

**SZENT ISTVÁN
EGYETEM**

**MODELL A KOCKÁZAT ALAPÚ
NÖVÉNYVÉDŐSZER-MARADÉK MONITORING
PROGRAMOK TERVEZÉSÉHEZ**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Horváth Zsuzsanna

Gödöllő

2018

A doktori iskola

megnevezése: Élelmiszertudományi Doktori Iskola

tudományága: Élelmiszertudományok

vezetője: Dr. Vatai Gyula, PhD, DSc,
tanszékvezető egyetemi tanár, Szent
István Egyetem, Élelmiszertudományi
Kar, Élelmiszeripari Műveletek
Tanszék

Témavezető: Dr. habil. Ambrus Árpád, CSc,
címzetes egyetemi tanár

A doktori iskola- és a témavezető jóváhagyó aláírása:

A jelölt a Szent István 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

1. BEVEZETÉS

Növényvédő szerek (vagy peszticidnek) hívjuk azokat az anyagokat, melyeket bármely kártevő megelőzésére, elpusztítására, meggyengítésére, vonzására, kontrolljára használunk a termés növekedési időszakában, tárolásakor, szállításakor vagy feldolgozásakor, élelmiszer vagy takarmány esetén. A növényvédő szerek használata napjainkban jelentősen hozzájárul a folytonosan növekvő népesség élelmiszerellátásnak biztosításához. Helyesen alkalmazva hozzásegítik a mezőgazdaságot a megfelelő minőségű és mennyiségű élelmiszer előállításához. Nem az előírásoknak megfelelő használatuk azonban az emberi egészséget és a környezetet is veszélyeztetheti, hiszen ezek a szerek nagy többsége toxikus, mérgező hatású. Szükség van tehát a növényvédő szerek használatának szabályozására és megfelelő alkalmazásuk ellenőrzésére is. A fogyasztásra szánt terményekben csupán az egészséget nem károsító mennyiségben lehet jelen a kezelésből származó szermaradék, melynek ellenőrzését végezheti mind a kompetens állami hatóság, mind a termelő. Mindazonáltal lehetetlen az összes piacon lévő terméket és az összes növényvédőszer-maradékot ellenőrizni, hiszen ezek kombinációja végtelenül sok: ezernyi aktív hatóanyag maradéka lehet jelen több ezernyi élelmiszer termékben. A szisztematikus vizsgálathoz monitoring programok tervezése szükséges, melyek hatósági, termelői, piaci és fogyasztói oldalról is kiemelkedő fontosságúak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Elsődleges célul tűztem ki a nyers növényi eredetű élelmiszerek növényvédőszer-maradék tartalmának ellenőrzését szolgáló kockázat alapú monitoring program tervezési irányelveinek, prioritásainak meghatározását

elősegítő modell kidolgozását, mely felhasznál minden rendelkezésre álló releváns információt.

2. Ennek érdekében célom volt továbbá a modell elméleti megalapozása és gyakorlati megvalósítása érdekében:

- a szermaradékok kezelt területen belüli és területek közti eloszlására jellemző paraméterek meghatározása az egyedi terményekben és az összetett mintákban;
- az engedélyezési elővizsgálatok (szerkísérletek) adatainak elemzése;
- a szerkísérleti adatsorokban szereplő szermaradék értékek eloszlásának jellemzése;
- a várható maximális szermaradék szint (mrl) bizonytalanságát befolyásoló tényezők hatásának vizsgálata;
- a korábbi évek monitoring vizsgálati eredményeinek, a növényvédő szerek akut toxicitását jellemző ARfD (akut referenciadózis) értékek figyelembevétele a modellben;
- az akut expozícióbecslés szempontjából kritikus 97,5. percentilis és az adatsor mediánja kapcsolatának vizsgálata.

3. A fentieket kiegészítendő, célom volt a modell alkalmazását megkönnyítő folyamatábra, „döntési fa” elkészítése és a modell alkalmazásának bemutatása gyakorlati példákkal, különféle a gyakorlatban előfordulható szituációk esetén.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1 Az elemzésekhez felhasznált adatbázisok

3.1.1 Elemi minták szermaradék tartalmának variabilitása

Az elemi minták szermaradéktartalma eloszlásának vizsgálatára összesen 19600 szermaradék értéket elemeztünk, mely adatbázis összeállításához négy különböző adatforrást vettünk figyelembe:

1. Kilencféle közepes méretű gyümölcs szermaradéktartalmának variabilitását a nagykereskedelmi elosztó pontokon 57 különböző tételből vett 90-110 elemi mintában. A gyümölcsökben összesen 24 különböző növényvédő szer maradványát detektálták.
2. Egy koordinált kutatási program keretében Argentína, Ausztria, Brazília, Costa Rica, Fülöp-Szigetek, Horvátország, Görögország, Lengyelország, Magyarország, Malajzia, Olaszország, Spanyolország, Thaiföld és Új-Zéland 53 helyszínén, kis és nagy méretű gyümölcsök, valamint leveles zöldségeken 25 peszticiddel végzett, a normál mezőgazdasági gyakorlatot tükröző kísérletek eredményeit.
3. A Croplife International növényvédő szer gyártók szövetsége salátán és szőlőn 3 növényvédő szerrel végzett vizsgálatokat, melyek eredményeit a FAO/WHO szakértői csoportja, a Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) értékelte és tette közzé.
4. Tíz különböző növényvédő szerrel kezelt sárgarépa és petrezselyem termőterületekről származó 720 elemi minta vizsgálati eredményeit.

Az adatbázisokból csak azokat a peszticid – termény kombinációkat vettük figyelembe, ahol az értékek kevesebb mint 10%-a volt a meghatározási határ (LOQ) alatti, mely esetekben a „middle bound” megközelítéssel az LOQ/2-vel számítottuk a szermaradék koncentrációt.

3.1.2 A növényvédőszer-maradékok területek közötti eloszlása

A növényvédőszer-maradékok kezelt területek közötti eloszlásának tanulmányozására a JMPR 1997 és 2011 közötti értékeléseiből kigyűjtött szerkísérleti eredmények adtak alapot. A végső adatbázis 1950 növényvédőszer-maradék - termény kombináció 25766 egyedi szermaradék értékét foglalta magába.

A különböző átlagos szermaradék tartalmú adatsorok terjedelmének összehasonlítására az egyes szermaradék értékeket osztottuk az adatsor átlagával. Az így kapott 1-es átlagú „normalizált” adatsorokat egyesítve képeztük a szermaradékok területek közti variabilitását tükröző szerkísérleti adathalmazt.

A szerkísérletekből nyert adathalmaz kiegészítésére és az összehasonlító elemzések elvégzésére a korábbi elemzések eredményeit, valamint a normalizált szerkísérleti adatsorok súlyozott relatív szórását figyelembe véve lognormál eloszlást generáltunk 500000 adatponttal, $\mu=1$ átlaggal és $SD=0,8$ szórással, @Risk szoftver (Version 5.0.0 Industrial Edition) segítségével. A szerkísérleti és generált szintetikus adatbázis leíró statisztikai paramétereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A szerkísérleti és szintetikus adatbázisok leíró statisztikai paraméterei

Paraméter	Szerkísérlet $\mu=1$; $SD=0,794$	Szintetikus $\mu=1$; $SD=0,8$
Min	0,00113	0,0311
Medián	0,82260	0,7831
Átlag	1,00000	0,9988
Max	9,60084	18,8233
CV	0,79430	0,7915
P0,95	2,46530	2,4684
P0,975	3,00852	3,0773
P0,98	3,2000	3,2859
P0,99	3,97148	3,9693
Elemzés	25766	500000

A területi szerkísérletekből származó normalizált szermaradék értékek és a lognormál eloszlás jellemző paraméterei a minimum és maximum értékek kivételével nagyon jó egyezést mutatnak, jelezve, hogy a lognormál eloszlás jól jellemezi a kísérleti adatokét. Az adathalmazokban a 99. percentilis felett előforduló magas szermaradék értékek gyakorlatilag nem befolyásolták a véletlen mintavétellel kapott eredményekből levont következtetéseinket, mert a jelenlegi nemzetközi gyakorlat szerint az engedélyezett határérték az összetett minták szermaradék tartalmának 95-99%-át kell, hogy lefedje, az akut expozíciót pedig minták szermaradék tartalma 97,5. percentilisének a figyelembevételével számítjuk. Mindezek alapján megállapítható, hogy a generált lognormál eloszlásból vett véletlen minták reálisan reprezentálják a kísérletek során kapottakat.

3.2 Módszer

3.2.1 Szermaradékok eloszlásának jellemzése

A mért szermaradék értékek tartományát a relatív szórásukkal (coefficient of variation) (CV_R) jellemeztük. A CV_R , a mért szermaradék értékek relatív szórása, tartalmazza a mintavétel (CV_S) és a laboratóriumi mérés reprodukálhatóságát jellemző variabilitást (CV_L) is.

$$CV_R = \sqrt{CV_S^2 + CV_L^2} \quad (1)$$

A laboratóriumok az ISO/IEC 17025 szabvány előírásainak megfelelően vizsgálják a homogenizált analitikai mintából visszatartott és mélyhűtőben tárolt teszhányadokat. Ezek az eredmények információt szolgáltatnak a mérések reprodukálhatóságára (CV_L), beleértve a homogenizált minta heterogenitásából származó variabilitást is.

A minták vizsgálatánál a tipikus CV_L sokkal alacsonyabb (15-20%), mint az egyedi termények (elemi minták) szermaradék tartalmáé és csak 1,5-2,5%-kal járult hozzá a CV_R -hez. Következésképpen, az elemi mintákban mért értékek variabilitása megfelelően reprezentálja a szermaradékok területi eloszlását.

A szermaradékok területeken belüli és területek közötti eloszlásának jellemzésére az összetett minták adatsorainak relatív szórásait (CV) és a súlyozott átlagukat (CV_{wt}) vettük figyelembe.

