

PATULIN : KEBERADAAN PADA PANGAN, MEKANISME TOKSISITAS, DAN METODE DETEKSI

Patulin in Raw Food and Its Processed Products: Mechanism of Patulin Formation, Toxicity of Patulin to Human Organs, and Detection Methods of Patulin

Muhammad Alfid Kurnianto^{1,2*} dan Fathma Syahbanu³

¹Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Teknik, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jawa Timur, Surabaya, Indonesia

²Pusat Inovasi Teknologi Tepat Guna Pangan Dataran Rendah dan Pesisir, Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jawa Timur, Surabaya, Indonesia

³Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

*e-mail: m.alfid.tp@upnjatim.ac.id

ABSTRAK

Patulin merupakan salah satu jenis mikotoksin atau toksin produksi kapang yang mayoritas diproduksi oleh kapang bergenus *Aspergillus* dan *Penicillium*. Patulin mampu menyebabkan beragam efek buruk bagi kesehatan manusia karena menyebabkan gangguan imun, saraf, hingga gangguan akut pada saluran pencernaan, termasuk pendarahan, hiperemia, dan ulserasi. Berbagai efek tersebut disebabkan karena reaksi patulin dengan gugus tiol dari sistem seluler sehingga memicu beragam efek toksik. Oleh karena itu, International Agency for Research on Cancer (IARC) melaporkan bahwa patulin dikategorikan sebagai Unclassifiable as to carcinogenicity in humans (Class 3). Karena patulin bersifat sebagai genotoksik, teratogenik, embriotoksik, imunotoksik, hingga karsinogenik maka keberadaan patulin, baik pada pangan segar dan produk olahannya harus dianalisis dan dideteksi. Metode analisis untuk mendeteksi keberadaan patulin dapat dilakukan dengan menggunakan HPLC maupun LC. Mekanisme toksisitas patulin pada organ manusia melibatkan pembentukan ROS (reactive oxygen species), interaksi patulin dengan DNA, dan penghambatan kerja berbagai enzim. Ulasan artikel ini bertujuan untuk membahas keberadaan patulin pada pangan (segar dan produk olahannya), mekanisme pembentukan patulin (biosintesis dan gen yang terlibat), mekanisme dan toksisitas patulin pada organ manusia, dan metode deteksi patulin. Ulasan naskah ini dilakukan dengan menggunakan metode "narrative review".

Kata kunci : apel, metode deteksi, mikotoksin, patulin, toksisitas

ABSTRACT

*Patulin is a type of mycotoxin or toxin produced by molds of the *Aspergillus* and *Penicillium* genus. Patulin is potentially harmful to human health as it causes immune and neurological disorders, as well as acute gastrointestinal disorders, including bleeding, hyperemia, and ulceration. These effects are due to the reaction of patulin with the thiol groups of the cellular system, so leading to various toxic effects. Therefore, the International Agency for Research on Cancer (IARC) reported that patulin was classified as Unclassifiable as to carcinogenicity in humans (Class 3). Since patulin is genotoxic, teratogenic, embryotoxic, immunotoxic, and carcinogenic, the presence of patulin (both raw food and its processed products) must be analyzed and detected. Analytical methods to detect the presence of patulin can be performed using HPLC or LC. The mechanism of patulin toxicity in human organs involves the formation of ROS (reactive oxygen species), interaction of patulin with DNA, and inhibition of the action of various enzymes. This article review aimed to discuss the presence of patulin in food (raw food and its processed products), the mechanism of patulin*

formation, the mechanism and toxicity of patulin in human organs, and patulin detection methods. This manuscript review was conducted using the "narrative review" method.

Keywords: apple, detection methods, mycotoxins, patulin, toxicity

PENDAHULUAN

Patulin merupakan salah satu jenis mikotoksin atau toksin produksi kapang yang mayoritas diproduksi oleh kapang berjenis *Aspergillus* dan *Penicillium*. Patulin pertama kali diisolasi oleh Birkinshaw pada tahun 1940-an dari *Penicillium patulum* dan *Penicillium expansum* sebagai senyawa yang dikategorikan sebagai antibiotik karena aktivitas hambatnya yang kuat terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif (Da Silva *et al.*, 2007). Namun pada tahun 1950an, efek toksik patulin baru diketahui sehingga patulin digolongkan sebagai mikotoksin (Bennet dan Klich, 2003). Patulin memiliki nama kimia 44-Hydroxy-4H-furo(3,2-c)pyran-2(6H)-one merupakan keton poliketida (No CAS: 149-29-1) yang memiliki rumus kimia $C_7H_6O_4$ dengan berat molekul 154,12 g/mol, berbentuk kristal dan tidak memiliki warna (Pitt, 2014; NCBI, 2019; Barreira, Alvito dan Almeida, 2010).

Secara umum, jenis pangan yang dapat terkontaminasi oleh patulin cukup bervariasi, mulai dari buah-buahan jenis pome (apel dan pir), sereal, sayur hingga keju (Wright, 2015; Champdore *et al.*, 2007; Da Silva *et al.*, 2007). Namun, studi Puel *et al.*, (2010) melaporkan bahwa patulin kebanyakan mengontaminasi apel dan produk olahannya. Kontaminasi kapang pada

apel segar umumnya dapat diidentifikasi secara langsung karena dapat menyebabkan kerusakan pada apel atau pir yang ditandai dengan pembentukan koloni yang berwarna biru pada permukaan buah (Pitt, 2014). Kontaminasi patulin lebih dikhawatirkan terjadi pada produk hasil olahannya seperti jus apel, dan puree apel karena tidak dapat diidentifikasi secara visual (Pitt, 2014).

Patulin mampu menyebabkan beragam efek buruk bagi kesehatan manusia. Mikotoksin ini dapat menyebabkan gangguan imun, saraf, hingga gangguan akut pada saluran pencernaan, termasuk pendarahan, hiperemia, dan ulserasi (Pitt, 2014). Beragam efek tersebut disebabkan karena reaksi patulin dengan gugus tiol dari sistem seluler sehingga memicu beragam efek toksik. Hasil uji pada model sel dan hewan coba bahkan menunjukkan bahwa patulin dapat merusak organ-organ vital seperti hati, ginjal, usus, dan sistem imun sehingga dapat dikategorikan bahwa patulin memiliki sifat sebagai karsinogenik, mutagenik, imunotoksik, embriotoksik, genotoksik, dan teratogenik (Pal *et al.*, 2017). International Agency for Research on Cancer telah menetapkan bahwa patulin dikategorikan sebagai *Unclassifiable as to carcinogenicity in humans (Class 3)* (IARC, 2018).

