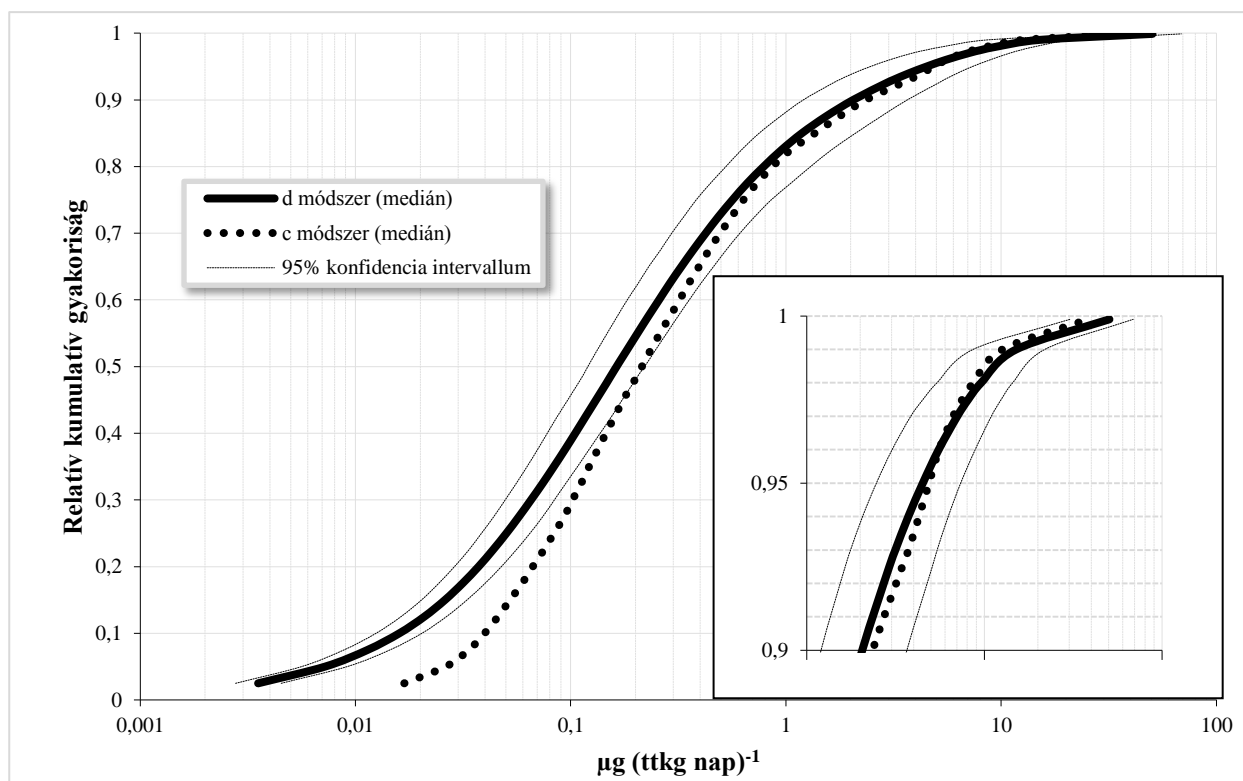


17. ábra: Ismétlésszám hatása a 95%-os konfidencia intervallumra a mediántól való százalékos eltérésben (2010-2011 adatok) 0 → medián, a vonalak a 95%-os konfidencia intervallumokat jelzik

Az a) és c) eljárást összehasonlítva (empirikus becslés bootstrap nélkül vagy bootstrappal) az eredmények nagyon hasonlóak voltak (kb. 5% eltérés a 97,5. percentiliséhez). Hozzá kell tenni, hogy a bootstrapping nem adhat pontosabb eredményt, mint ha minden adatot összeszoroznánk. Eredményeim szerint az a) eljárás, a rendelkezésre álló viszonylag nagyszámú fogyasztási és szermaradék adat alapján, kellően megbízható becslést ad, azonban ha rendelkezésre állnak megfelelő adatok, akkor pontosabb becslést ad a felső percentiliséknél a tömeg és variabilitás figyelembe vételével végzett számítás. Ez különösen fontos olyan esetekben, amikor az alapmódszerrel becsült expozíció az ARfD közelében van.

A 95. percentilisig (és alatta) a tömeg és variabilitás figyelembe vételével számított expozíció alacsonyabb volt, azonban a 95. percentiliséhez megfordult ez a tendencia és magasabb expozíció eredmények születtek a tömeg és variabilitás figyelembe vételével (18. ábra) [Zentai et al. 2013a]. Bár a felsőbb percentiliséknél a két adathalmaz eredményei egyre inkább eltérnek, 95%-os konfidencia intervallumaik átlapolnak.

A két különböző adathalmaz esetén (2010-2011 és 2005-2011) az 1000 bootstrap eljárás eredményeit összevetve azt találtam, hogy a felső percentiliseknél (90-99,99) az utóbbi esetben kb. 26-31%-kal alacsonyabb eredményeket kaptam (8. táblázat). Ennek magyarázata lehet a 2005-11-es időszakban az alacsonyabb szermaradék értékek nagyobb aránya.



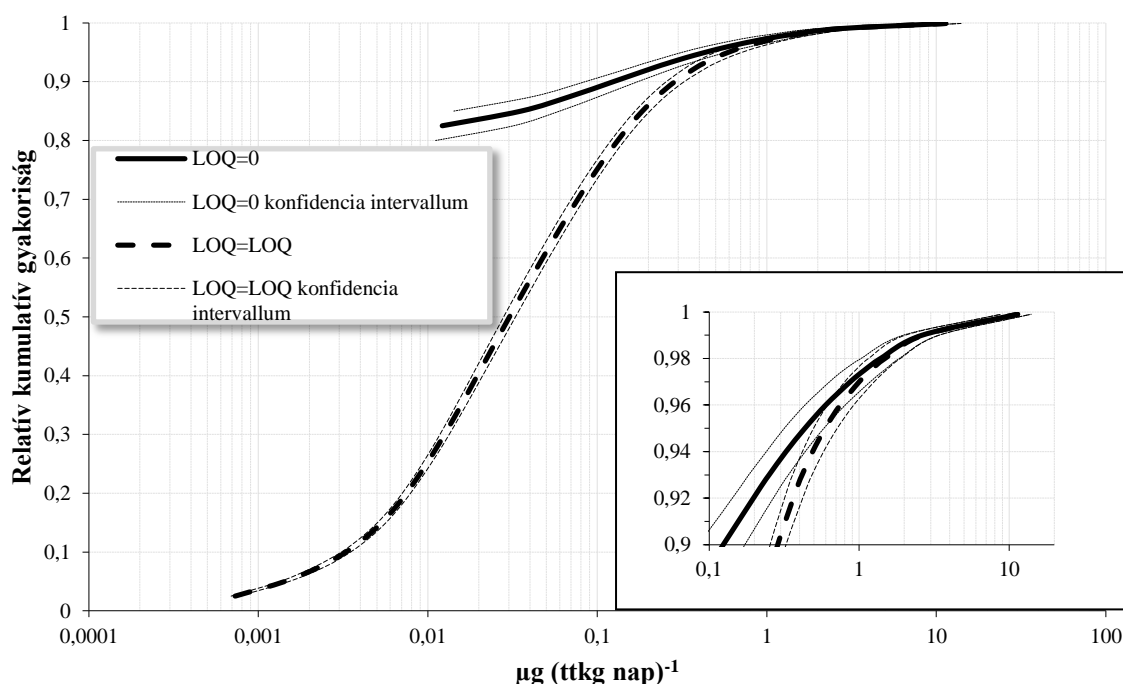
18. ábra: m és v véletlen kiválasztásának (d módszer) hatása [Zentai et al. 2013a]

8. táblázat: Két időszakból számított (d módszerrel, 1000 bootstrap) expozíció eloszlás összehasonlítása

Percentilis	2005-11			2010-11		
	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL
0,5	0,118	0,138	0,162	0,120	0,163	0,220
0,9	1,20	1,53	1,98	1,21	2,06	3,66
0,95	2,33	3,06	3,96	2,47	4,50	7,35
0,975	4,06	5,38	6,90	4,51	8,11	12,4
0,98	4,75	6,31	8,10	5,41	9,58	14,4
0,99	7,45	9,93	12,7	8,64	15,1	21,9
0,999	25,1	33,6	42,9	30,3	50,5	68,7
0,9999	63,5	87,0	112	81,0	127	170
Max	222	362	679	222	370	695

A nagy számú kimutatási határ alatti minta hatása tanulmányozható, ha összehasonlítjuk a kétféle behelyettesítéssel (0 vagy LOQ) kapott expozíció képet (19. ábra). Kb. 5-4-szer alacsonyabb expozíciót becsültem a magas percentiliseknél is (95. és 98.), ha minden kimutatási határ alatti értékre LOQ-t vagy 0-t helyettesítettem be, mintha csak a felső 20% értéket vettem volna figyelembe (7. táblázat, d) módszer összehasonlításai). Minél magasabb percentiliseket tanulmányozunk azonban, annál kevésbé érvényesül a kimutatási határ alatti eredmények ilyen hatása, a 99. percentilistől kezdve a két görbe gyakorlatilag átfedi egymást (19. ábra). Esetemben

azért ilyen markáns a különbség a felső percentilisnél is, mert a számszerű értékekhez képest 4-szer annyi volt a figyelembe vett kimutatási határ alatti értékek száma.



19. ábra: Expozíció eloszlás összehasonlítása LOQ és 0 behelyettesítés után (2005-2011 évi adatokkal)

A 19. ábrán látható, hogy a nem detektált szermaradék értékeket 0-val helyettesítve a d) módszerrel kapott expozíciók a fogyasztók közel 80%-a felett adnak csak számszerű értéket, tekintve, hogy 0 szermaradék 0 expozíciót eredményez. A nem detektált szermaradékok esetén az LOQ értékkel történő számítás valamivel magasabb expozíciót eredményez, de az jóval alacsonyabb, mint a kezelési gyakoriság alapján korlátozott lehetséges pozitív minták szermaradék tartalmával végzett számítással kapott értékek. Ezen eredmények alátámasztják a kezelési gyakoriság figyelembe vételének fontosságát, amikor arra megbízható eredmények állnak rendelkezésre. Felhívják továbbá a figyelmet arra, hogy ha a nem detektálható szermaradékot tartalmazó minták aránya magas (60-80%) akkor az LOQ-val történő helyettesítés sem tekinthető konzervatív megközelítésnek, ellentétben az EFSA szakértői bizottságának véleményével. Ilyen esetekben célszerű a konkrétan mért értékekkel, esetleg a konkrét értékekre illesztett parametrikus eloszlással végzett számítást tekinteni a konzervatív becslésnek.

A felső percentiliseknél magasabb expozíciót eredményező d) eljárással a szülőkorban lévő (15-45 éves) nők számított expozíciója a 95., 98., 99. és 99,99. percentiliseknél rendre 4,01; 8,1; 12,0 és 53,8 µg/ttkg/nap. Az általános lakosságra ezek az értékek magasabbak, 4,8; 10; 16; 133 µg/ttkg/nap (9. táblázat). A JMPR által megállapított 0,3 mg/ttkg/nap akut referencia dózishoz [JMPR 2004] képest a szülőkorban lévő nők számított expozíciója a 95, 98, 99, és 99,99

percentiliseknél ennek 1,3, 2,7, 4,0 és 17,9 %-a. Eredményeim szerint tehát a kaptán almán történő alkalmazása nem jelent akut kockázatot a magyar fogyasztókra [Zentai et al. 2013a].

9. táblázat: 2010-11 adatok alapján becsült bevétel eloszlás jellemző percentilisei (10.000 bootstrap)

Percentilis →	95	98	99	99,99
Általános lakosság (µg/ttkg/nap)	4,8	10	16	133
15-45 közötti nők (µg/ttkg/nap)	4,01	8,1	12,0	53,8
15-45 közötti nők (ARfD %)	1,3	2,7	4,0	17,9

Az általános lakosság 2010-2011-es adatok alapján pontbecsléssel becsült expozíciója (almafogyasztás 95. percentilise [7,5 g/ttkg] * kaptán koncentrációk 97,5 percentilise [2,32 mg/kg]) 17,4 µg/ttkg/nap. A probabilisztikus becslés (d módszer, 10.000 bootstrap) eredménye kb. a 99. percentilis környékén felel meg ennek az értéknek. A kaptán akut referencia dózisének (300 µg/ttkg/nap) ezek az értékek nem érik el. Meg kell jegyezni, hogy az akut becslésnél alkalmazandó fix variabilitási faktor (alma esetén a PRIMo modell szerint 5) figyelembe vételével még magasabb, a probabilisztikus becslés eredményének tükrében irreálisnak mondható eredményt kaptam volna a pontszerű számítással.

5.5. Probabilisztikus kumulált akut bevétel becslés bemutatása a szerves foszforsavészterek expozícióbecslésének példáján

A szerves foszforsavészterek a kumulált peszticid expozíció szempontjából leginkább tanulmányozott vegyületsorozat. Munkám során a 2009-2014 közötti monitoring adatok (több, mint 2 millió) alapján becsültem a hazai fogyasztók kumulált expozícióját. Hazánkban ilyen becslés még nem történt.

Módszerem a szakirodalomban említett minta- vagy szeralapú megközelítés közül az előbbire épül. A minta laborazonosító-szám alapján összerendelhetők az egyazon mintában mért szermaradék koncentrációk, és toxikológiai referenciaértékük alapján az index vegyület ekvivalensében fejezhető ki. Az acefátot választottam index vegyületnek, és miután mintánként számítottam az acefát egyenérték koncentrációt, a napi expozíciók becslésénél már ezeket az értékeket alkalmaztam. A napi fogyasztott élelmiszerektől függően esetenként igen magas számú (több milliós nagyságrend) kombinációs lehetőség miatt a számítási idő csökkentése érdekében adatredukcióra volt szükség.

Mivel a becslés bizonytalansági elemei kumulált expozícióbecslésnél fokozott hatással érvényesülnek, ezért az egyik legkritikusabb elem, a kimutatási határ alatti (esetünkben LOQ) eredmények becslést befolyásoló hatását külön vizsgáltam.

5.5.1. Felhasznált adatok és a módszerek

5.5.1.1. Kimutatási határ alatti szermaradék eredmények

Az EFSA útmutató szerint az LOQ alatti értékeket az optimista körben zérusnak, a pesszimista körben LOQ-nak kell venni, és parametrikus modellezés javasolt a finomított

becsléshez. Figyelembe véve a kaptán bevitelbecslésből származó korábbi tapasztalatomat, hogy a végeredményt befolyásolja, ha a kb. 80-90%-nyi LOQ értéket akár 0, akár LOQ értéken vesszük figyelembe, ezért az expozíció becslését, mint konzervatív megközelítést, a legalább egy mérhető szermaradékot tartalmazó minták eredményével végeztem el. Ezt a lépést alátámasztja, hogy akut becslésnél a bevitel felső percentilisein van a hangsúly, ezért a végeredmény magasabb expozíció irányába várható eltolódása elfogadható. A magyar laboratóriumok vizsgálati stratégiája következtében (4.2. szakasz) a mérések a mintákban minden releváns növényvédőszer-maradékra kiterjedtek, és nem volt szükség más országok vizsgálati eredményeiből kölcsönözni az EFSA egyik lehetséges megközelítési javaslata szerint.

Mindemellett a kimutatási határ alatti szermaradékok hatásának további vizsgálatára ezek 0 illetve LOQ értékkel történő helyettesítése utáni adatsorral is számítottam a bevitelt. A számítások gépidejének csökkentése érdekében (mivel a számítási eljárás Excelben kidolgozott makróval működik) nem az eredeti mérési eredményeket helyettesítettem be, hanem a pozitív mérési eredményeket egészítettem ki termény-szermaradék páronként kétszeres mennyiségű 0 vagy LOQ értékkel, a 66%-os nem detektált szermaradék aránynak megfelelően, ami közelítőleg megfelel a nemzetközi tapasztalatoknak [EFSA 2015]. A nem detektált szermaradékok 0 vagy LOD értékkel történő helyettesítésének a hatását véletlenszerűen kiválasztott 1000 fogyasztási nap, mint a fogyasztási adatbázist reprezentáló minta, adatai alapján vizsgáltam.

5.5.1.2. *A feldolgozási faktor*

A feldolgozási faktor függ a terméktől és feldolgozási műveletétől is és szerenként eltérő. A RPF eljárásnál ezért igen bonyolulttá válik alkalmazása, ahol több szert együtt vesznek figyelembe és a mintára összegzett szermaradék értékkel számolnak. Sok esetben nem is áll rendelkezésre minden releváns szerre feldolgozási faktor. Egyszerűsített eljárás szerint [Van der Voet et al. 2015] egy-egy közös feldolgozási és variabilitási faktor is alkalmazható a már összegzett koncentráció értékre. Megítélésem szerint ez a megközelítés nem helytálló, mert az azonos toxikológiai hatású növényvédő szerek (esetünkben a szerves foszforsavészterek) vízdékonysága, illékonyasága, szisztémikus és kontakt hatása tág határok között változik, melyek lényegesen befolyásolják a feldolgozás hatására bekövetkező koncentráció változást. Ezért az alkalmazott modellben a feldolgozás hatását 1-es faktorial (konzervatív megközelítés, mert feltételezi, hogy a feldolgozás hatására a szermaradék koncentráció nem csökken) vettem figyelembe. Abban az esetben, amikor egy vagy néhány növényvédőszer-maradék – élelmiszer kombináció nagymértékben hozzájárul a fogyasztói bevitelhez, akkor ezekre a kombinációkra egyedi expozícióbecslést célszerű végezni a megfelelő feldolgozási faktorok figyelembe vételével.

A hazai példában túlnyomórészt nyers termékek fogyasztásából származó expozíciót becsültem. Az összetett termékek nagy része már komponensenként szerepel a fogyasztási

adatbázisunkban, melyből nem derül ki, hogy a közölt adat milyen hányada származik feldolgozott vagy feldolgozatlan termékből. Ezekre az esetekre a feldolgozási faktor alkalmazása nem lehetséges. Abban a néhány esetben, ahol közvetlenül feldolgozott termékre is történt szermaradék vizsgálat (pl. müzli), ezeket az értékeket közvetlenül kapcsoltam az adott feldolgozott termék fogyasztásához, emiatt a feldolgozási faktor szintén nem releváns.

5.5.1.3. RPF faktorok

A szerves foszforsavészter vegyületeket Boon [2008] és Caldas [2006a] cikkei alapján válogattam le a monitoring adatokból. Index vegyületnek az acefátot választottam ki. A nulla (<LOQ) értékeket az alapbecslésben nem vettem figyelembe. A fogyasztási adatbázisból a növényi termékeket válogattam ki (10. táblázat), mert ezekre történt szermaradék vizsgálat. Ezeket a termék megnevezéseket összekapcsoltam az ÉLB anyagtípus megnevezéseivel (10. táblázat).

Esetenként több anyagtípust is hozzá lehetett rendelni egy-egy termék megnevezéshez (pl. citrom és zöld citrom anyagtípusokat a citrom termék megnevezéshez). Ezután az egyes mintákban az együtt mért szermaradékokat acefát ekvivalensben fejeztem ki (RPF módszer) a 6. egyenlet szerint, és a továbbiakban már mintánként egy-egy acefát értékkel számoltam. Az adatbázisunk a leválogatást követően 64 releváns anyagtípusban mért 23 féle szermaradékot tartalmazott.

$$Req_{acefát} = R_{acefát} * 1 + R_{azinfosz-metil} * RPF_{azinfosz-metil} + R_{klórpírifosz} * RPF_{klórpírifosz} + \dots \quad (6)$$

A szermaradék eredmények 0,08%-ában kiugró eredményeket tapasztaltam, amiket az engedélyezési státusz ill. dimetoát/ometoát arány alapján ellenőriztem és jogtalan felhasználást feltételezve (várakozási idő figyelmen kívül hagyása, magas dózis, vagy nem engedélyezett felhasználás) a további számításokból kihagytam. A magas szermaradék értéket, engedélyezett felhasználás esetén, akkor tekintettem kiugró értéknek, ha az magasabb volt, mint a többi mintában mért szermaradék mediánjának a 6-szoros értéke [Ambrus et al. 2014]. A figyelmen kívül hagyott értékek a következők: cseresznyében dimetoát+ometoát (1 és 1,16 mg/kg; 0,04 és 0,19 mg/kg; 0,05 és 0,1 mg/kg), uborkában dimetoát+ometoát (1,1 és 0,65 mg/kg), meggyben dimetoát+ometoát (0,39 és 0,39 mg/kg; 0,07 és 0,32 mg/kg), meggyben klórpírifosz 0,28 mg/kg, zöldbabban dimetoát+ometoát (0,14 és 0,074 mg/kg).

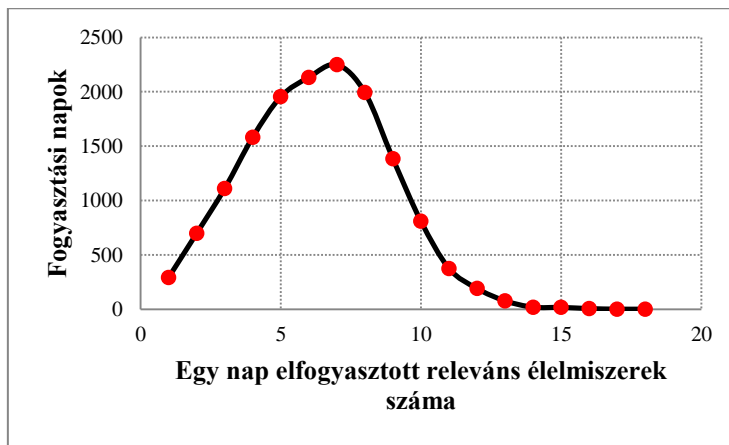
10. táblázat: Figyelembe vett vegyületek, anyagtípusok és fogyasztott termékek

Vizsgált vegyületek	acefát, azinfosz-metil, klórpírifosz, klórpírifosz-metil, diazinon, diklórfosz, dimetoát, diszulfoton, diszulfoton-szulfon, etion, fenitroton, fention, malation, metamidofosz, metidation, mevinfosz, ometoát, paration, paration-metil, foszalon, foszmet, pirimifosz-metil, profenofosz, tolklofosz-metil
Vizsgált anyagtípusok	müzli gyümölcsös, mézes-gyümölcsös, kukoricadara étkezési, nektarin, köszméte, ribiszke, olívaolaj, paradicsom, paradicsom (konzerv), paradicsom, sűrített, búzadara, búzakuppa, búzaliszt, kukoricaliszt, rizsliszt, mazsola, narancs ital (100%), zöldborsó (hüvellyel), sárgaborsó, árpaszem, alma ital (100%), zöldbab (hüvellyel), meggy, paprika, uborka, cukkini, sárgadinnye, brokkoli, fejeskáposzta, karalábé, saláta, jégsaláta,

	fejes saláta (üvegházi), fejes saláta szabadföldi, napraforgó mag, rizs, grapefruit, pomelosz (grapefruit), narancs, zöld citrom, citrom, mandarin, dió, alma, körte, birsalma, kajszibarack, cseresznye, őszibarack, szilva, borszőlő, csemegeaszőlő, szamóca, kivi, banán, burgonya, sárgarépa, petrezselyemgyökér, retek, padlizsán, zöldhagyma, újhagyma
Fogyasztott termékek	alma, árpa, banán, barnarizs, birsalma, brokkoli, burgonya, búzadara, búzakorpa, búzaliszt, citrom, cukkini, cseresznye, dió, Dzsungel-Mézes gabonapehely, egres, endívia saláta, eper, fejes saláta, fekete retek, friss almalé, friss narancslé, grapefruit, gyümölcsös cerbona szelet, gyümölcsös müzli, jégsaláta, karalábé, kígyóuborka, kivi, kovászos uborka, körte, kukoricadara, kukoricaliszt, light szűrt almalé, mandarin, marinált paprika, mazsola, meggy, mirelit brokkoli, mirelit cseresznye, mirelit földieper, mirelit meggy, mirelit paradicsom, mirelit sárgarépa, mirelit szilva, mirelit zöldborsó, napraforgó, narancs, narancs szörp, narancs üdítő, narancslé light, nektarin, nyári fejeskáposzta, olívaolaj, őszibarack, padlizsán, paradicsom, paradicsompüré, petrezselyemgyökér, piros ribizli, retek, rizsliszt, rostos almalé 40%-os, sárgabarack, sárgaborsó, sárgadinnye, sárgarépa, szilva, szőlő, szűrt almalé 12%-os, szűrt narancslé 40%-os, téli fejeskáposzta, uborka, zöldbab, zöldborsó, zöldhagyma, zöldpaprika

5.5.1.4. A kumulált expozíció becslés eljárása

Egy fogyasztási nap kumulált expozíciójának számítási eljárása az alábbi lépésekből áll. Az adott napon elfogyasztott első élelmiszer fogyasztását összeszorozzuk a hozzárendelhető minden egyes acefát értékkel. A következő élelmiszerfogyasztással is hasonlóan járunk el. Ezután az első és második élelmiszerre vonatkozó szorzatokat minden kombinációban összeadjuk. A következő élelmiszerre térve, a fogyasztott mennyiséget szintén megszorozzuk minden kapcsolódó acefát koncentrációval, és az előző összegekhez minden kombinációban hozzáadjuk. Az egy nap elfogyasztott összes zöldség és gyümölcs legnagyobb száma 18 volt (20. ábra). (Bár a leggyakrabban 5-8 fféle terméket fogyasztottak egy nap (2000-2500 fogyasztási nap), figyelembe véve más esetekben a naponta fogyasztott 14-16 terméket, a napi 18 termék fogyasztás sem kiugró érték.) A lehetséges összegzett expozíciók száma ezzel az eljárással minden lépésben gyors ütemben nő. Egyszerű példán bemutatva, ha egy fogyasztó egy nap fogyasztott paprikát, paradicsomot és uborkát, melyekre ebben a sorrendben 3, 6 és 4 összegzett szermaradék koncentráció állt rendelkezésre, akkor a becsült expozíció a következőképpen alakul. Paprikára 3, paradicsomra 6 lehetséges bevitel értéket kapunk. Ezeket összeadva $3 \cdot 6 = 18$ kombináció lehetséges. Uborkára 4 lehetséges bevitelt kapunk, ezeket hozzáadva minden paprika+paradicsom bevitel összeghez, összesen $18 \cdot 4 = 72$ kombináció lehetséges. A kombinációk száma a fogyasztott termékek és szermaradék értékek számától függően, számításaim során, esetenként a 10^{11} - 10^{13} nagyságrendet is elérte. Ugyanakkor voltak olyan fogyasztási napok is, amikor csak 1-3 kombinációból lehetett expozíciót számolni. A számításokra Excel makrót dolgoztunk ki. A rendelkezésre álló korlátozott komputer kapacitás szükségessé tette az adatredukciót, amit a következő módon végeztem.



20. ábra: Egy nap elfogyasztott zöldségek-gyümölcsök számának gyakorisági eloszlása

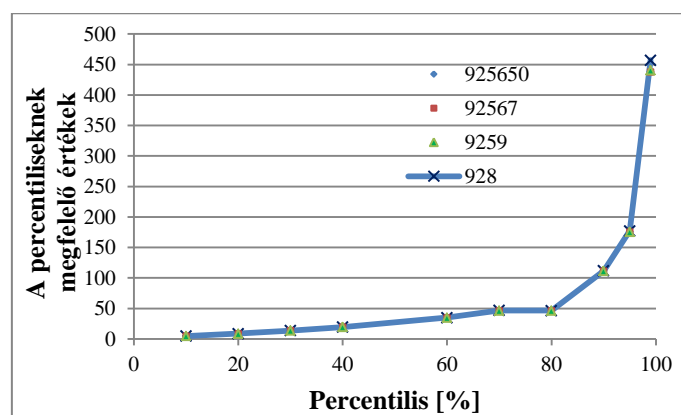
Amikor adott lépésben az összegek száma 200.000 fölé emelkedett, az eljárás az alábbi.

- Az adatszámot elosztjuk 20.000-el és az eredményt kerekítjük. (pl. 693.400 esetén az eredmény 34.67~35)
- Az adatokat növekvő sorrendbe rendezzük.
- Az adatokból 35 értéket tartalmazó blokkokat képzünk (19.811 blokk), melyeknek számítjuk az átlagát. Megmarad 15 érték (693.400-35*19.811).
- A megmaradt 15 érték átlagát számítjuk.
- Az adatokból csak az átlagokat, valamint a teljes adathalmaz legkisebb és legmagasabb értékét tartjuk meg.

