



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek  
Poslijediplomski sveučilišni studij Kemija, Smjer: Biokemija

Petra Tuksar

# **Respiratorna izloženost fungicidima i procjena zdravstvenog rizika ljudi**

Inhalation bioaccessibility of inhaled triazole fungicides and health risk  
assessment during spraying

Jinjing Xiao, Ke Fang, Sidong Zhang, Siyuan Jiang, Tianhe Liu, Mengjiao Lv, Min Liao,  
Haiqun Cao, Yanhong Shi

**Kemijski seminar I**

Zagreb, 2026.

---

## Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
§ 2. FUNGICIDI.....	2
§ 3. RESPIRATORNA IZLOŽENOST TRIAZOLNIM FUNGICIDIMA .....	3
3.1. Triazolni fungicidi.....	3
3.2. Biodostupnost pesticida i procjena zdravstvenog rizika prilikom primjene .....	3
§ 4. METODOLOŠKI PRISTUPI U ODREĐIVANJU IBA VRIJEDNOSTI FUNGICIDA.....	4
4.1. Utjecaj vremena ekstrakcije, S/L omjera i učestalosti agitacije za određivanje inhalacijske biodostupnosti odabranih triazolnih fungicida .....	6
4.2. Citotoksičnost i BMD analiza u procjeni inhalacijske izloženosti .....	8
4.3. Potencijalna izloženost inhalaciji pesticida tijekom primjene i procjena rizika .....	9
§ 5. ZAKLJUČAK .....	10
§ 6. LITERATURNI IZVORI.....	XI

---

## § 1. UVOD

Tijekom posljednjeg desetljeća uporaba pesticida sve više raste, a ponajprije radi suzbijanja nepoželjnih organizama koji mogu negativno utjecati na proizvodnju i sigurnost hrane. Njihova se primjena najčešće veže uz poljoprivredu gdje služe za zaštitu usjeva od insekata, korova te bakterijskih i gljivičnih uzročnika bolesti.<sup>1,2</sup> Unatoč njihovoj nespornoj učinkovitosti u zaštiti voća, povrća i žitarica, primjena pesticida može utjecati na pojavu akutnih i kroničnih bolesti kod ljudi, a njihov štetan utjecaj na okoliš i dalje predstavlja velik javnozdravstveni i ekotoksikološki problem.<sup>3</sup> Kako bi zadovoljili potrebe rastuće populacije i zaštitili usjeve od insekata i štetnika, poljoprivrednici često primjenjuju pesticide u količinama većim od preporučenih doza, što je povezano s ozbiljnim zdravstvenim rizicima za ljude te negativnim učincima na okoliš i divlje životinje.<sup>2</sup>

Trovanje pesticidima može se odviti respiratornim, oralnim ili dermalnim putem, a posebnu zabrinutost izaziva onečišćenje zraka uzrokovano raspršivanjem pesticida tijekom primjene u poljoprivredi koje se smatra značajnim izvorom respiratorne izloženosti. Za točnu procjenu zdravstvenog rizika trovanjem pesticida respiratornim putem, u obzir je nužno uzeti njihovu inhalacijsku biodostupnost (IBA) u respiratornom sustavu, no trenutno dostupne metode za procjenu ostataka pesticida i njihovu IBA analizu još uvijek su u razvoju.<sup>3,4</sup>

Slijedom navedenog, u ovom radu analizira se postupak optimizacije *in vitro* metoda za određivanje inhalacijske biodostupnosti odabranih triazolnih fungicida te se razmatra njegova primjenjivost u procjeni inhalacijske izloženosti tijekom primjene pesticida prskanjem, s ciljem unaprjeđenja procjene zdravstvenog rizika.<sup>4</sup>

---

## § 2. FUNGICIDI

Skupina pesticida koja se koristi za suzbijanje rasta i razmnožavanje gljivica nazivaju se fungicidi, a njihovim djelovanjem dolazi do oštećenja staničnih membrana i inaktivacije ključnih enzima i proteina kod gljivica što dovodi do nemogućnosti odvijanja važnih metaboličkih procesa poput proizvodnje energije ili disanja.<sup>2,5</sup> Fungicidi se mogu klasificirati prema mehanizmu djelovanja na fungicide s jednim mjestom djelovanja (*single-site*), koji inhibiraju specifično jedan enzim, i fungicide s više mjesta djelovanja (*multisite*), koji imaju sposobnost inhibicije više enzima određenog metaboličkog puta.<sup>1,2,6</sup>

