



## Az ochratoxin-A előfordulása vesebeteg emberek vérében és vizeletében

<sup>1</sup>Kovács M., <sup>2</sup>Sámik J., <sup>3</sup>Fazekas B., <sup>4</sup>Lelovics Zs., <sup>1</sup>Pósa R., <sup>1</sup>Bónai A.,  
<sup>1</sup>Kovács F., <sup>1</sup>Horn P.

<sup>1</sup>Kaposvári Egyetem Állattudományi Kar, Állattenyésztési és Állathigiéniai Kutatócsoport, Kaposvár, 7400 Guba S. u. 40.

<sup>2</sup>EuroCare 4. sz. Dialízis Központ, Kaposvár, 7400 Tallián Gy. u. 20-34.

<sup>3</sup>Debreceni Állategészségügyi Intézet, Debrecen, 4031 Bornemissza u. 3-7.

<sup>4</sup>Kaposvári Egyetem Pedagógiai Főiskolai Kar, Kaposvár, 7400 Bajcsy-Zs. u. 10.

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A szerzők ismeretlen oktanú vesebeteg emberek vérének és vizeletének ochratoxin-A (OTA) tartalmát határozták meg immunaaffinitás oszloppal történő tisztítást követő nagynyomású folyadékkromatográfiás (IAC-HPLC) módszerrel. A vizsgált 50 vérmintából 41 (82%) tartalmazott OTA-t, átlagosan 0,33 ng/ml mennyiségben (tartomány: 0,21–1,23 ng/ml). Az egyes életkor csoportok között nem volt szignifikáns eltérés a toxintartalomban. A nemek szerinti különbség szintén nem volt jelentős, sem a toxint kimutatható mennyiségben tartalmazó minták százalékos aránya, sem pedig a szennyezettség mértékét tekintve. A 28 vizeletmintában alacsonyabb (57%-os) volt a toxint tartalmazó minták aránya, mint a vérben. Az OTA koncentráció a vizeletben átlagosan 0,007 ng/ml volt (tartomány: 0,006–0,012 ng/ml). Az 50 év felettek esetében megállapítható volt, hogy a szennyezettség mértéke nem változik a korrallal összefüggésben. Jelentős eltérést tapasztaltak a nemek között, nőkben lényegesen nagyobb volt azoknak a száma, akik vizeletében ki lehetett mutatni OTA-t (86%), míg férfiakban a vizeletminták 52%-a negatív volt. Az átlagos OTA koncentráció nem tért el szignifikánsan a nemek között. A talált koncentrációk megegyeztek a korábban egészséges emberektől származó mintákban mért értékekkel, az OTA-tartalom és az egyes vesebetegségek között nem volt kimutatható összefüggés.*

(Kulcsszavak: humán vesebetegség, ochratoxin-A, vér és vizelet)

### Detection of ochratoxin A from the blood and urine of human patients suffering from nephropathy

M. Kovács<sup>1</sup>, J. Sámik<sup>2</sup>, B. Fazekas<sup>3</sup>, Zs. Lelovics<sup>4</sup>, R. Pósa<sup>1</sup>, A. Bónai<sup>1</sup>, F. Kovács<sup>1</sup>, P. Horn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Kaposvár, Faculty of Animal Science, Research Group of Animal Breeding and Animal Hygiene, Kaposvár, H-7400 Guba S. u. 40.

<sup>2</sup>EuroCare Dialysis Centre no. 4, Kaposvár, H-7400 Tallián Gy. u. 20-34.

<sup>3</sup>Veterinary Institute of Debrecen, Debrecen, H-4031 Bornemissza u. 3.7.

<sup>4</sup>University of Kaposvár, College Faculty of Pedagogy, Kaposvár, H-7400 Bajcsy-Zs. u. 10.

### ABSTRACT

*The authors determined the concentration of ochratoxin A (OTA) in 50 blood and 28 urine samples of human patients suffering from renal diseases (chronic glomerulo- and pyelonephritis, essential hypertension, renal cirrhosis, neoplastic and cystic changes) in Hungary. Forty-one out of the 50 serum samples assayed (82%) were found to contain*