Amennyiben az adott lépésben az adatok száma nem éri el a 200.000-et, azonban a következő lépésben több mint 5 millió kombináció számítására lenne szükség, az eljárás az előző eljáráshoz hasonló, azonban 2-es blokkokat képzünk, és ezeket átlagoljuk. Az adatokból csak az átlagokat, valamint a teljes adathalmaz legkisebb és legmagasabb értékét tartjuk meg.

Ezt az adatredukciót a makró minden egyes lépésben elvégezte, ha szükséges volt, kivéve az utolsót. A 21. ábra az adatredukcióra használt blokkok tartományát átfedő 10, 100 és 1000 elemű blokkok alkalmazásának hatását mutatja. Az eredeti nagy elemszámú adathalmaz (925.650) és a redukált adathalmazok (92.567, 9259, 928) percentilis értékei gyakorlatilag fedik egymást, jelezve, hogy az adatredukció nem torzította az expozíciós adatok eloszlását.

A minden egyes fogyasztási napra összegzett expozíciók percentiliseit számítottam. Az akut expozíció becsléséhez minden fogyasztási napnál vizsgáltam a magas (97,5; 98; 99; 99,9; 99,99) percentiliseket és az átlagos expozíció jellemzésére a mediánt. Az összes fogyasztási nap vonatkozó percentiliseinek eloszlásai segítségével jellemeztem a hazai fogyasztók kumulált expozícióját.



21. ábra: Adatredukció hatása a számított expozíció eloszlására

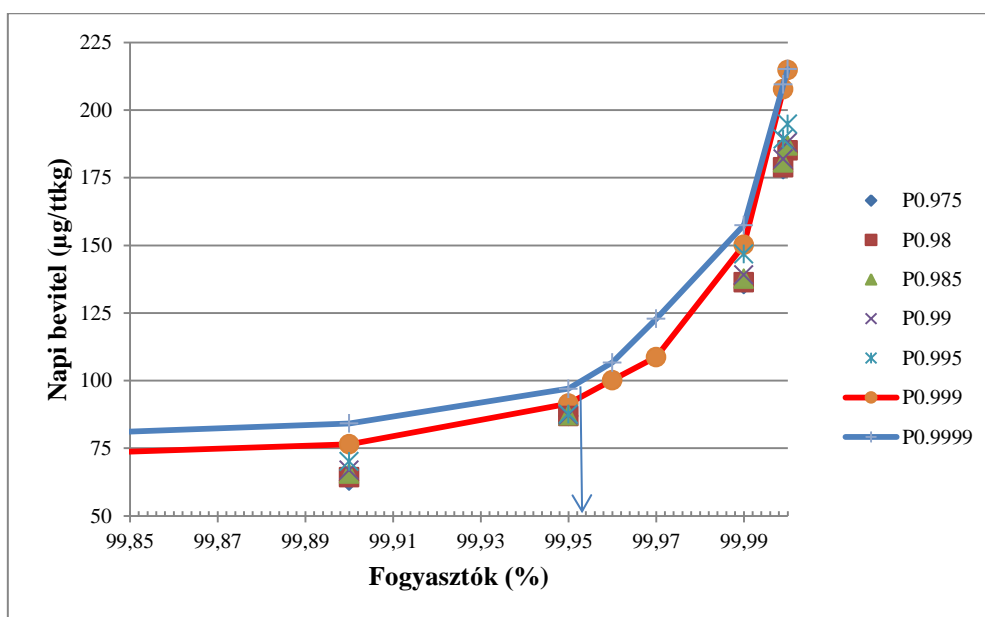
5.5.2. Hazai fogyasztók kumulált expozíciója

Az expozíció kumulatív gyakorisági eloszlását minden fogyasztási napra kiszámítottam. A napi expozíciók kumulatív gyakorisági eloszlásának mediánját és a felső százalékos gyakorisági értékeit a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat: A fogyasztási naponkénti expozíció kumulatív gyakorisági eloszlásának kiemelt értékei

Teljes lakosság (%)	Napi expozíció (µg/ttkg/nap) percentilis értékei						
	P0,975	P0,98	P0,985	P0,99	P0,995	P0,999	P0,9999
Max	184,6	185,1	186,9	188,1	194,8	214,9	215,2
99,999	178,2	178,9	180,7	182,0	189,3	207,7	209,5
99,99	135,7	136,4	137,7	139,1	146,8	150,2	157,5
99,95	86,9	87,0	87,2	87,3	87,6	91,5	97,0
99,90	63,0	64,3	65,7	66,9	70,1	76,5	84,2
99,00	24,6	24,8	24,8	25,3	26,4	27,7	30,3
97,50	15,8	16,3	16,6	16,8	17,6	18,6	20,0
Medián	0,9	0,9	1,1	1,2	1,4	1,7	2,2

A táblázat mutatja, hogy a napi expozíció 99,99 percentilise a fogyasztók 99,95%-nál (97,0 µg/kg/nap) az acefát akut referencia dózisa alatt (100 µg/ttkg/nap, JMPR 2005) van. A napi expozíciók különböző percentiliseinek fogyasztókra vonatkozó eloszlását a 22. ábrán mutatom be. A 99,99 percentilis expozíciót tekintve a lakosság $4,7 \times 10^{-8}$ (0,047 az 1 millióhoz) hányada van az ARfD-nál magasabb, de maximálisan, $\leq 2,15$ ARfD expozíciónak kitéve (99,953% alatta). Az ARfD környéki expozíciók bekövetkezésének lehetősége egyébként igen valószínűtlen; a legfelső 5 expozíció bekövetkezésének valószínűsége az adatok alapján $10^{-7}\%$ - $2 \times 10^{-4}\%$ -ig terjed. Az átlagos fogyasztót a napi expozíció 98%-nak a mediánját figyelembe véve, az ARfD 100-ad részénél kisebb expozíció éri.



22. ábra: Napi bevételek felső percentiliseinek eloszlása

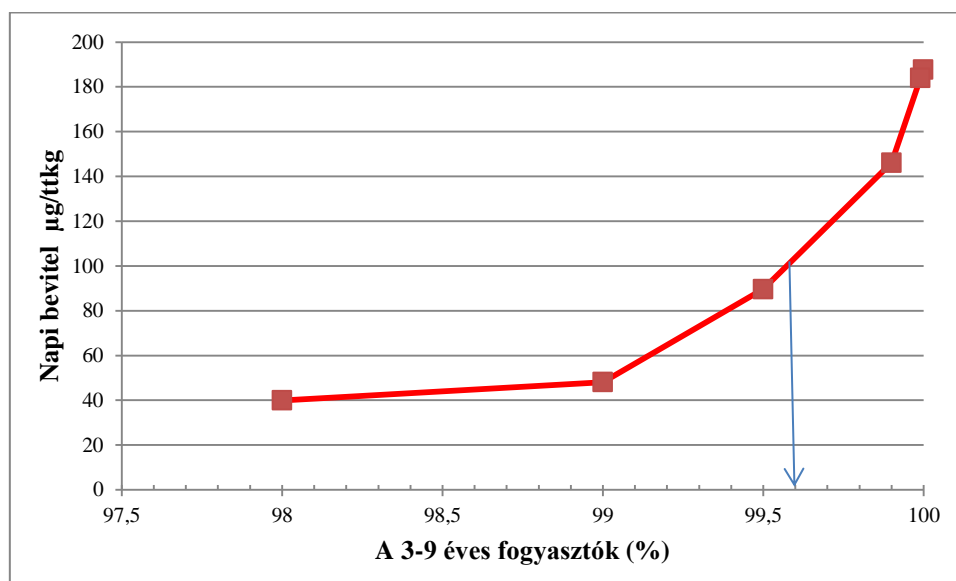
A bevittet becsültem korcsoport szerinti bontásban is (0-1, 1-2, 3-9, 10-17, 18-64 és 65-101 éves). A napi expozíció 99%-át a fogyasztók 98-99,999%-a esetén a 12. táblázatban mutatom be.

12. táblázat: Kumulált expozíció (µg/ttkg) napi 99. percentiliseinek bemutatása korcsoportonként (mért értékek alapján)

Fogyasztók %-a	Napi expozíció 99. percentilise					
	0-1 éves	1-2 éves	3-9 éves	10-17 éves	18-64 éves	65-101 éves
98	37,52	64,23	39,93	22,03	14,38	12,10
99	46,09	81,10	48,09	28,34	18,95	14,19
99,9	53,80	95,27	146,14	57,07	41,15	22,90
99,99	54,57	97,41	183,93	61,08	50,52	29,68
99,999	54,65	97,63	187,71	61,59	67,49	29,75
No.	51	239	916	1354	8858	1929

No: A korcsoportokba eső fogyasztási napok száma

A magas percentilis értékeket a kisszámú fogyasztási napok alapján a NIST módszerrel nem lehet számítani. Ezért a számításokat az Excel beépített programjával végeztem. Az 1-9 éves korosztály expozíciója magasabb, mint az idősebb korosztályoké, ami különösen a 3-9 évesek esetén figyelemre méltó: csak a fogyasztókat tekintve 40 gyerek az 1 millióból lenne kiteve az ARfD-nél magasabb expozíciónak (23. ábra). Mivel a vizsgálati eredmények alapján a fogyasztási adatbázisban szereplő terményeknél/élelmiszereknél a számszerű kimutatott értékek aránya 0,1-1,6% között változott, ezért a 3-9 éves korosztály is feltételezhetően ilyen arányban fogyasztott kolinészterázgátló növényvédőszer-maradékot tartalmazó élelmiszert. A legrosszabb esetet, 1,6% kezelési arányt feltételezve a gyermekeknek csak töredékét (0,64 gyermek a millióból) éri az ARfD feletti bevitel.



23. ábra: 99 percentilis napi bevételek megoszlása a 3-9 éves korosztály nagy expozíciójú hányadában

A kimutatási határ alatti minták 0 vagy LOQ értékkel történő behelyettesítésével az eredmények a felső percentiliseknél gyakorlatilag megegyeztek azzal, mintha csak a pozitív értékeket vettem volna figyelembe. Alacsonyabb percentilisek esetén a behelyettesítési eljárásokkal egyre kisebb expozíciós értékek születtek, mint a csak mért értékek alapján becsült expozíció. A százalékos csökkenést a 13. táblázat szemlélteti.

13. táblázat: Kimutatási határ alatti eredmények hatása a becsült expozícióra

Teljes lakosság (%)	0 behelyettesítés		LOQ behelyettesítés	
	P0,99	P0,999	P0,99	P0,999
P0,9999	97,7%	99,4%	97,7%	99,4%
P0,999	89,0%	96,8%	88,9%	96,9%
P0,99	94,7%	83,1%	94,7%	82,8%
P0,98	86,4%	97,9%	86,3%	97,6%
P0,975	87,3%	98,2%	87,3%	98,2%
P0,5	55,0%	68,2%	55,7%	68,7%

A csak a mért értékek figyelembevételén alapuló expozícióbecslésem konzervatívnak tekinthető összehasonlítva azokkal az esetekkel, amikor a kimutatási határ alatti minták szermaradék tartalmát 0 vagy LOQ értékkel helyettesítettem. A számított expozíciók alacsonyabbak lennének, amennyiben ezeket a szermaradék méréseket is figyelembe vettem volna. Tekintve, hogy akut becslésnél az expozíció felső percentilisei a relevánsak, a csak a pozitív értékekkel történő számítás tartom elfogadhatónak.

Összességében megállapítottam, hogy a növényi termékek fogyasztásával a kumulált szerves foszforsavészter szermaradékokból származó expozíció a teljes lakosságra (beleértve a 3-9 éves korú gyermekeket) vonatkozóan nem jelent egészségügyi kockázatot. A kumulált bevitt

pontmódszerrel nem becsültem. Növényvédőszer-maradékok kumulált bevitelének pontbecslésére nemzetközileg elfogadott útmutató nincs.

5.6. A hazai kockázatbecslési vizsgálatokból levonható következtetések

5.6.1. Alkalmazott probablisztikus eljárások használhatóságának összevetése

Az esettanulmányok során alapvetően három probablisztikus eljárást alkalmaztam. A parametrikus modellek felhasználásának fontos feltétele, hogy reprezentatív kiindulási adatok álljanak rendelkezésre, ugyanis az illesztett eloszlás csak a meglévő adathalmazt használja fel, és nem megfelelő függvény illesztésekor az abból készült szimulációk hibás következtetésekre vezethetnek. A leggyakrabban vizsgált három eloszlás a gamma, weibull és lognormál eloszlás volt. A szermaradék/szennyezőanyag eloszlások a szakirodalmi közlések alapján az esetek nagy részében lognormál eloszlással írhatók le legjobban, amit a saját eredményeim is alátámasztottak. A gamma és weibull eloszlás illeszkedését példáimban általában nem találtam jónak, a felső percentiliseknél a gamma eloszlás alacsonyabb értékeket eredményezett, mint az empirikus esetben. (A weibull eloszlás illeszkedése sem volt megfelelő.) A kockázatbecsléshez azonban a felső percentilisek az igazán kritikusak, ugyanis egy alulbecslő modell nem ad számot minden nagy bevitel értékről, ezzel tévesen akár arra a következtetésre vezet egy kockázatos esetben, hogy nincs kockázat.

A morfin expozíció becslés esetén az empirikus becsléssel a 99,9 és 99,99 magas expozíció percentiliseknél már több mint kétszeres eredményt kaptam, mint az illesztett lognormál eloszlásokból szimulált eredmények. Ennek feltételezett oka az, hogy az illesztett lognormál eloszlás nem fedte le az alapadatok legmagasabb értékeit, ill. nem pontosan írta le a morfin koncentrációk és fogyasztási adatok eloszlását. Az extrém magas értékek előfordulásának kisebb gyakorisága miatt is célszerű tanulmányozni azok realitását, ill. az illesztett eloszlásból szimulált adatok számát, hogy a felső percentiliseknél összhangban vannak-e a kiindulási adatokkal (nem sokkal magasabbak, de nem is becslik alul).

Az empirikus eljárásoknál kétféle megközelítést próbáltam, az összes adat összes adattal összeszorozása mellett a véletlenszerűséget biztosító random mintavétel eljárását is alkalmaztam. Sokszor megismételve a véletlen mintavételt a kiindulási adatokból, egyre nagyobb eséllyel kerül bele minden elképzelhető kombináció az eredményekbe. A minimálisan szükséges mintaszám az adott esettől függhet, emiatt pl. az EFSA addig javasolja a szimuláció folytatását, amíg a bevitel eloszlásának képe nem változik. Boon és Klaveren [2003b] általában 100.000 szimulációt elegendőnek tart. A morfin expozícióbecslésben 200.000 és 500.000 mintavétel közül az utóbbi adott megfelelőbb eredményt.

Az összes adat összes adattal történő szorzása megmutatja a rendelkezésre álló adatok alapján elképzelhető összes lehetséges bevittelt. Az eljárás akkor ad megbízható becslést, ha kellő számú

adat áll rendelkezésre. A parametrikus megközelítések előnye kisszámú adathoz jelentkezik. Természetesen kis számú adat esetén a parametrikus függvény jellemző adatainak a meghatározása igen bizonytalan, ami a becsült expozíció arányos bizonytalanságában is megnyilvánul.

A véletlen mintavétel alapú eljárás és az összes lehetőség eredményei között az eloszlások összképét tekintve nem volt eltérés. A felső percentiliseknél (és kockázatbecslésnél ez kritikus terület), különösen a 95. percentilistől az egyes eljárások eredményei közti eltérések azonban egyre markánsabbá válhatnak.

5.6.2. A bootstrap alkalmazhatósága

A bootstrap eljárás nem ad pontosabb eredményt a minden adat összeszorzását végző eljárásnál, de lehetővé teszi a kiindulási adatok véletlen mintavételezéséből következő bizonytalanság jellemzését a kumulált gyakorisági eloszlás görbék körüli konfidenciaintervallumok megadásával. A bootstrap ismétlések számából következő nagyszámú (10.000-100.000) expozíciós adat alapján ugyanis becsülhető az expozíció jellemző percentiliseinek eloszlása. Az egyes becslésekből a 2,5-97,5 percentilisek közti tartomány pl. a 95%-os konfidenciaintervallumot jelzi. Ez az intervallum a legszűkebb az értékek mediánjánál és attól távolodva, az alsó és felső határoknál egyre szélesebb, vagyis nő az értékek lehetséges előfordulásának tartománya.

Az expozíció percentiliseinek ezeket a becsült eloszlásait ábrázolva a morfin becslés példáján azt tapasztaltam, hogy a 99. percentilisig közelítően normál eloszlást vettek fel, afölötti percentiliseknél azonban már szórttá váltak az eloszlások és kiszélesedtek. Ennek oka, hogy a szélső percentilisek megbízható számításához egyre több adat szükséges. Kevesebb adatból csak tágabb értéktartományban adható meg a kellő megbízhatósággal az eredmény várható értéke, amit a konfidencia intervallum szélesedése jelez.

A szükséges bootstrap ismétlések száma is függ az alapadatok számától. Az ismétléseket addig célszerű folytatni, amíg az eredményül kapott eloszlás tartományának határai már nem változnak számottevően. Vizsgálati eredményeim alapján 500-1000 iteráció elegendőnek bizonyult. A kaptán akut expozíció becslése során azt tapasztaltam, hogy 100 ismétlésszám után már nem változott lényegesen az eredmény konfidenciaintervalluma.

5.6.3. Variabilitási faktoral és egységtömeggel történő finomítás

A közepes méretű terményekből származó akut expozíció becslésének pontosítására szolgál a variabilitási faktor és egységtömeg figyelembe vétele probablisztikus eljárásokban. Az erre az esetre kidolgozott eljárással a 95. percentilis felett magasabb eredményeket kaptam, mint az összes adat összeszorzásának eljárásával. Ennek feltételezett oka, hogy a variabilitási faktoral történő szorzás (gyakran 1-nél magasabb érték) a szarmaradék értékeket és ezáltal a számított expozíció értékeket is magasabb irányba tolja el. Az eljárást, mint konzervatív megközelítést javaslom alkalmazni. Természetesen az extrém magas értékek realitását esetenként szükséges tanulmányozni

(melyek voltak azok az alapadatok, amelyek adott eredményhez vezettek, és ezek előfordulása mennyire tekinthető valószínűnek).

5.6.4. Kimutatási határ alatti minták kezelése

A kimutatási határ alatti laboreredmények növelik az expozíciószámítás bizonytalanságát. Növényvédőszer-maradék méréseknél ez kiemelt probléma, mivel a szermaradékok igen alacsony, gyakran nem kimutatható mennyiségek, valamint az adatbázisokban sokszor olyan nem-detektált szermaradékok (<KH) is szerepelnek, melyek alkalmazása adott kultúrában nem fordulhat elő. Emiatt szermaradék adatbázisok esetén a nem kimutatott értékek aránya akár 80-90% is lehet. A probléma fokozottan érvényesül a hasonló hatásmechanizmusú szerek kumulált bevitelének becslésekor, mivel a behelyettesítési eljárás jelentősen eltolhatja az összexpozíció eredményeket.

A kaptán almából származó akut bevitelének valamint a szerves foszforsavészterek kumulált bevitelének tanulmányozásakor összehasonlítottam ezen értékek kétféle (0 és LOQ) behelyettesítésének hatását, valamint a kezelés arányának figyelembe vételével kapott eredményeket. Megállapítottam, hogy a becsült expozíció alacsonyabb, ha a kimutatási határ alatti mintákat behelyettesítjük. A kétféle behelyettesítés (0 és LOQ) esetén a számított expozíciók között a kumulált becslésnél nem volt markáns eltérés. A mérési eredményeknek a termény kezelt hányadának arányában történő figyelembe vétele pontosítja a becslést. Nagyon fontos továbbá a becsléshez felhasznált szermaradék adatbázisok realitásának tanulmányozása, és csak azoknak az értékeknek a figyelembe vétele, melyeknek létjogosultsága van (pl. engedélyezett illetve nem engedélyezett, de hatásos szer használata az adott kultúrában). Fentiek alapján az LOQ behelyettesítésnél konzervatívabb megközelítésnek tekinthető a csak a mért értékekkel történő számítás.

5.6.5. Egészségügyi referencia értéket meghaladó expozíciók

A döntéshozók tájékoztatásának céljára az EFSA útmutatója javasolja a referenciaértéket (ARfD, ADI) meghaladó expozíciók egymillióra eső hányadának megadását. Az így megadott adatok közérthetőbbek, mint egy percentilis feletti expozíció előfordulási valószínűsége.

A búzaszem adatok alapján számított DON expozíció egy millióból ~112.700, míg a búzaliszt adatok alapján számított expozíció ~33.800 esetben haladja meg a DON PMTDI-t.

A morfinkoncentrációkra illesztett lognormál eloszlásokból becsült expozíciónál, amennyiben a feldolgozás hatását is figyelembe vesszük, a számított bevitel egy millióból 100.000 esetben haladják meg a morfin akut referencia dózist. Figyelembe véve, hogy a fogyasztási adatbázisban a mákfogyasztások aránya 2,18%, a teljes lakosságra vonatkoztatva az arány 2180 az egy millióból.

A kaptán bevitel becslése alapján az akut referencia dózist egy millióból 100-nál is kevesebb esetben haladja meg a bevitel. Tovább finomítva az almafogyasztások és a kezelt almák arányával, a millióra vonatkoztatott hányad elenyésző (6 fő a millióból).

A szerves foszforsavészterek (együttes kumulált) napi bevitelének a 99,99 percentilise a teljes lakosságot figyelembe véve egy millióból 0,047 esetben haladja meg az akut referencia dózist, ugyanakkor bármely fogyasztó maximálisan, $\leq 2,15$ ARfD expozíciónak van kitéve. A fiatalabb korosztályok közül különösen a 3-9 évesek esetén figyelemre méltó az expozíció; egy millióból 40 gyerek lenne kitéve az ARfD-nél magasabb expozíciónak. A becslést finomítva azzal a kiegészítéssel, hogy a fogyasztott élelmiszerek vizsgált mintáinak legfeljebb 1,6%-ában mutattak ki ténylegesen szermaradékot, a kockázat elenyészőnek tekinthető (0,64 gyerek a millióból).

Megjegyzem, hogy a referencia értéket meghaladó bevételek aránya a figyelembe vett fogyasztási napok (pl. ahol volt mákfogyasztás, almafogyasztás, stb.) és konkrét mért szennyezőanyag koncentrációk kombinációs lehetőségeire vonatkozott. A számításoknál feltételezzük, hogy a mintavétel reprezentatív.

5.6.6. Pontszerű és probablisztikus becslés összehasonlítása

A probablisztikus modellezés az egyszerű pontbecslés finomításának tekinthető. A két becslési megközelítés elve eltér, míg a pontbecslésnél egy jellemző bevétel az eredmény, addig a probablisztikus becslés lényege a bevételek eloszlásának megadásában, és nem egy-egy kijelölt pontban (pl. 95. percentilis) rejlik. A bevétel eloszlásának tetszőleges percentilisei megadhatók.

Az akut bevétel pontbecslésénél általában 97,5 percentilis szermaradék koncentrációt egy nagy fogyasztással (97,5 percentilis) szoroznak össze. A maximális szennyezettségű termék maximális mértékű elfogyasztásának valószínűsége igen alacsony. A 14. táblázatban a DON és morfin példáin mutatom be, mekkora eltérés lehet a 97,5 percentilisek és maximumok összeszorzásával kapott eredmények között. A számítás DON esetén 176 koncentráció és 1360 fogyasztás, a morfin esetén 737 koncentráció és 406 fogyasztási adatból történt.

14. táblázat: Felső percentilisekből és maximumokból számított pontbevétel összehasonlítása

	Nagy bevétel (97,5 percentilis fogyasztás * 97,5 percentilis koncentráció)	Maximum bevétel	Maximum bevétel előfordulásának valószínűsége
DON (búzalisztból)	3,1 $\mu\text{g}/\text{tkg}$	15,7 $\mu\text{g}/\text{tkg}$	$4,2 \cdot 10^{-4}\%$
Morfin (összevont időszak)	$1 \cdot 10^2$ $\mu\text{g}/\text{tkg}$	$1,5 \cdot 10^3$ $\mu\text{g}/\text{tkg}$	$3,3 \cdot 10^{-4}\%$

5.6.7. A becslés bizonytalansága

Az expozíció becslés bizonytalanságát az adott példánál az eredmények konfidencia intervallumának megadásával ill. az alternatív feltételezések modellezésével jellemeztem. A becslést befolyásoló további bizonytalan elemek hatását az EFSA nem számszerűsített bizonytalanságok számbavételére javasolt táblázata alapján mérlegeltem [EFSA 2012]. Az akut

pesszimista alapbecslésre vonatkozó táblázat kiinduló pontként szolgál, és adott esetekhez igazodva szükséges annak adaptálása, amit részletesen a 2. mellékletben fejtek ki.

A becslés bizonytalan elemeit mérlegelve az EFSA táblázat alapján, a morfin példánál (ritkán fogyasztott élelmiszer miatt) megállapítottam, hogy eredményem bizonyos mértékig alábecsüli a magas expozíciót, mivel a fő mákfogyasztási (húsvéti és karácsonyi) időszakban nem volt fogyasztási tényező felmérés. Egyéb esetekben elegendő fogyasztási nap és mért szermaradék, szennyező anyag eredmény állt rendelkezésre. Az elemzést elvégeztem csak a mért értékekkel illetve a KH alatti értékek különböző helyettesítésével, ezért a mért értékekből számított expozíciók kissé konzervatívnak tekinthetők.

5.7. Logikai rendszerterv a fogyasztói expozíció probabilisztikus modellezésére a hazai adatstruktúra alapján

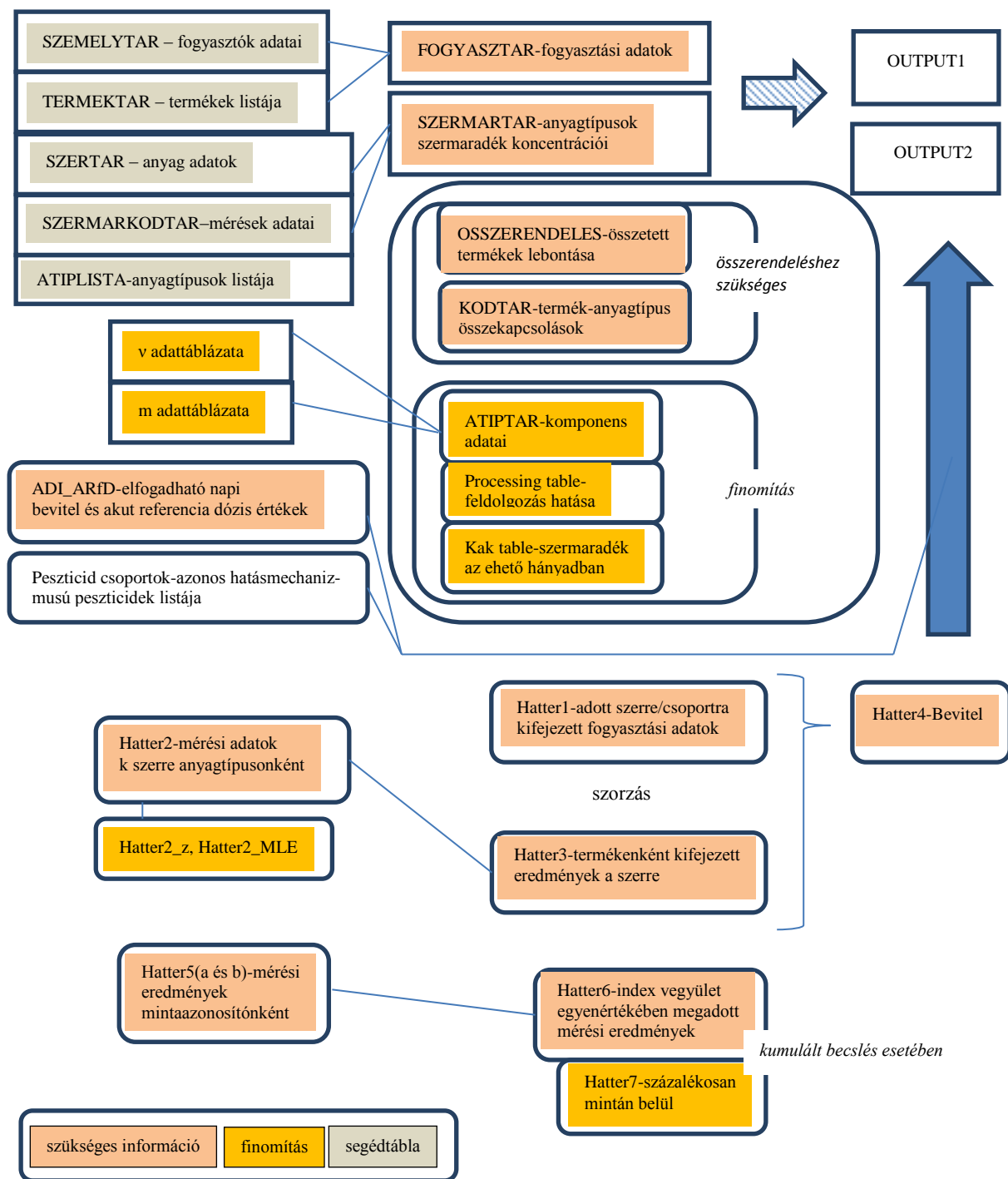
5.7.1. Általános bevezetés

A hazai étrendi kockázatbecslési problémák komplex megoldására egy probabilisztikus elven működő számítógépes program tervét dolgoztam ki, mely alapvetően a szermaradékok bevitelének becslési eljárásaira épül, azonban bővíthető és más szennyezőanyagokra is alkalmazható.