A CV érték számítására kis elemszámú (≤ 10) mintáknál a „range” – terjedelem statisztikát alkalmaztuk.

$$CV = \left(\frac{\sum \Delta}{n} \right) / d_2 \quad (2)$$

ahol n az ismételt vizsgálatok száma, d_2 értékei pedig 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 és 10 párhuzamosan vizsgált minta esetén 1,128; 1,693; 2,059; 2,326; 2,534; 2,704; 2,847; 2,970 és 3,078. Továbbá $\Delta = \frac{R_{max} - R_{min}}{\bar{R}}$, ahol az R_{max} , R_{min} és \bar{R} a maximum, minimum és átlag szermaradék értékek.

Több, mint 10 elemszámú adatsor esetén a CV kiszámolása a szokott módon történt:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}; CV = \frac{SD}{\bar{x}} \quad (3)$$

ahol SD a minta szermaradék értékeinek a szórása, \bar{x} pedig az átlag.

A relatív szórás súlyozott átlagát (CV_{wt}) egy terményben végzett szerkísérleti adatsorok eredményeire a következő egyenlettel határoztuk meg:

$$CV_{wt} = \frac{\sum(n \times CV)}{\sum n} \quad (4)$$

ahol n a szerkísérletek száma.

A (CV_{wt}) relatív szórás súlyozott átlagát (CV_{WT}) meghatároztuk terménycsoportoként is:

$$CV_{WT} = \frac{\sum(k \times CV_{wt})}{\sum k} \quad (5)$$

ahol k a szerkísérleti adatsorok száma a terménycsoportban.

Figyelembe véve, hogy a kis elemszámú adatsoroknál a CV értéket alábecsüljük, a súlyozott átlaggal számolt CV értékeket a Sokal korrekcióval módosítottuk, az alábbi egyenletnek megfelelően:

$$CV' = CV + \frac{1}{4 \times n} \quad (6)$$

ahol CV' a korrigált CV érték, n pedig az adatok száma, melyet a CV érték számításához használunk.

A különböző átlagos szermaradék tartalmú adatsorok terjedelmének összehasonlítására az egyes szermaradék értékeket osztottuk az adatsor átlagával. Így 1-es átlagú „normalizált” adatsorokat kaptunk.

Az elemi mintákban mért szermaradék eloszlások jellemző tulajdonságainak megállapítására azokat grafikusán ábráztuk, továbbá @Risk programmal az egyes területekről származó szermaradék értékekre normál, lognormál, eltolt lognormál, gamma és Weibull eloszlásokat illesztettünk. Az illesztés pontosságát a kísérleti adatok és az illesztett eloszlás közötti különbségek négyzetösszegével jellemeztük a kiválasztott, a vizsgálati célok szempontjából kritikus, 5. és 95. percentiliseknél.

Az élelmiszerbiztonsági kritériumnak választott $\beta_p=98\%$ -os határérték megfeleléség ($\beta_v=1-\beta_p$ a határértéket (Maximum Residue Limit, MRL) meghaladó szermaradék tartalmú tételek aránya) kívánt valószínűségű (β_t) ellenőrzéséhez szükséges mintaszámot (n) a binomiális eloszlás alapösszefüggésével számítottuk.

$$\beta_t = 1 - \beta_p^n ; n = \lg(1-\beta_t) / \lg(\beta_p) \quad (7)$$

A binomiális elmélet szerint, például, ha 149 véletlen mintát vizsgálunk meg és csak egy mintának a szermaradék tartalma magasabb, mint az MRL, akkor 95%-os valószínűséggel állíthatjuk, hogy az adott termény tételeinek 98%-a megfelel az MRL előírásoknak. Ha egy mintát sem találunk a határértéknél magasabb szermaradékkal, akkor arra következtethetünk, hogy a tételek több mint 98%-a megfelelő (hogy pontosan mennyivel több, azt nem tudjuk).

3.2.2 A HR és mrl becslés bizonytalanságának modellezése

A különböző elemszámú szerkísérleti adatsorok alapján becsült legmagasabb szermaradék (highest residue, HR) és várható maximális szermaradék szint (mrl) variabilitásának meghatározására a szerkísérletek normalizált és a generált lognormál eloszlású adathalmazokból (1. táblázat) 3, 5, 10 és 25 100, 120, 200 és 300 elemből álló 10000-10000 mintát vettünk, visszatevéses véletlen mintavétellel MS Excel VBA makró alkalmazásával. Az eljárást a 3-25 elemszámú mintákkal háromszor megismételtük. A véletlen minták elemei egy szerkísérleti adatsorban lévő szermaradék értékeket reprezentálják, melyekből számítottuk az átlagos szermaradékot, a szermaradékok relatív szórását, az adatsor HR és medián értékének a hányadosát ($F_{H/M}$), valamint az OECD MRL kalkulátorával az mrl értéket.

3.2.3 A magyar növényvédőszer-maradék vizsgálati eredmények feldolgozása

A monitoring vizsgálati prioritások meghatározásának az elősegítésére specifikus lekérdezési formátumot dolgoztunk ki, mely termény-szermaradék páronként tartalmazza az eredmények értékeléséhez szükséges információkat, a konkrét vizsgálati eredményeket. Az eredmények alapján a szoftver súlyozó faktorokat számítja ki, melyek a kockázat alapú monitoring programban használtunk fel.

4. EREDMÉNYEK

Részletesen elemeztük a korlátozott számú szerkísérleti eredmény alapján meghatározott engedélyezett MRL-t és a fogyasztókat érő rövidtávú szermaradék expozícióját befolyásoló tényezőket, mivel ezek szolgálnak alapul a

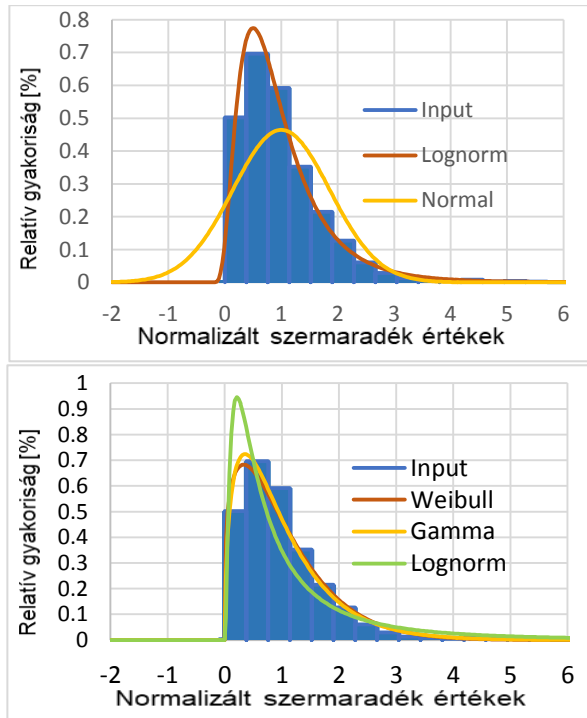
monitoring tervezési modellhez (illetve annak első lépéséhez).

4.1 A növényvédőszer-maradékok területen belüli eloszlásának jellemzése

A 19600 rendelkezésünkre álló szermaradék adat alapján megállapítottuk, hogy az elemi mintákban mért szermaradékok eloszlása százszoros tartományban folyamatosnak tekinthető, kisebb gyakorisággal előforduló széles tartományban szóródó magas koncentrációkkal. A lényegesen különböző tömegű, alakú terményekben található szermaradékok normalizált értékeinek az eloszlása nagyon hasonló, mely indokolja egy, a súlyozott átlagok alapján számított, tipikus CV érték (80%) meghatározását.

Az egyedi termények összesített normalizált szermaradék adataira ($n=19600$) parametrikus eloszlásokat (lognormál, gamma, Weibull és normál) illesztettünk. Az illesztett görbék lefutása hasonló volt, a Weibull, gamma és lognormál eloszlásokkal alacsony koncentrációtartományban felülbecsültük a szermaradékok gyakoriságát (1. ábra).

Az illesztés jóságát az illesztett és a kísérleti adatok gyakorisági eloszlása közötti relatív különbségek négyzetének összegével ($\Sigma\delta^2$) jellemeztük a vizsgálati célok szempontjából kritikus, 95. percentilisnél. Összességében a legjobb illesztést a legkisebb $\Sigma\delta^2$ értékkel az eltolt lognormál eloszlás adta.

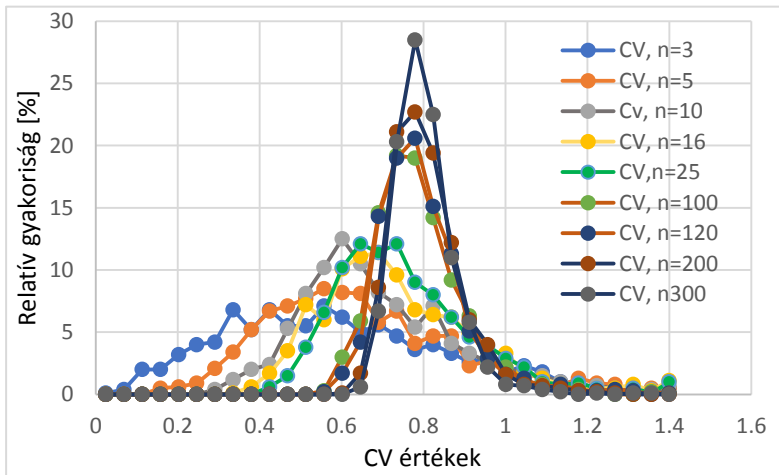


1. ábra. A leveles zöldségekben (fejes saláta, cikória, kínai kel, petrezselyem levél) mért szermaradékokra illesztett lognormál, eltolt lognormál és Weibull eloszlások.

Vizsgáltuk az egy termőterületről vett termények elemi mintái szermaradéktartalma, illetve a szintetikus lognormál eloszlásból vett különböző elemszámú minták CV_R értékének tartományát. A minták eredményeiből az alábbi megállapítások vonhatók le:

- a) A minimum és maximum CV értékek tartománya kis elemszámú (5-10 szermaradék-értéket tartalmazó) mintáknál nagyon széles és alábecsüli a jellemző variabilitást. Az ilyen mintákból származó, szermaradék variabilitásra vonatkozó információ nem tekinthető

megbízhatónak. Az elemi mintaszám növelésével a CV értékek tartománya csökken és átlagértéke fokozatosan megközelíti a kísérleti minták súlyozott átlag értékét. 300 elemi mintát tartalmazó összetett minták átlagos CV_R értéke <1,4%-kal tért el a szintetikus lognormál eloszlás CV_R értékétől. A CV értékek gyakorisági eloszlást különböző elemszámú mintákban az 2. ábra mutatja.