OTA in a mean concentration of 0.33 ng/ml (range: 0.21–1.23 ng/ml). No significant differences were found in toxin content between the different age and sex groups studied. The proportion of the urine samples in which OTA could be detected (n=28) was 57%, the mean OTA concentration was 0.007 ng/ml (range: 0.006–0.012 ng/ml), and OTA concentration was lower than 0.01 ng/ml in the majority of samples. Incidence was much more common in female patients (86%), while 52% of the urine samples collected from male patients were negative. The OTA content of blood and urine samples did not differ significantly from the values measured in our earlier study in healthy humans and from the data reported in the literature. No significant correlation was found between the type of kidney disorders and the OTA content of blood and urine samples.  
(Keywords: ochratoxin A, blood and urine samples, nephropathy)

## BEVEZETÉS

Az ochratoxin-A-t számos *Aspergillus* és *Penicillium* gombafaj termeli. Az ochratoxin-A (OTA) vese- és májkárosító, teratogén, mutagén és egyre inkább bizonyítottan rákkeltő hatású (Huff, 1991; Kuiper-Goodman, 1991; WHO, 2002).

Ma már jól ismert, hogy a "balkáni endémiás nephropathia" elnevezésű betegséget, amelyet Bulgáriában, Jugoszláviában és Romániában csaknem kizárólag a vidéki lakosság körében észleltek, a gabonafélék OTA szennyezettsége okozza. A toxikózis általában 30–50 éves kor között jelentkezik, de kimutatták már fiatalabb, 10–19 éves korban is. Előfordulási gyakoriságát 2–10%-ra becsülik. Idült megbetegedés, amely nem jár specifikus tünetekkel, hanem mint elégtelen veseműködés jelentkezik. Korai felismerését az is nehezíti, hogy nem diagnosztizálható jellemző laboratóriumi vagy egyéb diagnosztikai (pl. ultrahangos) paraméterekkel (Galvano és mtsai., 2005). A nők érzékenysége nagyobb, a mortalitás is nőkben magasabb. A toxinhatás következtében a vese mérete jelentősen kisebbedik. Szövetteni vizsgálattal a vesecsatornácskák fibrózisa és a glomerulusok hyalinos degenerációja állapítható meg (Vukelic és mtsai., 1992). A betegség endémiásan jelentkezik, Bosznia-Hercegovina, Horvátország, Szerbia és Bulgária egyes területein. Szoros korrelációt mutattak ki a húgyúti daganatok előfordulása és a balkáni endémiás nephropathia okozta elhalálozások számával (Petkova-Bocharova és mtsai., 2002).

Az ochratoxin-A hazánkban is komoly egészségügyi kockázatot jelent, az ember közvetlenül (penészes növényi eredetű élelmiszerekkel) és közvetve (állati eredetű termékekkel) veszi fel a toxint. Az élvezeti cikkek közül a kávé és fűszerek tartalmazhatnak gyakran toxint. A kockázatot növeli, hogy a toxin kiürülése lassú, ami azt jelenti, hogy a felvett toxin kumulálódik, felszívódása után a toxin a különböző szövetekből is kimutatható, legtöbbit a vér, a vese és a máj tartalmazza. Emberen az OTA felezési ideje 35 nap, azaz a fogyasztást követően tartósan kimutatható a vérből (WHO, 2001), ezért alkalmas a humán vérminták OTA-tartalmának mérése a toxin expozíció monitorozására.

A szájon át felvett OTA 6%-a változatlan formában ürül a vizelettel (Storen és mtsai., 1982), egyes vizsgálatok szerint az aktuális OTA felvételt a vizelet OTA-tartalma jobban tükrözi, mint a vérplazma toxinszintje (Gilbert és mtsai., 2001); ember esetében ez mintavételi szempontból is kedvezőbb.

A toxin az anyatejjel is kiválasztódik, ezért az érintett lakosság körében számolni kell a csecsemők igen korai expozíciójával. Magyarországon a szolnoki és a kaposvári kórházban végeztek felmérést (Kovács és mtsai., 1995), amely eredménye szerint szülés után a vizsgált nők 52%-ának véréből, illetve 40%-ban az anyatejből lehetett OTA-t