A program bemeneti adatait a felhasználónak kell megadnia az előre meghatározott input file-ok (táblázatok) formájában. A számítási műveletek felgyorsítását és az input paraméterek helyes összerendelésének ellenőrzését lehetővé tevő háttértáblákat a program az input adatok és peremfeltételekben megfogalmazott igények figyelembe vételével készíti el az egyes lépésekben. A program segéd-táblákat is készít, melyekben a működés elősegítésére rendszerezi a megadott alapadatokat. A segéd- és háttértáblákat nem a felhasználónak kell feltölteni, hanem a program készíti el azokat. A fogyasztói expozíció számítás eredményei az OUTPUT táblázatokban jelennek meg, melyekből a felhasználó további elemzéseket készíthet. A táblázatok kapcsolódását a 24. ábra mutatja. Az esetleges kompatibilitási problémák elkerülésére a táblázatok megnevezései nem tartalmazznak ékezetes betűket.

Az egyes paraméterek összefüggésrendszerét és az elvégzendő műveleteket tartalmazó program leírása a feladat meghatározása alapján a programozó szakemberrel konzultálva, az ő elvárásait figyelembe véve történt. A program minimális hardver igénye egy 64 bites legalább duál-processzoros számítógép, min. 8 GB memória, 500 GB merevlemez, képernyő, klaviatúra és egér. A Winchester méretét úgy kell kalkulálni, hogy feldolgozandó adatai méretének legalább háromszorosa álljon rendelkezésre szabad kapacitásként. Az alapszoftver magyar nyelvű Windows ≥ 7 operációs rendszer, magyar nyelvű Microsoft Office Excel ≥ 2007 -es verzió. A programozó szakemberrel történő előzetes egyeztetés alapján a fejlesztett szoftver Visual Foxpro futtató rendszert igényel, amely a Microsoft letöltő központjából ingyenesen letölthető. Tekintve, hogy a

szoftver fejlesztés még nem kezdődött meg, javasolt a programozóval történő újbóli kapcsolatfelvétel, mely alapján alternatív hardver és szoftver igények is felmerülhetnek.



24. ábra: Input és háttértáblázatok kapcsolódása

5.7.2. Az alapszámítás, finomítás és felhasznált adatok

Az alapszámítás a „mért paraméter” (kémiai anyag, pl. szermaradék) „mért értékének” (koncentráció értékének) összeszorozása az azt tartalmazó élelmiszer „termék” fogyasztott mennyiségével. Az alapszámítás pontosításához célszerű figyelembe venni:

- az összetett „termékek” esetén az „ a ” komponenseik arányát (H)
- a feldolgozási faktort (Pf_{atk}), mely az „ a ” komponenstől, a „ t ” feldolgozott terméktől és „ k ” mért/vizsgált paramétertől függ (*processing factor*)
- a „mért paraméter” koncentrációját az ehető hányadban (K_{ak})
- a variabilitási faktort (v) valamint
- a termény egyedi egységeinek a tömegét (m)

Az élelmiszerek megnevezése a fogyasztási adatbázisban „termék”, míg a szermaradék/szennyezőanyag adatbázisban „anyagtípus”. A megfelelő működéshez a fogyasztási adatbázisból származó „termék” neveket szükségszerűen meg kell feleltetni a szennyezőanyag/szermaradék mérések esetén alkalmazott „anyagtípus(ok)” megnevezéseivel.

A program a fogyasztási adatbázisban szereplő fogyasztott termékeket elsődlegesen komponens (a) szinten kezeli, vagyis az összetett termékeket is a felhasználó által megadott adatok alapján „ a ” hányadban veszi figyelembe (pl. almabefőtt 50% közvetlenül fogyasztható almát tartalmaz). Ahhoz, hogy az élelmiszerek fogyasztását a bennük lévő koncentrációval összeszorozza, a komponenseket a felhasználó által megadott módon összerendeli a szermaradék adatbázisban szereplő terményekkel (anyagtípusokkal, jelölése a'), melyekre vizsgálat történt. A két adattár (fogyasztási felmérés és ÉLB) eredetileg különböző háttérrel és célra készült, ezért szükséges az összehangolásuk és a különböző elnevezések összerendelése.

A program lehetőséget ad a számítás finomítására több tényező alapján. Mivel a feldolgozás hatására az élelmiszerben lévő szennyezőanyag mennyisége változhat, ezért a felhasználó által a komponens, a feldolgozott termék és „mért paraméter” (szermaradék) függvényében megadott feldolgozási faktorokkal (Pf_{atk}) finomítható a számítás.

A számítás további finomítása lehet indokolt az ehető hányadban mért szermaradék koncentráció (K_{ak} faktor) megadásával, mivel a fogyasztó által közvetlenül elfogyasztott termény sok esetben a szermaradék inhomogén eloszlása (pl. a héjban koncentrációdik) miatt eltérő koncentrációban tartalmazza azt, mint a mérésre került hányad. Ezt a terményen belüli koncentráció eltérést kezeli a K_{ak} faktor.

Az akut expozícióbecslés pontosításához szükséges a variabilitási faktor (v) és egység-tömeg (m) figyelembe vétele is, amiket szintén a felhasználó ad meg. Mindkét tényező esetén eloszlásuk külső forrásból történő feltöltésével oldható meg a számítás.

Amennyiben a fogyasztási adatbázis már az ehető hányadra fejezi ki a fogyasztott mennyiséget (mint a magyar fogyasztási adatbázis), az ehető hányadot (pl. banán vagy kókusz héj nélküli hányadát, barack mag nélküli hányadát) külön nem kell figyelembe venni.

A finomító tényezők alkalmazása kiiktatható, vagyis ha a felhasználó az adott cellákba 1 értéket ír, akkor a változónak nincs befolyása a végeredményre, tehát úgy értelmezhető, hogy nincs

kompozit mintán belüli szermaradék variabilitás, nincs hatása a feldolgozásnak, és a szermaradék eloszlása a terményben egyenletes.

A program a végeredményt a vizsgált anyag egészségügyi referencia értékéhez viszonyítja. A kumulált expozíció becsléséhez alapértelmezésben a megadott csoportokba tartozó vegyületek együttes expozícióját számítja, azonban van mód ezek részhalmazát is vizsgálni.

5.7.3. A számítás során felhasznált rövidítések és megnevezések

„t” termékek: a fogyasztási adatbázisban szereplő összes (összetett és komponens) élelmiszer, amit fogyasztottak;

„a” komponensek: a fogyasztási adatbázisban szereplő „nem összetett” élelmiszerek, melyekre a feldolgozott élelmiszerek lebonthatók;

„a’” anyagtípusok: a mérési eredmények adatbázisában szereplő élelmiszerek (termények), melyekre mérés történt;

„k” mért paraméterek: a mérési eredmények adatbázisában szereplő szennyezők, nem kívánatos anyagok (pl. szermaradékok), melyeket az anyagtípusokban vizsgáltak;

i: a fogyasztási sor jelölése;

EDI_i: az „i”-edik fogyasztási sor számított expozíciója (estimated daily intake);

ttkg_i: az „i” fogyasztási sorban szereplő fogyasztó testtömege kg-ban kifejezve;

H_a: komponens részaránya a termékben;

f_{ii}: az „i”-edik fogyasztási sorban fogyasztott „t” „termék” mennyisége g-ban kifejezve;

F_{ia}: az „a” komponens összes, termékekből is származó, „i”-edik fogyasztási sorban fogyasztott mennyisége g-ban kifejezve, a számításhoz felhasználható formában;

F’_{ia}: az „a” komponens „i”-edik fogyasztási sorban fogyasztott mennyisége g-ban kifejezve a számításhoz használható formában;

F’_{it}: a „t” termék „i”-edik fogyasztási sorban fogyasztott mennyisége g-ban kifejezve, a számításhoz felhasználható formában;

P: „pesticid csoport” jele a kumulált expozícióbecslésnél;

A: a kiválasztott „k” vegyületre vizsgált terményeknek megfelelő komponensek (*a*) száma;

j: A „k” mért paraméter(ek) mért értékei (a táblázat sorai) a komponensekben (*a*);

S: mért érték sorok száma;

R_{karj}: az „a”-ik komponensnek megfelelő (*a*) terményekben mért „k” „mért paraméter” (kémiai anyag, szermaradék) „mért értéke”;

v: variabilitási faktor;

m: egyedi terménytömeg;

„f_a[†]”: variabilitási faktor figyelembe vételével módosított fogyasztás;

K_{ak}: ehető hányadban „mért paraméter” koncentráció;

R_{ka} : az általában fogyasztásra kerülő termékanyagban „mért paraméter” (átlagos) koncentráció (K_{ak} értelmezésében van szerepe);

Pf_{ak} : az „a” komponensben a „k” „mért paraméter” feldolgozási faktora, mely függ a „terméktől”, a feldolgozás módjától és „k” mért paraméter fizikai kémiai tulajdonságaitól;

KH : kimutatási határ;

z : A kimutatási határ alatti mért értékek figyelembevételére szolgáló faktor. Értéke 1, 2, vagy 6 lehet, európai riport [EU Bizottság 2003] alapján;

N : fogyasztó súlyozó faktora;

$R'_{ka'j}$: a „k” mért paraméternek „a” komponensnek megfelelő terményekben mért, index vegyület egyenértékben kifejezett koncentrációja. Az érték a kumulált expozícióbecsléshez szükséges;

RPF_k : a „k” mért paraméter relatív potencia faktora;

RPF_{opc} : alternatív relatív potencia faktor.

Egyes rövidítések magyarázatait a könnyebb érthetőség kedvéért adott művelet leírásánál is megismétlem.

5.7.4. Az expozíció számítására alkalmazott matematikai összefüggések [Zentai et al. 2015b]

5.7.4.1. Egy vegyület (pl. szermaradék) expozíciója egy élelmiszerkomponensből

Az expozíció számításához szükséges két fő tényezőt, a „k” mért paraméter „a₁” komponensben „mért értékét” ($R_{ka'_{1j}}$) és a „k” mért paraméterre kifejezett fogyasztást (F_{ia_1}) megfelelő formában meg kell adni. A számítás ezután a 7. egyenlet szerint történik.

$$EDI_{ia_1k_j} = \frac{R_{ka'_{1j}} \times F_{ia_1}}{ttkg_i} \quad (7)$$

F_{ia_1} és $ttkg_i$ forrása a Hatter_1 – FOGYASZTAR-k táblázat (lásd 5.7.5.1.);

$R_{ka'_{1j}}$ [forrása a Hatter_3 - SZERMARTAR_k_parameter_termek táblázat (lásd 5.7.5.2.)] a „k” mért paraméter koncentrációja az a'_1 terményben. Az értéket a mért adatok halmazából, vagy annak a < LOD (kimutatási határ) értékeket helyettesítő módosított változatából választja ki a program. (Pl. a nem mérhető koncentrációban jelen lévő szermaradék eloszlása modellezhető parametrikus függvény illesztésével, vagy a legjobb illesztés (MLE) módszerével számított koncentrációkkal, továbbá, 0 = LOD, 0 = 0 behelyettesítést követően.);

j a Hatter_3 táblázatban a komponenshez összegyűjtött mért értékek sorait jelöli (egy-egy minta eredményét azonosítja);

5.7.4.2. Az egy napon fogyasztott élelmiszer komponensek (a) mennyiségének számítása (F_{ia})

A fogyasztott élelmiszerek mennyiségét abban a komponensükben kell kifejezni, amire a szermaradék koncentrációjának a mérése történt. Például ha a fogyasztó expozícióját a liszt malation szennyezettsége alapján számítjuk, akkor az adott fogyasztási napon szereplő összes

termék - amelyekben külön nem történt malationra vizsgálat (pl. kenyér, zsemle, levestészta, stb.) - liszt tartalmát kell összeadni. Hasonlóan, a fogyasztott narancs gyümölcs mellett, figyelembe kell venni pl. a fogyasztott narancsdzsem, narancslé narancs tartalmát is. Az első, számításba veendő élelmiszer komponens (a_1) elfogyasztott teljes mennyiségét (F_{a_1}) a 8. egyenlet adja meg.

$$\begin{aligned}
 F_{a_1} &= (f_{a_1} \times K_{a_1k} \times 1) + (f_{t_1} \times H_{a_1t_1} \times Pf_{a_1t_1k} \times K_{a_1k}) + (f_{t_2} \times H_{a_1t_2} \times \\
 &Pf_{a_1t_2k} \times K_{a_1k}) + \dots \\
 &= F'_{a_1} + F'_{t_1} + F'_{t_2} + \dots
 \end{aligned}
 \tag{8}$$

f_{a_1} a nyers termény ehető hányadának (pl. narancs húsa) fogyasztott mennyisége (forrása a FOGYASZTAR táblázat (5.7.5.1));

K_{a_1k} : a „k” szermaradék fogyasztásra kerülő részben valamint teljes terményben (amelyben a szermaradék mérése történt) található szermaradék koncentrációinak (R) hányadosa (9. egyenlet). A szermaradék értékek az összetett minta átlagos koncentrációjából származnak.

$$K_{a_1k} = \frac{R_{a_1k}}{R_{a'_1k}}
 \tag{9}$$

Például, nem fogyasztjuk el az őszibarack magját vagy a dinnye héját, de a szermaradék eredmény megadása, a vonatkozó Codex [Szabvány_3] és az azzal azonos EU rendelet [Jogsabály_7] szerint, a teljes terményre (a_1') vonatkozik. A K_{a_1k} faktor a komponenstől és a mért paramétertől függ, forrása a K_{ak} table táblázat (5.7.5.1.).

f_{t_1} , f_{t_2} , stb. az „ a_1 ” komponens tartalmazó feldolgozott termékek fogyasztott mennyisége (például narancslé, narancsdzsem). Forrásuk a FOGYASZTAR táblázat (5.7.5.1.);

$H_{a_1t_1}$: az „ a_1 ” komponens részaránya a „ t_1 ” termékben. Pl. a 40%-os almalében az alma gyümölcs aránya 0,4. Forrása az OSSZERENDELES táblázat (5.7.5.1.);

$Pf_{a_1t_1k}$: az „ a_1 ” komponens „ t_1 ” terméké feldolgozása során bekövetkező szermaradék koncentrációváltozás (10. egyenlet);

$$Pf_{atk} = \frac{\text{A feldolgozott termékben a mérendő "k" komponens koncentrációja}}{\text{A nyerstermékben a mérendő "k" komponens koncentrációja}}
 \tag{10}$$

A Pf_{atk} a nyersterméktől, a feldolgozott terméktől, a feldolgozás módjától, és a mérendő szermaradéktól függ. A „ t_1 ”-„ a_1 ” kapcsolat egyértelmű megadása szükséges. Pl. lisztből kenyeret sütnék. A Pf_{atk} forrása a Processing_table táblázat (5.7.5.1.).

A K_{ak} és Pf_{atk} együtt csak azokban a ritka esetekben fordul elő, amikor az ehető hányadot dolgozzák tovább fel.

Abban az esetben, amikor csak „ a_1 ” komponensre van fogyasztási és mérési adat, akkor a 8. egyenlet az első tagjára egyszerűsödik (8a egyenlet).

$$F_{a_1} = (f_{a_1} \times K_{a_1k} \times 1) = F'_{a_1} \quad (8a)$$

A fogyasztási adatbázisban tovább már nem bontható komponensek (a), és lebontandó termékek (t) fogyasztásai is szerepelnek. Az összeg tagjai (8. egyenletben F'_{a_1} , F'_{t_1} , F'_{t_2} , stb.) a komponens fogyasztása és az összetett/feldolgozott termékekből származó részfogyasztások. Az élelmiszerek számított teljes fogyasztott mennyisége (F_{a_1}) a komponens (pl. fehér liszt) oszlopa és az adott fogyasztási nap sora által meghatározott cellába kerül az ún. Hatter_1 – FOGYASZTAR-k táblázatban (lásd 5.7.5.1. pont).

Kumulált expozíció becslés esetén a 8. egyenlet tagjait a program nem adja össze, hanem külön kezeli, így „ F_{a_1} ” helyett a tagokkal (F'_{a_1} , F'_{t_1} , F'_{t_2} , stb.) számol. A hasonló szerkezetű ún. Hatter_1 - FOGYASZTAR-P-k táblázatokban (5.7.5.1. pont) a „ k ” mért paraméterre releváns F'_{a_1} , F'_{t_1} , F'_{t_2} , stb. részfogyasztásokat külön, az adott termék által azonosított oszlopban és „ i ” fogyasztási sorokban tárolja a program.

5.7.4.3. Egy vegyület (pl. szermaradék) expozíciója az összes élelmiszerkomponensből

A napi összbevétel számításához a fenti műveleteket a program elvégzi az adott fogyasztási sorban szereplő összes „ a ” komponensre (pl. alma, narancs, burgonya, stb), azaz pl. a fehér liszthez hasonlóan ki kell fejezni az almás, narancsos, burgonyás, stb. összetett/feldolgozott termékek részfogyasztásait is (8. egyenlet). A számítás a 11. egyenlet szerint történik.

$$EDI_{iak} = \frac{1}{ttkg_i} \sum_{a=1}^A [F_{ia} \times R_{kai}] \quad (11)$$

A az „ i ”-edik fogyasztási napon fogyasztott különböző élelmiszerkomponensek száma;

R_{kai} az „ i ”-edik fogyasztási napon fogyasztott élelmiszer komponenseknek ($a_1 \rightarrow A$) megfelelő „ a ” terményekben mért „ k_a ” mért paraméter (pl. szermaradék) első koncentrációja.

5.7.4.4. Művelet az összes releváns mérési eredménnyel

A számítást a program megismétli a fogyasztott élelmiszerkomponenseknek megfelelő terményekben mért „ k ” szermaradék összes „ j ” vonatkozó értékével (12. egyenlet). Ilyen módon az „ i ”-edik fogyasztási napra az azon a napon fogyasztott élelmiszerkomponenseknek megfelelő terményekben mért legmagasabb „ k ” szermaradék adatnak (S_a), megfelelő számú expozícióbecslést kapunk.

$$i(EDI_{ki}) = \frac{1}{ttkg_i} \sum_{a=1}^A \left[F_{ia} \times \prod_{j=1}^{S_a} R_{kaj} \right] \quad (12)$$

$i(EDI_{ki})$ az „ i ”-edik napon számított expozíciók halmazát jelenti;

Az így számított EDI_{iaj_1} , EDI_{iaj_2} , stb. értékeket az „i” fogyasztási nap és „a” komponensek által azonosított cellákba egymás alá helyezi el az ún. Hatter_4 – Bevitel táblában (lásd 5.7.6.1. pont), így élelmiszerkomponensenként annyi eredmény kerül egymás alá, amennyi j mintát vizsgáltak az „a” komponenshez kapcsolható terményekből.

5.7.4.5. A szermaradék variabilitásának figyelembe vétele

Akut expozícióbecslésnél azokban az esetekben, amikor a 8. egyenletben szereplő f_{a_1} fogyasztás meghaladja az adott termény egyedi tömegeloszlásának alsó értékét [Zentai et al. 2015a], akkor az adott személy több egységet fog a terményből elfogyasztani. Ezen esetekben az egyedi termények eltérő szermaradék tartalmát az expozíció számításánál célszerű figyelembe venni. A számításnál feltételezzük, hogy a fogyasztó a minta $R_{ka'_1j}$ szermaradék tartalmával reprezentált tételből származó terményt fogyasztott (egy forgalmazott tételből vásárolt). A szermaradék variabilitással „módosított” fogyasztott „ f_a^{\dagger} ” mennyiséget a 13. egyenlet számítja.

$$f_a^{\dagger} = (v_{a'_1} \times m_{a'_1}) + (v_{a'_2} \times m_{a'_2}) + \dots + (v_{a'_L} \times m_{a'_L}) \quad (13)$$

$v_{a'_l}$ az a_l komponensből függő egyedi variabilitási faktor, $v = \frac{R_{\text{egység}}}{\bar{R}}$

Ahol $R_{\text{egység}}$ a tétel elemi egységeinek szermaradék tartalma; \bar{R} a tétel átlagos szermaradék tartalma. A v gyakorlatilag nem függ a szermaradék kémiai szerkezetétől, vagy fizikai-kémiai tulajdonságaitól.

$m_{a'_l}$ az a_l komponens egyedi tömege, az $m_{a'_L}$ utolsó elem az utolsó kiválasztott elemi egység vagy annak megfelelő hányada.

Mindkét értéket visszatevéses véletlen mintavétellel a program választja ki az alapadatokban megadott halmazokból úgy, hogy az $f_a = \sum m_{a'}$ feltétel teljesüljön. (A variabilitási faktor és az egyedi tömeg forrása az ún. ATIPTAR táblázathoz (5.7.5.1. pont) rendelt m és v adattáblázat). A további számításhoz az f_a^{\dagger} értéket helyettesíti a program a 8. egyenletbe (a nyers termék fogyasztását reprezentáló tag). A további tagok már a feldolgozott termékekre vonatkoznak, ahol a szermaradék variabilitása nem jelentkezik.

5.7.4.6. Több „k” mért paraméter kumulált fogyasztói expozíciójának számítása adott napon fogyasztott „a” élelmiszerkomponensekből

A kumulatív expozíció számításához egy adott terményben mért azonos toxikológiai hatásmódú (pl. kolinészteráz enzim gátló) vegyületek együttes koncentrációját kell figyelembe venni. Ilyen esetben az $R_{ka'_j}$ helyére az egyes szermaradékoknak a kiválasztott referencia vegyület ekvivalens koncentrációjában ($R'_{k_1a'_j}$, $R'_{k_2a'_j}$, $R'_{k_3a'_j}$, stb.) kifejezett mennyiségei kerülnek (14. egyenletek).

$$R'_{k_1a'_j} = R_{k_1a'_j} \times RPF_{k_1} \quad (14)$$

$$R'_{k_2 a_j} = R_{k_2 a_j} \times RPF_{k_2}$$

.....
A referencia vegyület esetén $R'_{ra_j} = R_{ra_j}$

R'_{ka_j} a referencia vegyület ekvivalensében kifejezett szermaradék, R_{ra_j} a referencia vegyület koncentrációja az adott mintában. Az értékek forrása az 5.7.5.3. pontban bemutatásra kerülő Hatter_6 – Kum_ egyenertek_peszticid csoport táblázat.

A „k” vegyületek kijelölése a Peszticid_Csoportok táblázatból (lásd 5.7.5.3.) történő kiválasztással, vagy egyenkénti megadással is történhet a peremfeltételekben.

A relatív potencia faktor (RPF) irodalmi adatok alapján kerül figyelembevételre, vagy azok hiányában az akut referencia dózisok hányadosával számolható (15. egyenlet), [JMPR 2003].

$$RPF_k = \frac{ARfD_{ref}}{ARfD_k} \quad (15)$$

Az R'_{ka_j} értékeket a program szorozza a 8. egyenletben számított (F'_{a_1} , F'_{t_1} , F'_{t_2} , .. stb.) részfogyasztásokkal az „a₁” élelmiszerkomponensből származó kumulatív expozíciójának számításához (16. egyenlet). (Az F'_{a_1} , F'_{t_1} , F'_{t_2} ,... stb.tagok a vizsgált szermaradéktól is függenek.)

$$EDI_{ia_{1j}} = R'_{k_1 a_{1j}} \times (F'_{a_1 k_1} + F'_{t_1 k_1} + F'_{t_2 k_1} \dots) + R'_{k_2 a_{1j}} \times (F'_{a_1 k_2} + F'_{t_1 k_2} + F'_{t_2 k_2} \dots) + R'_{k_3 a_{1j}} \times (F'_{a_1 k_3} + F'_{t_1 k_3} + F'_{t_2 k_3} \dots) + \dots \quad (16)$$

A számítást a program itt is elvégzi az a_1 terményhez kapcsolható minden „j” mért értékkel (a további j_1 , j_2 , stb mintákból). Az F'_{ak} , F'_{tk} értékeit a „k”mért paraméterre releváns Hatter_1 – FOGYASZTAR-P-k (5.7.5.1. pont) táblázatokból veszi. Hasonlóan az egy mért paraméter esetén alkalmazott eljáráshoz, a számított $EDI_{ia_{1j_1}}$, $EDI_{ia_{1j_2}}$, stb. értékeket az „i” fogyasztási nap és „a₁” komponens által azonosított cellákba egymás alá helyezi el a Hatter_4 – Bevitel táblában (5.7.6.1. pont), így annyi eredmény kerül egymás alá, amennyi j mintát vizsgáltak az „a₁”komponenshez kapcsolható terményekből.

A számítást végül elvégzi a program az aznap fogyasztott többi „a₁”, „a₂”, stb. élelmiszerkomponensre is. Az „a₁”, „a₂”,... stb.komponensekhez tartozó egymás alatti eredmények száma eltér termékenként a vizsgált „j” mintaszám szerint.

5.7.4.7. Az egy szermaradék vagy a szermaradékok kumulált expozíciójának számítása minden fogyasztott élelmiszer figyelembevételével

Az adott „i” fogyasztási nap összegzett expozícióját úgy számítja a program, hogy az egy-egy „a” élelmiszer komponensre kapott bevitelket összeadja minden kombinációban, melyet az 5.5.1.4 pontban bemutatott egyszerű példa szemléltet.

Ez az eljárás olyan nagyszámú kombinációs lehetőséget is eredményezhet, ami szükségessé teheti az adatredukciót. Az adatredukciós eljárás (amennyiben a gépkapacitás miatt szükségessé válik) az 5.5.1.4. pontban leírtak szerint történik.

A számított napi összebevitel a Hatter_4-Bevitel tábla “SZUM” oszlopába kerülnek. A műveleteket a program megismétli az összes „i” fogyasztási napra.