U agronomiji, fungicidi se primarno koriste za zaštitu žitarica, voća i povrća te čine više od 35 % ukupnog svjetskog tržišta pesticida, a predviđa se da će se njihova uporaba regionalno povećavati zbog promjena klimatskih uvjeta<sup>7</sup> i razvoja otpornosti gljivica na fungicide. Nadalje, fungicidi se primjenjuju i u javnim i privatnim prostorima poput golf-terena, travnjaka i vrtova te je njihova prisutnost zabilježena u pročišćenim i nepročišćenim otpadnim vodama kao posljedica njihove uporabe u sredstvima za zaštitu drva, raznim premazima te kao farmaceutika.<sup>5</sup> Intenzivna i dugotrajna primjena fungicida uzrokuje onečišćenje okoliša uslijed njihove akumulacije u različitim okolišnim medijima, a izloženost različitim aktivnim sastojcima fungicida može uzrokovati brojne negativne posljedice kod ljudi.<sup>2,5</sup> Primjerice, fungicidi azoksistrobin i mankozeb mogu izazvati akutne simptome poput iritacije kože, očiju i dišnog sustava, dok izloženost klorotalonilu može dovesti i do pojave alergijskog kontaktnog dermatitisa.<sup>2</sup>

Ljudi su izravno izloženi pesticidima tijekom poljoprivrednih i kućanskih aktivnosti, a neizravno udisanjem onečišćenog zraka te konzumiranjem kontaminirane vode i hrane, pri čemu do trovanja pesticidima dolazi prvenstveno putem kože te oralno i respiratorno, a dugotrajna izloženost pesticidima može uzrokovati akutne toksične učinke i kronične bolesti. Primjena pesticida odabire se prema ciljanom štetnom organizmu te prema svojstvima samih pesticida, a u najčešće primijenjene metode ubrajaju se raspršivanje, namakanje, tretiranje listova i injektiranje u tlo. Hlapljive komponente pesticida uzrok su respiratorne izloženosti poljoprivrednih radnika te predstavljaju veliku opasnost za njihovo zdravlje.<sup>3</sup>

---

## § 3. RESPIRATORNA IZLOŽENOST TRIAZOLNIM FUNGICIDIMA

### 3.1. Triazolni fungicidi

Azoli su danas jedna od najčešće korištenih vrsta antifungalnih sredstava u poljoprivredi i medicini, a pojavili su se 1960-ih godina kao inhibitori obitelji enzima CYP51 kod gljiva što dovodi do nemogućnosti konverzije lanosterola u ergosterol koji je ključan za fluidnost i propusnost stanične membrane.<sup>8,9</sup> Glavna podjela antifungalnih lijekova obuhvaća imidazolne i triazolne spojeve, a osim u zaštiti usjeva, ovi lijekovi koriste se i u ljudskoj medicini kao antimikotici.<sup>9</sup> Triazolni fungicidi smatraju se ključnom komponentom u poljoprivrednoj proizvodnji čineći više od 30 % ukupne primjene fungicida<sup>7</sup>, a u okviru analiziranog istraživanja kao modelni spojevi odabrani su triadimefon, tebukonazol, epoksikonazol i metkonazol.

### 3.2. Biodostupnost pesticida i procjena zdravstvenog rizika prilikom primjene

S obzirom na mogućnost pojave i razvoj brojnih gljivičnih bolesti, primjena fungicida nezaobilazni je dio u poljoprivrednoj proizvodnji kako bi se u konačnici osigurali zdravstveno ispravni prehrambeni proizvodi.<sup>4,5</sup> Međutim, široka upotreba fungicida, kao i drugih pesticida, izaziva veliku zabrinutost zbog negativnog utjecaja na okoliš i zdravlje ljudi, pri čemu se poseban naglasak stavlja na zdravstveni rizik od izloženosti pesticidima putem udisanja, koji proizlazi iz raspršivanja kapljica i isparavanja pesticida nakon njihove primjene.<sup>4,10</sup> Naime, procjenjuje se da 20 – 30 % primijenjenih pesticida može dospjeti u atmosferu, dok u nekim slučajevima taj udio iznosi i više od 50 %, što dodatno predstavlja opasnost za onečišćenje okoliša te rizik za ljudsko zdravlje.<sup>11</sup> Radnici u proizvodnji i primjeni pesticida, kao i stanovnici u blizini industrijaliziranih farmi, posebno su izloženi riziku od udisanja pesticida, a nedavna istraživanja pokazuju da dugotrajna izloženost povećava rizik od respiratornih bolesti poput astme, upale i raka pluća, ali i hormonskih, reproduktivnih te razvojnih poremećaja.<sup>4,12</sup>

Zdravstveni rizik povezan s udisanjem pesticida ovisi o koncentraciji pesticida kojoj je osoba izložena te bioraspoloživosti, odnosno udjelu inhaliranog pesticida koji se, nakon ulaska u dišni sustav oslobađa i postaje dostupan za apsorpciju u organizmu putem krvotoka.<sup>4</sup>