kimutatni, ez utóbbiban 1,4 ng/l mennyiségben. Magyarországon három megye öt településén élő emberek vizeletmintájának 63%-ában átlagosan 0,015 ng/ml (tartomány 0,006–0,065 ng/ml) OTA-tartalmat mértek, az eredmények azonban jelentős regionális különbséget mutattak. A vizsgálatok arra utaltak, hogy az egyik településen házi készítésű, őrölt paprika volt az emelkedett szintű OTA terhelés forrása (Fazekas és mtsai., 2004). Hazai eredetű, kereskedelmi forgalomban lévő búza, búzaliszt, kukoricaliszt és feketekávé mintákat vizsgáltak a tárolás középső és végső szakaszában (Fazekas és mtsai., 2002). A búzaminták 8,3%-a mutatott OTA szennyezettséget, átlagosan 0,29 ng/g-ot, (szélső értékek: 0,12–0,5 ng/g), a búzaliszt és a kukoricaliszt szennyezettségének aránya és mértéke hasonló volt. A kávéminták 66%-ában ki lehetett mutatni az OTA-t (0,17–1,3, átlag érték: 0,57 ng/g). Az eredmények alapján végzett számítások szerint az emberek OTA felvétele a cereáliakon keresztül 6,7 ng/nap, míg a kávé fogyasztásával 4,1 ng/nap toxin jut be szervezetünkbe, amely önmagában nem jelent komoly humán egészségügyi kockázatot.

Amint azt a takarmány és élelmiszer alapanyagok, valamint a humán vér- és tejminták toxinvizsgálatának eredményei jelzik, az OTA jelenlétével mindig számolni kell a táplálékláncban, ezért fontos a humán expozíció mértékének feltérképezése.

A vizsgálatok célja az ochratoxin-A (OTA) koncentrációjának meghatározása volt vesebetegségben szenvedő emberek vér- és vizeletmintájából. A kapott eredményeket összehasonlítottuk egészséges emberek vérének és vizeletének OTA-tartalmára vonatkozó irodalmi adatokkal.

## **ANYAG ÉS MÓDSZER**

2003. áprilisában 50 vér- és 28 vizeletmintát gyűjtöttünk a Kaposi Mór Megyei Kórházban (Kaposvár). A vizsgálatban résztvevő személyek a vizeletet 24 órán keresztül gyűjtöttük, majd az alaposan összekevert mintából kb. 50 ml került tárolásra, -20 °C-on. A vérvételekre a reggeli étkezést követően kb. 2 órával (10–11 óra között) került sor, a v. *brachialis*-ból. A natív vérmintákat alvadásukat követően lecentrifugáltuk, majd vizsgálatra kerülő vérszérumokat az analízis megkezdéséig ugyancsak -20 °C-on tároltuk. (A 49 évnél fiatalabb betegektől nem sikerült elegendő számban vizelet mintát gyűjteni.) A betegek valamennyien uraemiában szenvedtek, amelynek hátterében eltérő kórképek (idült glomerulo- és pyelonephritis, primer hipertonia, vesezsugorodás, daganatos és cystás elváltozások) álltak.

Az ochratoxin-A meghatározására a Debreceni Állategészségügyi Intézetben került sor, *Pascale és Visconti* (2000) által leírt módszer adaptálásával, immunaffinitás oszloppal történő tisztítást követő nagynyomású folyadékkromatográfiás (IAC-HPLC) módszerrel. Az analízishez Hewlett-Packard 1050 típusú gradiens pumpát és HP1046-A típusú fluoreszcens detektort használtunk (Hewlett-Packard Magyarország Kft., Magyarország). A mintatisztítás, a HPLC analízis, a módszer validálása *Fazekas és mtsai.* (2004) szerint történt. A kimutatási határ vérszérum esetében 0,15, míg vizeletminták esetében 0,004 ng/ml volt. Az adatok elemzésére a Microsoft Excel 2000 program Student-féle t-tesztjét használtuk.

## **EREDMÉNY ÉS ÉRTÉKELÉS**

A vizsgált 50 vérmintából 41 (82%) tartalmazott OTA-t, átlagosan 0,33 ng/ml mennyiségben (tartomány: 0,21–1,23 ng/ml). Az egyes életkor csoportok között nem volt szignifikáns eltérés a toxintartalomban (*1. táblázat*). A nemek szerinti különbség

szintén nem volt jelentős, sem a pozitív minták előfordulási gyakorisága, sem pedig a szennyezettség mértékét tekintve (2. táblázat). A pozitív minták többségének OTA-tartalma 30 ng/ml alatt volt (1. ábra).