5.7.5. Az adatok előkészítése

5.7.5.1. A „k” mért paraméterre specifikus fogyasztási adatok összegyűjtése – Hatter_1-FOGYASZTAR-k és Hatter_1-FOGYASZTAR-P-k táblázatok kialakítása

A fogyasztási adatbázisból Excel file formájában nyerjük ki az adatokat az ún. FOGYASZTAR táblázatba (25. ábra), ami tartalmazza az „i” fogyasztási sort (adott fogyasztó adott napját) egyedileg azonosító sorszámot, a személyt azonosító számot, a fogyasztás napját jelölő sorszámot, a fogyasztó nemét, korát, testtömegét ($ttkg_i$), a fogyasztott „t” termék megnevezését, azonosító számát és a fogyasztási sorokhoz tartozó abszolút fogyasztásokat g-ban. Ezeket f_{t_1} , f_{t_2} , stb. szimbólumokkal jelölöm a képletekben.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	FOGYASZTAR táblázat											
2	2009											
3							Termék sorszáma	11	616	665	680	
4	Sorszam	Szemely	Nap	Nem	Kor	Testtomeg	Termék neve	alma	szőlő	uborka	vegyes gyümölcsbefőtt	
5	4972	1658	1	2	11	28		180				
6	4973	1658	2	2	11	28		160				
7	4974	1658	3	2	11	28		110	150			
8	5566	1856	1	1	57	72		450				130
9	5567	1856	2	1	57	72		440				
10	5568	1856	3	1	57	72		300				
11												

25. ábra: FOGYASZTAR mintatáblázat

A termékek összetételét az ún. OSSZERENDELES táblázat adja meg (26. ábra). A táblázat összekapcsolja a FOGYASZTAR táblázat több összetevőből álló és/vagy feldolgozott „termékeit” a FOGYASZTAR (egy összetevőből álló) élelmiszerkomponens (jelölése „a”) termékeivel. Az összekapcsolással együtt ez a táblázat adja meg a termékekben lévő komponensek részarányát (H). A táblázat mátrixosan tartalmazza a TERMEKTAR-ban (lásd 3. melléklet - segéd táblázatok) lévő komponensek megnevezéseit sorszámukkal (3-4. sor), valamint az összetett termékek megnevezéseit sorszámukkal (A-B oszlop). Ahol releváns, a vonatkozó cellákban a komponensek részaránya ($H=0-1$ közötti szám) található. Pl. alma befőtt esetén az alma hányad 0,5, light szűrt almale esetén pedig 0,25, de pl. almabefőtt és ananász összekapcsolásánál értelemszerűen nincs érték. A „termék”-„komponens” összerendelés állandó kapcsolatot jelent és oda-vissza érvényes. Ez biztosítja, hogy a felhasználó egy kérdéses összetett termék, de akár a komponens felől is indíthatja az expozícióbecslést. Például ha a felhasználó a kenyérből származó DON expozícióra kíváncsi, a program a kenyér liszt aránya alapján és a lisztben mért koncentrációból számítja az expozíciót. Ha viszont a lisztből származó expozícióra kíváncsi a felhasználó, akkor a liszt fogyasztás és más összetett termékek fogyasztásából a lisztarány szerint arányosan hozzáadódó fogyasztásból és a lisztben mért koncentrációból számítja az expozíciót.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	OSSZERENDELES táblázat											
2												
3	Termék sorszáma	Termék neve	Komponens rövid név	alma	amaránt	ananász	áníz	árpa	további komponens megnevezések →			
4			Komponens sorszám	11	15	17	22	25	további komponens sorszámok →			
5		12 alma befőtt		0,5								
6		136 diabetikus alma befőtt		0,5								
7		360 light szűrt almálé		0,25								
8		519 rostos almálé 40%-os		0,4								
9		19 ananászlé light					0,25					
10												
11												
12												

26. ábra: OSSZERENDELES mintatáblázat (részlet; a termék sorszáma és megnevezések az A és B oszlopokban, a komponens rövid nevek és sorszáma a 3. és 4. sorokban tovább folytatódnak)

A FOGYASZTAR táblázat „komponenseinek” (a) és a később (5.7.5.2. pont) bemutatásra kerülő szermaradék adatbázis (SZERMARTAR táblázat) „anyag típusainak” (a’) összekapcsolása a KODTAR táblázatban történik (27. ábra). Ennek köszönhetően a „termékek” fogyasztott mennyiségei összefüggésbe hozhatók az „anyag típusokban” (terményekben) mért szermaradék koncentrációkkal is, azaz a „mért paraméterek” „mért értékeivel”. A táblázat összerendeli a FOGYASZTAR-ban (és OSSZERENDELES táblázat 3-4. sorában) lévő tovább már nem bontható komponenseknek megfelelő ÉLB anyag típusokat és kódjaikat. Pl.: a FOGYASZTAR-ban szereplő alma a SZERMARTAR-ban alma, almakocka, almakocka (fagyasztott) anyag típus elnevezéssel, és ennek megfelelően különböző ÉLB kóddal szerepelhet, és mindegyik terményben sor kerülhetett a vizsgált vegyület mérésére. Ezeket az anyag típusokat összetartozó anyag típusoknak nevezzük. A táblázat segítségével az összetartozó anyag típusok és a bennük mért vegyületek koncentrációi összekapcsolhatók. Fontos kitétel, hogy a KODTAR-ban fogyasztási oldalról csak „komponensek” szerepelhetnek. Ez alól kivételt képez, ha adott összetett termékben közvetlenül is történt labormérés (pl. müzli), mert akkor a terméket közvetlenül is megfeleltethetjük az „anyag típusossal”. Ebben az egy esetben az összetett termék is a KODTAR A és (megnevezése a) B oszlopába kerülhet. Opcionálisan az összetett termék le is bontható komponenssé (az OSSZERENDELES táblázatban), akkor azonban egyértelmű iránymutatást kell adni a programnak, hogy adott termék fogyasztását összetett terméként közvetlenül, vagy komponenseire bontva kívánjuk figyelembe venni. A program nem fogja engedni, hogy az összetett termék fogyasztás változatlanul és komponenseire bontva is megmaradjon a számításokban (amennyiben az összetett termékre is van közvetlen mérés). Ezt hibaüzenet formájában jelzi és a felhasználónak választani kell a közvetlen felhasználás vagy a lebontás lehetősége közül. A táblázat tartalmazza a TERMEKTAR-ban szereplő komponensek sorszámát, rövid nevét, majd a sorban a következő cellákban a hozzárendelt ÉLB anyag típusok nevét és kódját. A „komponensek”–„anyag típusok” összerendelés állandó kapcsolatot jelent és oda-vissza érvényes. Erre azért van szükség, hogy legyen lehetőség egy elemzést egy kérdéses termék, de akár egy kérdéses anyag típus oldaláról is elindítani.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Kódtár_2012 táblázat										
2	Összetartozó anyagtipusok az ÉLB kódtárban										
3	Komponens sorszáma	Komponens rövid neve	Anyagtípus1 neve	Anyagtípus1 ÉLBKOD	Anyagtípus2 neve	Anyagtípus2 ÉLBKOD	Anyagtípus3 neve	Anyagtípus3 ÉLBKOD	Anyagtípus n neve	Anyagtípus n ÉLBKOD	
4	11	alma	alma	118725	almakocka	100449					
5	17	ananász	ananász	119177							
6	22	ánizs	ánizsmag	104551							
7	25	árpa	árpaszem	104818	árpaszem (tárolt)	104827					
8	36	avokádó	avokádó	119104							
9	46	barnarizs	rizs	118477	rizs (hántolatlan)	104881	rizs (hántolt)	104890	rizs (tárolt)	122577	
10											
11											
12											
13											
14											

27. ábra: KODTAR mintatáblázat (részlet; a komponens sorszámkok és megnevezések tetszőlegesen folytatódnak az A és B oszlopokban)

A számítás finomításához szükséges K_{ak} faktorokat (ehető hányadban mért szermaradék koncentráció) az ún. K_{ak} table táblázat tartalmazza (28. ábra). A táblázat tartalmazza a mért paraméter SZERTAR (lásd 3. melléklet - segéd táblázatok) szerinti kódját, megnevezését, a komponens TERMEKTAR szerinti sorszámat, megnevezését, valamint a sorban lévő „mért paraméter kódhoz” és „komponens sorszámmal” tartozó K_{ak} faktort, ami a „mért paraméternek” a fogyasztásra kerülő részben és a teljes terményben lévő (átlag) szermaradék arányát fejezi ki, és legfeljebb két tizedes jegyű szám. (A KODTAR konvertálja a „mért paraméter”-„anyag típus” összefüggést a „mért paraméter”-„komponens” összefüggéssé.)

	A	B	C	D	E
1	Ehető hányadban mért szermaradék hányad (K_{ak})				
2					
3	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	K_{ak} faktor (K_{ak})
4	220725	spirotetramat	43	banán	0,3
5					

28. ábra: K_{ak} table mintatáblázat

A számítás további finomításához szükséges Pf_{atk} feldolgozási faktor értékeket az ún. Processing table táblázat adja meg (29. ábra), az „a” komponens, „t” feldolgozott termék és „k” mért paraméter függvényében. A táblázat tartalmazza a mért paraméter SZERTAR szerinti kódját, megnevezését, a komponens TERMEKTAR szerinti sorszámat, megnevezését, valamint a feldolgozott termék TERMEKTAR szerinti sorszámat és megnevezését azonos sorban azzal a komponenssel, amiből készült. A „mért paraméter”-„anyag típus” összefüggésből a „mért paraméter”-„komponens” összefüggést a KODTAR adja meg. A Pf_{atk} pozitív szám, max. két értékes jeggyel.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Processing_table táblázat						
2							
3	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Feldolgozott termék sorszáma	Feldolgozott termék megnevezése	Processing factor (Pf)
4	218436	kaptán	11	alma	12	alma befőtt	0,01
5	218436	kaptán	616	szőlő	393	mazsola	1,5
6							
7							

29. ábra: Processing_table mintatáblázat

Az akut bevitel becslés további finomításához szükséges élelmiszerkomponens-függő m és v faktorokat az ún. ATIPTAR táblázat tartalmazza (30. ábra). A variabilitási faktort sztochasztikus értéként kezeljük, a felhasználó által megadott háttéreloszlásból véletlen mintavétellel. Lehetőség van a variabilitás figyelmen kívül hagyására is, amennyiben a komponenshez a táblázatban nem adunk meg v értéket (például kisméretű gyümölcsök-zöldségek és feldolgozott termékek esetén). Ebben az esetben az alapértelmezett variabilitási faktor 1 (vagyis a minta átlagos szermaradék tartalma reprezentálja a fogyasztott terményben lévő szermaradékot). (A variabilitási faktor probabilisztikus modellezésére az EFSA ajánlás szerint a pesszimista körben függvénygenerálást kellene végezni. Az adott program keretei között függvényillesztések nem kivitelezhetők, azonban a program külső forrásból származó eloszlásból végez véletlen mintavételt. A külső forrás illesztett eloszlást is tartalmazhat. Alapértelmezett megközelítésként saját adataink eloszlásából [Zentai et al. 2015b] történik a véletlen mintavétel.)

A táblázatban adjuk meg a hivatkozást a termény egység tömegének eloszlására is. Erre a tényezőre akkor van szükség, ha a variabilitási faktort figyelembe kell venni. A v számítását csak azokra a terményekre végzi el a program, ahol a háttérben meg van adva az egység tömegek (m) eloszlása. Amennyiben nincs megadva m érték adott terményhez, akkor a program nem modellezi a szermaradék tartalom variabilitását.

	A	B	C	D	E
1	ATIPTAR táblázat				
2					
3	Komponens sorszám	Komponens megnevezése	v	m (g)	
4	11	alma	hivatkozás egyedi v-t tartalmazó háttértáblára	hivatkozás az egyedi m-t tartalmazó háttértáblára	
5	616	csemegeeszőlő			
6	665	uborka			
7					
8					

30. ábra: ATIPTAR mintatáblázat

5.7.5.2. A „k” mért paraméter $R_{ka|j}$ értékeinek összegyűjtése - Hatter_3 - SZERMARTAR_k_parameter_termek táblázat kialakítása

A mérési eredményeket a „szermaradék” adatbázisból többlépéses folyamat során alakítja át a program a Hatter_3 – SZERMARTAR_k_parameter_termek táblázatban található $R_{ka|j}$ értékekké. A mérési eredmények adatbázisából Excel file formájában nyerjük ki az adatokat az ún. SZERMARTAR táblázatba (31. ábra). A file a növényvédőszer-maradékok (kémiai anyagok), azaz „mért paraméterek” laboratóriumi méréseinek adatait tartalmazza, így tartalmazza az „anyagtipusok” ÉLB azonosító kódját, megnevezését, a „mért paraméterek” kódját, megnevezését, mértékegységét, mért koncentrációját, kimutatási határát. A táblázat tartalmazza a minta laborazonosítószámát is, ami a vizsgált mintát egyedileg azonosító, az ÉLB adatbázisból származó rögzített, pozitív egész szám. Ennek az azonosítónak a mért érték mérési körülményeinek utólagos

ellenőrzésénél illetve a kumulált bevitel becslésénél van szerepe, lehetővé téve az egyazon mintában mért többféle szermaradék együtt történő kezelését. A táblázat tartalmazza a vizsgálat idejét is, ami lehetővé teszi a „mért paraméter” kívánt időintervallumban történő expozíciójának modellezését. A táblázatban lehetséges „anyag típusonként”, vagy „mért paraméterenként” információt gyűjteni a mérési eredményekről. A SZERMARTAR folyamatosan bővíthető az adatbázisba kerülő újabb vizsgálati adatokkal.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Mért paraméter vizsgálati eredményei			SZERMARTAR					
2	Vizsgált időszak:		2005.01.01-2010.12.31						
3									
4	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezése	Kimutatási határ (KH)	Mért érték	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	Mértékegység	Minta labor azonosítószám	Vizsgálat ideje
5	118725	alma	0,01	0,02	219095	klórpírifosz	mg/kg	130488	2010.01.19
6	118725	alma	0,01	0,05	219095	klórpírifosz	mg/kg	134482	2010.01.20
7	118725	alma	0,01	0,01	301095	dimetoát	mg/kg	155915	2010.01.20
8	118725	alma	0,01	0,01	219095	klórpírifosz	mg/kg	155939	2010.01.20
9									

31. ábra: SZERMARTAR mintatáblázat

A kiválasztott „ k ” mért paraméter peremfeltételekben meghatározott időszakban „mért értékei”, és azok az „anyag típusok”, melyekben a „mért paraméter” detektálható mennyiségben volt jelen (legalább egy esetben > 0), a SZERMARTAR táblázatból nyerhetők ki. A SZERMARTAR táblázat „A” oszlopában található „anyag típus kódok” alapján kerülnek kiválasztásra a „termékekhez” kapcsolt „anyag típusok” (KODTAR táblázat szerint). Az „anyag típusok” megnevezései és kódjai az ún. Hatter_2 - SZERMARTAR_k_parameter táblázatba kerülnek (32. ábra). Az „anyag típusban” mért paraméter, különböző mért értékei ($(R_{ka,j})$) beleértve a 0 értékeket is (SZERMARTAR „D” oszlopa) a „minta laborazonosító száma” alapján kerülnek kiválogatásra. Pl. az alma esetében az első három mért érték 0,012, 0,11 és 0,023 SZERMARTAR „D” oszlop 5. cellától). A mért értékek dimenzióját (SZERMARTAR „G” oszlop 5. cellától) is feljegyzi a program. A 11. sorban szerepelnek az anyag típusoknak megfelelő élelmiszerkomponens sorszárok. A 15. sortól az anyag típusok minden vizsgálati eredményét (mért érték és a kimutatási határ alatti érték - KH) és mértékegységét minta laborazonosítószámhoz rendezve listázza. Ha a mért érték 0, akkor a KH oszlop megfelelő sorába feljegyzi a SZERMARTAR „C” oszlopában a mért értékkel azonos sorban lévő „kimutatási határ” (KH) értékét. A mért értékeket az egyes oszlopokban megszárolja és az eredményt a „mért értékek/ KH értékek száma” sorokban jegyzi fel. Ezeket a műveleteket minden összetartozó anyag típusra megismétli.

A kimutatási határ alatti értékek esetén a program a peremfeltételként megadott „ z ” érték felhasználásával is végezheti a számítást. Ekkor a Hatter_2 - SZERMARTAR_k_parameter táblában a 0 mért értékeket a hozzá tartozó KH értékekkel helyettesíti, és ezen értékeket a peremfeltételben megadott „ z ” értékkel elosztja. A kapott értékeket a hasonló szerkezetű ún. SZERMARTAR_k_z jelzésű táblázatban rögzíti a vonatkozó „Mért érték” oszlopokban.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
1	SZERMARTAR_k_Mért paran Mért paraméter megnevezése																									
2	2005.01.01-2005	127678	cipermetrin																							
9	Anyagtípus megnevezése		Alma			Almakocka			Almakocka (fagyasztott)			Birsalma			Saláta, fejes			Saláta, üvegházi								
10	Anyagtípus kódja		118725			118727			118728			118730			127865			127867								
11	Komponens sorszáma		11			11			11			53			176			176								
12	Mért értékek		3			7			5			4			6			1								
13	KH értékek		1			5			3			2			4			1								
14		Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	KH	
15		12345678	0,012	mg/kg		12345678	0,012	mg/kg		32145678	0,012	mg/kg		22345678	0,01	mg/kg		63268421	0,5	mg/kg		65481873	0	mg/kg	0,30	
16		12345679	0,11	mg/kg		12345679	0,11	mg/kg		32245679	0,11	mg/kg		22345679	0,11	mg/kg		63268422	0	mg/kg	0,3	65481875	0,4	mg/kg		
17		12345677	0,023	mg/kg		12345677	0,023	mg/kg		32345677	0,023	mg/kg		22345677	0,02	mg/kg		63268423	0,35	mg/kg						
18		12345667	0	mg/kg	0,01	12345667	0	mg/kg	0,01	32445667	0	mg/kg	0,01	22345667	0	mg/kg	0,01	63268424	0	mg/kg	0,3					
19		13456671	0,088	mg/kg		13456671	0,088	mg/kg		32545667	0,55	mg/kg		22345698	0,7	mg/kg		63268425	0,8	mg/kg						
20		12345663	0,09	mg/kg		12345663	0,09	mg/kg		32645663	0	mg/kg	0,01	22345699	0	mg/kg	0,01	63268426	1,2	mg/kg						
21		12345650	0	mg/kg	0,01	12345650	0	mg/kg	0,01	32745660	0	mg/kg	0,01					63268427	0	mg/kg	0,3					
22		12345656	0	mg/kg	0,01	12345656	0	mg/kg	0,01	32845656	0,45	mg/kg						63268428	0,45	mg/kg						
23		12345658	0	mg/kg	0,01	12345658	0	mg/kg	0,01									63268429	5,1	mg/kg						
24		12345649	1,2	mg/kg		12345649	1,2	mg/kg										63268430	0	mg/kg	0,3					
25		12342649	0	mg/kg	0,01	12342649	0	mg/kg	0,01																	
26		12345642	0,015	mg/kg		12345642	0,015	mg/kg																		

32. ábra: Hatter_2 - SZERMARTAR_k_parameter mintatáblázat

Lehetőség nyílik a Hatter_2 - SZERMARTAR_k_parameter táblák felhasználó általi módosítására is, amikor a 0 értékeket a felhasználó parametrikus függvények illesztésével kapott értékekkel helyettesítheti (pl. maximum likelihood estimation = MLE). Az így kapott táblázatok neve SZERMARTAR_k_MLE, ami azt jelöli, hogy a felhasználó megváltoztatta a 0 értékeket, és a táblázatot inputként kívánja felhasználni a további számításokhoz. A SZERMARTAR_k_MLE táblázat tehát a Hatter_2 - SZERMARTAR_k parameter táblázat módosításával készül.

A program a mért értékeket élelmiszerkomponensek szerint a megfelelő „Mért érték” oszlopokba rendezi az ún. Hatter_3 - SZERMARTAR_k_parameter_termek táblázatban (33. ábra). Ennek megfelelően a Hatter_2 táblázatban az anyagtípus oszlopokban található mért értékeket (pl. 32. ábrán alma, almakocka, almakocka (fagyasztott) mért értékei, vagy saláta, fejes és saláta, üvegházi mért értékei) a Hatter_3 táblázatban a komponensnek megfelelő oszlopokba rendezi (33. ábrán alma, fejes saláta alatti összegzés). A táblázat szerepe tehát a kiválasztott vizsgált mért paraméternek célirányosan az azt tartalmazó terményben mért értékeit („j” számú mért érték) a terményhez kapcsolható komponens szerint nyilvántartani (a táblázat szerkezete – kis módosításokkal – megegyezik a Hatter_2 táblázat szerkezetével). Az összekapcsolás a Hatter_2 táblázat 11. sorában található komponens sorszám alapján történik. A Hatter_2 és Hatter_3 táblázatok csak egy „mért paraméterre” értelmezhetők. Az expozíciószámításba vont minden „mért paraméterre” (szermaradékra) külön táblát készít a program. A Hatter_3 táblázat komponensre vonatkozó „mért érték” oszlopaiban lévő $R_{ka,j}$ értékeket használja fel a program az expozíciószámításban (7. egyenlet).

A Hatter_3 - SZERMARTAR_k parameter_termek táblázat a peremfeltételektől függően azonos módon a SZERMARTAR_k_z vagy a SZERMARTAR_k_MLE táblázatokból is készülhet.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	SZERMARTAR_k_param	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése							
2	2005.01.01-2009.08.31	127678	cipermetrin							
3										
9	Komponens rövid név	Alma			Birsalma			Fejes saláta		
10	Komponens sorszáma	11			53			176		
11	Mért értékek száma	24			6			12		
12		Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység	Minta laborazonosító	Mért érték	Mértékegység
13		12345678	0,012	mg/kg	22345678	0,012	mg/kg	63268421	0,5	mg/kg
14		12345679	0,11	mg/kg	22345679	0,11	mg/kg	63268422	0	mg/kg
15		12345677	0,023	mg/kg	22345677	0,023	mg/kg	63268423	0,35	mg/kg
16		12345667	0	mg/kg	22345667	0	mg/kg	63268424	0	mg/kg
17		12345678	0,012	mg/kg	22345698	0,695	mg/kg	63268425	0,8	mg/kg
18		12345679	0,11	mg/kg	22345699	0	mg/kg	63268426	1,2	mg/kg
19		12345677	0,023	mg/kg				63268427	0	mg/kg
20		12345667	0	mg/kg				63268428	0,45	mg/kg
21		13456671	0,088	mg/kg				63268429	5,1	mg/kg
22		12345663	0,09	mg/kg				63268430	0	mg/kg
23		12345650	0	mg/kg				65481873	0	mg/kg
24		12345656	0	mg/kg				65481875	0,4	mg/kg
25		12345658	0	mg/kg						
26		12345649	1,2	mg/kg						
27		12342649	0	mg/kg						
28		12345642	0,015	mg/kg						
29		32145678	0,012	mg/kg						
30		32245679	0,11	mg/kg						
31		32345677	0,023	mg/kg						
32		32445667	0	mg/kg						
33		32545666,5	0,55	mg/kg						
34		32645663	0	mg/kg						
35		32745659,5	0	mg/kg						
36		32845656	0,45	mg/kg						

33. ábra: Hatter_3 - SZERMARTAR_k_parameter_termek mintatáblázat

5.7.5.3. Mérési eredmények előkészítése a kumulált expozíció becsléséhez - Hatter_6 – Kum_egyenertek_peszticid csoport táblázat kialakítása

A kumulált expozíciót az egy mintában mért, azonos peszticid csoportba tartozó mért paraméterek koncentrációja figyelembe vételével számítja a program. Figyelembe veszi, hogy a fogyasztó nemcsak egy terméket, hanem többet is fogyaszthatott, amik szintén azonos peszticid csoportba tartozó több mért paramétert is tartalmazhattak.

A program az ún. „Peszticid_Csoportok” táblázatból (34. ábra) kiválasztja a peremfeltételekben meghatározott csoportba (pl. A csoport: Szerves foszforsavészterek) tartozó mért paramétereket és azok ÉLB kódját. A táblázat az azonos hatásmechanizmusú növényvédő szereket tartja nyilván a kumulált expozícióbecsléshez. Az EPA (Environmental Protection Agency, Internet_8) besorolása alapján 4 csoportot tartalmaz, ami bővíthető az új ismeretek fényében. A táblázat tartalmazza a „mért paraméter” hatásmechanizmus szerinti gyűjtőcsoportjának Csoport kódját, ami A, B, C vagy D (stb.) lehet. Hozzá kapcsolódik a „csoport megnevezése”, valamint a csoportba sorolható mért paraméterek SZERTAR szerinti kódja és megnevezése. Például, ha a felhasználó a szerves foszforsavészterek kumulált expozícióját kívánja számítani, akkor a peremfeltételeknél az A csoportot választja ki. A táblázat tartalmazza a kumulált bevitelbecslésnél opcionálisan alkalmazható, felhasználó által (irodalmi adatok alapján) megadott RPF faktorokat is. Amennyiben a felhasználó ezt az opciót választja, a program az elemzésbe vont paraméterekre (a kiválasztott és a táblázatban szereplő index vegyület egyezése esetén) az E oszlopban megadott faktort alkalmazza a kumulált expozícióbecslésnél. Azokban az esetekben, ha az index vegyület nem egyezik, vagy a táblázatban nem szerepel a vonatkozó RPF_{opc} érték, a program az

alapértelmezett, ADI vagy ARfD értékek alapján számított RPF faktorokkal számol (15. egyenlet). Az ADI érték figyelembevételére a hosszú távú fogyasztói expozíció számításakor lehet szükség.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Peszticid_Csoportok táblázat						
2							
3	Csoport kód	Csoport megnevezés	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	RPFopc	Index vegyület kódja	
4	A	Szerves foszforsavészterek	222378	Acefát	1,000	222378	
5	A	Szerves foszforsavészterek	222462	Azinfosz-metil	1,250	222378	
6	A	Szerves foszforsavészterek		Benzulid			
7	A	Szerves foszforsavészterek		Klóretoxifosz			
8	A	Szerves foszforsavészterek	219095	Klórpirifosz	0,752	222378	
9	A	Szerves foszforsavészterek	219105	Klórpirifosz-metil	0,060	222378	
10	A	Szerves foszforsavészterek	222666	Diazinon	0,160	222378	

34. ábra: A Peszticid_Csoportok táblázat (részlet)

A program a kiválasztott peszticidekre (mért paraméterekre) vonatkozó Hatter_2 - SZERMARTAR_k_parameter (vagy SZERMARTAR_k_parameter_z, SZERMARTAR_k_parameter_MLE) táblázatokból, a megadott peremfeltételeknek megfelelően, kigyűjti és rendszerezi a mért értékeket az élelmiszerkomponens (termék sorszáma), anyagtípusok (kód), és minta laborazonosító szám (j) szerint. A peszticid csoport különböző tagjaira így az azonos minta laborazonosító számhoz tartozó mért értékeket összerendelve elkészíti az ún. Hatter_5a - Kumulált_pesticid csoport_szermaradek táblázatot, melynek felépítése a 35. ábrán látható. Amennyiben a felhasználó a kimutatási határ alatti értékek kezelésére a behelyettesítéses (z) vagy MLE opciót adta meg, akkor a program a vonatkozó SZERMARTAR_k_parameter_z vagy SZERMARTAR_k_parameter_MLE táblázatokból tölt fel egy más jelölésű, de hasonló szerkezetű, ún. Hatter_5b – Kumulált_pesticid csoport_szermaradek táblázatot.

A vonatkozó anyagtípus kódok és megnevezések a Hatter_5 – Kumulált_pesticid csoport_szermaradek tábla C és D oszlopába kerülnek. (Az első két oszlopba a megfelelő komponens sorszáma és megnevezések kerülnek, a KODTAR táblázat szerint megadott módon. Itt ismétlődés is előfordulhat, mivel adott komponenshez több anyagtípus is tartozhat. Az összetartozó adatokat egyértelműen a „minta laborazonosító” azonosítja az E oszlopban.) A táblázat F oszlopától folytatódóan a „minta laborazonosítóval” jelzett mintában mért vegyületek koncentrációi kerülnek a „Mért érték” oszlopokba (behelyettesítéses vagy MLE opció esetén a „kezelt értékek”, a KH megnevezésű oszlopokba a Hatter_5b táblázatban).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Hatter_5a tábla												
2	Peszticid csoport A												
3	Referencia vegyület Klórpírifosz-metil												
4													
5					Mért paraméter kódja	219105	222378	222462	219095	222666	231448	301095	további mért paraméterek →
6					Mért paraméter megnevezése	Klórpírifosz-me	Acefát	Azinfosz-metil	Klórpírifosz	Diazinon	Diklórfosz (DD)	Dimetoát	
7	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezés	Minta labor azonosítószám	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	
8	11	alma	118725	alma	163732	0,03	0	0	0,13	0	0	0	
9	11	alma	118725	alma	155847	0	0	0	0	0	0	0,02	
10	11	alma	118725	alma	155854	0	0	0	0	0	0	0	
11	11	alma	118725	alma	155908	0	0	0	0	0	0	0	
12	11	alma	118725	alma	155915	0,03	0	0	0	0	0	0,01	
13	25	árpa	104818	árpszem	407630	0,006	0	0	0	0	0	0	
14	25	árpa	104818	árpszem	270418	0	0	0	0,0127	0	0	0	
15													
16													
17													
18													

35. ábra: Hatter_5 – Kumulált peszticid csoport szermaradékok mintatáblázat

A program a relatív potencia faktorok figyelembe vételével meghatározza az anyagtípus mintákban az elemzésbe vont „peszticid csoportba” tartozó szermaradékok (mért paraméterek) ekvivalens koncentrációját a vonatkozási vegyület egyenértékében a 14. egyenlet szerint. Az alapértelmezett RPF számításához a program az ADI_ARfD táblázat (36. ábra) egészségügyi referencia értékeit veszi figyelembe. A táblázat megadja az egyes mért paraméterekre nemzetközileg megállapított egészségügyi referencia értékeket és mértékegységeiket, melyekhez viszonyítható a becsült expozíció. Krónikus esetekben ADI (vagy TDI), akut esetekben az ARfD a releváns referencia érték. A mért paramétert a SZERTAR szerinti kódja és megnevezése azonosítja.