---

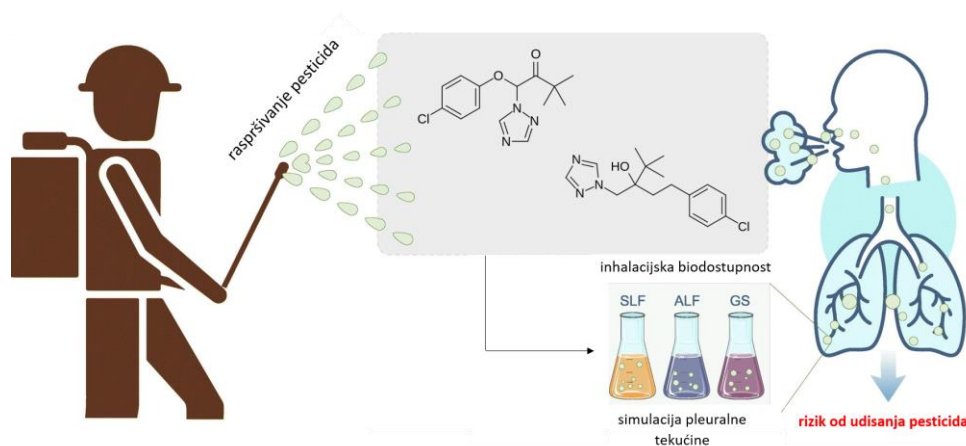
Istraživanjima o biodostupnosti pesticida<sup>13</sup> kao i njihovoj bioraspoloživosti<sup>14</sup> utvrđeno je da je samo dio inhaliranih pesticida u konačnici dostupan za adsorpciju u plućima te potom za potencijalni transport kroz organizam putem krvotoka. Iz toga razloga, sve se više ističe važnost razmatranja biodostupnosti i bioraspoloživosti pesticida pri procjeni respiratorne izloženosti kako bi se izbjeglo precjenjivanje i donošenje neispravnih zaključaka. Međutim, danas je vrlo malo istraživanja usmjereno na razmatranje bioraspoloživosti udahnutih frakcija pesticida, kao i primjenu u kvantitativnim procjenama zdravstvenog rizika.<sup>4,15</sup>

Prema Xiao i sur.<sup>4</sup>, za određivanje inhalacijske biodostupnosti triazolnih fungicida (*inhalation bioaccessibility*, IBA) najčešće se primjenjuje simulacija pleuralne tekućine, dok se pomoću BMD metode (*benchmark dose method*) određuje sigurnosna granična vrijednost (koncentracija) izloženosti inhalaciji pesticida kako bi se omogućila preciznija procjena zdravstvenog rizika tijekom primjene pesticida prilikom njihova raspršivanja.

## § 4. METODOLOŠKI PRISTUPI U ODREĐIVANJU IBA VRIJEDNOSTI FUNGICIDA

Kako bi se započelo određivanje inhalacijske biodostupnosti odabranih fungicida, potrebno je provesti simulaciju njihova raspršivanja što se provodi na otvorenom polju od strane iskusnog radnika koji sve vrijeme nosi zaštitnu opremu. Uzorkovanje zraka obično se provodi pasivnim uzorkivačem s čvrstom adsorpcijskom cijevi što omogućuje precizno prikupljanje čestica pesticida za naknadnu analizu. Preporučene koncentracije fungicida za apliciranje pripremaju se dispergiranjem odgovarajućih suspenzijskih koncentrata pesticida u vodi pomoću električne prskalice, a primjena se kontrolira pomoću standardiziranih uređaja pri definiranom tlaku. Takav pristup omogućuje konzistentno prikupljanje uzoraka i procjenu inhalacijske izloženosti tijekom primjene pesticida.<sup>4,15</sup> Nakon prikupljanja uzorkovanih adsorbenasa, određivanje IBA vrijednosti započinje primjenom različitih simuliranih plućnih tekućina, među kojima se najčešće koriste ALF (lizosomalna tekućina), Gambelova otopina (GS) i surogatna pleuralna tekućina (SLF). Metoda se temelji na proučavanju mogućnosti adsorpcije djelomično hlapljivih komponenti organskih spojeva kojima je čovjek izložen udisanjem, gdje se simulirana pleuralna tekućina koristi za uklanjanje štetnih tvari u kontroliranim uvjetima kao što su omjer kruto/tekuće (S/L; definiran kao omjer medija za uzorkovanje i simulirane pleuralne tekućine),