### 1. táblázat

A vér- és vizeletminták szennyezettségének aránya (%) és mértéke (ng/ml) életkor szerint

Életkor (év) (1)	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
<b>Vér (2)</b>						
n	5	3	5	12	14	11
szennyezett minták aránya (%) (3)	80	67	60	83	86	91
átlag konc. (ng/ml) (4)	0,36	0,31	0,30	0,40	0,32	0,26
± S.D.	0,17	0,01	0,13	0,32	0,13	0,07
<b>Vizelet (5)</b>						
n	3	1	3	9	7	5
szennyezett minták aránya (%) (3)		100	33	67	71	60
átlag konc. (ng/ml) (4)		0,008	0,009	0,008	0,008	0,006
± S.D.				0,002	0,002	0,001

Table 1: Incidence (%) and OTA content (ng/ml) of blood and urine samples according to the age of the patients

Age (year)(1), Blood(2), Incidence(3), Mean concentration(4), Urine(5)

### 1. ábra

#### A szennyezett vérminták OTA-tartalmának eloszlása

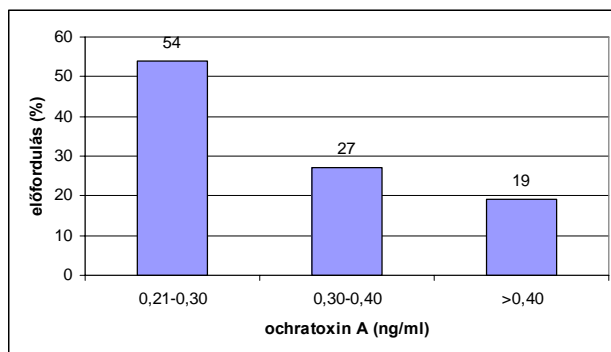


Figure 1: OTA concentration ranges found in the contaminated blood samples

A 28 vizeletmintában alacsonyabb (57%-os) volt a pozitív minták aránya, mint a vérben. Az OTA koncentráció átlagosan 0,007 ng/ml volt (tartomány: 0,006–0,012 ng/ml), a minták többségében a koncentráció kisebb volt, mint 0,01 ng/ml (2. ábra).

## 2. ábra

## A szennyezett vizeletminták OTA-tartalmának eloszlása

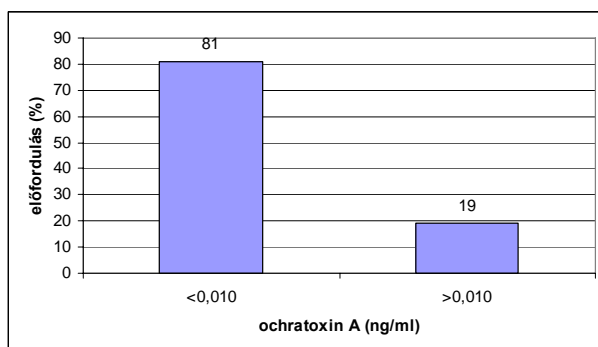


Figure 2: OTA concentration ranges found in the contaminated urine samples

Az 50 év felettek esetében megállapítható volt, hogy a szennyezettség mértéke nem változik a korral összefüggésben (1. táblázat). Jelentős eltérést tapasztaltunk azonban a nemek között, nőkben lényegesen gyakoribb volt a kimutatható mennyiségben OTA-t tartalmazó minták száma (86%), míg férfiakban a vizeletminták 52%-a negatív volt (2. táblázat). Az átlagos OTA koncentráció nem tért el szignifikánsan a nemek között.

## 2. táblázat

## A vér- és vizeletminták szennyezettségének aránya (%) és mértéke (ng/ml) nem szerint

Nem (1)	Férfi (2)	Nő (3)
<b>Vér (4)</b>		
n	32	18
szennyezett minták aránya (%) (5)	81	83
átlag konc. (ng/ml) (6)	0,32	0,35
± S.D.	0,2	0,15
<b>Vizelet (7)</b>		
n	21	7
szennyezett minták aránya (%) (5)	48	86
átlag konc. (ng/ml) (6)	0,007	0,009
± S.D.	0,001	0,002

Table 2: Incidence (%) and OTA content (ng/ml) of blood and urine samples according to the sex of the patients

Sex(1), Male(2), Female(3), Blood(4), Incidence(5), Mean concentration(6), Urine(7)

Az azonos személyektől származó pozitív eredményeket (n=15) összehasonlítva szignifikáns, közepes pozitív korrelációt ( $r=0,59$ ,  $P<0,05$ ) találtunk a vér- és a vizeletminták OTA koncentrációja között.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A vér- és vizeletminták OTA-tartalma nem tért el szignifikánsan a korábban általunk egészséges emberekben mért értékektől, valamint az irodalomban talált adatoktól.