	A	B	C	D	E	F	G
1	ADI_ARfD táblázat						
2			Krónikus esetben		Akut esetben		
3	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	ADI (TDI)	Mértékegység ADI (TDI)	ARfD	Mértékegység ARfD	
4	219095	Klórpírifosz	0,01	mg/kg	0,1	mg/kg	
5							
6							
7							

36. ábra: Az ADI_ARfD táblázat

Az egyenérték számítását elvégzi a konkrét mért (és 0) értékekkel és (amennyiben a peremfeltételeknél megadták) a jelentett KH (vagy behelyettesített vagy MLE) értékekkel is azoknál a mintáknál, ahol nem volt kimutatható a mért paraméter. A számítás a táblázatban szereplő minden sorra (mintára) elvégzi a program és a kiszámított egyenértékeket az ún. Hatter_6 -Kum_egyenertek_peszticid csoport táblázatban rögzíti (37. ábra). A továbbiakban ezeket az $R'_{ka,j}$ értékeket használja fel az expozíció becslésénél.

A Hatter_6 -Kum_egyenertek_peszticid csoport táblázat E oszlopába kerülnek a minta laborazonosító számok, előtte az A, B, C és D oszlopokban a komponens sorszáma, megnevezések, anyagtípus kódok és megnevezések. Az index vegyületben kifejezett koncentráció egyenértékek a G oszloptól a vegyületek által azonosított „Mért érték” oszlopokba kerülnek (a Hatter_6 táblázat a peremfeltételtől függően a Hatter_5a vagy Hatter_5b táblázatból készül). A mintánként összesített (kumulált) egyenérték expozíciók az F oszlopba (Mért érték (kum)) kerülnek.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Hatter_6 tábla														
2	Peszticid csoport	A													
3	Referencia vegyület	Klórpirifosz-metil													
4															
5						Mért paraméter kódja	219105	222378	222462	219095	222666	231448	301095		további mért paraméterek →
6						Mért paraméter megnevezése	Klórpirifosz-metil	Acefát	Azinfosz-metil	Klórpirifosz	Diazinon	Diklórfosz (DDVP)	Dimetoát		
7	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezés	Minta labor azonosító szám	Mért érték (kum)	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték		
8	11	alma	118725	alma	163732	0,09956	0,0018	0	0	0,09776	0	0	0		
9	11	alma	118725	alma	155847	0,08	0	0	0	0	0	0	0,08		
10	11	alma	118725	alma	155854	0	0	0	0	0	0	0	0		
11	11	alma	118725	alma	155908	0	0	0	0	0	0	0	0		
12	11	alma	118725	alma	155915	0,0418	0,0018	0	0	0	0	0	0,04		
13	25	árpa	104818	árpaszem	407630	0,00036	0,00036	0	0	0	0	0	0		
14	25	árpa	104818	árpaszem	270418	0,0095504	0	0	0	0,0095504	0	0	0		
15															
16															
17															
18															

37. ábra: Hatter_6 - Kum_egyenertek_pesticid csoport táblázat

A Hatter_6 - Kum_egyenertek_pesticid csoport tábla adataiból a program kiszámítja az egyes peszticidek (mért paraméterek) mért értékeinek a %-os hozzájárulását a minta kumulált koncentrációhoz úgy, hogy az adott vegyülethez tartozó egyenérték koncentrációt elosztja a kumulált egyenérték koncentrációval (Hatter_6 – Kum_egyenertek_pesticid csoport tábla F oszlop). A %-ban kifejezett értékeket az azonos szerkezetű ún. Hatter_7 - Kum_egyenertek%_pesticid csoport táblában rögzíti (38. ábra), a Mért érték (%) oszlopokban (G oszloptól).

A program az egyes peszticidek (mért paraméterek) %-os hozzájárulásának eloszlását (pl. medián, átlag, 95, 98, 99. percentilis), valamint az összes számított érték darabszámát is kiszámítja és a táblázatba a peszticid koncentrációs oszlopa fölötti mezőkbe beírja. Az adatok szűrhetők komponens, anyagtípus vagy mintalaborazonosító szám szerint, ekkor az eloszlás jellemzőket a szűrt adatokra adja meg a program. (A Hatter_7 táblázat OUTPUT táblaként felhasználható.)

5.7.6. Az eredmények megadása

5.7.6.1. A becsült bevitel megadása és a súlyozó faktorok

A számítás eredményeként kapott, már a fogyasztó testtömegével ($ttkg_i$) is osztott részeredményeket és összegzett eredményeket a Hatter_4 - Bevitel_tábla megnevezésű táblázatban tárolja a program, melynek szerkezete azonos a Hatter_1 – FOGYASZTAR_k táblázatával. Az egyes komponensekből származó részbevitel a terméksorszámmal jelölt oszlopokba, az összbevitel (SZUM) az F oszlopba kerülnek (39. ábra).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Hatter_7 tábla													
2														
3						Medián	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
4						Átlag	15,16%	0,00%	0,00%	28,31%	0,00%	0,00%	27,96%	
5						PO.95	71,29%	0,00%	0,00%	99,46%	0,00%	0,00%	98,71%	
6						PO.98	88,52%	0,00%	0,00%	99,78%	0,00%	0,00%	99,48%	
7						P.099	94,26%	0,00%	0,00%	99,89%	0,00%	0,00%	99,74%	
8						Összes	7	7	7	7	7	7	7	
9														
10					Mért paraméter kódja	219105	222378	222462	219095	222666	231448	301095		
11					Mért paraméter megnevezése	Klórpirifoszmetil	Acefát	Azinfoszmetil	Klórpirifosz	Diazinon	Diklórfosz (DDVP)	Dimetoát		további mért paraméterek →
12	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezés	Minta labor azonosító szám	Mért érték (kum)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	Mért érték (%)	
13	11	alma	118725	alma	163732	0,09956	1,81%	0,00%	0,00%	98,19%	0,00%	0,00%	0,00%	
14	11	alma	118725	alma	155847	0,08	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	
15	11	alma	118725	alma	155854	0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
16	11	alma	118725	alma	155908	0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
17	11	alma	118725	alma	155915	0,0418	4,31%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	95,69%	
18	25	árpa	104818	árpaszem	407630	0,00036	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
19	25	árpa	104818	árpaszem	270418	0,0095504	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
20														
21														

38. ábra: Hatter_7 – Kum_egyenertek%_peszticid csoport táblázat

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K		
1	Bevitel táblázat												
2	Mért paraméter	kaptán											
3	Peszticid csoport												
4							Termék sorszá	10	11	15	17		
5	Sorszám	Személy	Nem	Kor	Testtömeg	SZUM	Termék neve	áfonya	leá	alma	amaránt	ananász	án
6		1	1	2	11	28	490,0			250,0			
7							580,0			230,0			
8							445,0			170,0			
9							464,7			136,7			
10							442,2			96,7			
11							421,1			56,7			
12		2	1	2	11	28	583,3						
13							500,0						
14							490,0						
15							520,0						

39. ábra: Hatter_4 – Bevitel tábla: a mintatáblázaton az első két fogyasztási naphoz tartozó összbevitel és alma részbevitel látszik

A táblázat összesíti a fogyasztás \times koncentráció értékenként kiszámított expozíció értékeket. H6:DOL ∞ tartományban a mért paraméternek/pesticid csoportnak a H4-DOL ∞ cellákban azonosított „termékből” származó napi beviteli mennyiségei található (fogyasztási nap sorszám azonosítja). Az expozíció mértékegysége általában $\mu\text{g}/\text{tkg}$, de a felhasználó ellenőrzi a felhasznált adatok dimenziói alapján. A 4. sorban a terméksorszámok azonosítják a „terméket”, melyből az expozíció származik. Az 5. sorban az A-E oszlopok azonosítják a fogyasztókkal kapcsolatos információkat, az H oszloptól kezdve az első üres oszlopig a „termékek” megnevezése szerepel. A „SZUM” szöveg az F5 cellába kerül, alá ebben az oszlopban kerülnek feltüntetésre a fogyasztási sorok termékenkénti expozícióiból összesített összexpozíciók.

A peremfeltételeknél megadható a súlyozó faktor alkalmazása is. A súlyozó faktor az egyes fogyasztási napok által reprezentált lakosságot veszi figyelembe úgy, hogy a program az adott napon bevitt mennyiségeket annyszor veszi figyelembe, ahányszor a súlyozó faktor mutatja. Ekkor a fogyasztási sorban kapott expozíció halmazból (Hatter_4 – Bevitel tábla) a fogyasztóhoz tartozó

súlyozó faktor számának megfelelő alkalommal vesz véletlen visszatevéses mintavétellel az expozíció halmazzal azonos számú értéket, és az így kapott expozíció adatok kerülnek az eredeti után folytatólagosan a Hatter_4 – Bevitel_tábla fogyasztási sorához tartozó expozíciós adathalmazba. Ennek megfelelően, ha pl. az első fogyasztási napon 220 expozíció adatsort kaptunk és a súlyozó faktor 10, akkor az első fogyasztási naphoz 2200 adatsor fog tartozni. A súlyozó faktor fogyasztónként eltérő értékű lehet.

A becsült expozíciók kiválasztott percentiliseit hasonlítva a „*k*” mért paraméter releváns egészségügyi referencia értékeihez (ARfD, ADI, TDI stb) értékelhetjük a fogyasztók egészségügyi kockázatát, az OUTPUT táblázatok alapján.

5.7.6.2. *OUTPUT táblázatok készítése a Hatter_4 - Bevitel tábla eredményei alapján*

A program a Hatter_4 – Bevitel tábla alapján minden fogyasztási napra nyert expozíció értékekre kiszámítja a mediánt, 2,5 (LCL), valamint 97,5 percentilis (UCL) értékeket. Egy fogyasztó egy fogyasztási napjára ilyen módon egy-egy 2,5, medián és 97,5 percentilis bevitel fog tartozni. Ezekből a fogyasztási naponkénti értékekből tovább számítja az OUTPUT1 táblázat (40. ábra) B oszlopában megadott percentiliseket (eloszlást).

Ezen a módon bármelyik (peremfeltételben megadott) termék számított expozíció/szum értékeiből elkészítheti a program a lakosságra vonatkozó eloszlást, amiből a felhasználó vizsgálhatja a termék hozzájárulásokat is.

A szum expozíciókat akut becslésnél az akut referencia dózissal (ARfD), krónikus becslésnél az elfogadható napi bevittel (ADI) kell összevetni. Ezért az OUTPUT1 táblázat C, D és E oszlopában található LCL, medián és UCL expozíciók mögé zárójelben feltünteteti az ARfD vagy ADI százalékában kifejezett arányt is. A táblázatban továbbá kiemelt színnel jelzi az oszlopokban lévő számsorok azon elemét, ahol az expozíciók eléri az ARfD vagy ADI értéket (ADI_ARfD táblázat vonatkozó értékét, kumulált expozíció esetében a referencia vegyületet veszi figyelembe).

A táblázat tartalmazza az eloszlás megadott percentiliseihez tartozó összexpozíciókat és konfidenciaintervallumukat (LCL-UCL). Az egyes termékekből származó részexpozíciók jellemző percentilisei is leolvashatók a táblázatból, mely alapján a felhasználó a kívánt percentiliséknél tanulmányozhatja a termék hozzájárulásokat is.

Az ún. OUTPUT2 táblázat a Hatter_4 – Bevitel tábla formájának felel meg, de az egyes „termék” oszlopokban a termékből származó abszolút bevitel helyett a fogyasztási nap összbevételéhez (SZUM – F oszlop) viszonyított %-os értékek jelennek meg.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	OUTPUT 1										
2	Mért paraméter										
3	Peszticid csoport										
4											
5	Sum expozíció				Alma exp			Ananász exp			
6		Cumulatív eloszlás	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL	LCL	Median	UCL
7		0,05									
8		0,1									
9		...									
10		0,5									
11		...									
12		0,95									
13		0,975									
14		0,98									
15		0,99									
16		0,999									
17		0,9999									
18		Max									

40. ábra: OUTPUT1 táblázat

5.7.7. Peremfeltételek megadása

A számítás alapösszefüggései változatlanul érvényesek az akut, krónikus expozíció becslésére a mért paraméterek és élelmiszerfogyasztások különböző kombinációira:

- egy mérendő paraméter – élelmiszer,
- egy mérendő paraméter – több azonos napon fogyasztott élelmiszer
- több mérendő paraméter (kumulált hatás) – egy vagy több élelmiszer.

A számított expozíció értéke és értelmezése a peremfeltételekben meghatározott paraméterek és rendelkezésre álló kiegészítő input adatok (mért paraméter az ehető hányadban, feldolgozási faktor, anyaghányad az összetett élelmiszerekben) függvénye.

Az akut becslésnél a program lehetőséget ad a nullás értékek figyelmen kívül hagyására is. A számított expozíciót ugyanis rendkívüli mértékben felhígítja, ha 80-90% nulla értéket is bevonja a program a számításba. Természetesen lehetséges ezeket behelyettesítéssel vagy MLE módszerrel is kezelni (a felhasználó mérlegelésén múlik), de peremfeltételként megadható, hogy a 0 értékeket nem létező méréseknek tekintse. Ilyen kevés pozitív érték arány esetén egyébként ez utóbbi megközelítés javasolt, mindamelllett, hogy a felhasználó szabadon választhat a lehetőségek közül.

A számítás peremfeltételeit a felhasználó adja meg. Az alábbi választásokra van lehetőség:

- Mért paraméter(ek) (vagy peszticid csoport) megnevezése;
- Kumulált becslésnél (több vegyület kiválasztásánál) referencia vegyület megadása;
- Kumulált becslés esetén az opcionálisan megadott RPF faktorok alkalmazása: igen vagy nem;
- Becslés típusa: akut vagy krónikus;
- Variabilitási faktor figyelembe vétele: igen vagy nem;
- Szűkítés termékre/anyag típusra;
- KH figyelembe vétele: „nem” vagy „z” vagy „MLE”;
- „z” esetén: z = 1 vagy 2 vagy 6;
- „0” értékek figyelmen kívül hagyása: igen vagy nem;

- „MLE” esetén elemzés közben kéri a program az MLE értékek inputként betáplálását a Hatter_2 – SZERMARTAR_k_parameter táblázatba;
- Súlyozó faktor alkalmazása: igen vagy nem;
- Fogyasztók paraméterei: Kor intervallum (év); 0-<1, ≥1-<3, ≥3-<10, ≥10-<18, ≥18-<64, ≥64 / XX-YY szabadon választott / Férfi – nő;
- Vizsgálati időszak megadása (év, hó, nap – év, hó, nap);
- Az eredmények ismeretében a Hatter_4 – Bevitel_tabela és OUTPUT2 táblák fogyasztó paraméterei szerinti szűrését el tudja végezni a program és az OUTPUT táblákat újraszámolni;
- Az eredmények ismeretében a részexpozíciók számítását lehet kérni adott termékekre az OUTPUT1 táblához;
- OUTPUT1 táblához a kért percentilisek megadása;

5.8. Az expozíció számítása egyedi esetekre

A DON, morfin, kaptán és szerves foszforsavészter vegyületek bevitelbecslés példái felhasználhatók a program működésének tesztelésére. Ehhez szükséges, hogy a megfelelő adatokkal töltsük fel a szoftver input file-jait, az alábbiak szerint.

5.8.1. Szoftver tesztelése a DON expozíció becslés példáján

Mivel a fogyasztási adatok között lisztből készült termékek, búzaliszt és más búza őrlési termékek is szerepelnek, búzaszem azonban nem, viszont célszerű lenne mind a búzalisztet, mind a búzaszemet a fogyasztási adatbázis élelmiszerkomponensének tekinteni (tehát búzalisztből és búzaszemből származó expozíciót számítani), ezért a becslést külön-külön mindkét alapon elvégezzük (tehát az összetett termékeket, pl. kenyeret, kalácsot, kiflit búzaliszt komponensként fejezzük ki, az őrlési termékeket, pl. búzadarát, réteslisztet, stb. búzaszem komponensben fejezzük ki, és külön számítjuk a búzalisztből és a búzaszemből származó expozíciót).

A TERMEKTAR elemeihez hozzá kell adni egy új, búzaszem elemet, amit párhuzamosan megjelenítünk a FOGYASZTAR-ban is (konkrét fogyasztás nélküli élelmiszer komponens). Bár a búzaszemnek („a”) nem lesz konkrét fogyasztása, de mint komponensben kifejezett fogyasztást, mellérendeljük a búza őrlési termékek („t₁”, „t₂”, stb.) fogyasztási adatait. A szoftver DON expozíció becslés példája esetén használandó táblázatait a 15. táblázat, az alkalmazandó peremfeltételeket a 19. táblázat tartalmazza.

15. táblázat: Fehér kenyérből származó DON bevitel becsléséhez fontos táblázatok

Szoftver táblázatai (DON)
-A FOGYASZTAR táblázat tartalmazza a péksütemények valamint búzaőrlési termékek fogyasztásait fogyasztási naponként.
-A SZERMARTAR táblázat tartalmazza a búzaliszt, búzakorpa, graham liszt, tönkölyliszt és búzadara

anyag típusok kódját és megnevezését, a DON kódját és megnevezését, mintalaborazonosítószámokat, valamint a kimutatási határt (16 µg/kg). A mért értékek mértékegysége µg/kg vagy mg/kg. A vizsgálat idejének jelen példában nincs jelentősége.

-Az **ADI_ARfD táblázat** tartalmazza a JECFA által megállapított PMTDI-t (ADI, TDI oszlop), 1 µg/ttkg/nap-ot, és 8 µg/ttkg ARfD-t.

-A **KODTAR táblázat** tartalmazza a komponens-anyagtípus megfeleltetéseket. A megfeleltetés termék oldalról két komponenshez, a búzaliszthez és búzaszemhez történik. Az 1-1 megfeleltetést kielégítő anyag típusok kerülnek a C oszloptól folytatólagosan a további oszlopokba. Példánkban a búzaszem eredményeket rendeljük a búzaszem komponenshez, a búzaliszt, búzakorpa, graham liszt, tönkölyliszt és búzadara eredményeket rendeljük a búzaliszt komponenshez.

-Az **OSSZERENDELES táblázat** tartalmazza a gabonaalapú összetett termékek összetételi adatait (különböző pékáruk receptjei alapján). Az A oszlopban szerepel minden gabonaalapú összetett termék, valamint a búzaörlési termékek TERMEKTAR-ban lévő sorszáma, B oszlopban pedig megnevezése. A két komponens, a búzaliszt és búzaszem sorszáma és megnevezése kerül a D3-D4, valamint E3-E4 cellákba. Az 5. sortól a termékek releváns H részarányai szerepelnek a táblázatban. A búza örlési termékek (pl. búzadara, stb.) lebontása nem búzalisztre történik, hanem búzaszemre, búzaszem részarányuk egységesen 1.

-A **Processing table táblázat** tartalmazza az összetett termékekhez és búzaliszthez kapcsolt, valamint az örlési termékekhez és búzaszemhez kapcsolt DON feldolgozási faktorokat. Az előző esetben egységesen 1, mivel a cikkben csak a kenyérrecept 0,7 részarányát vettük feldolgozási hatásként figyelembe, amit ebben a példában az OSSZERENDELES táblázatban kezelünk. Utóbbi esetben a cikkben is alkalmazott 0,471 medián örlési faktort alkalmazzuk.

-A **Hatter_1 táblázat tartalmazza** a búzaliszt komponensre és búzaszem komponensre kifejezett fogyasztásokat.

-A **Hatter_2** táblázat a különböző anyag típusok (búzaliszt, búzakorpa, búzadara, tönkölyliszt stb.) DON értékeit tartalmazza.

-A **Hatter_3** táblázat külön a búzalisztre összevont és búzaszemre vonatkozó mérési eredményeket tartalmazza.

-A **Hatter_4** táblázat az egyes fogyasztási napok számított bevitelét valamint búzalisztból és búzaszemből származó részbevitelét tartalmazza.

5.8.2. Szoftver tesztelése a morfin expozíció becslés példáján

A példánkban a mákfogyasztásként szereplő fogyasztás egy része mákos tésztából (darált mák), más része süteményből (sült mák) származott. Mivel a feldolgozás hatása nagymértékben módosíthatja az alkaloid bevitelt, ennek megfelelően a TERMEKTAR mák eleme mellé két további elemet, a darált mákot és a sült mákot is felvesszük. A mák termék, mint komponens marad meg a fogyasztási adatbázisban, konkrét fogyasztás nélkül. A fogyasztási adatbázis továbbá tartalmaz egy fonott mákos kifli elemet is, amit szintén mák komponensben lehet kifejezni. A morfin expozíció becslés példája esetén használandó táblázatokat a 16. táblázat, az alkalmazandó peremfeltételeket a 19. táblázat tartalmazza.

16. táblázat: Mákfogyasztásból származó morfin bevitel becsléséhez fontos táblázatok

Szoftver táblázatai (morfin)
<p>-A FOGYASZTAR táblázat tartalmazza a darált mák, sült mák és fonott mákos kifli fogyasztásokat.</p> <p>-A SZERMARTAR táblázat tartalmazza a morfin mákban mért értékeit (mg/kg-ban). A kimutatási határ a módszertől függően 1 vagy 2 mg/kg. Minta laborazonosítószámot meg kell adni, mivel anélkül nem dolgozik a program.</p> <p>-Az ADI_ARfD táblázat tartalmazza a morfin EFSA által megállapított akut referencia dózist, 10 µg/ttkg-ot.</p> <p>-A KODTAR táblázat összekapcsolja a fogyasztási adatbázis mák komponensét a mérési eredmények mák anyagtípusával.</p> <p>-Az OSSZERENDELES táblázatban a sült és darált mákban a mák komponens részaránya 1. A fonott mákos kifli esetén a recept szerinti máktartalom jelenik meg.</p> <p>-A Processing table táblázat tartalmazza a három „termék” feldolgozási faktorát. A példánk alapján a darált mák faktora 0,71, a sült mák faktora 0,22. Fonott mákos kifli esetén 0,22 (sült és darált) feldolgozási faktort feltételezünk.</p> <p>-A Hatter_1 táblázatban a releváns termékek (darált és sült mák, fonott mákos kifli) mák komponensben kifejezett fogyasztásai állnak.</p> <p>-A Hatter_2 táblázat a mák (anyagtípus) morfin mérési eredményeit tartalmazza egy oszlopban.</p> <p>-A Hatter_3 táblázat ugyanúgy a mák (komponens) morfin mérési eredményeit tartalmazza egy oszlopban.</p> <p>-A Hatter_4 táblázat tartalmazza az egyes fogyasztási napok mákfogyasztásból származó összbevételét.</p>

5.8.3. Szoftver tesztelése a kaptán akut expozícióbecslésének példáján

A példában az egyedi variabilitás és tömeg adatokat is figyelembe vettem, a program input táblázatait eszerint töltjük fel. A kaptán expozíció becslés példája esetén használandó táblázatokat a 17. táblázat, az alkalmazandó peremfeltételeket a 19. táblázat tartalmazza.

17. táblázat: Almafogyasztásból származó kaptán bevitel becsléséhez fontos táblázatok

Szoftver táblázatai (kaptán)
<p>-A FOGYASZTAR táblázat az alma napi fogyasztási adatait tartalmazza.</p> <p>-A SZERMARTAR táblázat az alma kaptán mérési eredményeit tartalmazza. Az alma anyagtípus kódja és megnevezése, továbbá minta laborazonosítói, valamint a kaptán mért paraméter kódja és megnevezése kerül a táblázatba. A kimutatási határ 0,01-0,1 mg/kg között változó, az eredmények mértékegysége mg/kg. A vizsgálat ideje oszlop 2005-2011 közti dátumokat tartalmaz.</p> <p>-Az ADI_ARfD táblázat tartalmazza a kaptán JMPR által megállapított akut referencia dózist, 0,3 mg/kg-ot.</p> <p>-A KODTAR táblázat az alma (komponens) és alma (anyagtípus) összekapcsolását tartalmazza.</p> <p>-Az OSSZERENDELES táblázat feltöltése nem szükséges, mivel összetett termékeket nem vettem figyelembe, csak az alma komponensét.</p> <p>-Az ATIPTAR táblázatban meg kell adni az alma variabilitást és egység tömeget. Az m és u adattáblázatokba feltöltjük a példában figyelembe vett 641 egység tömeg és 1769 egyedi variabilitás adatot.</p> <p>-A Hatter_1 táblázat csak az alma komponensre kifejezett F_a napi fogyasztásokat tartalmazza.</p> <p>-A Hatter_2 táblázat a kaptán almában (anyagtípus) mért értékeit tartalmazza egy oszlopban.</p> <p>-A Hatter_3 táblázat a kaptán almában (komponens) mért értékeit tartalmazza egy oszlopban.</p> <p>-A Hatter_4 táblázat tartalmazza az egyes fogyasztási napok almafogyasztásból származó összbevételét.</p>

5.8.4. Szoftver tesztelése a szerves foszforsavészterek kumulált expozícióbecslésének példáján

A szoftver kumulált expozíció becslés példája esetén használandó táblázatokat a 18. táblázat, az alkalmazandó peremfeltételeket a 19. táblázat tartalmazza.

18. táblázat: Növényi alapú élelmiszerek fogyasztásából származó kumulált szerves foszforsavészter bevitel becsléséhez fontos táblázatok

Szoftver táblázatai (szerves foszforsavészterek)	
-A FOGYASZTAR táblázat	tartalmazza a zöldségek, gyümölcsök és gabonák (lásd 10. táblázat) napi fogyasztási adatait.
-A SZERMARTAR táblázat	tartalmazza a zöldségekhez, gyümölcsökhöz és gabonákhoz rendelhető anyagtipusokban (lásd 10. táblázat) mért szerves foszforsavészter vegyületek (lásd 10. táblázat) mért értékeit. A kimutatási határ a releváns növényvédőszer-maradékokra külön-külön 0,005-0,1 mg/kg között változik. A mértékegység mg/kg. Minta laborazonosítószámot mintánként meg kell adni, mert a program csak így működik. A vizsgálat idejét dátum formátumban meg kell adni.
-A Peszticid_Csoportok táblázatnak	tartalmaznia kell a szerves foszforsavészter vegyületek kódját és megnevezését, a csoport kódja és megnevezése mellé rendelve, továbbá az index vegyületre (acefát) kifejezett RPF _{opc} relatív potencia faktorokat.
-Az ADI_ARfD táblázat	az index vegyület (acefát) akut referencia dózisértékét tartalmazza, ami 0,1 mg/ttkg.
-A KODTAR táblázatban	szerepel a releváns élelmiszerkomponensek sorszáma és rövid neve, valamint a hozzárendelhető anyagtipusok ÉLB kódja és megnevezése (41. ábra).
-Az OSSZERENDELES táblázatban	nem kell konkrét adatot szerepeltetni, mivel példánkban nincs olyan fogyasztott termék, amelyet komponensre bontunk.
-A Hatter_1 táblázatokban	szerepelnek növényvédőszer-maradékként az egyes élelmiszerkomponensek napi fogyasztásai.
-A Hatter_2 táblázatok	növényvédőszer-maradékként tartalmazzák a releváns anyagtipusokhoz rendelt mérési eredményeket (minta laborazonosítószámmal).
-A peszticid csoportra elkészített Hatter_5 táblázat	minta laborazonosítószám szerint tartalmazza a csoport vegyületeinek mért értékeit (42. ábra).
-A Hatter_6 táblázat	tartalmazza az acefát egyenértékre átszámolt szermaradék értékeket, vegyületenként (43. ábra).
-A Hatter_7 táblázat	a mintákban az egyes részkoncentrációk összkoncentrációhoz képesti arányát adja meg.
A szoftver kumulált becslés alatt (5.7.4.6 és 5.7.4.7. pont) leírt algoritmus szerint elvégzi a számítást minden egyes fogyasztási nap, minden egyes fogyasztott termékére és a hozzá tartozó, Hatter_6 táblázatban szereplő acefát egyenértékekre.	