trajanje ekstrakcije i učestalost agitacije. Uzorkovani adsorbensi izrezuju se male komadiće i potom miješaju sa pripremljenim tekućinama u S/L omjeru 1/1000, a tikvice se pri 150 rpm inkubiraju tijekom 12 sati pri temperaturi 37 °C nakon čega se sadržaj centrifugira s ciljem dobivanja supernatanta koji služi za daljnje analize. Adsorbirani dio pesticida u supernatantu definiran je kao biodostupan dio, dok se IBA vrijednost računa prema prethodno opisanoj metodi.<sup>4,15</sup> Za određivanje citotoksičnosti najčešće se primjenjuje stanična linija A549, uzgojena u standardnim uvjetima, a nakon postizanja 70–80 % gustoće, stanice se prikupljaju i dalje uzgajaju za provođenje pokusa. Praćenjem proliferacije stanica može se odrediti inhibicija rasta kao pokazatelj citotoksičnih učinaka, pri čemu se u istraživanjima obično primjenjuju komercijalni kitovi, poput CCK-8, koji omogućuju kvantitativnu procjenu utjecaja pesticida na vitalnost stanica.<sup>4</sup>



**Slika 1.** Prikaz osnovnih metodoloških pristupa za određivanje inhalacijske biodostupnosti pesticida (prema Meng i sur.<sup>15</sup>).

Za izračun BMD-a i njezine donje 95 %-tne granice pouzdanosti (BMDL) u procjeni rizika uglavnom se primjenjuje mrežni sustav za Bayesovu procjenu BMD-a (BBMD) (<https://benchmarkdose.com/>), uz razinu referentnog odgovora (BMR) od 5 %, dok se za procjenu inhalacije odabranih pesticida koristi omjer izloženosti (MOE), a parametre izloženosti autori Xiao i sur.<sup>4</sup> preuzeli su iz *Exposure Factors Handbook of Chinese Population (Adults)*.<sup>16</sup> Omjer manji od 100 ukazuje da izloženost određenoj koncentraciji pesticida može predstavljati rizik za ljudsko zdravlje. Parametri IE (*inhalation exposure*), koji definira prosječni dnevni unos pesticida udisanjem, i UE (*unit exposure*), izloženost inhalaciji pesticida tijekom njihova raspršivanja, u praksi se određuju kako opisuju Xiao i sur.<sup>4</sup>

#### 4.1. Utjecaj vremena ekstrakcije, S/L omjera i učestalosti agitacije za određivanje inhalacijske biodostupnosti odabranih triazolnih fungicida

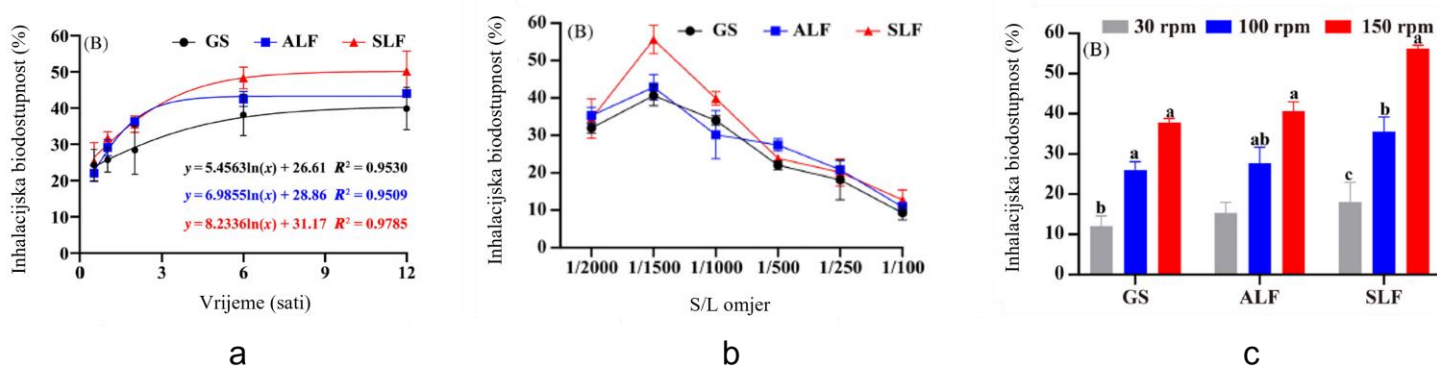
Varijabilnost parametara kao što su trajanje ekstrakcije, S/L omjer i učestalost agitacije može značajno utjecati na rezultate inhalacijske biodostupnosti pesticida, stoga optimizacija navedenih parametara znatno doprinosi razvoju standardizirane *in vitro* metode koja preciznije simulira inhalaciju pesticida u ljudskoj pleuralnoj tekućini.<sup>4</sup>