2. ábra. A szintetikus alapsokaságból véletlen visszatevéses módszerrel vett n elemű minták CV értékeinek relatív gyakorisági eloszlása

- b) Az alapsokaságból vett 10-25 elemű minták maximális CV értékei (1,80; 2,1) magukban foglalják a kísérleti adatsorokban leggyakoribb elemszámú mintából a szermaradék tartalom alapján számolt CV értékeket.
- c) Az 1000 ismétléssel vett 5, 10, 25, 100, 120 és 300 elemű minták átlagos szermaradék tartalmából számolt CV értékek nagyon jó ($R^2=0,9998$) lineáris kapcsolatot mutatnak az elméletileg várható relatív szórással, ami azt

jelzi, hogy az összetett és elemi minták szermaradék tartama varianciájának kapcsolatát leíró általános törvény még erősen elnyújtott sokaságok esetén is érvényes.

$$V_n = \frac{V_1}{n} ; CV_n = \frac{CV_1}{\sqrt{n}} \quad (8)$$

Ahol V_1 , CV_1 az alapsokaság elemeinek a varianciája és relatív szórása, V_n , CV_n az alapsokaságból vett n elemű minták átlagának varianciája, illetve relatív szórása.

- d) Az erősen elnyújtott ($n=1$) normalizált alapsokaságból vett n elemű minták átlagos szermaradék értékének relatív gyakorisági eloszlása az n növelésével fokozatosan szimmetrikusabbá válik. Az $n \geq 25$ esetekben gyakorlatilag normál eloszlásúnak tekinthető.

4.2 A növényvédőszer-maradékok kezelt területek közötti eloszlásának jellemzése

Vizsgáltuk a JMPR jelentésekből kiválasztott 1950 növényvédőszer-maradék - termény kombinációval végzett szerkísérletekben mért szermaradékok eloszlását. A szerkísérletek egy-egy adatsorában lévő összetett minták száma 5 és 121 között volt. A leggyakrabban 6 vagy 8 szerkísérlet alkotott egy adatsort.

Az átlagos szermaradék koncentrációk 0,0013 mg/kg és 712 mg/kg között voltak. A maximum - minimum koncentráció arány (R_{\max} / R_{\min}) 21-től (diófélékben) 37961-ig (szálas takarmányban) terjedt. Az adatsorok relatív szórásának maximum - minimum arányát tekintve egy terméksoporton belül 2,1 (olíva bogyóban) és 21,5 (leveles zöldségekben) közötti értékeket kaptunk.

Vizsgáltuk az egyes terménycsoportok mrl becslésre felhasznált adatsoraiban mért szermaradékok CV_R értékeinek eloszlását. Megállapítottuk, hogy az egyes

terménycsoportok szermaradéktartalmának relatív gyakorisági eloszlása nagyon hasonló és átfedik egymást, illetve, hogy a CV értékek széles tartományban szóródnak és nem függenek a szerkísérletek számától.

Ha a 1950 növényvédő szer termény kombináció vizsgálati eredményei alapján kapott 0,76 súlyozott átlagos CV_R értéket, a leggyakrabban előforduló 6-8 elemű adatsorok figyelembevételével, a Sokal korrekcióval (6. egyenlet) módosítjuk akkor 0,79 és 0,78 átlagos CV_R értéket kapunk, ami jól közelít a 25766 normalizált szermaradék érték $CV_R = 0,794$ értékéhez (1. táblázat) jelezve, hogy a szermaradékok területek közti eloszlása egy 0,8-as átlagos CV_R értékkel jól jellemezhető.

Összegezve az elemzéseink eredményét megállapítottuk, hogy:

- az azonos vagy nagyon hasonló kezelési és mintavételi körülmények mellett a szermaradékok koncentrációja az egyes területek között jelentős eltérést mutat;
- a szerkísérleti adatsorokban előforduló <LOQ alatti értékek hatása a számított CV értékre az átlagos szermaradék és az LOQ arányától, valamint az LOQ alatti értékek részarányától függ;
- tekintve, hogy a kiválasztott szerkísérleti adatsorokban az LOQ alatti értékek aránya kisebb mint 50%, és a 25766 szermaradék értékből álló adatbázisunkban 20,7%-a volt LOQ alatti, az adatsorokban lévő <LOQ értékek csak kismértékben befolyásolhatták az átlagos CV értékeket;
- a szermaradékok súlyozott átlagos CV értéke írja le legjobban a szermaradékok várható szóródását;

- a terménycsoportoknak a Sokal korrekcióval módosított átlagos CV-je és a normalizált adatsorokból származó 25766 egyedi szermaradék CV-je közti különbség $\leq 0,014$ (1,4%), ami azt jelzi, hogy a számított CV értékek jól tükrözik a szermaradék értékek eloszlását;
- a különböző terménycsoportok CV tartományai átfedik egymást és nem állapítható meg szignifikáns különbség a szermaradékok eloszlásában terménycsoporton belül, terménycsoportok között, vagy a termesztés körülményeitől függően. Nem volt kimutatható semmilyen tendencia vagy összefüggés a szermaradékok variabilitásában a vizsgálatot végző ország tekintetében sem.

4.2.1 Az mrl és HR becslés pontosságát, bizonytalanságát befolyásoló tényezők

A szerkísérleti eredmények alapján becsült maximális szermaradékot (mrl), annak pontosságát és bizonytalanságát a hozzájárulásuk növekvő sorrendjében az egyes adatsorokban mért szermaradék értékek bizonytalansága, az alkalmazott analitikai módszer, az LOQ értékei és azok részaránya, a mért szermaradék koncentrációk tartománya, ezen belül a HR koncentrációja, valamint a szerkísérletek száma befolyásolja.

4.2.1.1 A mérési eredmények bizonytalansága

A szerkísérletekben a laboratóriumi mérési eredmények tipikus kombinált bizonytalansága (CV_R) 25-35 % körül várható, ami jelentősen befolyásolhatja az egyes adatsorokban mért legmagasabb szermaradék és az adatsor CV értékét.

4.2.1.2 Az LOQ alatti értékek hatása az adatsor átlagára és CV értékére

Ha az LOQ a szerkísérleti adatsor átlagos szermaradékának közel negyed része, akkor körülbelül a 60%-os arányáig az adatsor CV értékét alig befolyásolja. Ha azonban az LOQ közelítőleg az átlagos szermaradék felével egyenlő, akkor már 40%-os részaránynál majdnem 10%-kal csökkenti az adatsor CV értékét. Tekintve, hogy a kiválasztott szerkísérleti adatsorokban az LOQ alatti értékek aránya kisebb mint 50% volt, és összességében a 25766 szermaradék értékből álló adatbázisunkban csak az értékek 20,7%-a volt LOQ alatti, az adatsorokban lévő <LOQ értékek csak kismértékben befolyásolhatták az átlagos CV értékeket.

Figyelembe véve, hogy az LOQ alatti értékek befolyásolhatják a számított átlagot, az általános érvényű megállapítások érdekében, az elemzéseinkben referenciaként az adatsorok medián értékét alkalmaztuk.

4.2.1.3 A szerkísérletek száma

A szerkísérletek számának a hatását a becsült mrl és HR értékek bizonytalanságára a szintetikus lognormál adatbázisból $n=3, 5, 10$ és 25 elemszámú adatsorokkal vizsgáltuk. Az alapsokaságból $10000 - 10000 \cdot n$ elemű adatsort generáltunk véletlen visszatevéses módszerrel. A műveletet háromszor megismételtük.

Az egyes adatsorok CV értékei tág határok között változtak, de a CV-k tartománya a minta elemszámának növelésével csökkent, mint azt az elemi minták eloszlásánál már megállapítottuk (2. ábra).

A generált alapsokaságból vett különböző elemszámú minták háromszor tízezres, a HR értékek szerint növekvő

rangsorba rendezett sorozatából kiválasztva a 250.-et, 5000.-at és a 9750.-et, az OECD MRL kalkulátorral kiszámítottuk a hozzájuk tartozó becsült mrl értékeket. A kiválasztott adatsorok jól reprezentálták a szermaradékok, illetve a belőlük számolt mrl variabilitását a várható értékek 95%-ban. Az eredmények jelzik, hogy még a 25 elemű adatsor esetén is az esetek legalább 50%-ban a HR értéket alábecsüljük. A számított mrl értékeket az esetek több mint 50%-ban jelentősen, a 95. percentilis (melynél, az elfogadott eljárás szerint, a számított mrl-nek magasabbnak kell lenni) több mint háromszorosával felülbecsüljük.

A 97,5. és 2,5. percentilisek viszonyát vizsgálva kiszámoltuk a $HR_{0,975}/HR_{0,025}$ és az $mrl_{0,975}/mrl_{0,025}$ arányokat különböző mintaelemszámok esetén. Az eredmények a 3. ábrán láthatók.

