

# Kurutulmuş Meyvelerde Aflatoksin ve Okratoksin A Varlığının ve Sağlık Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Okan Fatih Gürhayta<sup>1</sup>, Özlem Çağındı<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Muradiye, Manisa, 0 533 4968317

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Muradiye, Manisa, 0 236 2012263, 0 236 2412143,  
ozlem.cagindi@cbu.edu.tr

\*İletişimden sorumlu yazar / Corresponding author

Geliş / Recieved: 7 Eylül (September) 2015

Kabul / Accepted: 28 Aralık (December) 20015

DOI: <http://dx.doi.org/10.18466/cbujos.90850>

## Özet

Aflatoksin ve okratoksin A *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsi küfler tarafından üretilen ikincil metabolit ürünlerdir. Bilinen 400'den fazla mikotoksin arasında aflatoksinler ve okratoksin A insan sağlığı açısından en tehlikeli olanlardır. 20'den fazla aflatoksin çeşidi içerisinde aflatoksin B<sub>1</sub>, aflatoksin B<sub>2</sub>, aflatoksin G<sub>1</sub> ve aflatoksin G<sub>2</sub> doğal olarak üretilen başlıcalarıdır. Kurutulmuş ürünler ile ilgili önemli sorunlardan biri küf kontaminasyonudur. Küf kontaminasyonu, insan sağlığı, gıda güvenliği ve ekonomik açıdan önem teşkil eder ve kurutulmuş meyveler de küf gelişimine uygun ürünlerdir. Meyvelerin kurutularak muhafaza edilmesi eski çağlardan beri kullanılan önemli gıda saklama yöntemlerinden biri olmakla birlikte yetersiz kurutma ve uygun olmayan depolama koşulları, kurutulmuş meyvelerde aflatoksin ve okratoksin A oluşumuna neden olabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar aflatoksin ve okratoksin A'nın karsinojenik, genotoksik, teratojenik, bağışıklık sistemini baskılayıcı ve nefrotoksik özellikte olduğunu göstermektedir. İncelenen çalışmalar meyvelerin kurutulması sırasında başta hammadde seçimine ve kurutma işlemine gereken önemin verilmesinin önemini ortaya çıkarmıştır. Gerekli ve yeterli önemin verilmesi ile sağlık üzerine olumsuz etkileri olan bu toksinlerin varlığının önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada kurutulmuş meyvelerde aflatoksin ve okratoksin A'nın varlığı ile sağlık üzerine etkileri derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler** — AFB<sub>1</sub>, Aflatoksinler, kurutulmuş meyveler, okratoksin A, sağlık etkileri

## Evaluation of the Occurrence and Health Implications of Aflatoxin and Ochratoxin A in Dried Fruits

### Abstract

Aflatoxins and ochratoxin A are secondary metabolites mainly produced by mold of genera *Aspergillus*, *Penicillium*. Aflatoxins and Ochratoxin A are the most dangerous ones in between known 400 toxins. Aflatoxin B<sub>1</sub>, aflatoxin B<sub>2</sub>, aflatoxin G<sub>1</sub> and aflatoxin G<sub>2</sub> are the main ones produced naturally between 20 types of aflatoxins. Mold contamination is one of the main problems about dried foods. Mold contamination plays an important role in human health, food safety and economy. Dried fruits are also suitable for mold contamination. Preserving fruits by drying is an effective and ancient method but inefficient drying and inappropriate storage conditions, may cause aflatoxins and ochratoxin A production in dried fruits. Various studies indicate that the mycotoxins are carcinogenic, genotoxic, teratogenic, immunotoxic and nephrotoxic. Literature studies have shown that raw material selection and drying process parameters are the key elements in fruit drying. It is known that mycotoxin formation which have negative effects on human health can be prevented by providing adequate and appropriate drying conditions. Aflatoxins and ochratoxin A in dried fruits and their effects on health are reviewed in this paper.