Prema rezultatima istraživanja Xiao i sur.<sup>4</sup>, IBA vrijednost testiranih triazolnih fungicida protkom vremena bilježi eksponencijalni porast, gdje nakon šestog sata krivulje dosežu plato. Najveća IBA vrijednost ostvarena je kod tebukonazola (38,1–48,3 %) što je prikazano na Slici 1a, dok su za preostale fungicide zabilježene nešto niže vrijednosti, odnosno 37,9–47,9 % za triadimefon, 26,0–29,4 % za epoksikonazol i 35,0–43,9 % za metkonazol. Prethodna istraživanja također pokazuju brzu ekstrakciju na početku eksperimenta koja u konačnici doseže plato.<sup>17,18</sup> S obzirom na to da se većina pesticida u simuliranim pleuralnim tekućinama otopi unutar 12 sati, može se pretpostaviti da njihova adsorpcija u alveolama posljedično dovodi do transporta istih kroz organizam iz čega se zaključuje da je odabrani vremenski raspon ispitivanja dovoljan za procjenu IBA vrijednosti odabranih triazolnih fungicida.<sup>4</sup>

Ispitivanjem različitih S/L omjera za određivanje IBA vrijednosti odabranih fungicida, Xiao i sur.<sup>4</sup> dokazuju da se pri omjeru 1/1500 ostvaruju najviše vrijednosti adsorpcije u simuliranim pleuralnim tekućinama (37,5–49,4 % za triadimefon, 40,6–55,6 % za tebukonazol, 34,4–40,0 % za epoksikonazol i 36,2–43,3 % za metkonazol), nakon čega je uslijedio značajan pad do stabilizacije vrijednosti pri omjeru 1/250 (Slika 2b) što je također ostvareno u prethodno provedenim istraživanjima.<sup>19</sup> Rezultati provedenih istraživanja objašnjavaju se na temelju činjenice da je udio pesticida koji se može otopiti isti, no pri nižim S/L omjerima dolazi do zasićenja i do nemogućnosti potpunog otapanja, dok se kod viših S/L omjera sustav razrjeđuje, odnosno veći je volumen tekuće faze u odnosu na krutu, te se topivi dijelovi pesticida u potpunosti otapaju.<sup>4</sup>

Kao što prikazuje Slika 2c, učestalost agitacije također se pokazala kao ključan parametar za određivanje IBA vrijednosti ispitanih triazolnih fungicida. Povećanje broja okretaja u minuti, rezultiralo je statistički značajnim porastom IBA vrijednosti, što je u skladu s literaturnim podacima koji dokazuju da se dostupna kontaktna površina za vezanje pesticida smanjuje ukoliko je prisutna spontana aglomeracija frakcija pesticida do koje dolazi pri nedostatku

agitacije<sup>20</sup>, iz čega se zaključuje da učestalost agitacije znatno smanjuje aglomeraciju i povećava kontaktnu površinu.<sup>4</sup>

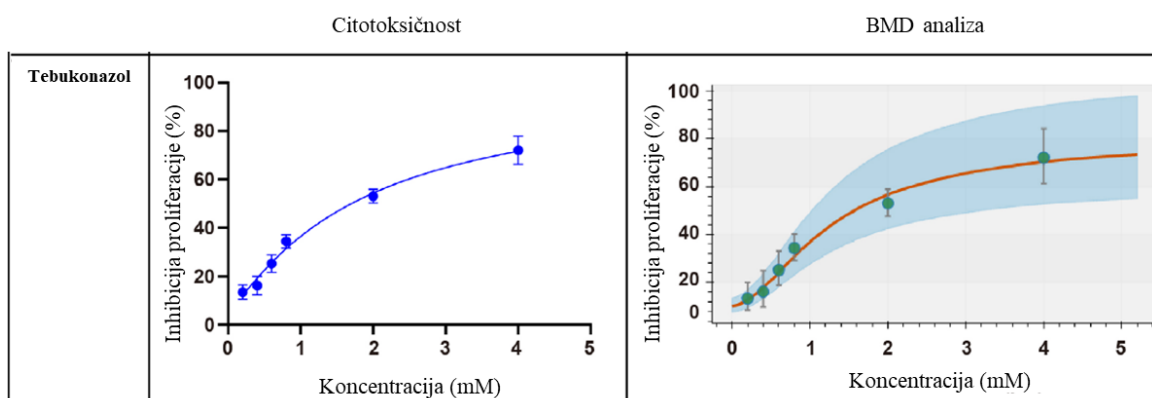


**Slika 2.** Utjecaj vremena ekstrakcije (a), različitih S/L omjera (b) i učestalosti agitacije (c) na inhalacijsku biodostupnost tebukonazola. Prikazano kao standardna devijacija triju ponavljanja (prema Xiao i sur.<sup>4</sup>).