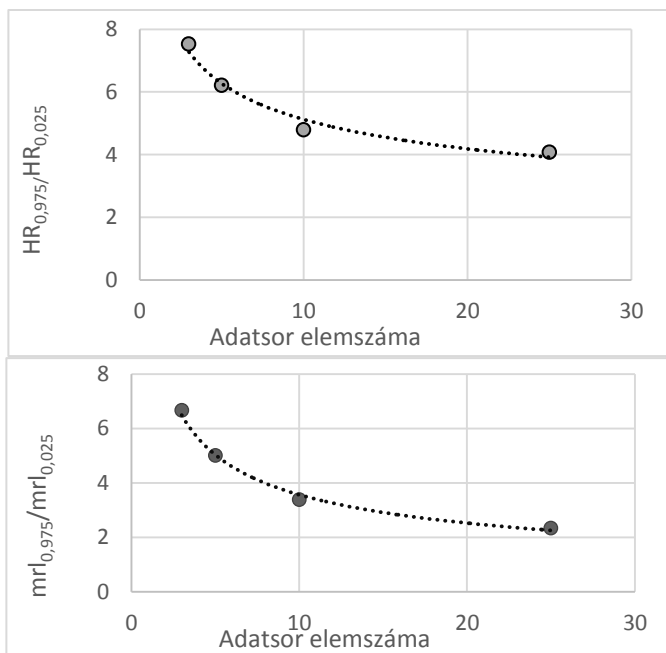
A HR és az adatsorokból számított mrl értékek 95%-os tartománya az adatsorok elemszámának (n) a függvényében a következő egyenletekkel írható le:

$$mrl_{0,975}/mrl_{0,025} = 11,197n^{-0,497}; R^2 = 0,9931 \quad (9)$$

$$HR_{0,975}/HR_{0,025} = 10,019n^{-0,292}; R^2 = 0,9679 \quad (10)$$

Az $mrl_{0,975}/mrl_{0,025}$ és $HR_{0,975}/HR_{0,025}$ arány jól jellemzi a mintavétel és a szerkísérleti adatsorokból számított értékek bizonytalanságát és hangsúlyozza, hogy kellően megbízható becslésekhez viszonylag nagy számú szerkísérleti adat szükséges.

Az előzőekben tárgyalt befolyásoló tényezők következtében az egy szerkísérletből származó mért értékek csak egy lehetséges szermaradék szintet reprezentálnak. A szerkísérletet ugyanazzal a szerrel, dózissal és várakozási idővel megismételve a kapott értékek nagyon valószínű, hogy különböznenek az első vizsgálat eredményeitől.



3. ábra. A 97,5. és 2,5. percentiliseknél tapasztalt HR és a számított mrl értékek arányának alakulása különböző elemszámú mintáknál

4.2.1.4 A HR és medián értékek aránya ($F_{H/M}$)

Az adatsorokban a HR és medián értékek aránya ($F_{H/M}$) jelentősen befolyásolhatja a becsült mrl értékét, ezért vizsgáltuk az $F_{H/M}$ értékek megoszlását az 1950 adatsorban, melyhez az egyes szermaradék értékeket az adatsorok mediánjához (M ; a JMPR jelentésekben $STMR$) viszonyítottuk. Az adatsorok egyes elemeinek a kumulált kerekített %-os gyakorisági eloszlása az $M \leq R < 3M$; $3M \leq R < 4M$; $4M \leq R < 5M$; $5M \leq R < 6M$; $6M \leq R < 7M$, és $R \geq 7M$ tartományokban, rendre 54,5, 71,6, 78,6, 85,9, és 88,7

volt. A 7-szeres medián értékkel egyenlő vagy magasabb szermaradék az esetek 11%-ban fordult elő.

Amennyiben egy szerkísérleti adatsorban a HR érték $< 3M$, akkor joggal feltételezhetjük, hogy az adatsor az esetek közel 45%-ban helytelenül reprezentálja a szermaradékok területek közti valódi különbségét és a kísérleti eredmények alapján alábecsüljük a várható maximális szermaradék szintet és a fogyasztókat érő expozíciót.

4.2.1.5 A számított mrl függése az $F_{H/M}$ tartománytól és a generált adatsorok számától

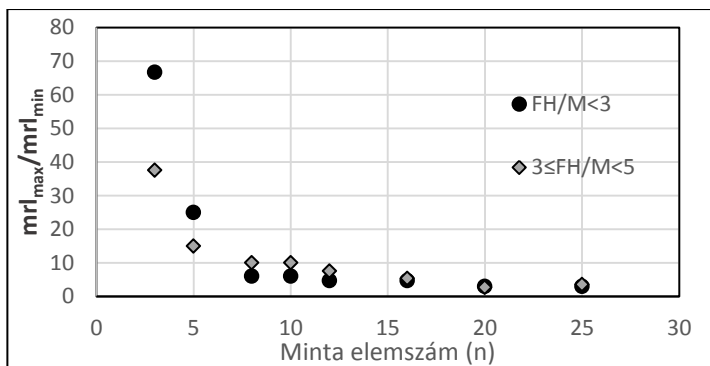
Tekintve az mrl lehető legpontosabb becslésének fontosságát, mind az MRL, mind a fogyasztói expozíció szempontjából további vizsgálatokat végeztünk az $F_{H/M}$ és szerkísérleti mintaszám hatásának a vizsgálatára.

Az elemzéseket a 3.1.2 pontban ismertetett szerkísérleti adatbázis felhasználásával végeztük. Hogy információt kapjunk az mrl értékek variabilitására vonatkozóan, a szerkísérleti normalizált adatbázisból véletlen visszatevéses mintavétellel 10000-szer vettünk 3, 5, 8, 10, 12, 16, 20 és 25 elemű mintákat az MS Excel makróval. Egy másik makró segítségével az adatsorok egyedi értékeit betápláltuk az OECD MRL kalkulátorába, és a megállapított mrl-eket az adatbázis megfelelő sorába másoltuk. Referenciapontként az adatsor medián értékét használtuk, és az $F_{H/M} = \text{HR} / \text{medián}$ arányhoz viszonyítottuk a szermaradékok szóródásának jellemzőit az adatsorban. Az $F_{H/M}$ értékét minden mintához kiszámoltuk, majd az adatsorokat ezen paraméter alapján rendeztük növekvő sorrendben.

Az mrl és HR értékek relatív szórását, valamint az mrl értékek eloszlásának néhány jellemző paraméterét kiszámítottuk a következő $F_{H/M}$ tartományokra:

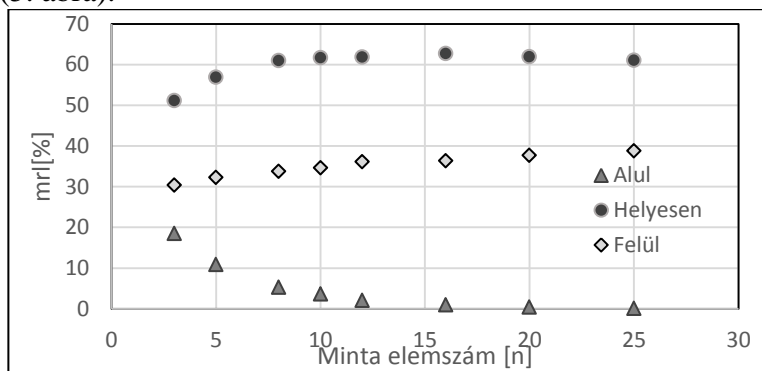
$F_{H/M} < 3$; $3 \leq F_{H/M} < 4$; $4 \leq F_{H/M} < 5$; $5 \leq F_{H/M} < 6$; $6 \leq F_{H/M} < 7$; $F_{H/M} \geq 7$.

A mintamérettől függetlenül, a generált adatsorok többsége $F_{H/M}=3$ alatt volt. A számított mrl-ek tartománya függ a mintamérettől (n), azaz az egy szerkísérleti adatsorban lévő szermaradékok számától, valamint az $F_{H/M}$ tartománytól. Mint a 4. ábrán jól látható, minél nagyobb a szerkísérleteket szimuláló generált adatsorok (minta) elemeinek a száma, annál kisebb a számított mrl maximuma és minimuma közti különbség az egyes $F_{H/M}$ tartományokban, ami javítja az mrl becslés és az abból számolt fogyasztói expozíció pontosságát. A legbizonytalanabb becslést eredményező $F_{H/M} < 3$ tartományban a 3, 5 szerkísérleti adat esetén az mrl becslés bizonytalanságát jelző 67 illetve 25-ös $\delta_{MRL} = mrl_{max}/mrl_{min}$ arány elfogadhatatlanul nagy.



4. ábra. A számított mrl_{max}/mrl_{min} hányados függése a minta (szerkísérleti adatsorok) elemszámától az $F_{H/M} < 3$ és $3 \leq F_{H/M} < 5$ intervallumokban.

A határérték ellenőrzés és a fogyasztói kockázatbecslés gyakorlati szempontból elfogadható pontosságú végrehajtásához minimálisan 8, ideális esetben 16-25 helyesen végrehajtott szerkísérlet eredményére van szükség, melyek 6, 4, és 3 δ_{MRL} értéket eredményeztek és az alulbecsült mrl-k aránya a ≥ 16 mintaszámnál csak 1% körüli (5. ábra).



5. ábra. Az alul, helyesen és felül becsült mrl-ek %-os aránya a $3 < F_{H/M} \leq 7M$ tartományban a minta elemszámának a függvényében

4.2.2 A medián és HR kapcsolata

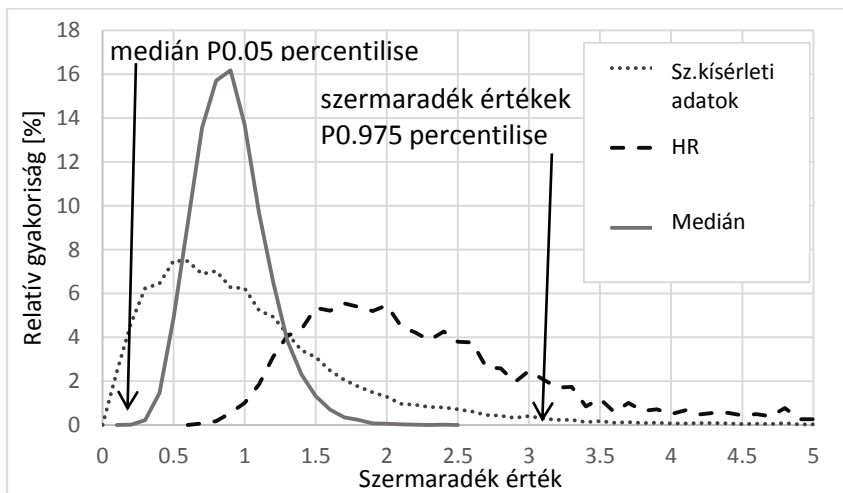
Az 4.2.1.5 részben bemutatott eredmények azt jelezték, hogy ha az $F_{H/M}$ érték ≤ 3 vagy ≤ 4 , akkor nagy a valószínűsége annak, hogy a várható maximális szermaradék értéket alábecsüljük. Ezért a fogyasztói expozíció számítása beviteli paramétereinek (a szermaradékok várható eloszlásának 97,5. percentilise, valamint a mediánja) kapcsolatát és függését a rendelkezésre álló kísérleti eredmények számától külön megvizsgáltuk. A 25766 szerkísérleti eredményt tartalmazó, normalizált alapsokaságunkból 4 - 32 elemű mintákat vettünk 10000 alkalommal, véletlen visszatevéses módszerrel. A normalizált szermaradékok, a mediánjuk és

HR értékük eloszlását a JMPR értékeléseiben leggyakrabban előforduló 8 elemű összetett mintáknál a 6. ábrán mutatjuk be.