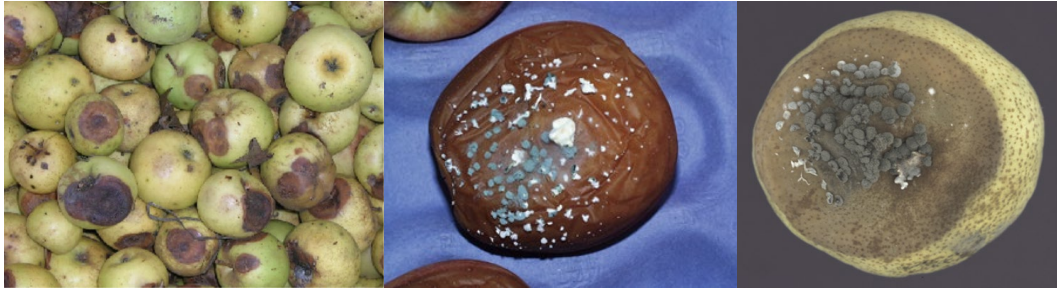
Berbagai macam efek buruk patulin bagi manusia menyebabkan keberadaan mikotoksin ini menjadi sorotan dan kekhawatiran konsumen global. Hal tersebut menyebabkan adanya tuntutan dalam regulasi keberadaan patulin pada pangan dan metode deteksi yang akurat. Beragam metode deteksi patulin dengan sensitivitas dan spesifisitas berbeda berkembang (Cochez, 2018; Paramastuti *et al.*, 2021). Selain metode deteksi, keberadaan patulin juga diregulasi pada beragam peraturan di berbagai negara. Secara umum JECFA menetapkan nilai PTMDI patulin sebesar 0,4 µg/kg berat badan (JECFA, 2018). Uni Eropa melalui European Commission (EC) No.1881/2006 menetapkan batas patulin pada jus apel dan sari buah apel maksimum 50 µg/L dan 25 µg/L (Wright 2015). Amerika Serikat melalui US-Food and Drug Administration menetapkan ambang level untuk patulin sebesar 50 µg/kg pada jus apel, konsentrat apel, dan saus apel (Harris *et al.*, 2009), serta Indonesia menetapkan batas maksimum patulin pada produk olahan apel (apel dalam kaleng, sari buah/jus apel, nektar apel), minuman alkohol berbasis apel dan puree apel untuk bayi dan anak masing-masing sebesar 50, 50, dan 10 µg/kg (BPOM, 2018). Berdasarkan pada latar belakang tersebut, ulasan akan membahas terkait keberadaan patulin pada pangan (segar dan produk olahannya), mekanisme pembentukan patulin (biosintesis dan gen yang terlibat), mekanisme dan toksisitas

patulin pada organ manusia, dan metode deteksi patulin.

Temuan Patulin dalam Pangan

Patulin dihasilkan oleh beberapa jenis kapang seperti spesies dari *Penicillium*, *Aspergillus*, *Byssoschlamys* (Barreira *et al.*, 2010; Puel *et al.*, 2010; Wright, 2015) serta *Paecilomyces* (Puel *et al.*, 2010). Spesies dari *Penicillium* merupakan spesies yang paling banyak memproduksi patulin. Zhong *et al.*, (2018) melaporkan terdapat 77 jenis isolat *Penicillium* dari 166 isolat penghasil patulin. Beberapa spesies yang menghasilkan patulin tersebut, diantaranya *P. expansum*, *P. carneum*, *P. paneum*, *P. glandicola*, dan *P. griseofulvum* (Pitt, 2014). Namun diantara jenis *Penicillium* tersebut, *P. expansum* yang menjadi kapang penghasil patulin utama pada pangan (Pitt, 2014; Wright, 2015; Zhong *et al.*, 2018).

Jenis pangan yang dapat terkontaminasi oleh mikotoksin jenis ini cukup bervariasi, dari buah-buahan jenis pome, buah tin, sayur, hingga kekerangan dan keju (Wright, 2015). Contoh dari buah-buahan jenis pome adalah apel dan pir. Kontaminasi kapang pada apel segar umumnya dapat diidentifikasi secara visual sehingga kontaminasi patulin lebih dikhawatirkan pada produk hasil olahannya, misalnya jus apel, dan puree apel (Pitt, 2014). Serangan *P. expansum* pada apel dapat menyebabkan kerusakan pada apel dan pir yang ditandai dengan pembentukan koloni yang berwarna



Gambar 1. Apel yang terkontaminasi oleh *Penicillium expansum* (Pitt 2014; Wright 2015; Winarti *et al.* 2009)

biru pada permukaan buah (Gambar 1) (Pitt, 2014). Kerusakan ini akan meluas ke seluruh permukaan buah, menandakan buah tersebut mengalami kebusukan.

Patulin Pada Apel dan Olahannya

Apel (*Malus domestica*) merupakan salah satu buah-buahan yang memiliki kandungan gizi tinggi, dan konsumsi apel direkomendasikan sebagai salah satu dari bagian diet sehat (Zhong *et al.*, 2018). Namun, buah apel memiliki karakteristik aktivitas air (*aw*) dan pH yang sesuai dengan kondisi pertumbuhan kapang penghasil patulin yaitu *Penicillium expansum*. Apel memiliki nilai *aw* dan pH berkisar antara 0,98 – 0,99 dan 3,1 – 4,2. Kondisi tersebut sesuai untuk pertumbuhan *Penicillium expansum* yang membutuhkan *aw* dan pH, masing-masing sebesar 0,85-0,95 dan 2,5-6,0 (Zhong *et al.*, 2018). Karakteristik tersebut menyebabkan peluang terjadinya kontaminasi *Penicillium expansum* pada buah apel menjadi tinggi.

Kontaminasi patulin pada apel dan produk olahannya telah banyak dilaporkan

(Tabel 1). Studi yang dikumpulkan diklasifikasikan berdasarkan pada lokasi, metode deteksi dan jenis pangan. Berdasarkan metode deteksinya, mayoritas studi yang didapatkan merupakan hasil surveilan atau penelitian yang menggunakan instrumen HPLC dalam penentuan kadar patulin dalam sampel. Vidal *et al.*, (2019) menyatakan bahwa penelitian terbaru terkait deteksi patulin mayoritas menggunakan instrumen HPLC. Berdasarkan lokasinya, prevalensi dan kadar patulin yang ditemukan dalam apel dan olahannya sangat bervariasi. Hal ini menunjukkan bahwa keberadaan patulin tidak dapat ditentukan oleh lokasi geografis. Zhong, (2018) mengemukakan bahwa kondisi lingkungan, seperti perubahan suhu, komposisi udara, dan pH, menentukan pertumbuhan *Penicillium expansum*, termasuk patulin yang dihasilkan.