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Kódtár_2012 táblázat									
2	Összetartozó anyagtipusok az ÉLB kódtárban									
3	Komponens sorszáma	Komponens rövid neve	Anyagtípus1 neve	Anyagtípus	Anyagtípus	Anyagtípus	Anyagtípus3 neve	Anyagtípus	Anyagtípus n	Anyagtípus n
4	11	alma	alma	118725						
5	25	árpa	árpszem	104818						
6	43	banán	banán	119113						
7	46	barnarizs	rizs	118477						
8	53	birsalma	birsalma	118743						
9	63	brokkoli	brokkoli	115809						
10	64	burgonya	burgonya	119214						
11	68	búzadara	búzadara	102362						
12	70	búzakorpa	búzakorpa	102371						
13	71	búzaliszt	búzaliszt	102380						
14	79	citrom	citrom	118578	zöld citrom	118587				
15	86	cukkini	cukkini	115735						
16	103	cseresznye	cseresznye	118798						

41. ábra: KODTAR feltöltése a szerves foszforsavészterek kumulált bevitel becsléséhez (a táblázat részlet)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Hatter_5a tábla											
2	Peszticid csoport											
3	Referencia vegyület											
4	A											
5	Acefát											
6					Mért paraméter kódja	222378	222462	222666	231448	301095	230698	301118
7	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezése	Minta labor azonosítószám	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték
8	11	alma	118725	alma	158611			0	0	0		
9	11	alma	118725	alma	158260			0	0	0		
10	11	alma	118725	alma	158277			0	0	0		
11	11	alma	118725	alma	158284			0	0	0		
12	11	alma	118725	alma	158291			0	0	0		
13	11	alma	118725	alma	158482			0	0	0		
14	11	alma	118725	alma	158499			0	0	0		
15	11	alma	118725	alma	160432			0	0	0		
16	11	alma	118725	alma	158604			0	0	0		
17	11	alma	118725	alma	157764			0	0	0		
18	11	alma	118725	alma	160098			0	0	0		
19	11	alma	118725	alma	160135			0	0	0		
20	11	alma	118725	alma	160357			0	0	0		
21	11	alma	118725	alma	160395			0	0	0		
22	11	alma	118725	alma	160401			0	0	0,025975		

42. ábra: Hatter_5 táblázat (részlet) a szerves foszforsavészterek kumulált bevitel becsléséhez

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
4						Mért paraméter kódja	222378	222462	222666	231448	301095	230698	301118	218672	2187
5						Mért paraméter megnevezése	acefát	azinfosz-metil	diazinon	diklórfosz	dimetoát	diszulfoton	diszulfoton-szulfon	etion	fenitro
6	Komponens sorszáma	Komponens megnevezése	Anyagtípus kódja	Anyagtípus megnevezése	Minta labor azonosítószám	Mért érték (kum)	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték	Mért érték
7	11	alma	118725	alma	158611	0			0	0	0				
8	11	alma	118725	alma	158260	0			0	0	0				
9	11	alma	118725	alma	158277	0			0	0	0				
10	11	alma	118725	alma	158284	0			0	0	0				
11	11	alma	118725	alma	158291	0			0	0	0				
12	11	alma	118725	alma	158482	0			0	0	0				
13	11	alma	118725	alma	158499	0			0	0	0				
14	11	alma	118725	alma	160432	0			0	0	0				
15	11	alma	118725	alma	158604	0			0	0	0				
16	11	alma	118725	alma	157764	0			0	0	0				
17	11	alma	118725	alma	160098	0			0	0	0				
18	11	alma	118725	alma	160135	0			0	0	0				
19	11	alma	118725	alma	160357	0			0	0	0				
20	11	alma	118725	alma	160395	0			0	0	0				
21	11	alma	118725	alma	160401	0,1039			0	0	0,1039				

43. ábra: Hatter_6 táblázat (részlet) a szerves foszforsavészterek kumulált bevitel becsléséhez

5.8.5. Peremfeltételek megadása a példákhoz

A 19. táblázatban összefoglaltam az egyes példákhoz alkalmazandó peremfeltételeket.

19. táblázat: Peremfeltételek megadása a DON, morfin, kaptán és szerves foszforsavészterek kumulált bevitel becsléséhez

PEREMFELTÉTELEK	DON	morfin	kaptán	szerves foszforsav észterek (csoport: A)
mért paraméter / peszticid csoport	DON	morfin	kaptán	szerves foszforsav észterek (csoport: A)
kumulált becslésnél referencia	-	-	-	acefát
kumulált becslésnél opcionális RPF	-	-	-	igen
becslés típusa	akut és krónikus	akut	akut	akut
variabilitási faktor	nem	nem	igen	nem
szűkítés termékre/anyagtípusra	búzaliszt, búzaszem	mák	alma	-
KH figyelembe vétele	z	z	nem / z / MLE	nem / z
MLE esetén hiányzó értékek feltöltése	-	-	a mérési eredmények 20%-áig	

PEREMFELTÉTELEK				
mért paraméter / peszticid csoport	DON	morfin	kaptán	szerves foszforsav észterek (csoport: A)
z =	1 / 2 / 6	1	1	1
0 értékek figyelmen kívül hagyása	nem	nem	igen / nem	igen / nem
súlyozó faktor	nem	nem	nem	nem
fogyasztók paraméterei	-	0-18 éves/mind	15-45 éves nő / mind	0-<1, ≥1-<3, ≥3-<9, ≥10-<17, ≥18-<64, ≥65 korcsoportok / mind
vizsgálati időszak	-	2001.01.01-2006.12.31 / 2007.01.01-2010.12.31 / mind	2005.01.01-2009.12.31 / 2010.01.01-2011.12.31 / mind	2009.01.01 – 2014.12.31
OUTPUT1 táblázat percentilisei	alapértelmezett	alapértelmezett	alapértelmezett	alapértelmezett

6. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Vizsgáltam a probabilisztikus expozícióbecslés különböző eljárásainak alkalmazhatóságát. A saját modellvizsgálataink és a nemzetközi tapasztalatok alapján kidolgoztam az expozíció egységes becslésére alkalmas modell logikai rendszertervét, mellyel az expozíciót befolyásoló összes paraméter (fogyasztásra kerülő termék rész szermaradék koncentrációja, feldolgozási faktor, variabilitási faktor és egyedi terménytömegek) hatása együttesen figyelembe vehető. A logikai rendszerterv alapján megvalósuló program ezáltal finomított és komplexebb expozícióbecslést tesz lehetővé, mint az MCRA modell jelenleg ismert utolsó verziója.

Az eljárás:

- igazodik a magyar adatbázisok felépítéséhez és adattartalmához, melyek közvetlenül felhasználhatók a számításokhoz;
- lehetővé teszi az expozíció forrásainak elemzését; az egyes élelmiszerek és a vizsgálatba vont kémiai anyagok egyedi vagy együttes hozzájárulását a teljes expozícióhoz;
- alkalmas nemcsak a növényvédőszer-maradékokból, hanem bármely kémiai szennyező anyagból származó fogyasztói expozíció számítására;
- a peremfeltételek megfelelő megválasztásával rugalmasan alkalmazható az elemzés céljának megfelelő expozíciós számításra, illetve a kapott eredmények specifikus szűrésére.

2. Megfogalmaztam a fogyasztói expozíciót befolyásoló különböző tényezők hatását együttesen figyelembe vevő számítások összefüggéseit és azokat egzakt egyenletekkel írtam le. A módszer az irodalomban közöltek finomításának tekinthető és az expozíció pontosabb becslését teszi lehetővé.

A számítás alapösszefüggései változatlanul érvényesek az akut és krónikus expozíció becslésére a mért paraméterek és élelmiszerfogyasztások különböző kombinációira:

- egy mérendő paraméter – egy élelmiszer,
- egy mérendő paraméter – több azonos napon fogyasztott élelmiszer,
- több mérendő paraméter (kumulált hatás) – egy vagy több élelmiszer.

3. Az akut expozíció finomítására kidolgoztam egy modellt, melyben a variabilitási faktorok és egységtömegek eloszlásából veszünk véletlen mintákat az alábbi egyenlet szerint.

$$ESTI_{nk} = 1 / \text{ttkg}_n((R_k * v_{i1} * m_1) + (R_k * v_{i2} * m_2) + \dots + (R_k * v_{il} * m_L))$$

Az egyenletben R_k a kompozit minta átlag szermaradék tartalma, v_i az egyedi termények szermaradék tartalmának variabilitási értéke, m a termény egységtömege. A modellel kapott eredmények az eloszlás felső percentiliseinél (95 percentilis felett) magasabbak, mint a v_i és m figyelmen kívül hagyásával számított eredmények.

4. A részfeladatok végrehajtására kidolgozott eljárással, probabilsztikus és determinisztikus módszerekkel, meghatároztam a magyar lakosság fehér kenyér fogyasztásból származó deoxinivalenol (DON) expozícióját.

Eredményeim azt mutatják, hogy a felnőtt magyar fogyasztók 5-15%-ának DON bevétele elérte illetve meghaladta az ideiglenes maximális tolerálható bevitel értékét (PMTDI-t), vagyis 1 µg/ttkg-ot.

5. Probabilisztikus és determinisztikus módszerekkel meghatároztam a mákfedvelő lakosság mákfogyasztásból származó morfin expozícióját.

A számított bevételek a teljes lakosságra vonatkoztatva, amennyiben a feldolgozás hatását és a mákfogyasztók arányát is figyelembe vesszük, egy millióból kb. 2180 esetben haladják meg az EFSA által megállapított 10 µg/ttkg akut referencia dózist.

6. Probabilisztikus és determinisztikus módszerekkel meghatároztam a magyar lakosság almafogyasztásból származó kaptán expozícióját.

Az almafogyasztásból származó legmagasabb expozíciót eredményező eljárással, a 0,3 mg/ttkg/nap akut referencia dózishoz képest a szülőkorban lévő nők (akikre az akut referencia dózis vonatkozik) számított expozíciója a 95, 98, 99, és 99,99 percentiliseknél ennek 1,3, 2,7, 4,0 és 17,9 %-a.

7. Probabilisztikus módszerrel meghatároztam a magyar lakosság növényi eredetű termékekből származó szerves foszforsavészter szermaradékok kumulált bevitelét.

Összességében megállapítottam, hogy a növényi termékek fogyasztásával a kumulált szerves foszforsavészter szermaradékokból származó expozíció a teljes lakosságra, beleértve a gyermekeket is, nem jelent egészségügyi kockázatot.

7. ÖSSZEGRZÉS

A probabilisztikus módszerek étrendi kockázatbecslésben történő alkalmazása napjainkban fokozottan kutatott tudományterület. Az egy-egy fogyasztási és koncentráció adat alapján egy-egy jellemző pontértékre vezető determinisztikus (pontoszerű) becsléshez képest ez az eljárás jóval több információt ad, mivel az összes bemeneti adat figyelembe vételével a vizsgált populációt érő bevitel eloszlását eredményezi, mely alapján adott bevitel mértéke és valószínűsége jellemezhető. A hasonló hatásmechanizmusú szerek együttes bevitelének becslésénél (kumulált expozíció becslés) szintén a probabilisztikus módszerek jelenthetik a megoldást. Amennyiben kellő mennyiségű és minőségű fogyasztási és monitoring adat áll rendelkezésre, a probabilisztikus módszerek alkalmazása javasolt a pontbecslés eredményeinek finomítására.

A probabilisztikus módszerek alkalmazásához szoftveres háttér szükséges. Világszerte elérhetők már különböző számítógépes programok, melyek általában beépített (pl. fogyasztás) háttéradatokkal használhatók vagy szükségessé teszik a bemeneti adatok megadott formában történő feltöltését, ami a magyar adatbázis felépítése miatt csak jelentős átalakítás után lenne lehetséges. Célszerű ezért a sajátos hazai adatbázisokra épülő saját modell kidolgozása, melyben a nemzetközileg elfogadott eljárások is beépítésre kerülnek és olyan alternatív lehetőségekkel is kiegészül, amiket az eddig megismert programok nem kezelnek. Munkám során ennek a programnak logikai rendszertervét, az input paraméterek összefüggéseit dolgoztam ki, és megadtam a szükséges bemeneti adatok és kiegészítő információk formáját. A program megvalósítása esetén, megfelelő bemeneti adatok birtokában, tetszőleges fogyasztói körre vonatkozóan, a kiválasztott szermaradékok vagy szennyezőanyagok egyedi vagy kumulált akut és krónikus expozíciója számítható, illetve a fogyasztók ételmiszerbiztonsági kockázata becsülhető.

A rendszer validálására esettanulmányokat dolgoztam ki aktuális ételmiszer-biztonsági problémák alapján. Az adott problémákkal összefüggésben probabilisztikus módszerrel számítottam a magyar lakosság fehérkenyér fogyasztásból származó DON expozícióját, mákfogyasztásból származó akut morfin expozícióját, almafogyasztásból származó kaptán szermaradék expozícióját és növényi ételmiszerek összefogyasztásából származó összes szerves foszforsavészter szermaradék expozícióját.

Megállapítottam, hogy a felnőtt magyar fogyasztók 5-15%-ának DON bevitel elérte illetve meghaladta az ideiglenes maximális tolerálható bevitel értékét (PMTDI-t), vagyis 1 µg/ttkg-ot. A búzaszem adatok alapján számított DON expozíció a kimutatási határ alatti minták arányát is figyelembe véve a teljes lakosságra vonatkoztatva egy millióból ~112.700, míg a búzaliszt adatok alapján számított expozíció ~33.800 esetben haladta meg a DON PMTDI-t. Az eredmények alapján

a lakosság expozíciója csökkentésének elősegítésére igazgatóságunk kockázatkezelési útmutatót készített és a javaslataink több tudományos értekezleten, szakmai fórumon is ismertetésre kerültek.

A felnőtt mákfogyasztók morfin bevitelének 97,5 percentilise a lognormál eloszlással jellemzett adatok alapján (parametrikus modell), a feldolgozás hatását is figyelembe véve, időszaktól függően 18,3-25,4 µg/ttkg/nap között terjedt, gyermekeknél pedig 32,9 µg/ttkg/nap. Ezek az értékek meghaladják az EFSA által megállapított 10 µg/ttkg akut referencia dózist. A teljes lakosságra vonatkoztatva, amennyiben a feldolgozás morfin szint csökkentő hatását is figyelembe vesszük, a számított bevitel egy millióból 2180 esetben haladja meg a morfin akut referencia dózist.

Az almafogyasztásból származó legmagasabb expozíciót eredményező eljárással, a 0,3 mg/ttkg/nap akut referencia dózishoz képest a szülőkorban lévő nők (akikre az akut referencia dózis vonatkozik) számított expozíciója a 95, 98, 99, és 99,99 percentiliseknél ennek 1,3, 2,7, 4,0 és 17,9 %-a, tehát eredményeim szerint a kaptán almán történő alkalmazása nem jelent akut kockázatot. A becsült kaptán bevitel az akut referencia dózist egy millióból 100-nál is kevesebb esetben haladta meg. Tovább finomítva az almafogyasztások és a kezelt almák arányával, a millióra vonatkoztatott hányad elenyésző (6 fő a millióból).

A szerves foszforsavészterek (együttes kumulált) napi bevitelének a 99,99 percentilise a teljes lakosságot figyelembe véve egy millióból 0,047 esetben haladta meg az akut referencia dózist, ugyanakkor bármely fogyasztó maximálisan $\leq 2,15$ ARfD expozíciónak volt kitéve. A fiatalabb korosztályok közül, a 3-9 évesek esetén, a mérhető mennyiségű szermaradékot tartalmazó minták arányát is figyelembe véve egy millióból 0,64 gyermek lehet kitéve az ARfD-nél magasabb expozíciónak. Összességében megállapítottam, hogy a növényi termékek fogyasztásával a kumulált szerves foszforsavészter szermaradékokból származó expozíció a teljes lakosságra (ide értve a 3-9 éves korosztályt is) vonatkozóan nem jelent egészségügyi kockázatot.

Az alkalmazott eljárások a pontbecslés kiegészítéseként annál részletesebb eredményt adtak, és alkalmazhatók az adott részterületeken, továbbá felhasználhatók lesznek a fenti számítógépes rendszer megvalósítása során a helyes működés ellenőrzésére illetve a rendszer validálására.

Eredményeim szerint és gyakorlati megfontolások alapján is a vizsgált probabilsztikus módszerek közül az empirikus adatok alapján történő becslést részesítem előnyben, szemben a parametrikus megközelítéssel, mivel kellő számú adat birtokában jobban leírja a bevitel eloszlását, mint az azt közelítő parametrikus modell. Minden (koncentráció és fogyasztási) adat összeszorzásával az eredmény egy minden lehetséges kimenetet tartalmazó eloszlás, melynek jellemző percentilisei példában magasabbak voltak a parametrikus modellezéssel kapott eloszlás percentiliseinél.

A véletlen mintavételes eljárás bizonytalanságának jellemzésére a bootstrap módszerét alkalmaztam, mellyel megadható az eredmények konfidenciaintervalluma. A kaptán bevitel becslésénél már 100 ismétlés elegendő volt a konfidenciaintervallum leírására.

A szermaradék expozíció akut becsléséhez a variabilitás és egységtömeg figyelembe vételére kidolgozott új megközelítem finomítja az eredményt azzal, hogy a fogyasztó által elfogyasztott terményeket darabonként veszi figyelembe változó szermaradék tartalommal. A módszer alkalmazása különösen a felső percentiliseknél befolyásolja a számított expozíciót. A finomításhoz szükséges tömeg és variabilitási adatbázisokat elkészítettem.

A kimutatási határ alatti minták kezelésének hatása különösen a szermaradékok kumulált expozíciójának becslése esetén lehet számottevő, emiatt az egyszerű behelyettesítésnél célravezetőbb megoldás alkalmazása lehet szükséges, a valóban kezelt terület aránya figyelembe vételével. Eredményeim szerint a felső percentiliseknél a kimutatási határ alatti adatok figyelembe vételével és kihagyásával számított eredmények közelítenek egymáshoz. A kisebb percentiliseknél azonban a számított expozíció jelentősen csökken, ha a kimutatási határ alatti értékeket is figyelembe vesszük függetlenül a behelyettesítés módjától (0 vagy kimutatási határ). A kimutatási határ alatti értékek kihagyását emiatt egy konzervatív megközelítésnek tekintem.

Eredményeim hozzájárulhatnak a probabilsztikus módszerek alkalmazásának nemzetközi irányelveinek finomításához. A rendszerterv input file-jainak feltöltését és algoritmusának megvalósítását követően a megadott példák alapján elvégezhető a rendszer validálása.

8. SUMMARY

The application of probabilistic methods for dietary risk assessment has been intensively studied recently. Compared to the deterministic methods which are based on a single consumption and concentration value and result in one specific value (point estimate), this procedure gives more information, as it takes into account all input data and results in the distribution of the studied populations' intake, which enables to describe the extent and the corresponding probability of a given intake. Probabilistic modelling is also key for the assessment of the cumulative intake of several chemicals that have similar mechanism of toxicological action. When consumption and monitoring data of sufficient quantity and quality are available, application of probabilistic methods are recommended to refine the results of the point estimate.

Computational background is necessary for the application of probabilistic methods. Several softwares are available worldwide, which use built-in databases (e.g. consumption data) or require the input data to be uploaded in a given format, for which the restructuring of Hungarian databases would be needed. It would be practical therefore, to construct our own model based on the characteristics of national databases and the internationally accepted methodology with additional built in refining features, which are not handled by the currently known softwares. During my work I developed the logical system plan of such a software, defined the correlations of input parameters and described the format of the necessary input and supplementary data. In case the program is realized, and appropriate input data are available, any chosen residue(s) or contaminant(s) single or cumulative acute or chronic exposure can be calculated for the chosen consumer group, and the related food safety risk of consumers can be estimated.

To validate the system, I developed case studies based on actual experimental data. In this regard, I used probabilistic methods to calculate the deoxynivalenol (DON) exposure of the Hungarian population derived from white bread consumption, the acute morphine intake from poppy seed consumption, the short-term intake of captan residues from apple consumption and cumulative acute exposure to organophosphorus pesticide residues derived from consumption of foods of plant origin.

I concluded that the DON intake of the Hungarian adult population amounted to or exceeded the provisional maximum tolerable daily intake of 1 µg/kgbw in 5-15% cases. The DON exposure calculated from wheat grain contamination data and taking into account the proportion of non-detects, exceeded the PMTDI of DON in ~112,700 cases of a million, while the exposure calculated from wheat flour data exceeded the PMTDI in ~33,800 cases of a million. Based on the results, our directorate prepared a risk management guidance to promote the reduction of the DON

contamination and subsequent dietary exposure and our recommendations were presented in several scientific forums.

The 97.5 percentile of adult poppy seed consumers' morphine exposure ranged between 18.3-25.4 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ depending on time period, based on the data characterised by the lognormal distribution (parametric model) and the effect of processing taken into account, while for children this value was 32.9 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$. These values exceed the 10 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ acute reference dose established by EFSA. Interpreting to the total population, taking into account the morphine reduction effect of processing and the ratio of poppy seed consumptions, the calculated intakes exceed the acute reference dose of morphine in ~2180 cases of a million.

According to the modelling procedure resulting in the highest intake from apple consumption, the women of child bearing age (for whom the acute reference dose is established) had captan intakes of 1.3; 2.7; 4.0 and 17.9% of the 0.3 $\text{mg}/\text{kgbw}/\text{day}$ ARfD at the 95, 98, 99 and 99.99 percentiles, respectively. Concluding these results, the application of captan on apples is not a cause for acute health concern for the Hungarian population. The estimated captan intake exceeded the acute reference dose in less than 100 cases of a million. Further refining with the ratio of apple consumptions and treated apples, the proportion of a million is considered negligible (6 persons of a million).

The cumulative intake of the whole population derived from organophosphorus residues exceeded the acute reference dose in 0.047 cases of a million, based on the 99.99 percentile daily intakes. The maximum potential exposure of any consumer is at the same time 2.15* ARfD. From the 3-9-year age category ~0.64 children of a million could have higher intakes than the ARfD, taking into account the proportion of detected residues. On the whole I concluded that the cumulative intake of organophosphorus compounds derived from plant based food consumption is not a health concern for the total population (including the 3-9-year-old children).

The applied methods as a complementary to the point estimate give more detailed results, they are applicable for the particular fields, moreover, will be applicable to check and validate the correct functioning of the above mentioned computerized system.

According to my results, the estimation based on empirical data is preferred one of the investigated probabilistic methods, as opposed to the parametric approach, because, when sufficient data are available, the former describes the intake distribution better than the parametric model which depends on some assumptions. The method of multiplying all (concentration and consumption) data results in a distribution of all possible outputs, of which, according to the recent study, the selected high percentiles were greater than the corresponding percentiles of the distribution derived by parametric modelling.

To characterize the uncertainty of the random sampling, the bootstrap method was used, which results in the confidence interval of the values. In case of the captan intake estimation, repeating the random sampling 100 times was sufficient to obtain a stable confidence interval.

My new approach developed to take into account the variability and unit weight for the acute intake estimation of residues, is a refinement of the presently applied procedures because it considers each consumed unit separately with variable residue content. The application of the method affects the calculated exposure particularly at the higher percentiles which is important for acute exposure assessment. I also developed the databases of unit weights and variability factors needed for the refinement.

The effect of the treatment of the non-detects can be particularly significant in case of the cumulative exposure assessment of residues, therefore, instead of the simple substitution methods, a more straightforward method would be needed, taking into account the proportion of treated fields. According to my results, the exposure values were practically the same at the higher percentiles when they were calculated including the LOD or 0 values in cases where residues <LOD were reported. At the lower percentiles, however, the calculated exposure decreases significantly, if the values below the limit of detection are replaced either with 0 or LOD. Therefore, leaving out the non-detects is a conservative approach.

My results can contribute to the refinement of the international guidelines for the application of probabilistic methods. When the input files and algorithm of the system plan is completed and developed, the validation of the system can be performed based on the given examples.

9. Hivatkozások

- Ambrus, A. (1979): The Influence of Sampling Methods and other Field Techniques on the Results of Residue Analysis. Pesticide Residues, Frehse, H., Geissbühler, H., Eds.; Pergamon Press:., 1979, 6–18.
- Ambrus, A. (2006): Variability of pesticide residues in crop units. *Pest Management Science* 62(8), 693-714.
- Ambrus, A., Szeitzné-Szabó, M., Zentai, A., Sali, J., Szabó, I.J. (2011): Exposure of consumers to deoxynivalenol from consumption of white bread in Hungary. *Food Additives and Contaminants: Part A* 28(2), 209-17. DOI: 10.1080/19440049.2010.540720
- Ambrus, Á., Horváth, Zs., Farkas, Zs., Szabó, I.J., Dorogházi, E., Szeitzné-Szabó, M. (2014): Nature of the field-to-field distribution of pesticide residues. *Journal of Environmental Science and Health* 49, 4, 229-244. DOI: 10.1080/03601234.2014.868272
- Battilani, P., Costa, L.G., Dossena, A., Gullino, M.L., Marchelli, R., Galaverna, G., Pietri, A., Dall'Asta, C., Giorni, P., Spadaro, D. (2009): Scientific information on mycotoxins and natural plant toxicants. Scientific/Technical Report submitted to EFSA. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/24e.pdf/>
- BfR. (2011): BfR compilation of processing factors for pesticide residues. <http://www.bfr.bund.de/cm/349/bfr-compilation-of-processing-factors-for-pesticide-residues.zip>
- Biró, L., Szeitz-Szabó, M., Biró, Gy., Sali, J. (2011): Dietary survey in Hungary, 2009. Part II: Vitamins, macro- and microelements, food supplements and food allergy. *Acta Alimentaria*. 40(2), 301-312. DOI: 10.1556/AAlim.40.2011.2.14
- Boobis, A.R., Ossendorp, B.C., Banasiak, U., Hamey, P.Y., Sebestyen, I., Moretto, A.(2008): Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicology Letters* 180, 137–150. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.06.004
- Boon, P.E., Van Klaveren J.D. (2003a): Guidelines regarding probabilistic exposure assessment in the safety evaluation of pesticides in the EU Market. Study on Probabilistic Assessment Consumer Training. Rikilt Institute of Food Safety, B1-3330/SANCO/2002584
- Boon, P.E., Klaveren, J.D. (2003b): Cumulative exposure to acetylcholinesterase inhibiting compounds in the Dutch population and young children. Report 2003.003
- Boon P.E., van der Voet, H., van Klaveren, J.D. (2003a): Dietary exposure to pesticides - relevant variables and probabilistic modelling. Report 2003.008. RIKILT, Wageningen.
- Boon, P.E., van der Voet, H., van Klaveren, J.D.(2003b): Validation of a probabilistic model of dietary exposure to selected pesticides in Dutch infants. *Food Additives and Contaminants* 20 Supplement 1, S36–49. DOI: 10.1080/0265203031000134956
- Boon, P.E., Nij, E.T., Donkersgoed, G., Klaveren, J.D. (2004a): Probabilistic Intake Calculations Performed for the Codex Committee on Pesticide Residues. <ftp://ftp.fao.org/codex/meetings/ccpr/ccpr36/pr4crd2e.pdf>
- Boon, P.E., Lignell, S., Klaveren, J.D., Tjoe Nij, E.I.M. (2004b): Estimation of the acute dietary exposure to pesticides using the probabilistic approach and the point estimate methodology. Report 2004.008. RIKILT, Wageningen.
- Boon, P.E., de Mul, A., van der Voet, H., van Donkersgoed, G., Brette, M., van Klaveren, J.D. (2005): Calculations of dietary exposure to acrylamide. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 580, 143–155. DOI:10.1016/j.mrgentox.2004.10.014
- Boon, P.E., Van der Voet, H., Van Raaij, M.T.M., Van Klaveren, J.D. (2008): Cumulative risk assessment of the exposure to organophosphorus and carbamate insecticides in the Dutch diet. *Food and Chemical Toxicology* 46, 3090–3098. DOI: 10.1016/j.fct.2008.06.083
- Boon, P.E., Ruprich, J., Petersen, A., Moussavian, S., Debegnach, F., van Klaveren, J.D.(2009a): Harmonisation of food consumption data format for dietary exposure assessments of chemicals analysed in raw agricultural commodities. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2883–2889. DOI: 10.1016/j.fct.2009.08.003
- Boon, P.E., Svensson, K., Moussavian, S., van der Voet, H., Petersen, A., Ruprich, J., Debegnach, F., de Boer, W.J., van Donkersgoed, G., Brera, C., van Klaveren, J.D., Busk, L. (2009b): Probabilistic acute dietary exposure assessments to captan and tolylfluanid using several European food consumption and pesticide concentration databases. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2890–2898. DOI:10.1016/j.fct.2009.01.040
- Boon, P.E., Bakker, M.I., van Klaveren, J.D., van Rossum, C.T.F.(2009c): Risk assessment of the dietary exposure to contaminants and pesticide residues in young children in the Netherlands. RIVM Report 350070002. http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2009/september/Risk_assessment_of_the_dietary_exposure_to_contaminants_and_pesticide_residues_in_young_children_in_the_Netherlands
- Boon, P.E., Van Donkersgoed, G., Christodoulou, D., Crépet, A., D'Addezio, L., Desvignes, V., Ericsson, B-G., Galimberti, F., Ioannou-Kakouri, E., Jensen, B.H., Rehurkova, I., Rety, J., Ruprich, J., Sand, S., Stephenson, C., Strömberg, A., Turrini, A., Van der Voet, H., Ziegler, P., Hamey, P., Van Klaveren, J.D.