Annak érdekében, hogy a rendelkezésre álló korlátozott számú kísérleti eredmény alapján tudjuk becsülni az estetek 95%-ban várható HR értékét, az alapadathalmazból véletlen mintavétellel nyert 4-32 elemszámú (n) minták mediánjainak 5. percentiliséét viszonyítottuk az alapsokaság ismert 97,5. percentiliséhez.

$$\text{Az} \quad f_{M,n} = \frac{3,009}{P_{0,05_{M,n}}} \quad (11)$$

hányadost minden mintasorozatra kiszámítottam. A hányados 95%-os valószínűséggel megadja az adatsor mediánjához viszonyítva a kísérleti körülményeknek megfelelő növényvédő szer alkalmazásból származó szermaradékok 97,5. percentilis értékét.



6. ábra. A 25766 elemű alapsokaság szermaradék értékeiből vett 8 elemű minták medián és HR értékeinek relatív gyakorisági eloszlása.

Az alapadatsokaság ismert 97,5. percentilisének értéke (3,009) és az n elemű minták medián értékeinek az 5. percentilise hányadosának ($f_{M,n}$) függése az n-től az alábbi egyenlettel írható le:

$$f_{M,n} = 10,233 \times n^{-0,228} \quad (R^2=0,9909) \quad (12)$$

A szerkísérleti eredményekből az esetek 95%-ban várható HR a következő egyenlettel számítható:

$$HR_{P0,975} = f_{M,n} \times STMR \quad (13)$$

A 13. egyenlettel számolt $f_{M,n,0,975}$ faktorokat 3 és 16 közötti mintaszámoknál a 2. táblázat tartalmazza. A faktorok közelítőleg megfelelnek a szerkísérleti adatok eloszlásának, ami azt mutatja, hogy a szermaradékok 89%-a (a legalább 5 értéket tartalmazó adatsorok esetében) a <7M (hétszeres medián) alatti tartományok egyikében volt. A szermaradékok értékeinek szóródása a 4 értéket tartalmazó vagy annál kisebb adatsorok esetén ennél nagyobb, 7,5; illetve 8-as faktorokkal jellemezhető.

2. táblázat. Faktorok a 95%-os valószínűséggel várható legmagasabb szermaradék érték kiszámításához n elemű mintából

n	$f_{M,n,0,975}$	n	$f_{M,n,0,975}$
3	8,0	10	6,1
4	7,5	11	5,9
5	7,1	12	5,8
6	6,8	13	5,7
7	6,6	14	5,6
8	6,4	15	5,5
9	6,2	16	5,4

4.3 Modell a kockázat alapú monitoring program tervezéséhez

Az előkísérletek és modellezések eredményei alapján a monitoring program keretében a különböző termény - szermaradék párosok vizsgálati prioritásának meghatározására kétlépcsős modellt dolgoztunk ki, mely a rendelkezésre álló információktól függően fokozatosan megbízhatóbb útmutatást ad.

1. Lépcső

Két különböző faktort számítunk ki:

- Az F_{MRL} faktor figyelembe veszi az mrl meghatározásával járó bizonytalanságot.
- F_{ast} faktor jelzi a potenciális akut expozícióból származó kockázatot, az ARfD-hez (ha van) viszonyítva.

A két faktor közül a nagyobbat alkalmazzuk az adott termék – növényvédőszer-maradék kombináció súlyozására (F_{T1}). Az F_{MRL} kiszámításának lépései:

$$(a) \quad F_{MRL} = f_{ST} + f_{n\beta p} \quad (14)$$

Az f_{ST} faktort (3. táblázat) az MRL és az STMR arányából számítjuk (4.2.1.4), a szermaradékok medián tartományokban előforduló kumulált gyakorisága (P%) alapján.

$$(b) \quad f_{ST} = 100 - \Sigma P\% \quad (15)$$

3. táblázat. Az f_{ST} faktorok a medián tartományokban

MRL/STMR arány	$\Sigma P\%$	f_{ST}
>7 M	100	0
$6M \leq MRL < 7M$	89	11
$5M \leq MRL < 6M$	86	14
$4M \leq MRL < 5M$	79	21
$3M \leq MRL < 4M$	72	28
<3 M	55	45

Az $f_{n\beta p}$ faktor az MRL kis elemszámú szerkísérleti adatból történő becslésének bizonytalanságát tükrözi:

$$(c) \quad f_{n\beta p} = 0,5(100-\beta t\%) \quad (16)$$

Ahol β_t -t a 7. egyenlettel számítjuk a szerkísérleti eredmények számából feltételezve, hogy az OECD MRL kalkulátor kritériuma szerint a szermaradékok 95%-a ($\beta_p=0,95$) az MRL alatt van. Az f_{ST} és az $f_{n\beta t}$ közel azonos súlyának biztosítására egy 0,5-ös „finomító” tényezőt iktatunk be.

(d) A szermaradék akut fogyasztói expozíciója kockázatát jelző F_{ast} faktor számítása

$$F_{ast} = \frac{ESTI_e}{ARfD} \% \quad (17)$$

Az $ESTI_e$ -t a várható szermaradékok becsült 97,5. percentilisének megfelelő $HR_{0,975}$ értékkel számítjuk, melyet a szerkísérleti adatsor STMR (medián) értéke alapján a 13. egyenlettel határozunk meg, szükség esetén a konverziós faktor figyelembevételével. A becsült $HR_{0,975}$ értékével számított rövid távú expozíciót $ESTI_e$ -vel jelöljük megkülönböztetésül a szerkísérletekből származó HR értékkel, a szokásos eljárással, számolt $ESTI$ értékétől. A $HR_{0,975}$ és az ARfD értékét a WHO Excel vagy az EFSA Primo3 modelljébe behelyettesítve közvetlenül megkapjuk az F_{ast} értékét. A WHO Excel makrójába a megfelelő adat helyére az adott termény nemzetspecifikus élelmiszerfogyasztási adatát is beírhatjuk, ha az rendelkezésre áll. Amennyiben nem, a sablonba beépített regionális fogyasztási adatok is használhatók. A számított expozíciónál a leginkább kitett, legmagasabb F_{ast} értéket eredményező fogyasztói csoportot kell figyelembe venni.

2. Lépcső

A vizsgálati eredmények alapján a monitoring vizsgálati prioritások meghatározásának elősegítésére kifejlesztett specifikus lekérdezési formátum algoritmus a súlyozó faktort (F_{M0}), számítja ki, mely jelzi az adott szermaradék vizsgálat fontosságát a kiválasztott terményben. A faktor számításához felhasználjuk a figyelembe vett időszakban a monitoring programban vizsgált minták számát (N) és a mérhető szermaradékot tartalmazó minták előfordulási gyakoriságát (f_p).

$$F_{M0} = (f_m + f_p) \quad (18)$$

Tekintve, hogy a BASELINE konzorcium javaslata alapján a 98%-os megfelelés ellenőrzést tűztük ki célul, először a kezelt terményekben előforduló szermaradékok 98. percentilisénél ($\beta_p=0,98$) magasabb szermaradékot tartalmazó legalább egy minta előfordulási valószínűségét (β_t) számítjuk a binomiális eloszlás alap összefüggésével (7. egyenlet) N minta vizsgálata esetén. A β_t alapján számított súlyozó faktor:

$$f_m = 100 * (1 - \beta_t) = 100 * \beta_p^N \quad (19)$$

A mérhető szermaradékot (R) tartalmazó minták gyakoriságánál figyelembe vesszük a mért szermaradék értékeket és a vizsgálati időszakban érvényes engedélyezett határértéket (MRL):

$$f_p = 100 \times \frac{\sum(R_i \times MRL^{-1})}{N} \quad (20)$$

Az akut kockázatot a monitoring vizsgálatok során mért, a szermaradék definíciónak megfelelően szükség szerint korrigált legmagasabb szermaradék értékkel számítjuk ki.

$$F_{aM} = \frac{ESTI_m}{ARfD} \quad (21)$$

A termék – szermaradék kombinációt a T_2 faktoralral súlyozva vesszük figyelembe, mely az F_{M0} és F_{aM} közül a magasabb érték.

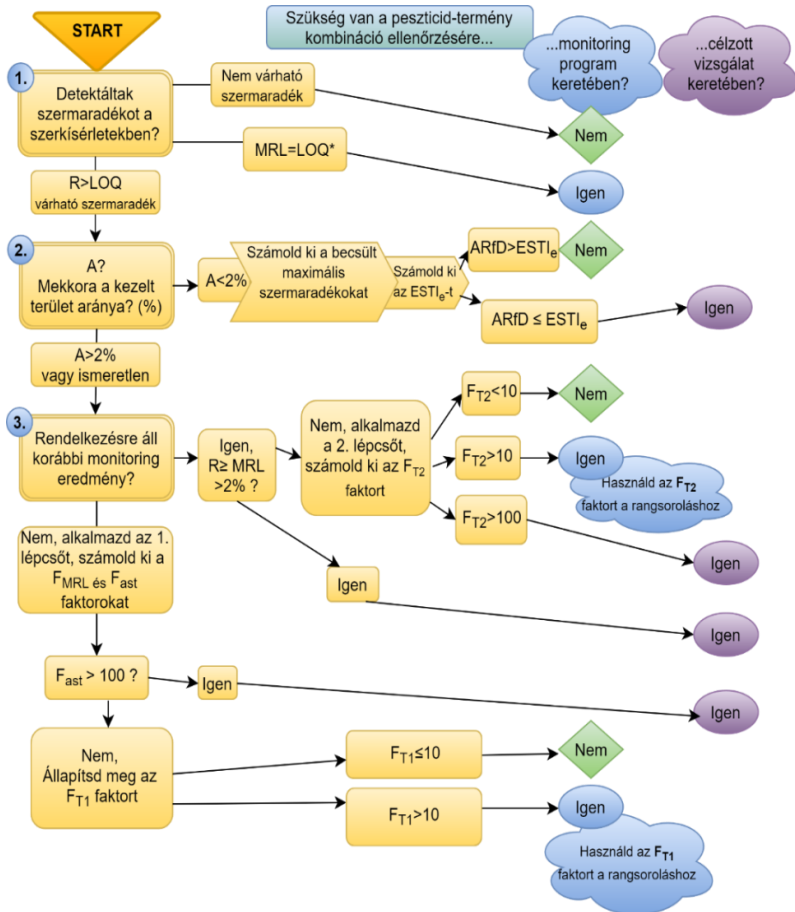
4.3.2 A kockázat-alapú modell alkalmazásának elve

A monitoring programok tervezését és a modell alkalmazását segítő döntési algoritmus a 7. ábrán látható.