**Keywords** — AFB<sub>1</sub>, Aflatoxins, dried fruits, health effects, ochratoxin A

## 1 Giriş

Mikotoksin, pek çok işlenmiş veya işlenmemiş gıdalarda bulunan, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden bazı küf türlerinin metabolitleri için kullanılan bir terimdir [1]. Hasat öncesi ve sonrası koşullarda tarımsal ürünleri kontamine edebilen bu toksik metabolitler insan ve hayvanlarda kanserojen, mutajenik, teratojenik, aterojenik ve östrojenik etkiler gibi akut ve kronik etkilere neden olabilmektedirler [2,3]. Günümüzde 100'den fazla toksijenik küf tarafından üretildiği bilinen 400'den fazla çeşit mikotoksin varlığı bildirilmiştir [4].

Mikotoksinler küfler tarafından sentezlendikten sonra, gıdanın nem, pH ve su aktivitesi ( $a_w$ ) gibi fiziksel değerlerinin dış etkenler sebebiyle değişmesine karşı küflere nazaran daha dirençlidirler. Mikotoksinler, dayanıklılığı sayesinde ortamda küflerin olmaması halinde de varlıklarını sürdürebilirler. Mikotoksijenik potansiyel küfün tür ve çeşidine, gıda maddesinin bileşimine ve nem ile sıcaklık gibi çevresel faktörlere bağlıdır [5].

Bu toksinler belirli nem ve sıcaklık koşullarında *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* gibi bazı küfler tarafından oluşturulurlar [6,7]. En sık karşılaşılan mikotoksinler aflatoksin (AF), okratoksin, trikotesenler, zeranol, patulin, siklopiazonik asit ve fumonisin olarak sıralanabilir [7]. Bilinen mikotoksinler arasında aflatoksinler insan sağlığı açısından en tehlikeli olanlardır [8]. Meyve ve işlenmiş meyve ürünlerinde görülen başlıca mikotoksinler ise Aflatoksin B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), aflatoksin B<sub>2</sub> (AFB<sub>2</sub>), aflatoksin G<sub>1</sub> (AFG<sub>1</sub>), aflatoksin G<sub>2</sub> (AFG<sub>2</sub>) ve okratoksin A (OTA), patulin ve *Alternaria* toksinleridir [5,9,10].

Bu makalede, kurutulmuş meyvelerdeki yüksek toksisiteye sahip ve yaygın kontaminantlar arasında yer alan aflatoksin ve okratoksin A'nın varlığı ile sağlık üzerine etkileri incelenecektir.

## 2 Meyvelerin Kurutulması ve Mikotoksin Oluşumu

Gıdaların kurutulması muhafaza edilmesi eski çağlardan beri kullanılan önemli gıda saklama yöntemlerinden birisidir. Bu amaçla ülkemizde de genellikle güneşte kurutmadan yararlanılmaktadır. Coğrafi konumu itibarıyla özellikle Ege, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde meyveler güneş ışığı altında kurutulması saklanmakta veya ticari

olarak piyasaya sürülmektedir. Güneşte kurutmanın yanı sıra ticari amaçlar için yapay kurutma da kullanılmaktadır. Yapay kurutma ile daha kaliteli son ürün ve üstün pişme özellikleri elde edilmesine karşın kurulum maliyeti diğer yöntemlere göre daha yüksektir.

Meyve kurutma aşamaları ürüne göre değişmekle birlikte genel olarak ayıklama, yıkama, kabuk soyma, dilimleme-bölme ve çekirdek çıkartma olarak sıralanabilmektedir. Üzümlerde nem düzeyi % 15-20, eriklerde % 16-20, kayısılarda % 15-18, şeftalilerde % 25-28 ve elmalarda % 18-20 seviyelerine düşüncü kurutma işlemine son verilebilir. [11]. Yetersiz kurutma ya da uygun olmayan depolama koşulları nedeniyle kurutulmuş meyveler küf kontaminasyonuna ve dolayısıyla mikotoksin oluşumuna hassas ürünlerdir. Kurutulmuş meyvelerdeki mikotoksin oluşumu hasat öncesi, hasat esnası, kurutma, paketleme ve depolama aşamalarının herhangi birinde gerçekleşebilmektedir. Hasat sırasında ürünün zedelenmesi ile uygun olmayan paketleme, depolama, kurutma ve taşıma işlemleri artan mikotoksin riskiyle birlikte fungal gelişimi teşvik etmektedir. Ürünün su aktivitesi değeri küf gelişimini önleyecek seviyeye kadar düşürüldükten sonra mikotoksin oluşumu riski önemli ölçüde azaltılmış olmaktadır [12].