Di Indonesia, studi terkait patulin pada komoditas apel dan produk olahannya masih sangat terbatas. Studi Winarti *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa dari 23 sampel apel segar sebanyak 34,8% terkontaminasi patulin dengan kadar diatas 10 µg/L. Hasil lain juga menunjukkan bahwa dari 25 sampel

sari buah apel, sebanyak 24% dan 20% masing-masing terkontaminasi patulin dengan kadar diatas 10 µg/L dan 50 10 µg/L. Studi lain oleh Paramastuti, (2021) melaporkan sebanyak 5 dari 26 isolat kapang yang diperoleh dari buah jeruk, apel, alpukat dan pisang positif memiliki gen *idh* atau gen penghasil patulin.

Patulin Pada Buah Selain Apel

Selain buah apel, salah satu jenis buah yang juga dapat terkontaminasi oleh patulin adalah buah pir (*Pyrus sp.*). Meskipun studi terkait kontaminasi patulin pada buah pir tidak banyak, umumnya temuan patulin pada pir dilaporkan bersamaan dengan temuan patulin pada apel. Studi Funes dan Resnik, (2009) melaporkan satu dari enam sampel jus pir di Argentina mengandung patulin dengan konsentrasi 25 µg/kg. Marin *et al.*, (2011) melaporkan sebanyak 5 dari 10 sampel konsentrat non-rekonstitusi buah pir mengandung patulin dengan konsentrasi diatas 50 µg/kg, yaitu antara 90,4 – 126,9 µg/kg. Selain itu, Vaclavikova *et al.*, (2015) melaporkan satu dari tiga sampel pir segar yang terdeteksi mengandung patulin dengan konsentrasi sebesar 41,6 µg/kg. Sedangkan, terdapat dua dari tiga sampel jus pir yang terdeteksi patulin, dengan konsentrasi 11,7 dan 38,9 µg/kg (Vaclavikova *et al.*, 2015). Zouaoui *et al.*, (2015) juga melaporkan sebanyak 20 dari 42 sampel jus buah pir mengandung patulin, dengan konsentrasi mencapai 231 µg/L dan rata-rata sampel

positif sebesar 62,5±12,35 µg/L (Zouaoui *et al.*, 2015). Selain itu, terdapat tujuh dari 16 sampel selai buah pir mengandung patulin, dengan rata-rata sampel positif sebesar 123,7±41 µg/L dan konsentrasi patulin tertinggi mencapai 325 µg/L (Zouaoui *et al.*, 2015). Studi lain oleh Iqbal *et al.*, (2018) menguji kadar patulin pada 20 sampel buah pir dan menemukan 13 sampel diantaranya mengandung patulin dengan konsentrasi mencapai 620,1 µg/kg.

Patulin dilaporkan juga dapat mengontaminasi jenis buah-buahan selain apel dan pir. Marin *et al.*, (2011) melaporkan kontaminasi patulin pada buah persik yang mana sebanyak 4 dari 15 sampel konsentrat buah persik mengandung patulin dengan konsentrasi 9,4 – 21,3 µg/kg. Penelitian lain oleh Lee *et al.*, (2014) melaporkan keberadaan patulin pada beberapa jenis jus buah di Malaysia yang mana jus nanas dan jus leci terdeteksi mengandung patulin dengan konsentrasi 33,1±3,0 µg/L dan 13,1±0,7 µg/L, sementara itu jus buah lain seperti jus mangga, jus jambu biji, jus tamarin, jus sirsak, dan jus buah campuran tidak terdeteksi keberadaan patulin. Pada studi lain terhadap beberapa sampel buah dan produknya seperti strawberi (18 sampel buah segar dan tiga sampel jus), aprikot (enam sampel pulp dan lima sampel pangan bayi), persik (delapan sampel pulp dan lima sampel pangan bayi), pisang (delapan sampel buah segar dan empat sampel pangan bayi), anggur (tiga sampel buah

segar dan dua sampel jus), plum segar (enam sampel), raspberi dan blueberi segar (masing-masing dua sampel), dan blackberi segar (satu sampel), tidak ditemukan

keberadaan patulin pada sampel tersebut (Vaclavikova *et al.*, 2015).

Tabel 1. Studi terkait kontaminasi patulin pada apel dan produk olahannya

Referensi	Lokasi	Metode	Tahun sampling	Jenis pangan	Jumlah sampel	Sampel terdeteksi (%)			Kisaran Konsentrasi (rata-rata) µg/L
						> LOD	> 10 µg/L atau µg/kg	> 50 µg/L atau µg/kg	
Harris, Bobe dan Bourquin, (2009)	Michigan, Amerika Serikat	HPLC	2002-2003 2003-2004	Apple cider (Cuka apel)	493	18,7±1.8	12,0	2,2	4,6-467,4 ^b (36,9±7,2) µg/L
			2005-2006	Minuman berbasis apel	159	23.3±3.4	22,6	11,3	8,8-2700,4 ^b (226,0±85,4) µg/L
Winarti, Miskiyah dan Munarso, (2009)	Indonesia	HPLC dengan detektor UV	2006	Apel segar	23	34,8	34,8	4,3	<0,1-90 µg/L
				Sari buah apel	25	24	24	20	<0,1-133 µg/L
				Pangan bayi	2	0	0	0	<0,1 µg/L
				Cuka apel	2	50	50	50	<0,1-70 µg/L
Funes dan Resnik (2009)	Argentina	HPLC dengan DAD	n.a. ^a	Marmalade apel	26	23,1	n.a.	n.a.	<2,8-39 µg/kg
				Jelly apel	7	0	0	0	<2,8 µg/kg
				Permen apel	4	0	0	0	<2,8 µg/kg
				Puree apel	8	50	n.a.	n.a.	<3,8-221 µg/kg
Barreira, Alvito dan Almeida, (2010)	Lisbon, Portugal	HPLC dengan DAD	2007-2009	Jus apel	68	41	13	0	<1,2-42 µg/kg
				Puree apel	76	7	0	0	<1,2-5.7 µg/kg
Yuan <i>et al.</i> , (2010)		HPLC dengan	2009	Jus apel	15	n.a.	n.a.	1	<1,2-90,3 (22,8) µg/kg