Za optimizaciju metodoloških čimbenika i procjenu njihovih interakcija obično se primjenjuje Box–Behnken dizajn unutar poznate RSM metode (*response surface methodology*) često korištene za određivanje optimalnih eksperimentalnih uvjeta koji se mogu koristiti u *in vitro* istraživanjima za mjerenje biodostupnosti kontaminanata.<sup>15</sup> U istraživanju autora Xiao i sur.<sup>4</sup>, prediktorske varijable bile su vrijeme ekstrakcije, S/L omjer i agitacija, dok je varijabla odgovora bila IBA vrijednost (%). Model je pokazao visoku statističku značajnost ( $F = 7,4\text{--}74,3$ ) i točnost ( $R^2 = 0,9044\text{--}0,9896$ ), a eksperimentalna odstupanja bila su unutar 95 % od predviđenog intervala, potvrđujući dobru prilagodbu modela. Optimalni uvjeti različitih simuliranih pleuralnih tekućina za GS iznosili su 10,25 h, S/L 1/1500, 130 rpm, za ALF 9,12 h, S/L 1/1500, 130 rpm te za SLF 9,75 h, S/L 1/1500, 140 rpm. Pod tim uvjetima predviđene IBA vrijednosti za triadimefon, tebukonazol, epoksikonazol i metkonazol kretale su se između 35,5 % i 53,5 %, što je u skladu s eksperimentalno dobivenim vrijednostima, potvrđujući pouzdanost optimiziranog *in vitro* modela.<sup>4</sup>

## 4.2. Citotoksičnost i BMD analiza u procjeni inhalacijske izloženosti

Udisanje je najčešći način potencijalnoj izloženosti pesticidima koji se potom primarno talože u alveolama pluća i mogu uzrokovati akutne i kronične plućne bolesti, a sigurnosne granične vrijednosti često nisu jasno definirane. Shodno tome, ljudske epitelne stanice pluća A549 predstavljaju prikladan *in vitro* model za procjenu štetnih učinaka inhaliranih supstanci i određivanja koncentracije pesticida koje uzrokuju toksičnost stanica radi utvrđivanja sigurnosnih pragova izloženosti. Prema Xiao i sur.<sup>4</sup>, pri koncentracijama nižim od 0,08 mM, citotoksičnost ispitanih triazolnih fungicida nije zabilježena, dok se pri višim koncentracijama uočava eksponencijalno povećanje inhibicije do postizanja platoa pri koncentraciji od približno 2 mM, što upućuje na moguću pojavu apoptoze. Vrijednosti koncentracije fungicida pri kojoj se ostvaruje 50 % inhibicije proliferacije stanica ( $EC_{50}$ ) iznose 0,4 mM za metkonazol, 0,6 mM za triadimefon, 1,7 mM za epoksikoazol i 1,9 mM za tebukonazol (Slika 3).<sup>4</sup> Za kvantifikaciju rizika citotoksičnih učinaka u literaturi se često primjenjuje BMD analiza pomoću koje se testiraju različiti modeli kako bi se pronašao optimalni. U ovom slučaju, koncentracija testiranih fungicida smatra se nezavisnom varijablom (*dose parameter*), a stopa inhibicije proliferacije stanica kao odgovor sustava (*response value*). Hill model odgovarao je za triadimefon i tebukonazol, dok su *Exponential 4* i *5* modeli odgovarali za epoksikonazol i metkonazol, a prosječne BMDL vrijednosti iznosile su 0,1, 0,2, 0,7 i 1,3 mM, za triadimefon, metkonazol, tebukonazol, epoksikonazol.



**Slika 3.** Inhibicija proliferacije A549 stanične linije izloženih tebukonazolu i odgovarajuća *dose-response* kiviljka dobivena BMD analizom (prema Xiao i sur., 2023).