Kurutulmuş meyveler içerdikleri yüksek şeker içeriği, toplanma yöntemi ve kurutma koşulları nedeniyle küf gelişimine ile aflatoksin ve okratoksin A oluşumuna oldukça müsaittirler. Ayrıca meyvenin kurutma esnasında toprakla temas etmesi ve çevreden böceklerin istilası sebebiyle kontamine riski artmaktadır [13]. Aflatoksin ve okratoksin A mikotoksinlerinin küf türleri ve ilişkili gıdalar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Fındık, Antep fıstığı, yer fıstığı, pul biber, kurutulmuş incir, kurutulmuş üzüm ve diğer kurutulmuş meyveler başta olmak üzere mısır buğday, süt ve süt ürünleri, elma suyu ve şarap aflatoksin ve okratoksin A açısından riskli grup içerisinde yer almaktadır [14,15].

## 3 Aflatoksinler

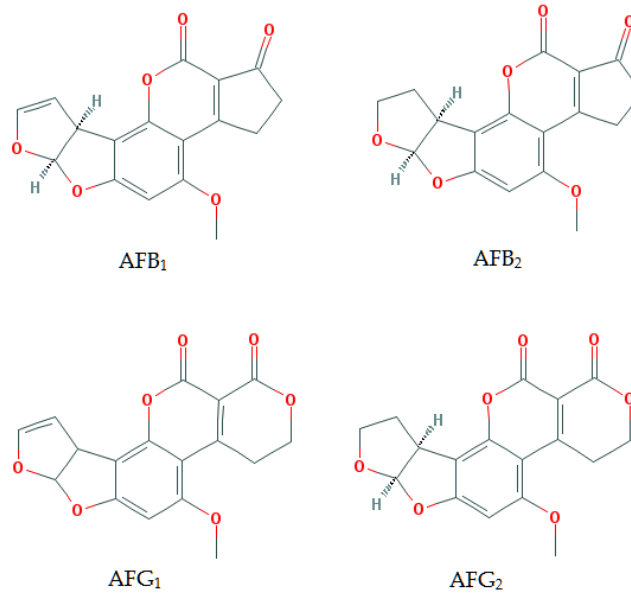
400'den fazla mikotoksin çeşidi olmasına karşın bunlardan en tehlikelileri yüksek toksik etkileri nedeniyle aflatoksinlerdir [18]. 27-38 °C arası sıcaklık

**Tablo 1.** Aflatoksin ve okratoksin A mikotoksinlerinin küf türleri ve ilişkili gıdalar [16,17]

Mikotoksin	Üretici Küf Türleri	Bulunabileceği Gıdalar
Aflatoksinler	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i>	Tahıl taneleri (buğday, mısır, arpa), yer fıstığı, antepfıstığı, fındık, kırmızıbiber, süt ve süt ürünleri, incir ve diğer bazı meyveler
Okratoksin A	<i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Penicillium viridicatum</i> <i>Penicillium cyclopium</i>	Tahıl taneleri (buğday, mısır, arpa), yer fıstığı, kahve çekirdeği, fındık

0.99 aw değeri ve yüksek bağıl nem (% 85) koşulları *Aspergillus* cinsi küflerin gelişmesi için uygun şartlardır. Aflatoksin üretilmesi 13-40 °C (optimum 30 °C) sıcaklık ve 0.95 a<sub>w</sub> değeri gibi özel ortam koşullarında gerçekleştirilmektedir [5]. Ultraviyole ışık altında mavi floresans verenler AFB<sub>1</sub> ve AFB<sub>2</sub>, yeşil floresans verenler ise AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub> 'dir. Aflatoksinlerin moleküler yapıları Şekil 1'de verilmiştir. Aflatoksinlerin canlı organizmalarda yarattığı toksik etki derecesi büyükten küçüğe doğru sırasıyla AFB<sub>1</sub>, AFG<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub> ve AFG<sub>2</sub> şeklindedir [18]. Aflatoksinler çoğunlukla *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus nomius* suşları tarafından üretilmekte olup *A.flavus* sadece B tipi aflatoksinleri