1. lépés: Az engedélyezési szakanyagban rendelkezésre áll információ értékelése. Vizsgáljuk a szerkísérleti eredményeket.

A szerkísérletek alapján várható szermaradék a terményben?

- 1.1 Nem várható mérhető szermaradék a kezelt terményben → A peszticid termék kombinációt nem szükséges a monitoring program keretében ellenőrizni.
- 1.2 Az $MRL=LOQ^*$: ez a helyzet az alábbi esetekben fordul elő:
 - A szerkísérletek végrehajtásakor a rendelkezésre állt analitikai módszerek kimutatási határa felett nem volt mérhető szermaradék a kezelt terményben, (de nem kizárt, hogy alacsonyabb koncentrációban jelen volt), ha a szert a címkén található útmutatónak megfelelően használták.
 - A hatóság nem kívánatosnak minősítette a szer használatát, ezért az MRL-t az LOQ-val egyenlőnek határozta meg (pl. az EU-ban ilyen esetekben általában az $MRL=0,01$ mg/kg). Szermaradékok előfordulhatnak, ha a növényvédő szert illegálisan használták, vagy a vizsgált terményt olyan országból importálták, ahol a szer használata engedélyezett. A növényvédő szerrel esetleg kezelt terményeket ezért javasolt bevonni a monitoring programba.
 - $R>LOQ$, A növényvédő szer használata mérhető szermaradékot eredményez → tovább a 2. lépéshez



7. ábra. Döntési séma a háromszintű monitoring tervezési modellhez. Rövidítések, jelölések: A: a vizsgált termény kezelt területének aránya (%) a teljes termőterülethez viszonyítva, $ESTI_e$: 95%-s valószínűséggel becsült rövidtávú bevitel; F_{MRL} , F_{M0} : súlyozási faktorok; F_{aM} , F_{ast} : rövidtávú bevitelt figyelembe vevő súlyozási faktorok; F_{T1} : a modell első lépcsőjénél alkalmazandó faktor F_{MRL} és F_{ast} közül a nagyobbik, F_{T2} : a modell második lépcsőjénél alkalmazandó faktor F_{aM} és F_{M0} közül a nagyobbik

2. lépés: A növényvédő szerrel kezelhető terményeket [a továbbiakban (növényi) kultúrák] az engedélyokirat alapján egyenként értékeljük. Vizsgáljuk a kultúrák termesztési területét (A) és a várhatóan kezelésre kerülő terület arányát.

2.1 Kezelt terület aránya (A%)? Megbecsülhető a növényvédő szerrel kezelt terület a teljes vetésterülethez viszonyítva? Mekkora ez az arány?

– Ha a kezelt terület aránya (A%) <2%, kiszámoljuk a becsült $HR_{0,975}$ értékét az 1. Lépcsőnél leírt elvek szerint. Ezt követően kiszámoljuk a 95%-s valószínűséggel becsült rövidtávú bevitelt ($ESTI_e$) a 13. egyenlet szerint.

➤ Ha a növényvédőszer-hatóanyag esetén nem volt szükség ARfD megállapítására, vagy az $ESTI_e < ARfD$ kijelenthetjük, hogy nincs akut kockázat, a növényvédő szerrel kezelt terményt nem, vagy csak kivételes esetben szükséges a monitoring programba bevonni.

– Ha az $ESTI_e \geq ARfD \rightarrow$ célzott ellenőrzés javasolt, mert a kezelt termények kiválasztására, a kis kezelt termőterület aránya miatt, a random monitoring program keretében kis esély lenne, viszont a lehetséges akut kockázat fennáll. Ezért így a kezelt termény növényvédőszer-maradék tartalmát a normál mezőgazdasági alkalmazási körülmények között végrehajtott kezelés(eke)t követően célzottan kell ellenőrizni.

– Ha a kezelt terület aránya (A%) >2%, vagy nem ismert \rightarrow tovább a 3. lépéshez

3. lépés: Rendelkezésre állnak monitoring adatok az előző évekből?

3.1 Igen: Figyelembe vesszük a rendelkezésre álló korábbi monitoring vizsgálati (M) eredményeket (modell 2. Lépcsője)

– Az MRL feletti szermaradékok ($R \geq \text{MRL}$) aránya magasabb, mint 2%?

➤ Ha igen, javasolt célzott vizsgálatot indítani.

➤ Ha nem, az F_{T2} súlyozó faktor (F_{aM} és F_{M0} közül a magasabb) figyelembevételével rangsoroljuk az adott termény – szermaradék kombinációt.

○ $F_{T2} \leq 10 \rightarrow$ növényvédő-szer – termény kombinációt nem szükséges a monitoring programba bevonni.

○ $F_{T2} > 10 \rightarrow$ A növényvédő szer – termény kombinációt megfelelő súllyal javasolt bevonni a monitoring programba.

○ $F_{T2} > 100 \rightarrow$ célellenőrzés javasolt

3.2 Nem: Ha nem áll rendelkezésre monitoring vizsgálati eredmény (modell 1. Lépcsője)

– az engedélyezéshez használt szerkísérleti vizsgálatok eredményeit felhasználva rangsoroljuk a vizsgált termény szermaradék kombinációt az F_{T1} faktor alapján, mely a magasabb faktor F_{ast} és F_{MRL} közül.

➤ Ha $F_{ast} \geq 100 \rightarrow$ célzott ellenőrzés javasolt, egyéb esetben:

○ $F_{T1} \leq 10? \rightarrow$ növényvédő-szer – termény kombinációt nem szükséges a monitoring programba bevonni;

○ ha $F_{T1} > 10? \rightarrow$ az F_{T1} faktoriala számolva határozzuk meg a növényvédő szer – termény kombinációhoz javasolt mintaszámot, állapítsuk meg a kombinációk prioritás-sorrendjét.

A modell alkalmazására az értekezésben hét példát mutatok be, a figyelmet érdemlő szempontok kiemelésével, melyek itt terjedelmi korlátok miatt nem szerepelnek.

4.4 A mintaszámok meghatározásának szempontjai

Optimális esetben terményenként és vizsgálati időszakonként, ami felölelhet egy vagy több termelési ciklust, legalább 149 véletlen eljárással kiválasztott tételből vett minta vizsgálatára lenne szükség, mely lehetővé teszi az engedélyezett növényvédőszer-maradék határértéket 2%-nál gyakrabban meghaladó szermaradékok előfordulásának a jelzését 95%-os valószínűséggel. Tekintve, hogy forgalomban lévő több ezer termény ilyen gyakoriságú ellenőrzése nem valósítható meg, ha a kockázat kisebb, akkor az MRL-t meghaladó szermaradékot tartalmazó (hibás) tételek kisebb valószínűségű azonosítása kevesebb minta vizsgálatával is elfogadható.

Ideális esetben a számított súlyozó faktoroknak (F) megfelelően vizsgálandó minták számát a 4. táblázat tartalmazza. Ha a kellő számú vizsgálatához szükséges erőforrások nem állnak rendelkezésre, a legkritikusabb termény-pesticid kombinációnak adunk prioritást és a többi kombinációt arányosan kevesebb mintával ellenőrizzük.

Olyan esetekben amikor a kockázatelemzés alapján célvizsgálatok elvégzését tartjuk szükségesnek az ismert kezelési területek közül véletlen mintavétel elve alapján választjuk ki az ellenőrzendőket. A mintavétel bizonytalanságának a vizsgálat során nyert tapasztalatok alapján ≥ 8 termőterületről javasolunk ≥ 2 független párhuzamos, a vonatkozó követelményeknek megfelelő összetett mintát venni a szermaradék vizsgálatra. 20-nál több terület mintázása gyakorlatilag nem befolyásolja a kapott eredmény megbízhatóságát.

4. táblázat. A javasolt ideális mintaszám a súlyozó faktorok (F) függvényében

F	N	$\beta t\%$ ¹
≥ 100	149	95
≥ 75	114	90
≥ 50	94	85
≥ 40	60	70
≥ 30	46	60
≥ 20	30	45
≥ 15	15	25
≥ 10	10	18
< 10	0	0

¹: a hibás tétel azonosításának valószínűsége 98%-os megfelelést feltételezve.

4.5 Új tudományos eredmények

Öt kontinens huszonhét országában a normál mezőgazdasági gyakorlatnak megfelelően 47 növényvédő szerrel kezelt 113 független termőterületről származó 24 féle terményből vett 90-320 egyedi termés mintákban mért, összesen 19600 vizsgálati adatot elemeztem. Az eredményeket a vizsgálati adatokra illesztett 500000 elemszámú lognormál eloszlású adathalmazzal végzett modellvizsgálatokkal egészítettem ki.