Referensi	Lokasi	Metode	Tahun sampling	Jenis pangan	Jumlah sampel	Sampel terdeteksi (%)			Kisaran Konsentrasi (rata-rata) µg/kg
						> LOD	> 10 µg/L atau µg/kg	> 50 µg/L atau µg/kg	
	Chanchun City, Cina	detektor UV		Pangan bayi	30	19	n.a.	1	<1,2-67,3 (9,3) µg/kg
				Konsentrat jus apel	20	n.a.	n.a.	30	<1,2-94,7 (28,6) µg/kg
Marín <i>et al.</i> , (2011)	Valencia, Spanyol	LC	2008	Jus apel	28	7,1	0	0	<2,5-6,0 µg/kg
				Selai dan nektar apel	5	0	0	0	<2,5 µg/kg
				Pangan bayi	17	0	0	0	<2,5 µg/kg
				Konsentrat apel	33	42,4	39,4	15,1	<2,5-74,4 µg/kg
Guo <i>et al.</i> , (2013)	Shaanxi, Cina	HPLC dengan DAD	2006-2010	Konsentrat apel	1987	98	n.a.	0,2	<0,82-78,0 (8,44±6,74) µg/kg
Lee <i>et al.</i> , (2014)	Malaysia	HPLC tandem LC-MS/MS	2012-2013	Jus apel	13	7,7	7,7	0	<0,25-33,1 µg/kg
Zouaoui <i>et al.</i> , (2015)	Tunisia	HPLC dengan detektor UV	2013	Konsentrat apel	30	80	n.a.	n.a.	<0,01-889 (158,1±46,53) µg/L
				Jus apel	42	64,3	n.a.	n.a.	<0,01-122,36 (45,71±6) µg/L
				Selai apel	15	33,3	n.a.	n.a.	<0,01-554 (302±9,6) µg/L
Vaclavikova <i>et al.</i> , (2015)	Republik Ceko	UHPLC tandem MS	2013	Apel segar	3	33,3	0	33,3	<0,5-415,2 µg/kg
				Cuka apel	2	100	100	0	<0,5-48,3 µg/kg
				Jus	6	83	n.a.	0	<0,5-28,4 µg/kg
				Pulp	32	78	n.a.	n.a.	<0,5-102,1 µg/kg

Referensi	Lokasi	Metode	Tahun sampling	Jenis pangan	Jumlah sampel	Sampel terdeteksi (%)			Kisaran Konsentrasi (rata-rata)
						> LOD	> 10 µg/L atau µg/kg	> 50 µg/L atau µg/kg	
				Pangan bayi	10	20	0	0	<0,5-5,0 µg/kg
Poostforou shfard <i>et al.</i> , (2018)	Shiraz, Iran	HPLC dengan detektor UV	2016	Jus apel	38	1	19	0	0-39,5 µg/mL
				Apel Kaleng	37	16	1	0	0-34,8 µg/mL
Iqbal <i>et al.</i> , 2018	Punjab, Pakistan	HPLC dengan detektor UV	2017	Apel segar	36	66,7	n.a.	n.a.	<0,04-630,8 µg/kg
				Jus apel	29	51,7	n.a.	n.a.	<0,04-120,5 µg/kg

Penelitian Vaclavikova *et al.*, (2015) menghasilkan informasi yang berbeda dengan penelitian Iqbal *et al.*, (2018) di Pakistan. Penelitian Iqbal *et al.*, (2018) menunjukkan temuan patulin pada sampel buah-buahan dengan prevalensi melebihi 30%. Sebanyak 22 dari 31 sampel anggur mengandung patulin dengan konsentrasi maksimum mencapai 1100 µg/kg. Sembilan dari 11 sampel nanas mengandung patulin dengan konsentrasi maksimum mencapai 460,3 µg/kg. Sebanyak 12 dari 15 sampel tomat mengandung patulin dengan konsentrasi maksimum mencapai 520,5 µg/kg. Terdapat 21 dari 53 sampel jus buah mengandung patulin dengan konsentrasi maksimum mencapai 340,6 µg/kg.

Patulin Pada Komoditas Pangan Lainnya

Selain buah-buahan, patulin juga dapat ditemukan komoditas pangan lain seperti sereal, tomat, dan keju (Wright,

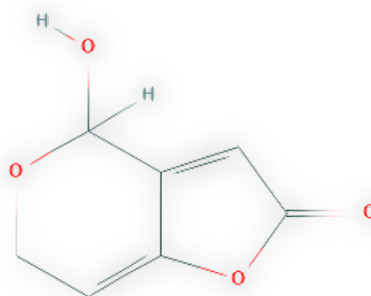
2015; Champdore *et al.*, 2007; Da Silva *et al.*, 2007). Studi Pattono *et al.*, (2013) melaporkan sebanyak satu dari 32 sampel *semi-hard cheese* mengandung patulin pada bagian dalam (*inner part*) keju dengan konsentrasi sebesar 26,6 µg/kg dan terdapat enam sampel mengandung patulin pada bagian luar (*rind*), dengan kisaran 15,4 hingga 460,8 µg/kg. Patulin juga ditemukan di produk olahan tomat pada penelitian Sarubbi *et al.*, (2016). Sarubbi *et al.*, (2016) meneliti keberadaan patulin pada 60 sampel pangan bayi dengan menggunakan HPLC menggunakan detektor DAD. Patulin ditemukan pada konsentrat tomat, saus tomat, dan saus tomat pangan bayi dengan konsentrasi rata-rata, masing-masing sebesar 7,15; 4,05; dan 5,23 ng/mL. Penelitian Iqbal *et al.*, (2018) bahkan menemukan patulin pada 12 dari 15 sampel tomat segar. Rata-rata konsentrasi patulin pada sampel sebesar 110,3 ± 14,3 µg/kg

(Iqbal *et al.*, 2018). Pada komoditas sereal, studi Assuncao *et al.*, (2016) melaporkan bahwa sebanyak 75% dari 20 produk olahan sereal di Lisbon, Portugal telah terkontaminasi oleh patulin. Studi lain oleh Mansouri *et al.*, (2014) melaporkan menemukan sebanyak 140 isolat kapang dari gandum dan barley asal maroko, yang mana delapan isolat diantaranya ditemukan sebagai penghasil patulin. Studi tersebut juga melaporkan bahwa kapang tersebut menghasilkan patulin sebesar 41,75 µg/kg pada gandum durum.

Mekanisme Toksisitas

Patulin atau 4-Hydroxy-4H-furo(3,2-c)pyran-2(6H)-one merupakan keton poliketida (No CAS: 149-29-1) dengan rumus kimia $C_7H_6O_4$ yang memiliki sifat sangat polar dan berberat molekul kecil (Gambar 2) (Pitt, 2014; NCBI, 2019). Struktur kimia patulin yang terkait erat dengan toksisitas yang mempengaruhi kerja berbagai sistem biologis

mahluk hidup. Patulin memiliki struktur hemiasetal dan cincin lakton, yang mana kedua struktur ini berperan signifikan terhadap efek toksin yang dihasilkan. Kerusakan kedua struktur ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan toksisitas patulin (Diao *et al.*, 2018). Patulin juga memiliki gugus elektrofilik yang membuatnya reaktif terhadap gugus tiol. Namun, pembentukan *adduct* dengan gugus tiol melalui pemecahan cincin lakton mampu menurunkan reaktivitas dari patulin. Selain itu, keberadaan gugus elektrofilik juga menyebabkan patulin sangat rentan terhadap senyawa nukleofilik seperti asam askorbat yang bersifat antioksidan dan glutathion yang merupakan sistem antioksidan dalam tubuh (Diao *et al.*, 2018; Glaser dan Stopper, 2012). Patulin diduga bersifat genotoksik, teratogenik, embriotoksi, imunotoksik, hingga karsinogenik (Pal *et al.*, 2017). *International Agency for Research on Cancer* juga telah menetapkan