üretebilirken diğer iki tür hem G hem de B tipi aflatoksinleri üretebilmektedir [19]. Aflatoksin B<sub>1</sub> en toksik olan aflatoksin olarak kabul edilmektedir. Aflatoksinler oldukça istikrarlı olup kavurma, çekirtilme (ekstrüzyon) ve pişirme gibi ağır işlemlere bile direnç gösterebilmektedir [12]. Bazı substratlar küf gelişimi ve aflatoksin oluşumu için oldukça elverişli olabilmektedirler. Tahıllar, yağlı tohumlar, baharatlar ve sert kabuklu meyvelerin aflatoksinler ile doğal yollarla kontamine olmasına pek çok ülkede yaygın şekilde rastlanılmaktadır [20]. AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub> 'ye genellikle badem, fıstık, mısır, baharatlar, incir ve bunların işlenmiş ürünleri gibi yağlı gıdalarda rastlanmaktadır [5].

Şekil 1: AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub>'nin moleküler yapıları [21-24]

Aflatoksinlerin canlı organizmalarda yarattığı toksik etki derecesi büyükten küçüğe doğru sırasıyla AFB<sub>1</sub>, AFG<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub> ve AFG<sub>2</sub> şeklindedir [18]. Aflatoksinler

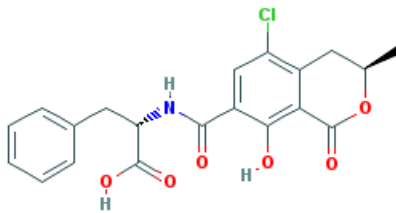
çoğunlukla *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus nomius* suşları tarafından üretilmekte olup *A.flavus* sadece B tipi aflatoksinleri üretebilirken diğer

iki tür hem G hem de B tipi aflatoksinleri üretebilmektedir [19]. Aflatoksin B<sub>1</sub> en toksik olan aflatoksin olarak kabul edilmektedir. Aflatoksinler oldukça istikrarlı olup kavurma, çektirme ve pişirme gibi ağır işlemlere bile direnç gösterebilmektedir [12]. Bazı substratlar küf gelişimi ve aflatoksin oluşumu için oldukça elverişli olabilmektedirler. Tahıllar, yağlı tohumlar, baharatlar ve sert kabuklu meyvelerin aflatoksinler ile doğal yollarla kontamine olmasına pek çok ülkede yaygın şekilde rastlanılmaktadır [20]. AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub> 'ye genellikle badem, fıstık, mısır, baharatlar, incir ve bunların işlenmiş ürünleri gibi yağlı gıdalarda rastlanmaktadır [5].

Kurutulmuş meyvelerde aflatoksin kontaminasyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup [25–29], kurutulmuş üzüm [25,27,28,30–32], kurutulmuş incir [26,28,29,31,32], hurma [20,29,33], kurutulmuş kayısı [18,33–35], kurutulmuş erik [18,20,35,36], kurutulmuş dut [20] ve kurutulmuş kirazda [18] aflatoksin kontaminasyonu bildirilmiştir. Kurutulmuş meyvelerde aflatoksinler ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 2'de verilmektedir. Masood ve ark. [31] 21 adet kurutulmuş eriği aflatoksin kontaminasyonu açısından incelemiş ve 8 tanesinde kontaminasyon tespit etmişlerdir. Kontamine olan 8 örnekte 4'ü AFB<sub>1</sub> açısından, 2'si AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub> toplamı açısından Avrupa Birliği sınır değerlerini aştığı görülmüştür. İlker [26], 20 adet incir örneğinde toplam aflatoksin miktarını incelemiş ve örneklerde 0.2 ppb ölçüm alt sınırı dahilinde kirlilik tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

#### 4 Okratoksin A

Okratoksin A, beyaz kristal toz yapısında ve sıcaklığa karşı oldukça dayanıklıdır. Okratoksin A'nın moleküler yapısı Şekil 2'de gösterilmektedir. Okratoksin A üreten ana küf türleri *A. ochraceus*, *A. carbonarius*, *A. melleus*, *A. sclerotiorum*, *A. sulphureus*, *P.*