1. *A termőterületekről származó vizsgálati eredmények és a modellvizsgálatokból levont következtetések alapján jellemeztem az elemi minták szermaradéktartalmának kezelt területen belüli eloszlását és bemutattam, hogy 5-25 minta vizsgálati eredményéből egy adott terményben várható szermaradékok tartományra megbízható következtetést levonni nem lehet. Az utóbbihoz 8-20 különböző kezelt területről vett minimum 100-100*

véletlen mintavételi eljárással kapott minta vizsgálatára lenne szükség.

A FAO/WHO JMPR szakértői által az mrl, HR és STMR értékek meghatározására kiválasztott 1950 növényvédőszerhatóanyag és termény kombinációt reprezentáló 25766, jellemzően 10-25 elemi mintát tartalmazó, összetett minta szermaradék tartalma alapján vizsgáltam a szermaradék koncentráció kezelt területek közti variabilitását. A szerkísérletek egy-egy adatsorában lévő összetett minták száma 5 és 121 között volt. A leggyakrabban 6 vagy 8 szerkísérlet alkotott egy adatsort. A szermaradék adatsorok jelentősen különböző átlagú koncentrációtartományának az összehasonlítására az adatsorokat alkotó egyes szermaradék értékeket az adatsor átlagos szermaradékával osztva normalizáltam. Így 1-es átlagú szermaradék adatsorokat kaptam. Az egyes normalizált adatsorokat összesítve a szermaradékok területi eloszlását jellemző 25766 elemű, 1-es átlagú, 0,794 CV_{ah} értékű alapadathalmazt kaptam, melyből visszatevéses véletlen mintavétellel különböző elemszámú szintetikus „szerkísérleti” adatsorokat generáltam a szermaradékok kezelt területek közötti eloszlását befolyásoló tényezők hatásának a vizsgálatára. Az egyes kísérleti adatsorokban a szermaradékok eloszlását a legmagasabb szermaradék (HR) és az adatsor mediánjának (M) arányával (F_{H/M}) jellemeztem, mivel a medián értékét a vizsgálati módszer kimutatási határa alatt <50%-ban jelen levő szermaradék értékek nem befolyásolták.

- 2. A szerkísérleti és modellvizsgálati eredmények elemzése alapján meghatároztam a kezelt területek átlagos szermaradék tartalmának területek közötti variabilitását, a szerkísérleti adatsoroknak a mediánjukhoz viszonyított terjedelmét, az mrl becslés pontosságát és bizonytalanságát befolyásoló tényezőket,*

valamint az mrl becsléshez szükséges minimális és optimális kísérletek számát. Az mrl és a közelítőleg pontos fogyasztói expozíció becsléséhez minimálisan 8 optimálisan 16-25 kísérletre van szükség függetlenül a vizsgált kultúra termőterületének a teljes mezőgazdasági művelt területhez viszonyított százalékos arányától, szemben a jelenlegi minimálisan 4-5 kísérletet specifikáló Codex iránnyal.

A fogyasztók megbízható expozíciójának lehető legpontosabb meghatározásának elősegítésére megvizsgáltam a determinisztikus módszer két input paraméterének [HR és medián (M); a JMPR jelentésekben STMR)] a szerkísérletek számától függő kapcsolatát. Annak érdekében, hogy a rendelkezésre álló korlátozott számú kísérleti eredmény alapján tudjam becsülni az esetek 95%-ban várható HR értékét, az alapadathalmazból 10000-szer ismételt véletlen visszatevéses mintavétellel nyert 4-32 elemszámú (n) minták mediánjainak 5. percentilisét viszonyítottam az alapadathalmaz ismert 97,5. percentiliséhez (3,009), mely az akut expozíció becsléséhez figyelembeveendő koncentráció. Az

$$f_{M,n} = \frac{3,009}{P_{0,05_{M,n}}}$$

hányadost minden n elemű mintasorozatra kiszámítottam.

3. *Az alapadatsokaság ismert 97,5. percentilisének (3,009) és az n elemű minták medián értékeinek az 5. percentilise hányadosának ($f_{M,n}$) függése az n-től az alábbi egyenlettel írható le:*

$$f_{M,n} = 10,233 \times n^{-0,228} \quad (R^2=0,9909)$$

A szerkísérleti adatsorok STMR értékeiből az esetek 95%-ban várható HR a következő egyenlettel számítható:

$$HR_{P0,975} = f_{M,n} \times STMR$$

Az egyenletbe az expozícióbecslésre definiált STMR értékeket kell behelyettesíteni. Azok hiányában a monitoring vizsgálati eredményeket kell megfelelő korrekciós faktoral figyelembe venni.

A korlátozott számú szerkísérlet alapján meghatározott növényvédőszer-maradék határérték és a termelői gyakorlat összhangját, a fogyasztók növényvédőszer-maradék expozícióját a különböző növényvédő szerek gyakorlati alkalmazását követően monitoring vizsgálatokkal ellenőrizni kell. A tízezres nagyságrendű termény – növényvédőszer-maradék kombinációk átfogó ellenőrzése gyakorlatilag (korlátozott laboratóriumi kapacitás, anyagi erőforrás) kivitelezhetetlen. Az egyes termények ellenőrzésének fontosságát rangsorolni kell, melyre nem áll jelenleg rendelkezésre kvantitatív kockázatbecslésre alkalmas módszer.

4. *Kidolgoztam egy kétlépcsős kvantitatív kockázat alapú monitoring tervezési modellt, mely az egyes termény-növényvédőszer-maradék kombinációk vizsgálata fontosságának rangsorolására szolgáló súlyozó faktorok megállapításához figyelembe veszi*
 - *az első lépcsőben a növényvédő szer engedélyezésekor rendelkezésre álló információkat (szerkísérleti eredmények, ARfD, MRL);*
 - *a második lépcsőben a szer felhasználását követően végzett szermaradék monitoring vizsgálatok eredményét is.*

A modell alkalmazását különböző szituációkat bemutató példákkal illusztráltam és javaslatot tettem a kritikus esetek 95%-os valószínűségű feltárásához szükséges mintaszámra véletlen mintavételen alapuló monitoring jellegű ellenőrzés és az ismert területek mintázásával végrehajtott célzott vizsgálatok esetén.

5. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK

A különböző gazdasági fejlettségi szintű és technológiai színvonalú területekről származó 19600 mintából meghatározott szermaradék érték megfelelő adatbázist biztosított az egyedi gyümölcs és zöldség terményekben előforduló növényvédőszer-maradékok egy-egy kezelt területen belüli jellemző eloszlásának a vizsgálatára. A szermaradékok változékonyságát befolyásoló tényezők (mint a növények sajátosságai, a növényvédő szerek fizikai-kémiai tulajdonságai, az alkalmazás módszerei, és az aktuális szántóföldi és időjárási viszonyok) hatása a szermaradékok eloszlására 100-120 elemszámú minták alapján nem különíthető el. Ebből következően a kis alcsoportokra, vagy egyedi terményekre jellemző szermaradék eloszlásokra nem lehet ajánlásokat tenni, mivel az ehhez szükséges, elegendően nagy mintaszámú szermaradék-adatbázisokat a magas költségek miatt nem hoztak létre.

A szermaradékok heterogén eloszlása alapján a területen belüli variabilitást egy átlagos 80%-os relatív szórással javaslom jellemezni. Specifikusan egy adott termény – növényvédőszer-maradék kombináció eloszlási jellemzőinek a meghatározásra minimálisan 8, optimálisan 20 független kezelt területről vett legalább 100-100 elemi minta szermaradéktartalmának meghatározása szükséges.

Egy-két területről vett 10-25 elemi minta alapján a szermaradék eloszlására következtetést levonni nem célszerű, mert a kapott eredmény helyességét megítélni nem lehet a szermaradékok változékonysága miatt. Kellő számú adat hiányában a 19600 elemi minta szermaradék tartalmából meghatározott átlagos 0,80-os CV érték figyelembevételét javaslom a további elemzésekhez.

Az összetett minták átlagos szermaradék tartalmát, a szermaradék értékek kezelt területen belüli széles tartományából szükségszerűen következő mintavételi bizonytalanság jelentősen befolyásolja, amit figyelembe kell venni a szerkísérleti adatsorok alapján becsült mrl bizonytalansági forrásainak a vizsgálatánál.

A JMPR szakértői által az mrl becslésére felhasznált, és az évente közzétett jelentésekben szereplő kísérleti adatsorokból kiválasztott 1950 növényvédő szer - termény kombinációjából származó 25766 szermaradék értéket tartalmazó adatbázisunk öt kontinens mezőgazdasági gyakorlatát képviseli, ezért kellő alapot biztosít a szermaradékok eloszlásának és a becsült várható maximális értékének a vizsgálatára.

Figyelembe kell venni, hogy a szerkísérleteket szigorúan ellenőrzött körülmények között, optimális alkalmazástechnológiával, kis területen hajtják végre. Ezért az üzemi felhasználási körülmények között a szermaradékok nagyobb variabilitásával kell számolni, mint a szerkísérleteknél megállapítottnál.

A szermaradékok kezelt területek közti eltérésének jellemzésére a relatív szórást (CV) alkalmaztam, mely lehetővé teszi a különböző szermaradék koncentrációkat tartalmazó adatsorokban a szermaradékok variabilitásának az összehasonlítását. A teljes kísérleti alapsokaság jellemző

variabilitását (~ 79%) a kísérleti adatsorok CV értékének súlyozott átlagából számítottam. Megállapítottam, hogy a különböző terményekben előforduló szermaradékok variabilitásának széles tartományai átfedik egymást. A befolyásoló tényezők közül egyik sem emelhető ki, mint az azonos körülmények között kezelt területek közti szermaradékok variabilitásának elsődleges forrása.

Ezért az egyes adatsorok normalizált értékeiből képzett, összevont adatbázist célszerű felhasználni az összefüggések elemzésére, mely általánosan alkalmazható a következtetések levonására.