Gambar 2. Struktur kimia patulin dalam dua dimensi

bahwa patulin termasuk ke dalam kategori *Unclassifiable as to carcinogenicity in humans* (Class 3) (IARC, 2018). Hal tersebut menyebabkan kekhawatiran terhadap efek toksikologis patulin pada manusia. Torovic, (2018) melaporkan bahwa meskipun informasi terkait penyerapan patulin masih jarang, bioaksesibilitas *in vitro* yang diamati sangat besar yaitu 87% pada fase orang dan

82% pada lambung. Hasil tersebut menunjukkan bahwa patulin dapat terserap dalam tubuh secara besar. Paparan patulin secara akut dapat menyebabkan muntah, mual, dan gejala gastrointestinal seperti pendarahan usus hingga kerusakan ginjal (de Melo *et al.*, 2012). Penelitian terkait toksisitas patulin secara *in vitro* dan *in vivo* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Toksisitas patulin terhadap hewan dan manusia secara *in vitro* dan *in vivo*

Referensi	Toksisitas	In vitro / In vivo	Spesies	Dosis
Assuncao <i>et al.</i> , (2016)	Patulin memproliferasi <i>T-cell</i>	<i>In vitro</i>	Manusia	50 µM
Boussabeh <i>et al.</i> , (2015)	Patulin meningkatkan creatinin phosphokinase, menginduksi lipoperoksidasi dan oksidasi protein, serta memicu aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase dan katalase	<i>In vivo</i>	Tikus	50 – 250 mg/kg bb
Katsuyama <i>et al.</i> , (2014)	Patulin menurunkan regulasi ekspresi DEP-1 dan peroxisome proliferasi	<i>In vitro</i>	Manusia	50 µM
Assuncao <i>et al.</i> , (2014)	Patulin menurunkan resistensi transepithelial electrical	<i>In vitro</i>	Manusia	95 µM
Song <i>et al.</i> , (2014)	Patulin menyebabkan hepatotoksisitas yang diindikasikan peningkatan aktivitas ALT dan AST	<i>In vivo</i>	Tikus	25 – 100 mg/kg bb
Ayed-Boussema <i>et al.</i> , (2013)	Patulin menyebabkan penurunan viabilitas sel, meningkatkan pembentukan ROS, menginduksi ekspresi gen p53 (marker kerusakan DNA), meningkatkan kerusakan DNA	<i>In vitro</i>	Manusia	5 – 100 µM
de Melo <i>et al.</i> , (2012)	Patulin menginduksi kerusakan DNA pada otak, hati, dan ginjal	<i>In vivo</i>	Tikus	1,0 – 3,75 mg/kg bb

Studi Pal *et al.*, (2017) melaporkan dugaan mekanisme toksisitas patulin pada sistem biologis pada mamalia yang melibatkan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*), interaksi patulin dengan DNA dan penghambatan kerja berbagai enzim. Pada perannya dalam pembentukan

ROS, patulin dapat berikatan dengan glutathione yang merupakan molekul penting yang berperan dalam menetralkan radikal bebas dan senyawa pro-oksidan. Glutathione berperan dalam penurunan toksisitas dari patulin, namun pengikatan glutathione oleh patulin menyebabkan terjadinya penurunan

glutathione aktif sehingga produksi ROS mengalami peningkatan. Peningkatan ROS menyebabkan stress oksidatif yang dapat berakibat pada rusaknya beragam molekul penting bagi tubuh seperti protein, enzim dan DNA, serta peroksidasi lipid pada membran sel (Boussabbeh *et al.*, 2015). Boussabbeh *et al.*, (2015) dalam penelitiannya juga melaporkan bahwa toksisitas patulin melalui mekanisme pro-oksidasi dengan memicu pembentukan ROS yang kemudian berakibat pada kematian sel usus dan ginjal manusia. Selain mekanisme stress oksidatif, patulin mampu memicu terjadinya ikatan silang antar molekul DNA (DNA-DNA *cross-linking*) yang menghasilkan *nucleoplasmic bridges*, membentuk micronucleus dan akhirnya merusak kromosom. Mekanisme ini berperan dalam sifat mutagenik dari patulin (Glaser dan Stopper, 2012). DNA juga dapat dirusak patulin melalui reaksi fosforilasi, yang mana reaksi ini juga menyebabkan gangguan siklus hidup sel dan memicu kematian sel melalui jalur apoptosis. Selain berinteraksi dengan DNA, patulin juga merusak komponen genetik lain, seperti menyebabkan kerusakan pada kromosom, kondensasi kromatin, dan fragmentasi nukleus (Ramalingam *et al.*, 2019).

Selain menyebabkan kerusakan pada DNA, patulin dapat menginaktivasi atau mereduksi fungsi berbagai enzim tubuh melalui pengikatan gugus tiol (Pal *et al.*, 2017). Gugus elektrofilik yang dimiliki patulin

aktif bereaksi dan berikatan kovalen dengan enzim yang memiliki gugus sulfidril, yang mana gugus ini banyak terkandung dalam enzim dan protein vital di dalam tubuh. Selain enzim dengan gugus sulfidril, enzim lain yang tidak memiliki gugus tersebut juga menunjukkan sensitivitas terhadap patulin. Beragam aksi patulin ini dapat menimbulkan gangguan fungsi tubuh, namun juga dapat berakibat pada kematian sel. Walaupun penghambatan patulin terhadap enzim telah banyak dipahami karena afinitasnya terhadap tiol, tetapi patulin ternyata juga dapat mengaktivasi beberapa jenis enzim. Sebagai contoh, patulin mampu mengaktifkan glycogen phosphorylase di hati sehingga terjadi pemecahan glikogen pada jaringan hati, ginjal, dan usus. Pemecahan glikogen kemudian dapat meningkatkan kadar glukosa darah hingga sebesar 60%. Selain itu, patulin juga memicu kerja glucose-6-phosphatase dan fructose-1,6-diphosphatase yang berperan dalam proses gluconeogenesis (Zybňoská *et al.*, 2016).