Korábban ugyancsak Somogy megyéből egészséges emberek vizeletét megvizsgálva a minták 67%-át találtuk pozitívnak, a pozitív minták átlaga 0,009 ng/ml volt (*Fazekas és mtsai.*, 2005). Eredményeinket a nemzetközi irodalomban talált adatokkal hasonlítottuk össze. *Gilbert és mtsai.* (2001) 50 egészséges ember vizeletmintája közül 46-ban mértek OTA-t, 0,01–0,058 ng/ml tartományban. Olaszországban egészséges emberek vérében átlagosan 0,44 ng/ml OTA-tartalmat mértek (*Breitholtz-Emanuelsson és mtsai.*, 1994), míg a vizeletminták 52%-a volt pozitív, tartomány: 0,012–0,046 ng/ml (*Pascale és Visconti*, 2000). Spanyolországban ennél lényegesen magasabb toxinexpozíciót találtak, a vizsgált minták 100%-ában kimutatható volt az OTA, 0,120–5,580 ng/ml mennyiségben (*Burdaspal és Legarda*, 1998). Horvátországban öt nagyvárosból származó egészséges emberek vérében átlagosan 0,39 ng/ml OTA koncentrációt mértek. Az előfordulás gyakorisága, valamint az átlagos koncentráció Osijekben volt a legnagyobb, aminek háttérében a lakosság nagyobb mértékű friss és szárított sertéshús fogyasztását feltételezték (*Peraica és mtsai.*, 1999).

*Breitholtz-Emanuelsson és mtsai.* (1994) Olaszországban vesebeteg emberekben 1,4 ng/ml átlagos OTA-tartalmat találtak. Tunéziában, ahol az átlag lakosság vérében az európai átlaghoz viszonyítva magasabb az OTA-tartalom (0,7–7,8 ng/ml), krónikus interstitialis nephropathiában szenvedők vérében a toxinkoncentráció 25–59 ng/ml volt (*Maaroufi és mtsai.*, 1995), aminek háttérében magas toxinfelvételt találtak. Ugyanott *Abit és mtsai.* (2003) két éven keresztül (1999–2000) 205 egészséges és 954 beteg emberből vett vérmintákat analizálva azt találta, hogy az ismeretlen eredetű krónikus interstitialis nephropathiában szenvedő betegekben szignifikánsan a legmagasabb az OTA terhelés. Itt a minták 93–100%-a tartalmazott OTA-t (44,4–55,6 ng/ml), míg az egészséges emberekből származó minták 62–82%-ban bizonyultak pozitívnak (OTA-tartalom: 1,22–3,35 ng/ml). Törökországban vesebeteg emberek vérének OTA-tartalmát megmérve ugyancsak arra a következtetésekre jutottak, hogy az egészségesekhez (0,4 ng/ml) viszonyított magasabb (2,1 ng/ml) OTA koncentráció összefüggésbe hozható a veseműködés zavarainak kialakulásával (*Ozcelik és mtsai.*, 2001).

Az OTA szerkezetből való kiürülése a proximális tubulusokon keresztül végbemenő excretioval történik, így a toxin a vesetubulusok (elsősorban a proximális tubulus) hámfájának degenerációját, valamint interstitialis fibrosist idéz elő (*Godin és mtsai.*, 1998). Megvizsgáltuk ezért a krónikus tubularis nephrosisban szenvedő betegek adatait (n=7), közülük kettőnek volt átlagon (0,33 ng/ml) felüli OTA-tartalom a vérében (0,43 és 0,45 ng/ml), míg a többiekben csak kis koncentrációban (0,21–0,24 ng/ml) volt a toxin kimutatható. Magas értékeket (0,41–0,65 ng/ml) krónikus glomerulonephritis, primér hipertonia és polycystas veseelváltozás kapcsán találtunk még. A vizeletminták esetében az átlagnál (0,007 ng/ml) magasabb OTA koncentrációt két betegnél találtunk, egyikük glomerulopathiában (0,012 ng/ml), másikuk primer hipertóniában (0,012 ng/ml) szenvedett.

Összefoglalva megállapítható, hogy nem volt szignifikáns összefüggés a veseelváltozások jellege és a vér/vizeletminták OTA-tartalma között. Vizsgálatainkat további mintagyűjtéssel és azok analizálásával folytatjuk. Nagyobb számú eredmény birtokában lehet választ adni arra, hogy a veseműködés zavarainak háttérében milyen mértékben feltételezhető magasabb OTA expozíció.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatok elvégzését az OM (NKFP 4/024/2004) és a Magyar Tudományos Akadémia támogatta.