---

### 4.3. Potencijalna izloženost inhalaciji pesticida tijekom primjene i procjena rizika

S obzirom na to da je u prethodnim istraživanjima dokazano kako raspršivanje pesticida izvan ciljanog područja tijekom njihove primjene u poljoprivredi ovisi o više čimbenika, autori Xiao i sur.<sup>4</sup> ispitali su utjecaj dviju vrsti sapnica na razine izloženosti udisanja triazolnih fungicida s istim tlakom raspšivanja (0,2 MPa), ali različitim srednjim volumnim promjerom kapljica, koji je iznosio 191  $\mu\text{m}$  za lepezaste te 238,8  $\mu\text{m}$  za konusne sapnice. Pri preporučenoj dozi primjene, dokazano je da je UE vrijednost za testirane triazolne fungicide bila viša pri uporabi lepezaste sapnice u usporedbi s konusnom, čime je potvrđena obrnuto proporcionalna ovisnost između veličine kapljica i razine izloženosti udisanjem, što je u skladu s ranijim istraživanjima koja navode da se kapljice manjeg promjera lakše raspršuju od ciljanog mjesta.<sup>21,22</sup> Uzimajući u obzir najgori mogući scenarij, za daljnje izračune izloženosti udisanjem (IE), autori koriste vrijednosti dobivene kod primjene lepezaste sapnice. Izračunate IE vrijednosti za odabrane triazolne fungicide iznosile su  $4,0 \times 10^{-5}$ ,  $1,2 \times 10^{-5}$ ,  $2,8 \times 10^{-6}$  i  $3,3 \times 10^{-6}$   $\text{mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$  za triadimefon, tebukonazol, epoksikonazol i metkonazol, na temelju ukupne UE. Nakon korekcije uvažavanjem *in vitro* inhalacijske biodostupnosti, dobivene IE vrijednosti iznosile su  $1,5\text{--}2,1 \times 10^{-5}$ ,  $4,9\text{--}5,8 \times 10^{-6}$ ,  $8,5 \times 10^{-7}\text{--}1,2 \times 10^{-6}$  i  $1,1\text{--}1,6 \times 10^{-6}$   $\text{mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$ , istim redom. Iz dobivenih rezultata uočava se da se stvarna izloženost udisanju odabranih triazolnih fungicida prilikom aplikacije može precijeniti za 50-68 % ukoliko se ne uzima u obzir inhalacijska biodostupnost, dok je uključivanje IBA vrijednosti dovelo do realnijih procjena izloženosti.

Procjene zdravstvenog rizika temeljene na BMDL vrijednostima provedene na uzorcima zraka pokazale su da su MOE vrijednosti za testirane triazolne fungicide bile u rasponu od  $7,2 \times 10^2$  do  $4,8 \times 10^5$ , što se smatra prihvatljivim. Međutim, procjena je ograničena jer ne uzima u obzir procese koji mogu utjecati na *in vivo* biodostupnost, poput apsorpcije na alveolarnoj barijeri, brzine uklanjanja i bioraspoloživosti štetnih tvari.<sup>4</sup>

---

## § 5. ZAKLJUČAK

Triazoli su spojevi s različitim biološkim aktivnostima, uključujući fungicidno djelovanje, zbog čega se široko primjenjuju u poljoprivredi. Potencijalna respiratorna izloženost fungicidima dovodi do potrebe za provedbom istraživanja primjenjivosti *in vitro* pristupa u procjeni zdravstvenog rizika, kako bi se utvrdila inhalacijska biodostupnost pesticida te spriječilo precjenjivanje i donošenje neispravnih zaključaka s obzirom na ukupnu inhaliranu koncentraciju pesticida. Dobiveni rezultati istraživanja Xiao i sur.<sup>4</sup> potvrđuju ključnu ulogu *in vitro* eksperimenata inhalacijske biodostupnosti u procjeni respiratorne izloženosti fungicidima i time ukazuju na važnost različitih čimbenika kao što su vrijeme ekstrakcije, S/L omjer i učinkovitost agitacije na ishodne vrijednosti IBA. Optimizacija metodoloških parametara s ciljem dobivanja što točnije IBA vrijednosti provedena je primjenom RSM metode, gdje su predviđene vrijednosti pokazale vrlo mala odstupanja u odnosu na eksperimentalne rezultate, koji su se nalazili unutar 95 % intervala predviđanja. Zaključno, rezultati istraživanja<sup>4,15</sup> upućuju na primjenjivost i važnost *in vitro* eksperimenata za određivanje inhalacijske biodostupnosti inhaliranih fungicida uz uključivanje rezultata citotoksičnosti i sigurnosnih graničnih vrijednosti inhalacije temeljenih na BDM-u prilikom određivanja procjene zdravstvenog rizika ljudi.