Metode Analisis dan Deteksi Patulin

Keberadaan patulin dalam studi surveillance yang dilakukan di seluruh dunia menyoroti masalah risiko kontaminasi patulin secara global terhadap apel dan produk turunannya menjadi masalah bagi konsumen di seluruh dunia. Kekhawatiran yang berkembang ini pada akhirnya menuntut adanya pengembangan teknik deteksi yang

tidak hanya sensitif dan spesifik tetapi juga sederhana, cepat dan akurat untuk memastikan kadar patulin pada makanan yang efektif (Cochez, 2018). Secara umum, analisis patulin mencakup dalam beberapa langkah yaitu pengambilan sampel, persiapan sampel, isolasi, identifikasi, kuantifikasi dan evaluasi. Secara umum, pengambilan sampel meliputi penentuan titik pengambilan dan memilih metode untuk mendapatkan jumlah sampel yang tepat baik sampel dalam keadaan padat atau cair dengan kompleksitas dan struktur kimia yang berbeda (Da Silva *et al.*, 2007). Langkah selanjutnya adalah ekstraksi dan pemurnian, pada tahapan ini beberapa kondisi dapat mengganggu penentuan kadar patulin yang akan mempersulit proses kuantifikasi, contohnya adalah distribusi racun patulin yang tidak homogen dalam sampel dan tingkat kontaminasi patulin pada sampel yang sangat rendah. Selain itu patulin memiliki polaritas, hasil ionisasi yang buruk, dan tidak stabil dalam pH tinggi. Hal ini tentu akan membatasi *treatment* terhadap sampel tertentu (Da Silva *et al.*, 2007). Oleh karena itu, metode ekstraksi dan clean up merupakan langkah penting yang harus dioptimalkan untuk mencapai LOD/LOQ yang rendah (Vaclavikova *et al.*, 2015).

Pada ekstraksi patulin, pelarut organik yang banyak digunakan pada ekstraksi adalah etil asetat (Da Silva *et al.*, 2007). Proses pemurnian ekstrak dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan kotoran

dari matrik dan untuk memekatkan patulin. Proses ekstraksi patulin dari matriks pangan dapat digunakan menggunakan beberapa prosedur dan pelarut yang berbeda (Vaclavikova *et al.*, 2015). Pemilihan prosedur ini bergantung pada batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) yang ingin dicapai. Terdapat beberapa metode ekstraksi yang dapat digunakan dalam ekstraksi patulin seperti metode liquid-liquid extraction, liquid-solid extraction, dan QuEChERS. *Liquid-liquid extraction* merupakan metode ekstraksi yang dikeluarkan AOAC untuk analisis patulin pada jus apel. Metode ini meliputi langkah multi-ekstraksi dengan etil asetat dan pembersihan menggunakan natrium karbonat. Ekstrak yang didapatkan dikering-uapkan dan dilarutkan dalam asam asetat untuk dianalisis menggunakan kromatografi (Lha dan Sabino, 2006). Metode ini memiliki kekurangan seperti keberadaan 5-hidroksimetilfurfural sebagai agen interfering umum yang menyulitkan penentuan patulin, konfirmasi menggunakan UV memiliki selektivitas rendah, konsumsi pelarut yang tinggi dan membutuhkan sampel yang banyak (Kharandi *et al.*, 2013).

Metode lain adalah Liquid-solid extraction dilakukan dengan melarutkan sampel dalam campuran asetonitril dan air, dikocok selama 45 menit, disentrifugasi selama 10 menit dan dilewatkan selama 30 detik dalam push-through-type solid-phase clean-up MycoSep. Eluat murni dipindahkan

dan diuapkan hingga kering pada suhu 45oC. Metode ekstraksi ini sangat efisien dan menghasilkan peningkatan recovery patulin rata-rata sebesar 112,7% (Przyblyska *et al.*, 2019). Peningkatan recovery ini jauh lebih baik dari pada ekstraksi menggunakan metode liquid-liquid extraction menggunakan pelarut air dan etil asetat pada sampel yang sama yang hanya sebesar 64% (Li *et al.*, 2018). Metode ekstraksi QuEChERS atau Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe juga digunakan dalam ekstraksi patulin dari sampel. Secara umum metode ini melibatkan tiga langkah yaitu ekstraksi awal, pemisahan cair-cair dan pembersihan menggunakan SPE (Kharandi *et al.*, 2013). Metode ini memiliki beberapa kelebihan seperti cocok untuk ekstraksi pada sampel dengan kandungan air yang tinggi, dapat membedakan matriks polar, sangat selektif dan sensitif, dan tidak ada pengenceran sampel selama langkah ekstraksi (Lacina *et*

al. 2012). Selain itu Kharandi *et al.*, (2013) melaporkan bahwa metode ini lebih murah serta membutuhkan sorben, sampel dan peralatan yang lebih sedikit.

Setelah ekstraksi, langkah selanjutnya adalah deteksi dan kuantifikasi. Berbagai metode instrumentasi dapat digunakan pada tahapan ini seperti thin layer chromatography (TLC), gas chromatography (GC), liquid chromatography (LC) dan lainnya. Metode-metode tersebut memiliki sensitifitas dan selektivitas yang tinggi. Namun, pada saat yang sama metode ini juga memakan banyak waktu, mahal dan tidak cocok untuk analisis rutin sampel berskala besar, membutuhkan instrumen yang mahal, serta personel yang terampil (Pennacchio *et al.*, 2015). Studi-studi analisis patulin pada pangan dengan berbagai macam metode deteksi dan kuantifikasi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Studi deteksi dan kuantifikasi patulin dengan berbagai macam metode.

Jenis pangan	Metode	Recovery (%)	LOD (µg/L atau µg/kg)	Referensi
Jus Apel	LC-MS/MS	90,1	0,5	Li <i>et al.</i> , (2018)
Apel, anggur, nanas, pir, tomat dan jus apel	HPLC-UV	-	0,01	Iqbal <i>et al.</i> , (2018)
Jagung	LC-MS/MS	100	5	Abia <i>et al.</i> , (2017)
Jus konsentrat apel, aprikot, anggur dan peach	HPLC-UV	-	-	Oteiza <i>et al.</i> , (2017)
Jus apel untuk infant	HPLC-UV	85	5	Torovic, (2018)
Aprikot kering	LC-MS/MS	81,8	1,5	Wei <i>et al.</i> , (2018)
Makanan berbasis sereal	HPLC-UV	50 – 120	3	Assuncao <i>et al.</i> (2016b)
Jus dan konsentrat apel, pir dan peach	HPLC-UV	86	5	Rahimi dan Jeiran, (2015)

Jus apel dan tomat	GC-MS	72	0.4	Cunha <i>et al.</i> , 2014
--------------------	-------	----	-----	----------------------------