- (2015): Cumulative dietary exposure to a selected group of pesticides of the triazole group in different European countries according to the EFSA guidance on probabilistic modelling. *Food and Chemical Toxicology* 79, 13-31. DOI: 10.1016/j.fct.2014.08.004
- Bosgra, S., Bos, P.M.J., Vermeire, T.G., Luit, R.J., Slob, W. (2005): Probabilistic risk characterization: An example with di(2-ethylhexyl) phthalate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 43, 104–113. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.06.008
- Caldas, E. D., Boon, P.E., Tressou, J.(2006a): Probabilistic assessment of the cumulative acute exposure to organophosphorus and carbamate insecticides in the Brazilian diet. *Toxicology* 222, 132–142. DOI: 10.1016/j.tox.2006.02.006
- Caldas, E. D., Tressou, J., Boon, P.E. (2006b): Dietary exposure of Brazilian consumers to dithiocarbamate pesticides--a probabilistic approach. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1562–1571. DOI: 10.1016/j.fct.2006.04.014
- Caldas, E., Jardim, A., Ambrus, A., Souza, L.C. (2006c): Variability of organophosphorus insecticide residues in large size crops grown in commercial farms in Brazil. *Food Additives and Contaminants* 23, 148–158. DOI: 10.1080/02652030500479708
- Caldas, E.D., De Souza, M.V., Jardim, A.N.O. (2011): Dietary risk assessment of organophosphorus and dithiocarbamate pesticides in a total diet study at a Brazilian university restaurant. *Food Additives and Contaminants Part A*. 28, 71–79. DOI: 10.1080/19440049.2010.538935
- Cano-Sancho, G., Marín, S., Ramos, A. J., Sanchis, V. (2012): Exposure assessment of T2 and HT2 toxins in Catalonia (Spain). *Food and Chemical Toxicology* 50, 511–517. DOI:10.1016/j.fct.2011.12.044
- Claeys, W. L., De Voghel, S., Schmit, J.-F., Vromman, V., Pussemier, L. (2008): Exposure assessment of the Belgian population to pesticide residues through fruit and vegetable consumption. *Food Additives and Contaminants Part A* 25, 851–863. DOI: 10.1080/02652030701854741
- Claeys, W., Baert, K., Mestdagh, F., Vercammen, J., Daenens, P., De Meulenaer, B., Maghuin-Rogister, G., Huyghebaert, A. (2010): Assessment of the acrylamide intake of the Belgian population and the effect of mitigation strategies. *Food Additives and Contaminants Part A* 27, 1199–1207. DOI: 10.1080/19440049.2010.489577
- Claeys, W.L., Schmit, J.-F., Bragard, C., Maghuin-Rogister, G., Pussemier, L., Schiffers, B. (2011): Exposure of several Belgian consumer groups to pesticide residues through fresh fruit and vegetable consumption. *Food Control* 22, 508–516. DOI: 10.1016/j.foodcont.2010.09.037
- De Boer, W.J., van der Voet, H., Bokkers, B.G.H., Bakker, M.I., Boon, P.E. (2009): Comparison of two models for the estimation of usual intake addressing zero consumption and non-normality. *Food Additives and Contaminants Part A* 26, 1433–1449. DOI: 10.1080/02652030903161606
- De Boevre, M., Jacxsens, L., Lachat, C., Eeckhout, M., Di Mavungu, J.D., Audenaert, K., Maene, P., Haesaert, G., Kolsteren, P., De Meulenaer, B., De Saeger, S. (2013): Human exposure to mycotoxins and their masked forms through cereal-based foods in Belgium. *Toxicology Letters* 218, 281–292. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.02.016
- Efron, B., Tibshirani, R.(1993): An Introduction to the Bootstrap. Chapman & Hall, New York.
- EFSA. (2005): Opinion of the PPR Panel related to the appropriate variability factor(s) to be used for acute dietary exposure assessment of pesticide residues in fruit and vegetables. *EFSA J.* 177, 1-61. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/177.htm>
- EFSA. (2006): Opinion of the Scientific Committee related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. *EFSA J.* 438, 1-54. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/438.htm>
- EFSA. (2007): Opinion of the Scientific Panel on Plant protection products and their Residues on acute dietary intake assessment of pesticide residues in fruit and vegetables. *EFSA J.* 538, 1-88. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/538.htm>
- EFSA. (2008): Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. *EFSA J.* 704, 1-84. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705.htm>
- EFSA. (2009a): Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* 1150, 1-72. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150.htm>
- EFSA. (2009b): Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health. *EFSA J.* 7(9), 1167. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1167.htm>
- EFSA. (2010): Management of left-censored data in dietary exposure assessment of chemical substances. *EFSA J.* 1557, 1-96. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1557>
- EFSA. (2011): Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA J.* 2405, 1-150. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2405.htm>

- EFSA. (2012): Guidance on the use of probabilistic methodology for modelling dietary exposure to pesticide residues. *EFSA J.* 2839, 1–95.
- EFSA. (2013): Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. *EFSA J.* 11(7), 3293, 1-131. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3293.htm>
- EFSA.(2015): The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA J.* 4038, 1-169. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4038>
- EPA. (2000): Assigning values to non-detected/non-quantified pesticide residues in human health food exposure assessments. Office of Pesticide Programs, Washington, DC: US Environmental Protection Agency; <http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/trac3b012.pdf>
- EPA. (2002): Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. US Environmental Protection Agency. http://www2.epa.gov/sites/production/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf
- Eurobarometer. (2010): Food-related risks. SPECIAL EUROBAROMETER 354. <http://www.efsa.europa.eu/en/riskcommunication/riskperception.htm>
- EU Bizottság (2003): Directorate-General Health and Consumer Protection. Collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU Member States, Report of experts participating in Task 3.2.10. <http://ec.europa.eu/food/fs/scoop/task3210.pdf>
- FAO. (2009): Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed. *FAO Plant Production and Protection Paper* 197. <http://www.fao.org/docrep/012/i1216e/i1216e00.htm>
- Fernandes, A. R., Tlustos, C., Rose, M., Smith, F., Carr, M., Panton, S.(2011): Polychlorinated naphthalenes (PCNs) in Irish foods: Occurrence and human dietary exposure. *Chemosphere* 85, 322–328. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2011.06.093
- Hamey, P.Y. (2000): A practical application of probabilistic modelling in assessment of dietary exposure of fruit consumers to pesticide residues. *Food Additives and Contaminants* 17, 601–610. DOI: 10.1080/026520300412519
- Hamilton, D., Ambrus, Á., Dieterle, R., Felsot, A., Harris, C., Petersen, B., Racke, K., Wong, S.-S., Gonzalez, R., Tanaka, K., Earl, M., Roberts, G., Bhula, R. (2004): Pesticide residues in food—acute dietary exposure. *Pest Management Science*. 60, 311–339. DOI: 10.1002/ps.865
- Harrell, F. E., Davis, C. E. (1982): A new distribution-free quantile estimator. *Biometrika* 69, 635–640. DOI: 10.1093/biomet/69.3.635
- Hazel, C.M., Patel, S. (2004): Influence of processing on trichothecene levels. *Toxicology Letters*. 153, 51–59. DOI:10.1016/j.toxlet.2004.04.040
- Heinemeyer, G., Sommerfeld, C., Springer, A., Heiland, A., Lindtner, O., Greiner, M., Heuer, T., Krems, C., Conrad, A. (2013): Estimation of dietary intake of bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by consumption of food in the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216, 472–480. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.01.001
- Helsel, D. (2005): Nondetects and Data Analysis: Statistics for Censored Environmental Data. 2005. Wiley.
- He, P., Lu, Y., Liang, Y., Chen, B., Wu, M., Li, S., He, G., Jin, T. (2013): Exposure assessment of dietary cadmium: findings from shanghai over 40 years, China. *BMC Public Health* 13, 590. DOI: 10.1186/1471-2458-13-590
- He, D., Ye, X., Xiao, Y., Zhao, N., Long, J., Zhang, P., Fan, Y., Ding, S., Jin, X., Tian, C., Xu, S., Ying, C. (2015): Dietary exposure to endocrine disrupting chemicals in metropolitan population from China: A risk assessment based on probabilistic approach. *Chemosphere* 139, 2-8. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.05.036
- Hill, A.R.C. (2000): Residue variability and sampling – practical problems and consequences for residues monitoring. *Food Additives and Contaminants* 17 (7), 539-546. DOI: 10.1080/026520300412429
- Hoekstra, J., Hart, A., Boobis, A., Claupein, E., Cockburn, A., Hunt, A., Knudsen, I., Richardson, D., Schilter, B., Schütte, K., Torgerson, P.R., Verhagen, H., Watzl, B., Chiodini, A. (2012): BRAFO tiered approach for benefit-risk assessment of foods. *Food and Chemical Toxicology* 50 Supplement 4, S684-98. DOI: 10.1016/j.fct.2010.05.049
- Hoekstra, J., Fransen, H.P., van Eijkeren, J.C.H., Verkaik-Kloosterman, J., de Jong, N., Owen, H., Kennedy, M., Verhagen, H., Hart, A. (2013): Benefit-risk assessment of plant sterols in margarine: a QALIBRA case study. *Food and Chemical Toxicology* 54, 35–42. DOI: 10.1016/j.fct.2012.08.054
- Horváth, Zs., Ambrus, Á., Mészáros, L., Braun, S. (2013): Characterization of distribution of pesticide residues in crop units. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 48:8, 615-625. DOI:10.1080/03601234.2013.777277
- Internet_1 - Risk Analysis [2015. október]. Elérhető: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/capacity-development/risk-analysis/en/>
- Internet_2 - Global Environment Monitoring System (GEMS/food) [2015. október]. Elérhető: http://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/gems-food/en/

- Internet_3 - *EFSA calculation model pesticide residue intake model "PRIMo" revision 2.* [2015. október]
Elérhető: <http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/mrlteam.htm>
- Internet_4 - *Revisiting the International Estimate of Short-Term Intake (IESTI) Joint EFSA/FAO/WHO Stakeholder Meeting and Scientific Workshop* [2015. október] Elérhető: <http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/150907>
- Internet_5 - *„Quantitative Risk Assessment of Combined Exposure to Food Contaminants and Natural Toxins”* [2015. október] Elérhető: <https://www.wageningenur.nl/en/show/Work-package-3.htm>
- Internet_6 - *@RISK* [2015. október] Elérhető: <https://www.palisade.com/risk/>
- Internet_7 - *„Éves jelentések”* [2015. október] Elérhető: https://www.nebih.gov.hu/szakteruletek/szakteruletek/noveny_talajvedelmi_ig/szakteruletek/novenyvedo_maradek/szermaradek_evesjel
- Internet_8 - *Common Mechanism Groups; Cumulative Exposure and Risk Assessment* [2015. október]
Elérhető: <http://www2.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chemically-related-groups-active-ingredients>
- Jardim, A.N.O., Caldas, E.D.(2012): Brazilian monitoring programs for pesticide residues in food – Results from 2001 to 2010. *Food Control* 25, 607–616.
- JECFA. (2011): Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_959_eng.pdf
- Jensen, A. F., Petersen, A., Granby, K. (2003): Cumulative risk assessment of the intake of organophosphorus and carbamate pesticides in the Danish diet. *Food Additives and Contaminants* 20, 776–785. DOI: 10.1080/0265203031000138240
- Jensen, B.H., Andersen, J.H., Petersen, A., Christensen, T. (2008): Dietary exposure assessment of Danish consumers to dithiocarbamate residues in food: a comparison of the deterministic and probabilistic approach. *Food Additives and Contaminants Part A* 25, 714–721. DOI: 10.1080/02652030701858262
- Jensen, B.H., Petersen, A., Christensen, T. (2009.): Probabilistic assessment of the cumulative dietary acute exposure of the population of Denmark to organophosphorus and carbamate pesticides. *Food Additives and Contaminants Part A* 26, 1038–1048. DOI: 10.1080/02652030902859754
- Jensen, B.H., Petersen, A., Christiansen, S., Boberg, J., Axelstad, M., Herrmann, S.S., Poulsen, M.E., Hass, U. (2013): Probabilistic assessment of the cumulative dietary exposure of the population of Denmark to endocrine disrupting pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 55, 113–120. DOI: 10.1016/j.fct.2013.01.002
- Jensen, B.H., Petersen, A., Nielsen, E., Christensen, T., Poulsen, M.E., Andersen, J.H. (2015): Cumulative dietary exposure of the population of Denmark to pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 83, 300-7. DOI: 10.1016/j.fct.2015.07.002.
- JMPR. (1999): Pesticide residues in food - 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. *FAO Plant Production and Protection Paper*, 153, 1999.
- JMPR. (2003): Pesticide residues in food - 2003. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. *FAO Plant Production and Protection Paper*, 176, 2004.
- JMPR. (2004): Pesticide residues in food – 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. *FAO Plant Production and Protection Paper* 178. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/report2004jmpr.pdf
- JMPR. (2005): Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. *FAO Plant Production and Protection Paper* 183. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/JMPR05report.pdf
- JMPR. (2014): Pesticide Residues in Food 2014. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Rome, Italy, 16-25 September 2014. *FAO Plant Production and Protection Paper* 221
- Jogszabály_1 - A Bizottság 2002/63/EK irányelve (2002. július 11.) a növényi és állati eredetű termékekben és azok felszínén található peszticid-szermaradványok hatósági ellenőrzésére szolgáló közösségi mintavételi módszerek megállapításáról és a 79/700/EGK irányelv hatályon kívül helyezéséről. *Official Journal of the European Communities* L 187, 30-43
- Jogszabály_2 – Az Európai Parlament és a Tanács 396/2005/EK RENDELETE (2005. február 23.) a növényi és állati eredetű élelmiszerekben és takarmányokban, illetve azok felületén található megengedett növényvédőszer-maradékok határértékéről, valamint a 91/414/EGK tanácsi irányelv módosításáról
- Jogszabály_3 - Guidelines on comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements for setting MRLs. SANCO 7525/VI/95 - rev.9. March 2011. http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance_documents/docs/app-d.pdf

- Jogszabály_4 – Food Quality Protection Act of 1996. Public Law 104-170. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-104publ170/pdf/PLAW-104publ170.pdf>
- Jogszabály_5 - 162/2003. (X. 16.) Korm. rendelet a kábítószerek előállítására alkalmas növények termesztésének, forgalmazásának és felhasználásának rendjéről
- Jogszabály_6 - 49/2014. (IV. 29.) VM rendelet az élelmiszerekben előforduló egyes szennyezőanyagokra és természetes eredetű ártalmas anyagokra vonatkozó határértékekről, valamint az élelmiszerekkel rendeltetésszerűen érintkezésbe kerülő egyes anyagokkal, tárgyakkal kapcsolatos követelményekről
- Jogszabály_7 - A BIZOTTSÁG 178/2006/EK RENDELETE (2006. február 1.) a 396/2005/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletnek a legmagasabb megengedett növényvédőszer-maradék határértékkel rendelkező élelmiszereket és takarmányokat felsoroló I. melléklet létrehozása tekintetében történő módosításáról. Official Journal of the European Union 29, 3-25
- Katz, J. M., Winter, C.K. (2009): Comparison of pesticide exposure from consumption of domestic and imported fruits and vegetables. *Food and Chemical Toxicology* 47, 335–338. DOI: 10.1016/j.fct.2008.11.024
- Kennedy, M.C. (2010): Bayesian modelling of long-term dietary intakes from multiple sources. *Food and Chemical Toxicology* 48, 250–263. DOI:10.1016/j.fct.2009.10.008
- Kennedy, M.C., Roelofs, V. J., Anderson, C.W., Salazar, J.D. (2011): A hierarchical Bayesian model for extreme pesticide residues. *Food and Chemical Toxicology* 49(1), 222-32. DOI: 10.1016/j.fct.2010.10.020
- Kennedy, M.C., Glass, C.R., Bokkers, B., Hart, A. D.M., Hamey, P.Y., Kruisselbrink, J.W., de Boer, W.J., van der Voet, H., Garthwaite, D.G., van Klaveren, J.D. (2015a): A European model and case studies for aggregate exposure assessment of pesticides. *Food and Chemical Toxicology*. 79, 32-44. DOI: 10.1016/j.fct.2014.09.009
- Kennedy, M.C., van der Voet, H., Roelofs, V. J., Roelofs, W., Glass, C.R., de Boer, W.J., Kruisselbrink, J.W., Hart, A.D.M. (2015b): New approaches to uncertainty analysis for use in aggregate and cumulative risk assessment of pesticides. *Food and Chemical Toxicology*. 79, 54-64. DOI:10.1016/j.fct.2015.02.008
- Kroes, R., Müller, D., Lambe, J., Löwik, M.R.H., van Klaveren, J., Kleiner, J., Massey, R., Mayer, S., Urieta, I., Verger, P., Visconti, A. (2002): Assessment of intake from the diet. *Food and Chemical Toxicology* 40, 327–385.
- Lachenmeier, DW., Sproll, C., Musshoff, F. (2010): Poppy seed foods and opiate drug testing – where are we today? *Therapeutic Drug Monitoring*. 32, 11–18. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181c0eee0
- López, A., Rueda, C., Armentia, A., Rodríguez, M., Cuervo, L., Ocio, J.A. (2003): Validation and sensitivity analysis of a probabilistic model for dietary exposure assessment to pesticide residues with a Basque Country duplicate diet study. *Food Additives and Contaminants* 20 Supplement 1, S87–101. DOI: 10.1080/0265203031000152406
- Maulvault, A.L., Cardoso, C., Nunes, M.L., Marques, A. (2013): Risk-benefit assessment of cooked seafood: Black scabbard fish (*Aphanopus carbo*) and edible crab (*Cancer pagurus*) as case studies. *Food Control* 32, 518-524. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.01.026
- McKinlay, R., Plant, J. A., Bell, J.N.B., Voulvoulis, N. (2008): Calculating human exposure to endocrine disrupting pesticides via agricultural and non-agricultural exposure routes. *Science of The Total Environment* 398, 1–12. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2008.02.056
- Medeiros Vinci, R., Jacxsens, L., Van Looc, J., Matsiko, E., Lachat, C., de Schaezen, T., Canfyn, M., Van Overmeire, I., Kolsteren, P., De Meulenaer, B. (2012): Assessment of human exposure to benzene through foods from the Belgian market. *Chemosphere* 88, 1001–1007. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.044
- Mojska, H., Gielecińska, I., Szponar, L., Oltarzewski, M. (2010): Estimation of the dietary acrylamide exposure of the Polish population. *Food and Chemical Toxicology* 48, 2090–2096. DOI: 10.1016/j.fct.2010.05.009
- Moeller, MR., Hammer, K., Engel O. (2004): Poppy seed consumption and toxicological analysis of blood and urine samples. *Forensic Science International* 143(2-3), 183-186. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.03.027
- Müller, A. K., Bosgra, S., Boon, P.E., van der Voet, H., Nielsen, E., Ladefoged, O. (2009): Probabilistic cumulative risk assessment of anti-androgenic pesticides in food. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2951–2962. DOI: 10.1016/j.fct.2009.07.039
- Muri, S.D., van der Voet, H., Boon, P.E., van Klaveren, J.D., Brüscheweiler, B.J. (2009): Comparison of human health risks resulting from exposure to fungicides and mycotoxins via food. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2963–2974. DOI: 10.1016/j.fct.2009.03.035
- Ooijen HJ van., Van der Voet H., Bakker MI. (2009): Identification and handling of uncertainties in dietary exposure assessment. RIVM Report 320103004. http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2009/oktober/Identification_and_handling_of_uncertainties_in_dietary_exposure_assessment

- Pardo, O., Beser, M.I., Yusà, V. (2014): Probabilistic risk assessment of the exposure to polybrominated diphenyl ethers via fish and seafood consumption in the Region of Valencia (Spain). *Chemosphere* 104, 7–14. DOI:10.1016/j.chemosphere.2013.12.084
- Paulo, M.J., van der Voet, H., Wood, J.C., Marion, G.R., van Klaveren, J.D. (2006): Analysis of multivariate extreme intakes of food chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 44, 994–1005. DOI: 10.1016/j.fct.2005.12.003
- Pieters, M.N., Bakker, M., Slob, W. (2004): Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. *Toxicology Letters* 153, 145–153. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.04.029
- Pieters, M., Ossendorp B., Bakker M., Slob W. (2005): Probabilistic modeling of dietary intake of substances - The risk management question governs the method. RIVM report 320011001/2005 - National Institute for Public Health and the Environment. <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/7301/1/320011001.pdf>
- Riederer, A.M., Lu, C. (2012): Measured versus simulated dietary pesticide intakes in children. *Food Additives and Contaminants Part A* 29, 1922–1937. DOI: 10.1080/19440049.2012.719643
- Ríos, G., Pinson-Gadais, L.J., Abecassis, J., Zakhia-Rozis, N., Lullien-Pellerin, V. (2009): Assessment of dehulling efficiency to reduce deoxynivalenol and Fusarium level in durum wheat grains. *Journal of Cereal Science* 49(3), 387–392. DOI: 10.1016/j.jcs.2009.01.003
- Rodler, I., Biró, L., Greiner, E., Zajkás, G., Szórád, I., Varga, A., Domonkos, A., Ágoston, H., Balázs, A., Mozsáry, E., Vitrai, J., Hermann, D., Boros, J., Németh, R., Kéki, Zs. (2005): Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003–2004. *Orvosi Hetilap*. 146(34):1781–1789.
- Ruprich, J., Rehurkova, I., Boon, P.E., Svensson, K., Moussavian, S., Van der Voet, H., Bosgra, S., Van Klaveren, J.D., Busk, L. (2009): Probabilistic modelling of exposure doses and implications for health risk characterization: glycoalkaloids from potatoes. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2899–2905. DOI: 10.1016/j.fct.2009.03.008
- Sidorenko, Y. (2011): Assessment of rare dietary risks based on analysis of food combinations. *Food and Chemical Toxicology* 49, 1160–1166. DOI: 10.1016/j.fct.2011.02.009
- Sioen, I., Fierens, T., Van Holderbeke, M., Geerts, L., Bellemans, M., De Maeyer, M., Servaes, K., Vanermen, G., Boon, P.E., De Henauw, S. (2012): Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. *Environment International* 48, 102–108. DOI: 10.1016/j.envint.2012.07.004
- Slob, W. (1993): Modeling long-term exposure of the whole population to chemicals in food. *Risk Analysis* 13, 525–530.
- Slob, W. (1996): A comparison of two statistical approaches to estimate long-term exposure distributions from short-term measurements. *Risk Analysis* 16, 195–200. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1996.tb01449.x
- Slob, W., de Boer, W.J., van der Voet, H. (2010): Can current dietary exposure models handle aggregated intake from different foods? A simulation study for the case of two foods. *Food and Chemical Toxicology* 48, 178–186. DOI: 10.1016/j.fct.2009.09.035
- Slob, W. (2006): Probabilistic dietary exposure assessment taking into account variability in both amount and frequency of consumption. *Food and Chemical Toxicology* 44, 933–951. DOI: 10.1016/j.fct.2005.11.001
- Sproll, C., Perz, R.C., Lachenmeier, D.W. (2006): Optimized LC/MS/MS analysis of morphine and codeine in poppy seed and evaluation of their fate during food processing as a basis for risk analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54, 5292–5298
- Sproll, C., Perz, R.C., Buschmann, R., Lachenmeier, D.W. (2007): Guidelines for reduction of morphine in poppy seed intended for food purposes. *European Food Research and Technology*. 226, 307–310. DOI: 10.1007/s00217-006-0522-7
- Szabvány_1 - Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. CAC/GL 62-2007. <http://www.codexalimentarius.org/standards/list-of-standards/>
- Szabvány_2 - Principles for Assessment of Risk to Human Health from Exposure to Chemicals. International Programme on Chemical Safety. 1999. Environmental Health Criteria 210, World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>
- Szabvány_3 - Portion of Commodities to which Codex Maximum Residue Limits Apply and which is Analyzed. CAC/GL 41-1993. <http://goo.gl/sMwG9i>
- Szeitz-Szabó, M., Biró, L., Biró, Gy., Sali, J. (2011): Dietary survey in Hungary, 2009. Part I. Macronutrients, alcohol, caffeine, fibre. *Acta Alimentaria*. 40(1), 142–152. DOI: 10.1556/AAlim.40.2011.1.16
- Tooze, J.A., Midthune, D., Dodd, K.W., Freedman, L.S., Krebs-Smith, S.M., Subar, A.F., Guenther, P.M., Carroll, R.J., Kipnis, V. (2006): A New Statistical Method for Estimating the Usual Intake of Episodically Consumed Foods with Application to Their Distribution. *Journal of the American Dietetic Association* 106, 1575–1587. DOI: 10.1016/j.jada.2006.07.003
- Van der Voet, H., de Mul, A., van Klaveren, J.D. (2007): A probabilistic model for simultaneous exposure to multiple compounds from food and its use for risk-benefit assessment. *Food and Chemical Toxicology* 45, 1496–1506. DOI: 10.1016/j.fct.2007.02.009

- Van der Voet, H., van der Heijden, G.W.A.M., Bos, P.M.J., Bosgra, S., Boon, P.E., Muri, S.D., Brüscheweiler, B.J. (2009): A model for probabilistic health impact assessment of exposure to food chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2926–2940. DOI: 10.1016/j.fct.2008.12.027
- Van der Voet, H., de Boer, W.J., Krusselbrink, J.W., Goedhart, P.W., van der Heijden, G.W.A.M., Kennedy, M.C., Boon, P.E., van Klaveren, J.D. (2015): The MCRA model for probabilistic single-compound and cumulative risk assessment of pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 79. p. 5-12. DOI: 10.1016/j.fct.2014.10.014
- Van Klaveren, J.D., Boon, P.E. (2009): Probabilistic risk assessment of dietary exposure to single and multiple pesticide residues or contaminants: summary of the work performed within the SAFE FOODS project. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2879–2882. DOI: 10.1016/j.fct.2009.10.047
- Van Klaveren, J.D., van Donkersgoed, G., Van der Voet, H., Stephenson, C., Boon, P.E. (2010): Cumulative Exposure Assessment of Triazole Pesticides. Scientific/Technical Report submitted to EFSA. <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/pub/40e.htm>
- Visconti, A., Haidukowski, E.M., Pascale, M., Marco, Silvestri M. (2004): Reduction of deoxynivalenol during durum wheat processing and spaghetti cooking. *Toxicology Letters*. 153, 181–189. DOI:10.1016/j.toxlet.2004.04.032
- WHO. (1995): GEMS/Food-EURO Second Workshop on Reliable Evaluation of Low-Level Contamination of Food. Report. ftp://ftp.ksph.kz/Chemistry_Food%20Safety/TotalDietStudies/Reliable.pdf
- WHO. (1997): Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues. WHO/FSF/FOS/97.7. <http://www.who.int/foodsafety/publications/pesticides/en/>
- Yuan, Y., Chen, C., Zheng, C., Wang, X., Yang, G., Wang, Q., Zhang, Z. (2014): Residue of chlorpyrifos and cypermethrin in vegetables and probabilistic exposure assessment for consumers in Zhejiang Province, China. *Food Control* 36, 63-68. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.08.008
- Zentai, A., Sali, J., Szeitzné-Szabó, M., Szabó, I.J., Ambrus, Á. (2012): Exposure of consumers to morphine from poppy seeds in Hungary. *Food Additives & Contaminants: Part A* 29(3), 403-414. DOI: 10.1080/19440049.2011.636762
- Zentai, A., Sali, J., Szabó, I.J., Szeitzné-Szabó, M., Ambrus, Á., Vásárhelyi A. (2013a): Factors affecting the estimated probabilistic acute dietary exposure to captan from apple consumption. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(5), 833-842. DOI: 10.1080/19440049.2013.794977
- Zentai, A., Sali, J., Ambrus, Á. (2013b): Almafogyasztásból származó kaptán expozíció becslését befolyásoló tényezők. Bódi Éva, Fekete István, Kovács Béla: *Fiatalkutatók az Egészséges Élelmiszerért*. ISBN 978-963-473-601-1. 90-95.o.
- Zentai, A., Kerekes, K., Szabó, I., Ambrus, Á. (2015a): A fogyasztók növényvédőszer-maradékokból származó expozíciójának finomítása. 1. rész *Élelmiszervizsgálati Közlemények LXI*, 3.
- Zentai, A., Kerekes, K., Szabó, I., Ambrus, Á. (2015b): A fogyasztók növényvédőszer-maradékokból származó expozíciójának finomítása. 2. rész *Élelmiszervizsgálati Közlemények LXI*, 4.