---

## § 6. LITERATURNI IZVORI

1. Lushchak VI, Matviishyn TM, Husak VV, Storey JM, Storey KB. Pesticide toxicity: a mechanistic approach. *EXCLI journal*. (2018) **17**, 1101.
2. Garud A, Pawar S, Patil MS, Kale SR, Patil S. A scientific review of pesticides: Classification, toxicity, health effects, sustainability, and environmental impact. *Cureus*. (2024) **16**(8).
3. Tudi M, Li H, Li H, Wang L, Lyu J, Yang L, Tong S, Yu QJ, Ruan HD, Atabila A, Phung DT. Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics*. (2022) **10**(6), 335.
4. Xiao J, Fang K, Zhang S, Jiang S, Liu T, Lv M, Liao M, Cao H, Shi Y. Inhalation bioaccessibility of inhaled triazole fungicides and health risk assessment during spraying. *Pest Management Science*. (2023) **79**(5), 1768-76.
5. Zubrod JP, Bundschuh M, Arts G, Brühl CA, Imfeld G, Knäbel A, Payraudeau S, Rasmussen JJ, Rohr J, Scharmüller A, Smalling K. Fungicides: an overlooked pesticide class?. *Environmental science & technology*. (2019) **53**(7), 3347-65.
6. Reis EM, Guerra WD, Reis AC, Zanatta M, Carmona M, Sautura F. Fungi resistance to multissite fungicides. *Journal of Agricultural Science*. (2021) **13**(11), 141-52.
7. Hoenigl M, Arastehfar A, Arendrup MC, Brüggemann R, Carvalho A, Chiller T, Chen S, Egger M, Feys S, Gangneux JP, Gold JA. Novel antifungals and treatment approaches to tackle resistance and improve outcomes of invasive fungal disease. *Clinical microbiology reviews*. (2024) **37**(2), e00074-23.
8. Heise T, Schmidt F, Knebel C, Rieke S, Haider W, Geburek I, Niemann L, Marx-Stoelting P. Hepatotoxic combination effects of three azole fungicides in a broad dose range. *Arch Toxicol*. (2018) **92**(2), 859-872.
9. Kolić D, Šinko G. Evaluation of anticholinesterase activity of the fungicides mefentrifluconazole and pyraclostrobin. *International journal of molecular sciences*. (2024) **25**(12), 6310.
10. Chuanjiang T, Chenghan M, Liying Z, Shuang L, Yizhou Y, Dongmei S, Xuehua A, Qiang F, Entang P, Lingmei T, Ran L. Assessment of pesticide exposure to applicators during spraying in orchards with a stretcher-mounted sprayer. *Heliyon*. (2024) **10**(7).

11. Zivan O, Segal-Rosenheimer M, Dubowski Y. Airborne organophosphate pesticides drift in Mediterranean climate: the importance of secondary drift. *Atmospheric Environment*. (2016) **127**, 155-62.
12. Hernández AF, Parrón T, Alarcón R. Pesticides and asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. (2011) **11**(2), 90-6.
13. Xie SY, Lao JY, Wu CC, Bao LJ, Zeng EY. In vitro inhalation bioaccessibility for particle-bound hydrophobic organic chemicals: method development, effects of particle size and hydrophobicity, and risk assessment. *Environment International*. (2018) **120**, 295-303.
14. Kastury F, Smith E, Juhasz AL. A critical review of approaches and limitations of inhalation bioavailability and bioaccessibility of metal (loid) s from ambient particulate matter or dust. *Science of the total environment*. (2017) **574**, 1054-74.
15. Meng T, Fang K, Li T, Qi W, Zhang L, Hu Y, Liu Y, Shi Y, Cao H, Xiao J. Implications of inhalation bioaccessibility for the exposure assessment of drifting airborne pesticides caused by field spraying. *Science of The Total Environment*. (2024) **956**, 177254.
16. Duan X. Exposure Factors Handbook of Chinese Population (Adults) China Environmental Science Press. Beijing, China. (2013).
17. Kastury F, Smith E, Karna RR, Scheckel KG, Juhasz AL. An inhalation-ingestion bioaccessibility assay (IIBA) for the assessment of exposure to metal (loid) s in PM10. *Science of the Total Environment*. (2018) **631**, 92-104.
18. Du X, Zhou Y, Li J, Wu Y, Zheng Z, Yin G, Qiu Y, Zhao J, Yuan G. Evaluating oral and inhalation bioaccessibility of indoor dust-borne short-and median-chain chlorinated paraffins using in vitro Tenax-assisted physiologically based method. *Journal of hazardous materials*. (2021) **402**, 123449.
19. Expósito A, Markiv B, Ruiz-Azcona L, Santibáñez M, Fernández-Olmo I. Understanding how methodological aspects affect the release of trace metal (loid) s from urban dust in inhalation bioaccessibility tests. *Chemosphere*. (2021) **267**, 129181.
20. Ren H, Yu Y, An T. Bioaccessibilities of metal (loid) s and organic contaminants in particulates measured in simulated human lung fluids: A critical review. *Environmental Pollution*. (2020) **265**, 115070.
21. Butts TR, Samples CA, Franca LX, Dodds DM, Reynolds DB, Adams JW, Zollinger RK, Howatt KA, Fritz BK, Clint Hoffmann W, Kruger GR. Spray droplet size and carrier

- volume effect on dicamba and glufosinate efficacy. *Pest management science*. (2018) **74**(9), 2020-9.
22. Ferguson JC, Chechetto RG, Adkins SW, Hewitt AJ, Chauhan BS, Kruger GR, O'Donnell CC. Effect of spray droplet size on herbicide efficacy on four winter annual grasses. *Crop Protection*. (2018) **112**, 118-24.