KESIMPULAN

Patulin merupakan salah satu jenis mikotoksin atau toksin produksi kapang yang mayoritas diproduksi oleh kapang berjenis *Aspergillus* dan *Penicillium*. Jenis pangan yang dapat terkontaminasi oleh patulin cukup bervariasi, mulai dari buah-buahan jenis pome (apel dan pir), sereal, sayur hingga keju. Secara umum, patulin mengontaminasi apel dan produk olahannya. Kontaminasi kapang pada apel segar dapat diidentifikasi secara langsung karena ditandai dengan pembentukan koloni yang berwarna biru pada permukaan buah, sementara kontaminasi patulin yang terjadi pada produk hasil olahannya seperti jus apel, dan *puree* apel tidak dapat diidentifikasi secara visual, sehingga diperlukan metode analisis untuk mendeteksi keberadaan patulin seperti menggunakan HPLC maupun LC. Keberadaan patulin tidak dapat ditentukan oleh lokasi geografis, namun ditentukan oleh kondisi lingkungan, seperti perubahan suhu, komposisi udara, dan pH. Patulin mampu menyebabkan beragam efek buruk bagi kesehatan manusia karena bersifat genotoksik, teratogenik, embriotoksik, imunotoksik, hingga karsinogenik. Paparan patulin secara akut dapat menyebabkan muntah, mual, dan gejala gastrointestinal seperti pendarahan usus hingga kerusakan ginjal. Mekanisme toksisitas patulin pada

organ manusia melibatkan pembentukan ROS (*reactive oxygen species*), interaksi patulin dengan DNA, dan penghambatan kerja berbagai enzim.

DAFTAR PUSTAKA

- Abia, W.A., Warth, B., Ezekiel, C.N., Sarkanj, B., Turner, P.C., Marko, D., Krska, R., Sulyok, M., (2017). Uncommon toxic microbial metabolite patterns in traditionally home-processed maize dish (fufu) consumed in rural Cameroon. *Food Chem. Toxicol.* 107, 10–19.
- Assuncao R, Martins C, Dupont D, Alvito P. (2016). Patulin and ochratoxin A co-occurrence and their bioaccessibility in processed cereal-based foods: A contribution for portuguese children risk assessment. *Food Chem. Toxicol.* 96: 205-14.
- Assunção, R., Alvito, P., Kleiveland, C.R., Lea, T.E. (2016a). Characterization of in vitro effects of patulin on intestinal epithelial and immune cells. *Toxicol. Lett.* 250–251, 47–56.
- Ayed-Boussema, I., Abassi, H., Bouaziz, C., Hlima, W.B., Ayed, Y., Bacha, H. (2013). Antioxidative and antigenotoxic effect of vitamin E against patulin cytotoxicity and genotoxicity in HepG2 cells. *Environ. Toxicol.* 28, 299–306.
- Barreira, M. J., Alvito, P. C. dan Almeida, C. M. M. (2010) 'Occurrence of patulin in apple-based-foods in Portugal', *Food Chemistry*, 121(3): 653–658. doi: 10.1016/j.foodchem.2009.12.085

- Benneth JW, Klich M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*. 16 (3): 497-516.
- Boussabbeh, M., Ben Salem, I., Neffati, F., Najjar, M.F., Bacha, H., Abid-Essefi, S. (2015). Crocin prevents patulin-induced acute toxicity in cardiac tissues via the regulation of oxidative damage and apoptosis. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 29, 479–488.
- Campdore M, Bazzicapulo P, De Napoli L, Montesarchio D, Fabio G, Cocozza I, Parracino A, Rossi M, D'Auria S. (2007). A new competitive fluorescence assay for detection patulin toxin. *Anal. Chem.* 79: 751-757
- Cochez A. (2018). Comprehensive Review Of Patulin Control And Analysis In Foods [Thesis]. Cornell University.
- Cunha, S.C., Faria, M.A., Fernandes, J.O. (2009). Determination of patulin in apple and quince products by GC-MS using 13C5-7 patulin as internal standard. *Food Chem.* 115, 352–359.
- de Melo, F.T., de Oliveira, I.M., Greggio, S., Dacosta, J.C., Guecheva, T.N., Saffi, J., Henriques, J.A.P., Rosa, R.M. (2012). DNA damage in organs of mice treated acutely with patulin, a known mycotoxin. *Food Chem. Toxicol.* 50, 3548–3555.
- Diao E, Hou H, Hu W, Dong H, Li X. (2018). Removing and detoxifying methods of patulin: a review. *Trends in Food Sci Tech.* 81: 139-145.
- Funes, G. J., Resnik, S. L. (2009) 'Determination of patulin in solid and semisolid apple and pear products marketed in Argentina', *Food Cont.* 20(3): 277–280. doi: 10.1016/j.foodcont.2008.05.010.
- Glaser N, Stopper H. (2012). Patulin: mechanism of genotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 50: 1796-1801.
- Guo X, Dong Y, Yun S, Zhao C, Huo Y, Fan L, H Hu. (2013). Patulin induces pro-survival functions via autophagy inhibition and p62 accumulation. *Cell Death Disease.* 4(10): e822
- Harris, K. L., Bobe, G. dan Bourquin, L. D. (2009) 'Patulin Surveillance in Apple Cider and Juice Marketed in Michigan', *J Food Prot.* 72(6): 1255–1261. doi: 10.4315/0362-028X-72.6.1255.
- IARC (2018) List of Classification, Vol 1-123.
- Iha, M.H., Sabino, M. (2006). Determination of Patulin in apple juice by liquid chromatography. *Food Chem. Cont.* 89, 139– 143.
- Iqbal, S. Z., Malik, S., Asi, M. R., Selamat, J. dan Malik, N. (2018) 'Natural occurrence of patulin in different fruits, juices and smoothies and evaluation of dietary intake in Punjab, Pakistan', *Food Cont* 84: 370–374. doi: 10.1016/j.foodcont.2017.08.024.
- JECFA (2018) Patulin, Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Additives (JECFA). Tersedia pada: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3345> (Diakses: 3 Januari 2019).
- Katsuyama, A., Konno, T., Shimoyama, S., Kikuchi, H. (2014). The mycotoxin patulin decreases expression of density-enhanced phosphatase-1 by down-regulating PPAR γ in human colon cancer cells. *Tohoku J. Exp. Med.* 233, 265–274.
- Kharandi N, Babri M, Azad J. (2013). A novel method for determination of patulin in