### IRODALOM

- Abid, S., Hassen, W., Achour, A., Skhiri, H., Maaroufi, K., Ellouz, F., Creppy, E., Bacha, H. (2003). Ochratoxin A in human chronic nephropathy in Tunisia: is the situation endemic? *Human and Exp. Toxicol.*, 22. 77-84.
- Breitholtz-Emanuelsson, A., Minervivi, F., Hult, K., Visconti, A. (1994). Ochratoxin A in human serum samples collected in southern Italy from healthy individuals suffering from different kidney disorders. *Nat. Toxins*, 2. 366-370.
- Burdaspal, P.A., Legarda, T.M. (1998). Data on the presence of ochratoxin A in human plasma in Spain. *Alimentaria*, 35. 103-109.
- Fazekas, B., Tar, A.K., Zomborszky-Kovács, M. (2002). Ochratoxin contamination of cereal grains and coffee in Hungary in the year 2001. *Acta Vet. Hung.*, 50. 177-188.
- Fazekas, B., Tar, A., Kovács, M. (2004). Ochratoxin A content of urine samples of healthy humans in Hungary. *Acta Vet. Hung.*, 53. 1. 35-44.
- Huff, J.E. (1991). Carcinogenicity of ochratoxin A in experimental animals. In: *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* (Eds. Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N., Bartsch, H.). Oxford University Press.
- Galvano, F., Ritieni, A., Piva, G., Pietri, A. (2005). Mycotoxins in the human food chain. In: *The mycotoxin book* (ed.: Diaz, D.). Nottingham University Press, 187-224.
- Gilbert, J., Brereton, P., MacDonald, S. (2001). Assessment of dietary exposure to ochratoxin A in the UK using a duplicate diet approach and analysis of urine and plasma samples. *Food Addit. Contam.*, 18. 1088-1093.
- Godin, M., Fillastre, J.P., Legallicier, B., Pauti, M.D. (1998). Ochratoxin-induced nephrotoxicity in animals and humans. *Semaine des Hopitaux*. 74. 800-806.
- Kovács, F., Sándor, G., Ványi, A., Domány, S., Zomborszky-Kovács, M. (1995). Detection of Ochratoxin-A in human blood and colostrum. *Acta Vet. Hung.*, 43. 393-400.
- Kuiper-Goodman, T. (1991). Risk assessment of ochratoxin A residues in food. In: *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* (Eds. Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N., Bartsch, H.). Oxford University Press.
- Maaroufi, K., Achoura, A., Hammami, M., El May, M., Betbeder, A.M., Ellouz, F., Creppy, E.E., Bacha, A. (1995). Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Human and Experimental Toxicol.*, 14. 609-614.
- Özcelik, N., Kosar, A., Soysal, D. (2001). Ochratoxin A in human serum samples collected in Isparta-Turkey from healthy individuals and individuals suffering from different urinary disorders. *Toxicol. Letters*. 121. 9-13.
- Pascale, M., Visconti, A. (2000). Rapid method for the determination of ochratoxin A in urine by immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. *Mycopathologia*. 152. 91-95.

- Peraica, M., Domijan, A.M., Fuchs, R., Lucic, A., Radic, B. (1999). The occurrence of ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol. Letters*. 110. 105-112.
- Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M. (2002). Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food. Addit. Contam.*, 19. 282-302.
- Storen, O., Holm, H., Stormer, F.C. (1982). Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl. Environm. Microbiol.*, 44. 785-789.
- Vukelic, M., Sostaric, B., Belicza, M. (1992). Pathomorphology of Balkan endemic nephropathy. *Food. Chem. Toxicol.*, 30. 193-200.
- WHO (2001). Ochratoxin A. Safety evaluation of certain mycotoxins in food. International program on Chemical Safety. WHO Food Additives Series, 47. 281-416.
- WHO (2002). Evaluation of certain mycotoxins in food. Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series 906), World Health Organization, Geneva, 27-35.

Levelezési cím (*corresponding author*):

**Kovács Melinda**

Kaposvári Egyetem Állattudományi Kar

7400 Kaposvár, Guba S. u. 40., Pf. 16.

*University of Kaposvár, Faculty of Animal Science*

*H-7401 Kaposvár, P.O.Box 16.*

Tel.: 36-82-314-155, fax: 36-82-320-175

e-mail: melinda@mail.atk.u-kaposvar.hu