10. Mellékletek

1. melléklet (20. táblázat): Vizsgált péksütemények és fő összetevőik

Felhasznált liszt típusa	Termékek megnevezése és tömege						
búzaliszt 112	Bakonyi barna 0,7 kg	Mákos kifli 88 g	Tartós fehér kenyér 0,5 kg	Ovis kifli 20 g	Sötétmagvas töretes kenyér 0,5 kg	Lövői rozskenyér 0,5 kg	Sajtos kenyér 0,75 kg
búzaliszt 160	Cukros kifli 47 g	Belvárosi Graham kenyér 0,9 kg	Tartós fehér 0,75 kg	Hevesi Sió kifli 50 g	Magvas barna kenyér 0,5 kg	Finom rozskenyér 0,5 kg	Sajtos kenyér 0,7 kg
búzaliszt 55	Zalai fonott cukros kifli 90 g	Ciklámen graham kenyér 0,6 kg	Tejes kifli 44 g	Extra vajás kifli 34 g	6 magos kenyér 0,5 kg	Tiroli rozskenyér 1 kg	Olasz kifli szeszámos 54 g
búzaliszt 80	Kőrösi cukros kifli	Érdi graham kenyér 0,75 kg	Tejes kifli adalékos	Korpás olasz kifli 54 g	Magvas kenyér 0,5 kg	Csemege rozskenyér 2 kg	Minikifli szeszámos 25 g
búzaliszt 96	Dabasi rozsos kenyér 0,7 kg	Graham toast kenyér 0,7 kg	Nagy kifli 97 g	Lenmagos fehérkenyér 0,6 kg	Magvas kifli 63 g	Keszthelyi rozskenyér 0,75 kg	Kalász kifli szeszámos 60 g
grahamliszt	Erzsébet kenyér 0,9 kg	Báthory barna kenyér	Sió kifli 44 g	Lenmagos kenyér világos 1 kg	Mini magvas kifli 25 g	Rozskenyér kerek 1 kg	Szezámogóscsavart kifli 130 g
rozsliszt 125	Erzsébeti kenyér 0,8 kg	Graham kenyér 0,75 kg	Vajas jellegű kifli 34 g	Zalai lenmagos kenyér 0,5 kg	Grazi rozskenyér 1 kg	Sajtos kifli Duna 44 g	Szezámos kifli nagy 100 g
rozsliszt 56	Erzsébeti kenyérke 0,5 kg	Katona kenyér	Uzsonna kifli 60 g	Rákóczi lenmagos kenyér 0,5 kg	Corvin rozskenyér 0,6 kg	Sajtos nagy kifli 87 g	
rozsliszt 60	Félbarna kenyér 1 kg	Fehér kenyér 1 kg	Duna kifli sima 66 g	Magkeverés kapuvári 0,5 kg	Dél Tiroli rozskenyér 0,9 kg	Sajtos kifli 95 g	
rozsliszt 90	Tartós félbarna kenyér 1 kg	Citopános kenyér 1 kg	Olasz kifli 44 g	Szezámma 1 szórt hárommagvas kenyér sötét 0,75 kg	Német rozskenyér 1 kg	Sajtos kifli 44 g	
rozsliszt, teljes kiőrlésű 190	Fonott mákos kifli 88 g	Tartós kenyér szeletelt 1 kg	Iskola kifli 45 g	SPECIÁL 5 magos kenyér 1 kg	Rákóczi rozskenyér köményes 0,7 kg	Balaton sajtós kifli 62 g	

2. melléklet (21. táblázat): Az expozíció becslés nem számszerűsített bizonytalanságainak mérlegelése az EFSA (2012) javaslatában felsorolt potenciális bizonytalansági tényezők alapján

Jelmagyarázat (~: bizonytalanság hatása nem számottevő, - alulbecslés, + túlbecslés)

Bizonytalan tényező	Jellemzés (EFSA ajánlást figyelembe véve)	DON	morfin	kaptán	sz.f. észterek
Élelmiszer-fogyasztás modellezése	Csak a felmérésben szereplő élelmiszerek fogyasztásának modellezése lehetséges, ezért a ritkán fogyasztott és emiatt alulreprezentált élelmiszerek tekintetében alulbecslés előfordulhat (pl. mák).	~	--	~	~
Régi élelmiszer-fogyasztási felmérés felhasználása	Általában nem számottevő hatás. Példáink esetében az alkalmazott fogyasztási adatbázist nem tekintem elavultnak. A teljes lakosságra vonatkozó expozíciós következtetések levonása a fogyasztási adatok reprezentativitásának a függvénye.	-/+	-/+	-/+	-/+
Mérési/jelentési bizonytalanság a fogyasztási felmérésekben	A bizonytalanság a mintaszám függvénye. Példáink esetében nem adható meg egyértelmű irány.	-/+	-/+	-/+	-/+
Gyümölcs és zöldség fogyasztás felüljelentése	A zöldség és gyümölcs fogyasztás felüljelentése az EFSA vélemény szerint akár kétszeres is lehet.	~	~	+	+
Fogyasztás viszonya a testtömeghez	A két jellemzőt összekapcsolják a fogyasztási felmérések adatbázisában. Emiatt az összefüggést példáinkban sem tekintem bizonytalan elemnek.	~	~	~	~
Vízfogyasztás	A víz élelmiszerként kezelendő, ha van rá adat a fogyasztási felmérésben, vagy determinisztikus becslés alkalmazandó. Példáinkban adott mátrixokban vizsgáltam a szennyezőket, ahol a tényező nem releváns. A bizonytalanság egyébként általában alacsony, mivel a vízben alacsony a szermaradékok előfordulása.	~	~	~	~
Élelmiszer konverziós tényezők	A receptek között a legtöbb összetevő vonatkozásában akár kétszeres eltérés is lehet, a minor összetevőknél nagyobb, azonban az expozíciót várhatóan kevésbé befolyásolja.	-/+	-/+	-/+	-/+
Egységnyi tömegek	Az EFSA a determinisztikus eljárásban alkalmazott értékek alkalmazását javasolja, ami enyhe alulbecslés lehet, mivel előfordulhatnak akár kétszeres méretű egységek is. A tényező a DON és morfin becslésnél nem releváns. A szerves foszforsavésztereknél nem modelleztem a variabilitást és egységnyi tömeget, e tekintetben enyhe alulbecslésre számíthatunk. A kaptán példáján saját eredményeink eloszlását alkalmaztam, ezért alulbecslés nem áll fenn.	~	~	~	-
Szermaradék definíciók	A hatás jellemzése nagyon nehéz, a metabolitá alakulás mértéke magas lehet, ill. toxicitása eltérő lehet. Az EFSA a kockázatbecslési szermaradék definíció alkalmazását ajánlja, ill. konverziós faktort ahol lehetséges. Eltérés esetén ideális esetben a laborok mindkét definíció szerint mérik a szermaradékot, a gyakorlatban azonban az MRL megfelelés az ellenőrzés célja, emiatt korrekcióként az EFSA javaslata szerint lehet eljárni. A példáinkban a DON-nál is enyhe mértékben érvényesülhet ez a hatás (bomlástermékei is toxikusak).	-/+	~	--/++	--/++
Szermaradék mérési bizonytalanság	A tényező hatása a nagy adathalmazoknál a variancia növekedésével a bevitel felső percentiliseinek növekedését okozhatja, a kis adathalmazoknál bizonytalanabb a hatás. Mivel az	~	~	~	~

	EFSA szerint más bizonytalanságok (pl. LOR alatti értékek vagy mintavételi bizonytalanság) hatása nagyobb lehet, ezért az alapbecslés nem modellezi.				
Nem mért szer-maradékok az állati termékekben	Az EFSA útmutató szerint pesszimista körben az MRL vagy az alapértelmezett MRL (0,01 mg/kg) alkalmazandó. A példáinkban vizsgált konkrét mátrixokat (nem állati) tekintve a tényező nem releváns.	~	~	~	~
Tételek/ minták közötti szermaradék/ szennyező-anyag variabilitás	A pesszimista körben lognormál függvény alkalmazását javasolják az eloszlás leírására. Ennek hatása alacsony mintaszám esetén, különösen az ARfD környéki expozícióknál bizonytalanra válik, két irányt is felvehet (--/++). A morfin becslés példája mutatta, hogy minden adat szorzásával magasabb bevittet becsültem. A hatást esetenként szükséges mérlegelni. A DON, kaptán és kumulált becslés esetén minden adatot szorozva végeztem a becslést. Megítélésem szerint ez elegendő input adat esetén pontosabb eredményt ad, ezért a bizonytalanság hatását nem tekintem jelentősnek.	-/+	--/++	-/+	-/+
Tétel / minta szermaradék modellezés bizonytalanság	A pesszimista körben parametrikus modellezést javasolnak, melynek felső konfidencia határa igen konzervatív is lehet. Esetünkben a morfin becslésnél alkalmaztam parametrikus modellt, és tekintve, hogy a másik eljárás alkalmazásával ennél magasabb eredmény született, a hatást a példáinkban nem tekintem egyértelmű irányúnak.	-/+	-/+	-/+	-/+
LOR alatti szer-maradékok kezelése	A pesszimista körben ezek az értékek LOR értékével egyenlők. A tényező hatását minden példában jellemeztem. A felső percentiliseknél nem érvényesül a hatás.	~	~	~	~
<LOR szer-maradékok arányának modellezési bizonytalansága	A bizonytalansági elem a parametrikus modellre vonatkozik. Esetünkben nem releváns, mivel (a morfin becslés kivételével) empirikus modellt alkalmaztam. A morfin becslés során egy koncentráció adat volt LOQ alatt.	~	~	~	~
Ellenőrzött kísérletek szermaradék adatainak használata a kevés monitoring adat kiegészítésére	Az eljárás a növényvédőszerke engedélyezésénél vagy a kevés monitoring adat kiegészítésére alkalmazható, ezért esetünkben nem releváns.	~	~	~	~
Kezelt termény aránya	A kaptán és szerves foszforsavészterek példáján a kezelt termény arányának hatását figyelembe vettem. A kaptán példája esetén a személyes közlés alapján feltételezett 20%-os kezelési arány vonatkoztatása az összes almára, bizonytalanságot jelent. A kimutatási határ alatti eredményeket figyelmen kívül hagytam, ami krónikus becslés esetén túlbecslés.	-/+	-/+	+	+
Felhasználási gyakorlat időbeni változása	A pesszimista kör nem modellezi a hatást. Közvetve ide sorolható a DON szennyezettség időszakos változása is. A hatás iránya bizonytalan, mértéke nem jelentős.	~	~	~	~
Kevés monitoring adat	A javasolt eljárás a megfelelő adatok felhasználása más országokból, más terményekről, vagy ellenőrzött kísérletekből. Utóbbi esetben a túlbecslés markáns lehet. Peldáinkban a tényező nem releváns (elegendő monitoring adat állt rendelkezésre a becsléshez).	~	~	~	~
Nincs ellenőrzött kísérlet, ami helyettesítené a monitoring	Peldáinkban a tényező nem releváns (elegendő monitoring adat állt rendelkezésre a becsléshez).	~	~	~	~

adatok					
Nem engedélyezett használatból szermaradék	A pesszimista körben figyelembe veszik ezeket az értékeket is, kivéve a kimutatási határ alatti értékeket. A hatás mértéke nem jelentős.	~	~	~	~
Nagy szermaradék eredmény esetén az érintett terményben mért átlagos szermaradék	A tényező a nem monitoring keretében mért egy-egy kifogásolt szermaradék eseményre vonatkozik. A szerves foszforsavészterek példájánál atipikusnak tekintetem több kiugróan magas értéket (értéke >2-szer magasabb volt, mint a következő és az átlagnál 5-ször magasabb volt Ambrus és mtsai (2014) eredményei alapján) és az elemzésből kihagytam.	~	~	~	~
Egységek közti variabilitás, variabilitási faktor	A pesszimista körben a javasolt eljárás a béta vagy lognormál eloszlás konzervatív VF, vagy CV alapján. A hatás az alkalmazott variabilitási faktortól függ, pl. VF = 6,8 esetén felülbecslést is, VF = 1 esetén alulbecslést is okozhat a felső percentiliseknél. A tényező a DON és morfin példájában nem releváns, azonban a kaptán és szerves foszforsavészterek példájában igen. A kaptán példájában eloszlásként vettem figyelembe, ezért nem tekintem túlbecslésnek. A szerves foszforsavésztereknél nem vettem figyelembe, a vizsgált anyag típusok kis hányadánál lett volna releváns (közepes méretű termények).	~	~	~	-/+
Elkészített élelmiszerekben szermaradék	A pesszimista kör feltételezése szerint a kész termék ugyanabból a nyers terményből készül, amit a fogyasztó nyersen is elfogyasztott.. A hatás túlbecslés, amennyiben a készítelt vásárolják. A morfin és kaptán példáján a tényező nem releváns, mivel konkrét mátrixot vizsgáltam. A kumulált becslésnél nem vontam össze a feldolgozott élelmiszereket a komponenssel, emiatt a túlbecslés nem érvényesül.	~	~	~	~
Monitoring adatok kapcsolódása a fogyasztóhoz kerülő szermaradékhöz	A pesszimista körben feltételezik, hogy a mért adatok reprezentatívak a fogyasztó által elfogyasztott termékre. A valóságban idővel csökkenhet a szermaradék tartalom, azonban friss termékek esetén ez nem annyira jelentős (mivel gyorsan fogyasztásra kerülnek). A hatás túlbecslést okozhat, amennyiben a fogyasztó várhatóan később fogyasztja el a terméket. A DON és morfin példánál a hatást nem tekintem relevánsnak, a kaptán és kumulált bevitelbecslésnél azonban igen.	~	~	+	+
Feldolgozási faktorok	A pesszimista körben az alkalmazott érték 1 vagy a legmagasabb kísérletes érték. A DON és morfin példájánál a feldolgozás hatását modelleztem. A feldolgozási mód ismeretének a hiánya jelentős bizonytalansági tényező lehet. A kaptán példájánál a tényező nem releváns (feldolgozott terméket nem vizsgáltam). A szerves foszforsavészterek példájánál a hatás jelentős lehet, iránya bizonytalan.	--/++	-/+	~	--/++
Kumulált becslés, szermaradékok kiválasztása a csoporthoz	A tényező a DON, morfin és kaptán példájánál nem releváns. A szerves foszforsavészterek példájában szakirodalmi adatok alapján választottam meg a csoport tagokat, ezért a bizonytalanság megegyezik a szakirodalmi adatokéval.	~	~	~	~
Kumulált becslés, relatív potencia faktorok	A tényező a DON, morfin és kaptán példájánál nem releváns. A szerves foszforsavészterek példájában szakirodalmi adatokból vettem az RPF faktorokat, ezért eredményeim bizonytalansága megegyezik a szakirodalmi adatokéval.	-/+	-/+	-/+	-/+
Kumulált becslés, hiányzó szermaradék eredmények	A tényező a DON, morfin és kaptán példájánál nem releváns. A szerves foszforsavészterek példájánál sem tekintem relevánsnak, mivel minden szermaradékot vizsgáltak az adott mintákban.	~	~	~	~

számítása					
Vízben lévő szermaradék	Példáinkban adott mátrixokban vizsgáltam a szennyezőket, ahol ez a tényező nem releváns. A vízből származó bevitelt nem modelleztem, hatása egyébként sem jelentős, mivel a víz szermaradék tartalma nagyságrendekkel alacsonyabb, mint az élelmiszereké.	~	~	~	~
Vetésforgó / megelőző terményekből származó szermaradék	A tényezőnek nincs hatása a vizsgálataimban szereplő modellvegyületek koncentrációjára.	~	~	~	~
Célzott monitoring (figyelmen kívül hagyható)	Amennyiben a vizsgálatok egy része célzott mintavétel keretében történik, túlbecslest okozhat, mivel a célzott mintavétel általában valamilyen gyanú alapján történik, ahol a szermaradék előfordulás valószínűsége nagyobb. A tényező mindegyik példa esetén releváns.	+	+	+	+
Összegzés	A becslés bizonytalan elemeit mérlegelve az EFSA táblázat alapján, a morfin példánál (ritkán fogyasztott élelmiszer miatt) megállapítottam, hogy eredményem bizonyos mértékig alábecsüli a magas expozíciót, mivel a fő mákfogyasztási (húsvéti és karácsonyi) időszakban nem volt fogyasztási tényező felmérés. Egyéb esetekben elegendő fogyasztási nap és mért szermaradék, szennyező anyag eredmény állt rendelkezésre. Az elemzést elvégeztem csak a mért értékekkel illetve a KH alatti értékek különböző helyettesítésével, ezért a számított expozíciók kissé konzervatívnak tekinthetők.	+	-	++++	+++

3. melléklet: Segédtablázatok leírása

3-A. A fogyasztott termékek segédtablázata (TERMEKTAR)

Ebben az Excel táblázatban a fogyasztási adatbázis termékeinek egyszerű felsorolása és a termék azonosítóval való összekötésük valósul meg (1-1 megfeleltetés). A file tartalmazza a termék sorszámát és rövid nevét. A program működhet „termék sorszám” alapján („termék rövid név” nélkül), de fordítva nem, tehát a sorszám a kötelező elem, amit a TERMEKTAR bővítésénél figyelembe kell venni (44a ábra).

3-B. A személyi adatok segédtablázata (SZEMELYTAR)

A táblázat a FOGYASZTAR táblázatból azonosítható „személyek” adatait (sorszám, nem, kor, testtömeg) tartalmazza. A SZEMELYTAR táblázatban található a „személyekhez” kapcsolt „súlyozó faktor” értékek is, melyek azt mutatják meg, hogy adott fogyasztó a lakosságnak mekkora hányadát jellemzi. A súlyozó faktorokat a KSH rendelte az adott fogyasztó személyekhez. Mivel nagyságuk miatt a számítások indokolatlanul terhelnék a komputert, ezért minden faktort 100-al osztunk, majd egészre kerekítünk és ezt a hányadost tartalmazza a SZEMELYTAR. Az egyenletes osztás nincs hatással az egyes személyek teljes populációra vonatkoztatott súlyára (44b ábra).

A	B	C
1	TERMEKTAR táblázat	
2		
3	Termék sorszáma	Termék rövid név
4	1	0%-os joghurt
5	2	2 tojásos száraztészta
6	3	4 tojásos száraztészta
7	4	8 tojásos száraztészta
8	5	Abonett, korpás
9	6	Abonett, kukoricás
10	7	Abonett, natúr
11	8	aceszulfám-K
12	9	áfonya befőtt
13	10	áfonya lekvár
14	11	alma
15	12	alma befőtt

A	B	C	D	E	F
1	SZEMELYTAR táblázat				
2					
3	Személy kód	Nem	Kor	Testtömeg	Súlyozó faktor
4	1658	2	11	28	13
5	1856	1	57	72	15
6					

44. ábra: TERMEKTAR (a) és SZEMELYTAR (b) segéd táblázatok mintája

3-C. A kémiai anyagok segéd táblázata 1. (SZERTAR)

Ebben az Excel táblázatban a szermaradék adatbázis vegyületeinek egyszerű felsorolása (mért paraméter megnevezése) és azonosítóval (1-1 megfeleltetés) valamint a lehetséges mértékegységekkel (mg/kg vagy µg/kg) való összekötésük valósul meg (45a ábra).

3-D. A kémiai anyagok segéd táblázata 2. (SZERMARKODTAR)

Ebben az Excel táblázatban a szermaradék adatbázisban szereplő termékek (anyag típusok) és bennük mért szermaradékok (mért paraméterek), valamint mintaazonosítók összekapcsolása valósul meg (többszörös megfeleltetések). Tartalmazza egyrészt az anyag típus SZERMARTAR-ban található kódját (A oszlop), továbbá a mért paraméter SZERTAR-ban található kódját (B oszlop) és a minta laborazonosítószámot (C oszlop). Egyazon mért paraméter kódhoz több anyag típus kód is tartozhat, mivel több anyag típusban is előfordulhat bizonyos szermaradékok vizsgálata. Egyazon anyag típus kódhoz több mért paraméter kód is tartozhat, mivel általában több szermaradékot vizsgálnak az egyes anyag típusokban. Mind az anyag típus kódhoz, mind a mért paraméter kódhoz, sőt ezek párosaihoz is tartozhat több „minta laborazonosítószám”, mivel előfordulhat, hogy ugyanazt a szert ugyanazon anyag típus több mintájában mérik. (A mintaként feltüntetett 45b. ábrán 118725 az alma, 119113 pedig a banán anyag típusok kódja, továbbá 301095 jelöli a dimetoátot, 218601 a dimetoát+ometoát együttes értékét, 219095 a klórpírifoszt, 219273 pedig a metidation szert. A C oszlopban található kódok a minták egyedi azonosítói az adatbázisban.). A segéd táblázat tartalmazza az összes lehetséges anyag típus - minta laborazonosítószám - mért paraméter kombinációt. Erre a program működéséhez van szükség.

3-E. Anyag típusok segéd táblázata (ATIPLISTA)

A program működéséhez szükséges az anyag típusok nyilvántartása, amikre mérés történt. Az ATIPLISTA táblázat A oszlopában az anyag típus kódok, B oszlopában a megnevezések találhatók (45c ábra).

A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C
1	SZERTAR táblázat			1	Anyag típus kódja	Mért paraméter kódja	Minta laborazonosítószám	1	Anyag típus kódja	Anyag típus megnevezése
2				2	118725	301095	101305	2	101240	köszméte
3	Mért paraméter kódja	Mért paraméter megnevezése	Mértékegység	3	118725	218601	101305	3	103778	narancs ital (100%)
4	220325	2,4-D	mg/kg	4	118725	218601	123952	4	103952	fejessaláta (üvegházi)
5	222226	abamektin	mg/kg	5	118725	219095	130488	5	104533	tea
6	222378	acefát	mg/kg	6	119113	219095	189376	6	104845	búzaszem
7	222394	acetamidrid	mg/kg	7	119113	219095	134406	7	105581	alma ital (100%)
8	220396	acetoklór	mg/kg	8	119113	219273	134406	8	105820	zöldbab (hüvellyel)
9	220419	AD-67	mg/kg	9	119113	219273	189376	9	111586	meggy
10	222417	akrinatrin	mg/kg	10				10	115670	paradicsom
11	220435	alakilór	mg/kg	11				11	115689	paprika
				12				12	115717	uborka
				13				13	115881	karalábé

45. ábra: SZERTAR (a), SZERMARKODTAR (b) és ATIPLISTA (c) segéd táblázatok mintája (részlet)

A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK

Impakt faktoros folyóirat közlemények

Ambrus, Á., Szeitzné-Szabó, M., Zentai, A., Sali, J., Szabó, I.J. (2011): Exposure of consumers to deoxynivalenol from consumption of white bread in Hungary. *Food Additives and Contaminants*, 28(2), 209-217. DOI: 10.1080/19440049.2010.540720. IF (2011) = 1,765

Zentai, A., Sali, J., Szeitzné-Szabó, M., Szabó, I.J., Ambrus, Á. (2012): Exposure of consumers to morphine from poppy seeds in Hungary. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29(3), 403-414. DOI: 10.1080/19440049.2011.636762. IF (2012) = 2,220

Zentai, A., Sali, J., Szabó, I.J., Szeitzné-Szabó, M., Ambrus, Á., Vásárhelyi A. (2013a): Factors affecting the estimated probabilistic acute dietary exposure to captan from apple consumption. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(5), 833-842. DOI: 10.1080/19440049.2013.794977. IF (2013) = 2,341

Ambrus, Á., Zentai, A., Sali, J., Ficzer, I. (2011): Hidden contributors to uncertainty and accuracy of results of residue analysis. *Accreditation and Quality Assurance*, 16, 3-11. DOI: 10.1007/s00769-010-0721-6. IF (2011) = 1,036

Horváth, Zs., Sali, J., Zentai, A., Dorogházi, E., Farkas, Zs., Kerekes, K., Ambrus, Á. (2014): Limitations in the determination of maximum residue limits and highest residues of pesticides: Part I. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*. 49(3), 143-152. DOI: 10.1080/03601234.2014.857960. IF (2014) = 1,202

Nem impakt faktoros folyóirat közlemények

Zentai, A., Kerekes, K., Szabó, I., Ambrus, Á. (2015a): A fogyasztók növényvédőszer-maradékokból származó expozíciójának finomítása. 1.rész *Élelmiszervizsgálati Közlemények* LXI,3.

Zentai, A., Kerekes, K., Szabó, I., Ambrus, Á. (2015b): A fogyasztók növényvédőszer-maradékokból származó expozíciójának finomítása. 2.rész *Élelmiszervizsgálati Közlemények* LXI,4.

Konferencia kiadvány

Zentai, A., Sali, J., Ambrus, Á. (2013b): Almafogyasztásból származó kaptán expozíció beclését befolyásoló tényezők. Bódi Éva, Fekete István, Kovács Béla (szerkesztők): *Fiatal Kutatók az Egészséges Élelmiszerért*. ISBN 978-963-473-601-1. 90-95.o.

Nemzetközi konferencia

Ambrus, Á., Horváth, Zs., Sali, J., Zentai, A. (2012): Principles for Planning Monitoring Pesticide Residues in Agricultural Commodities. O-14 plenary lecture. *49th Annual Florida Pesticide Residue Workshop/North American Chemical Residue Workshop*. 2012. július 15-18. Florida

Előadások

Zentai, A., Sali, J., Ambrus, Á. (2013): Almafogyasztásból származó kaptán expozíció beclését befolyásoló tényezők. *Fiatal Kutatók az Egészséges Élelmiszerért, tudományos ülés*. Debrecen, 2013. február 19.

Zentai, A., Szeitzné Szabó, M., Ambrus, Á., Szabó, I., Szerleticsné Túri, M., Sali, J. (2014): Mákfogyasztás élelmiszerbiztonsági szemmel. *Aktualitások a táplálkozástudományi kutatásokban, workshop*. Budapest, 2014. január 16.

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Ambrus Á, Zentai A, Gál V: Ötven éve alapították a Codex Alimentarius Bizottságot. Élelmiszervizsgálati közlemények (2013) LIX, 1-2.

Zentai A, Freckáné Cs. K, Szeitzné Sz. M, Farkas J, Beczner J: Nanoanyagok felhasználása az élelmiszeriparban. Magyar Tudomány (2014) 175:8, 983-992.

Freckáné Cs. K, Szerleticsné T. M, Zentai A, Mészáros L, Prisztóka R, Sali J, Szeitzné Sz. M: Aszpartám édesítőszer élelmiszerekből származó bevitelének becslése és a kockázat értékelése. Élelmiszervizsgálati Közlemények (2014) LX, 4

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legnagyobb köszönettel témavezetőmnek, Prof. Dr. Ambrus Árpádnak tartozom a szakmai irányításért, a rengeteg türelemért és folyamatos motivációért és bizalomért, amivel mindig segített a nehéz pillanatokon is átlendülni.

Köszönet illeti Szabó István munkatársamat a modellezések kivitelezésében nyújtott értékes segítségéért, és Sali Judit munkatársamat a rendszerterv kidolgozásában történt együttgondolkodásért.

Külön köszönettel tartozom munkáltatómnak és közvetlen feletteseimnek, Dr. Barna Saroltának, Dr. Szeitzné Dr. Szabó Máriának és Szerleticsné Dr. Túri Máriának, hogy támogatták doktori munkám elkészítését. Köszönöm Dr. Szeitzné Dr. Szabó Mária igazgató-helyettes asszony értékes szakmai észrevételeit.

A tömegmérésekben több munkatársam is részt vett. Köszönettel tartozom Ficzer Istvánnak, Hámos Andrásnak, Gál Veronikának, Sali Juditnak, Benga Mónikának és Bódi Barbarának.

Köszönöm Prof. Dr. Győri Zoltán és Dr. Beczner Judit opponensi munkáját házi védésem során, akik értékes észrevételeikkel és tanácsaikkal segítették disszertációm végső formájának kialakítását, valamint köszönöm a házivédésen résztvevő szakemberek hasznos hozzászólásait.

Végezetül köszönettel tartozom családomnak, akik türelemmel és bizalommal támogattak tanulmányaimban és disszertációm elkészítésében.