- apple juices by GC–MS. *Food Chem.* 141: 1619-1623.
- Lacina O, Zachariasova M, Urbanova J, Vaclavikova M, Cajka T, Hajslova J. (2012). Critical assessment of extraction methods for the simultaneous determination of pesticide residues and mycotoxins in fruits, cereals, spices and oil seeds employing ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 1262(2): 8-18.
- Lee, T. P., Sakai, R., Manaf, N. A., Rodhi, A. M. dan Saad, B. (2014) 'High performance liquid chromatography method for the determination of patulin and 5-hydroxymethylfurfural in fruit juices marketed in Malaysia', *Food Cont.* 38: 142–149. doi: 10.1016/j.foodcont.2013.10.018.
- Li X, Li H, Ma W, Guo Z, Li X, Li, X, Zhang Q. (2018). Determination of patulin in apple juice by single-drop liquid-liquid-liquid microextraction coupled with liquid chromatography-mass spectrometry. *Food Chem.* 257: 1-6
- Mansouri A, Hafidi M, Mazouz H, Zouhair R, El Karbane M, Hajjaj H. (2014). Mycoflora dan Patulin-producing strains of cereals in North-Western Morocco. *South Asian Journal of Experimental Biology.* 4(5): 276-282.
- Marin, S., Mateo, E. M., Sanchis, V., Valle-Algarra, F. M., Ramos, A. J. dan Jiménez, M. (2011) 'Patulin contamination in fruit derivatives, including baby food, from the Spanish market'. *Food Chem.* 124(2): 563–568. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.06.072.
- NCBI (2019) Patulin, Pubchem: Open Chemistry Database. Tersedia pada: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4696> (Diakses: 2 Januari 2023).
- Nunes da silva SJ, Schuch PZ, Bernardi CR, Vainstein HM, Jablonski A, Bender R. (2007). Patulin in food : State of the art and analytical trends. *Rev. Bras. Frutic.* 29(2): 406-413
- Oteiza, J.M., Khaneghah, A.M., Campagnollo, F.B., Granato, D., Mahmoudi, M.R., Sant'Ana, A.S., Gianuzzi, L. (2017). Influence of production on the presence of patulin and ochratoxin A in fruit juices and wines of Argentina. *LWT - Food Sci. Technol.* (Lebensmittel-Wissenschaft -Technol.) 80, 200–207.
- Pal S, Singh N, Ansari KM. (2017). Toxicological effects of patulin mycotoxin on the mammalian system: an overview. *Toxicol Res.* 6: 764-771.
- Paramastuti R, Rahayu PW, Nurjanah S. (2021). Patulin-producing mold, toxicological, biosynthesis dan molecular detection of patulin. *Advances in Food Science, Sustainable Agriculture and Agroindustrial Engineering.* 4(2): 93-109.
- Pattono, D., Grosso, A., Stocco, P. P., Pazzi, M. dan Zeppa, G. (2013) 'Survey of the presence of patulin and ochratoxin A in traditional semi-hard cheeses', *Food Contr.* 33(1): 54–57. doi: 10.1016/j.foodcont.2013.02.019.
- Pennacchio A, Varriale A, Esposito MG, Staiano M, D'Auria S. (2015). A near-infrared fluorescence assay method to detect patulin in food. *Anal Biochem.* 481:55-59
- Pitt, J. (2014) 'Mycotoxins: Patulin', dalam Motarjemi, Y. (ed.) *Encyclopedia of Food Safety.* Elsevier: 310–312. doi: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00195-5.
- POM (2018). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 8 Tahun 2018 tentang Batas Maksimum

- Cemaran Kimia dalam Pangan Olahan.
- Poostforoushfard A, Pishgar AR, Berizi E, Nouraei H, Sobhani Z, Mirzaie R, Zomorodian K. (2017). Patulin contamination in apple product marketed in Shiraz, Southern Iran. *3(4): 32-35*
- Przybylska A, Bazylak G, Kosicki R, Altyn I, Twaruzek M, Grajewski J, Soltys-lelek A. (2019). Advantageous Extraction, Cleanup, and UHPLC-MS/MS Detection of Patulin Mycotoxin in Dietary Supplements and Herbal Blends Containing Hawberry from *Crataegus* spp. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. Vol 2019
- Puel, O., Galtier, P. dan Oswald, I. (2010) 'Biosynthesis and Toxicological Effects of Patulin', *Toxins*, 2(4): 613–631. doi: 10.3390/toxins2040613.
- Rahimi, E., Rezapoor Jeiran, M. (2015). Patulin and its dietary intake by fruit juice consumption in Iran. *Food Addit. Contam. Part B Surveillance* 8, 40–43.
- Ramalingam S, Bahuguna A, Kim M. (2019). The effects of mycotoxin patulin on cells and cellular components. *Trends Food Sci Tech*. 83: 99-113.
- Sarubbi, F., Formisano, G., Auriemma, G., Arrichiello, A. dan Palomba, R. (2016) 'Patulin in homogenized fruit's and tomato products', *Food Cont*, 59: 420–423. doi: 10.1016/j.foodcont.2015.06.022.
- Song, E., Xia, X., Su, C., Dong, W., Xian, Y., Wang, W., Song, Y. (2014). Hepatotoxicity and genotoxicity of patulin in mice, and its modulation by green tea polyphenols administration. *Food Chem. Toxicol*. 71, 122–127.
- Torović, L. (2018). Fusarium toxins in corn food products: a survey of the Serbian retail market. *Food Addit. Contam. Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 1–14.
- Vaclavikova, M., Dzuman, Z., Lacina, O., Fenclova, M., Veprikova, Z., Zachariasova, M. dan Hajslova, J. (2015) 'Monitoring survey of patulin in a variety of fruit-based products using a sensitive UHPLC–MS/MS analytical procedure', *Food Cont*, 47: 577–584. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.07.064.
- Vidal A, Ouhibi S, Ghali R, Hedhili A, De Saeger S, De Voivre M. (2019). The mycotoxin patulin: An updated short review on occurrence, toxicity, and analytical challenges. *Food Chem Toxicol*. 129:249-256.
- Wei, D., Wang, Y., Jiang, D., Feng, X., Li, J., Wang, M. (2017). Survey of alternaria toxins and other mycotoxins in dried fruits in China. *Toxins* 9.
- Winarti, C., Miskiyah dan Munarso, J. (2009) 'Kontaminasi Patulin pada Buah dan Kontaminasi Apel', *Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian*, 5: 31–36.
- Wright, S. A. (2015) 'Patulin in food', *Current Opinion in Food Science*, 5: 105–109. doi: 10.1016/j.cofs.2015.10.003.
- Yuan Y, Zhuang H, Zhang T, Liu J. (2010). Patulin content in apple products marketed in Northeast China. *Food Cont*. 21(11): 1488-1491
- Zhong, L., Carere, J., Lu, Z., Lu, F. dan Zhou, T. (2018) 'Patulin in Apples and Apple-Based Food Products: The Burdens and the Mitigation Strategies', *Toxins*, 10(11): 475. doi: 10.3390/toxins10110475.
- Zouaoui, N., Sbaili, N., Bacha, H. dan Abid-Essefi, S. (2015) 'Occurrence of patulin in various fruit juice marketed in Tunisia', *Food Control*, 51: 356–

360. doi:
10.1016/j.foodcont.2014.09.048.

Zybňoská K, Petruška P, Kalařová A,
Čapcarová M. (2016). Patulin –a
contaminant of food and feed: a
review. *Acta fytotechn zootech.* 19 (2):
64-67.