A várható maximális szermaradék (mrl) értékét a kísérletek száma, a kezelt terményekben előforduló szermaradékok koncentráció tartománya és a medián (M, a JMPR jelentésekben STMR) értéke befolyásolja. Figyelembe véve, hogy az LOQ alatti értékek befolyásolják a számított átlagot, elemzéseinkben referenciaként az adatsorok medián értékét alkalmaztam. Az adatsorok szermaradék értékeit hozzájuk tartozó medián értékük többszöröseivel képzett medián tartományokba soroltam. Addig amíg a vizsgált kísérleti adatsoroknak csupán 54%-a esett a <3M tartományba, a 7M tartomány az eredmények 88,7%-át tartalmazta, ami azt jelzi, hogy a gyakorlati növényvédő szer alkalmazást követően a terményben előforduló maximális szermaradék jelentős hányada jóval a 3M tartomány felett várható. Ebből következik, hogy a jelenlegi nemzetközi és Codex gyakorlatban az úgynevezett kiskultúráknál minimálisan megkövetelt kísérletek száma (4-5) nem ad kellő alapot a határérték (MRL) megbízható becsléséhez. Az alulbecsült MRL hamis képet ad a fogyasztók valódi expozíciójáról és magával hozza annak kockázatát, hogy a termelőt megbüntetik, vagy a termény megsemmisítését rendelik el a magas szermaradék miatt,

annak ellenére, hogy azt a technológiai előírásoknak megfelelően termelték. A felülbecsült MRL viszont az engedélyezettnél nagyobb dózisu növényvédő szer alkalmazást tesz lehetővé, ami a fogyasztók szükségesnél magasabb expozícióját eredményezi.

A fogyasztók egészségének védelme és a termények biztonságos értékesítésének elősegítése érdekében javaslom, hogy az mrl meghatározása minimálisan 8, optimálisan 16 független, a növényvédő szerek kritikus alkalmazási körülményei között végrehajtott szerkísérlet eredménye alapján történjen, függetlenül az adott termény termesztési területétől. A kísérletek számának meghatározásakor figyelembe kell venni, hogy az mrl alapján megállapított MRL jogszabályban meghatározott és azt a forgalomba kerülő termény szermaradék tartalma nem haladhatja meg, ha a súlyos gazdasági károkat, a termelő és a felvásárló közti bizalomvesztést el akarjuk kerülni, illetve biztosítani akarjuk a termény zavartalan forgalmazását, exportját.

A növényvédő szer gyártó cégek által elvégzett kísérletek kiegészítésére a nemzeti engedélyező hatóságok további szerkísérletek elvégzését kezdeményezhetik a gyártók bevonásával. Tekintve, hogy a kísérletek tervezési és a vizsgálati módszerek kifejlesztési költségei a kísérletek számának növelésével nem, vagy alig változnak, a kiegészítő kísérletek végrehajtási költsége elenyésző a növényvédő szer biztonságos alkalmazási körülményei között termesztett termények piaci értékéhez képest. A kiegészítő kísérletek költsége megosztható a gyártó és a fő exportőrök, illetve belföldi forgalmazók között.

A kockázat alapú monitoring tervezési modellünk, feltételezve a növényvédő szerek jó mezőgazdasági gyakorlatnak megfelelő alkalmazását, figyelembe veszi

mind a határértéket meghaladó szermaradék előfordulásának, mind az ARfD értéket megközelítő vagy meghaladó szermaradék előfordulásának a valószínűségét a növényvédő szer engedélyezésekor rendelkezésre álló vizsgálatok és/vagy a korábban már végrehajtott monitoring programok eredményei felhasználásával, és azok alapján határozza meg a különböző növényvédő szer - termény párosok vizsgálati prioritását.

A modellel meghatározott vizsgálati prioritás finomítására számos ország- / termelési körzet-specifikus tényezőt is figyelembe lehet és kell is venni, mint például az adott termény fontossága az ország gazdasága, exportja szempontjából, a kártevők és kórokozók elleni védelemhez szükséges növényvédő szerek beszerzési forrásai és forgalmi adatai.

A modellt nem lehet automatikusan alkalmazni, ezért a monitoring vizsgálatok tervezése nem egy személy, hanem megfelelő információval rendelkező szakemberekből álló munkacsoport feladata.

Az engedélyezést követően a modell első lépésében a vizsgálati prioritások meghatározásakor külön figyelmet kell fordítani:

- azokra az esetekre, amikor a szerkísérletek száma <8 és a jelentett szermaradék értékek a <4M tartományon belül vannak, mivel nagy a valószínűsége annak, hogy az MRL értéket, valamint a fogyasztói expozíciót alá becsülték;*
- a kizárólag egyedi módszerekkel meghatározható szermaradékokra, transzformációs termékekre, mivel azokat a legtöbb laboratórium csak előírt esetekben vizsgálja a megnövekedett költség és időráfordítás miatt;*

- *a csoport-határértékkel lefedett terményekre, melyekre nem végeztek külön szerkísérletet.*

Természetesen a programba bevont termények vizsgálatához a laboratórium műszerezettségétől függően a lehető legtöbb szermaradékot meghatározó MRM módszert kell alkalmazni, mert így kis költségtöbbséggel átfogó információt nyerhetünk az adott terményben a szermaradékok koncentrációjáról és előfordulási gyakoriságáról, amit a későbbi monitoring programok tervezésénél tudunk felhasználni.

Tekintve, hogy 100%-os biztonsággal gyakorlatilag lehetetlen ellenőrizni, hogy a forgalomba kerülő élelmiszerek növényvédőszer-maradék tartalma megfelel-e a vonatkozó határértékeknek, élelmiszer- valamint termelésbiztonsági kritériumként (ÉTBK) a 98%-os megfelelési szint bevezetését javasoljuk. Azokban az esetekben, amikor az engedélyezési elővizsgálatok alapján a szerkísérletek számát, a szermaradékok eloszlását és a nemzeti vagy regionális fogyasztási tényezőket figyelembe véve fennáll az akut kockázat veszélye, és / vagy a normál mezőgazdasági gyakorlat mellett a határértéket meghaladó szermaradékot tartalmazó mintát találtak, célszerűnek tartjuk az ÉTBK teljesülését 95%-os valószínűséggel tesztelni ellenőrzési periódusonként ≥ 149 minta vizsgálatával. Alacsonyabb kockázatú esetekben arányosan kisebb számú minta vizsgálatát lehet tervezni.

Amennyiben a mintavételi, laboratóriumi vizsgálati kapacitás vagy az anyagi erőforrások nem teszik lehetővé a javasolt mintaszám programba iktatását, a modellben meghatározott elvek alapján a mintaszám csökkenthető, tudomásul véve, hogy az ÉTBK teljesülése csak arányosan kisebb valószínűséggel ellenőrizhető.

A növényvédelmi technológiai okokra visszavezethető határértéktúllépés megállapításának hatékonysága lényegesen növelhető, ha véletlen mintavétel helyett célzottan az ismert kezeléssű területekről vesszük betakarításkor a mintákat. A mintavétel bizonytalanságával foglalkozó tanulmányok szerint ilyen esetben minimálisan 8, optimálisan 20 különböző területről vett 2-2 párhuzamos, véletlenszerűen kiválasztott pozíciókból vett összetett minta vizsgálata már megadja a növényvédelmi technológiai problémák feltárásához szükséges információt.

6. A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK

Impakt faktoros folyóiratban megjelent közlemények

Zsuzsanna Horváth, Árpád Ambrus, László Mészáros & Simone Braun (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 / IF: 1,362

Zsuzsa Farkas, Zsuzsanna Horváth, Kata Kerekes, Árpád Ambrus, András Hámos & Mária Szeitzné Szabó (2014) Estimation of sampling uncertainty for pesticide residues in root vegetable crops, Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 49:1, 1-14. / IF: 1,362

Zsuzsanna Horváth, Judit Sali, Andrea Zentai, Enikő Dorogházi, Zsuzsa Farkas, Kata Kerekes & Árpád Ambrus (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 / IF: 1,362

Árpád Ambrus, Zsuzsanna Horváth, Zsuzsa Farkas, István J. Szabó, Enikő Dorogházi & Mária Szeitzné-Szabó (2014) Nature of the field-to-field distribution of pesticide residues; Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 49:4, 229-244 / IF: 1,362

Zsuzsa Farkas, Zsuzsanna Horváth, István J. Szabó & Árpád Ambrus (2015) Estimation of sampling uncertainty of pesticide residues based on supervised residue trial data; Journal of Agricultural and Food Chemistry., 63 (18), pp 4409–4417 / IF: 3,154

Árpád Ambrus, Zsuzsanna Horváth, Júlia Szenczi-Cseh & István J. Szabó (2018). Factors affecting the quantitative uncertainty of the estimated short-term intake. Part I — Calculation methods. Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 53(6), 394-403. / IF: 1,362

Árpád Ambrus, Zsuzsanna Horváth, Júlia Szenczi-Cseh (2018). Factors affecting the quantitative uncertainty of the estimated short-term intake. Part II — Practical examples. Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, 53(6), 404-410. / IF: 1,362

Könyvfejezet

Zsuzsanna Horváth. és Árpád Ambrus (2017) Principles of Control of Small-Scale Production of Fruits and Vegetables and Planning Risk-based Monitoring Programmes, in Ambrus Á. Hamilton D. (szerk.) Food Safety Assessment of Pesticide Residues, World Scientific Publishing Europe Ltd.: London 467-506.

Nem IF-os folyóiratban megjelent közlemények

Ambrus Árpád, Farkas Zsuzsa, Horváth Zsuzsanna, Kötelesné Suszter Gabriella: Az élelmiszerek növényvédőszer-maradék tartalma ellenőrzésének elvi alapjai és gyakorlati megvalósítása, Élelmiszervizsgálati Közlemények / Journal of Food Investigation LX, 2, 8-32 2014

Konferenciakiadványok, összefoglalók

Horváth Zsuzsanna, Ficzer István, Ambrus Árpád: Növényvédőszer-maradékok eloszlásának vizsgálata egyedi terményekben, „Fiatal kutatók az egészséges élelmiszerekért” konferencia, Debrecen, 2013. február 19.

Horváth Zsuzsanna, Ambrus Árpád: Principles for planning monitoring pesticide residues in agricultural commodities, 4th MoniQA International Conference, Budapest, 2013. február 26. - március 1.

Horváth Zsuzsanna, Ambrus Árpád: Establishing performance criteria for testing compliance of chemical contaminants with legal limits (BASELINE Final Conference, Bologna, Olaszország, 2013. november 12.)