Şekil 2: Okratoksin A'nın moleküler yapısı [39]

*verrucosum* 'dur. Ayrıca *Aspergillus niger* ve *P. purpurescens* de önemli OTA üreticilerindedir [37,38]. Okratoksin A, *Aspergillus* cinsi küfler tarafından tropikal ve alt tropikal bölgelerde; *Penicillium* cinsi küfler tarafından ise ılıman ve soğuk bölgelerde üretilmektedir. Bu küf cinsleri çoğu zaman çeşitli toksinleri (okratoksin A, B ve C) eş zamanlı olarak üretmekte ve bu da sinerjik etkiye neden olabilmektedir [33].

Hububat ürünlerinin 121 °C sıcaklık ve 1 atm basınç altında 3 saat süreyle tutulmaları halinde OTA'nın %35'inin etkinliğini sürdürdüğü bildirilmektedir. Okratoksin B, OTA'dan daha az toksik olup karaciğer hücrelerindeki protein sentezini engellemektedir [40].

*A. ochraceus*'un arpada gelişebildiği sıcaklık aralığı 8-37 °C iken optimum gelişmesi 25-30 °C civarında gerçekleşmiştir. En yüksek OTA üretimi 0.98 a<sub>w</sub> değerinde gerçekleşmiştir. En düşük OTA üretimi 0.83-0.87 a<sub>w</sub> aralığında, en yüksek OTA üretimi 0.96-0.98 a<sub>w</sub> aralığında elde edilmiş olup bu aralıkta OTA üretiminin a<sub>w</sub> değeriyle doğru orantılı olarak artış gösterdiği gözlemlenmiştir [2].

*Penicillium verrucosum* 'un optimum gelişme sıcaklığı 20 °C, a<sub>w</sub> aralığı 6.0-7.0 ve pH aralığı arasındadır ve *P. verrucosum*, okratoksin 0 °C 'den 31 °C 'ye kadar olan bütün sıcak aralığında üretebilmektedir [41]. OTA'ya genellikle kakao, kahve çekirdeği, tahıllar, kurutulmuş meyveler, şarap, bira, üzüm, kabuklu yemişler ve baharatlarda rastlanmaktadır [13,42,43].

Kurutulmuş meyvelerde okratoksin A varlığının araştırılması ile ilgili yapılan çalışmaların özet bilgisi Tablo 3'te gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda kurutulmuş incir [28,44,45], kurutulmuş kayısı [32,37,44], hurma [32,45], kurutulmuş üzüm [44,45], kurutulmuş ayva [46] ve kurutulmuş hindistancevizinde OTA varlığı bildirilmiştir. Sharma ve Sumbali [46] incelediği 25 kurutulmuş ayva örneğinin 8'inde OTA tespit etmiş; Fakoor Janati ve ark. [37] ise araştırdığı 15 kurutulmuş erik örneğinin 3'ünde OTA tespit etmiştir.

**Tablo 2.** Bazı kurutulmuş meyvelerde aflatoksin varlığı ile ilgili yapılan çalışmalar

Örnek Tipi	Örnek Sayısı	Mikotoksin Tipi	Pozitif Örnek Sayısı	AB Limitlerini Aşan Örnek Sayısı	Kaynak
Hurma	48	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	22	0	[32]
Hurma	15	AFB <sub>1</sub>	9	5	[31]
Hurma		AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	9	3	
Hurma	20	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	2	0	[28]
Kuru Üzüm	71	AFB <sub>1</sub>	6	6	[32]
Kuru Üzüm		AFG <sub>2</sub>	5	0	
Kuru Üzüm	16	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	3	0	[27]
Kuru Üzüm	10	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	2	1	[28]
Kuru Üzüm	43	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	3	0	[25]
Kuru Üzüm	21	AFB <sub>1</sub>	9	4	[31]
Kuru Üzüm		AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	9	0	
Kuru İncir	28	AFG <sub>1</sub>	4	0	[32]
Kuru İncir	20	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	0	0	[26]
Kuru İncir	10	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	5	3	[28]
Kuru İncir	19	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub>	11	1	[25]
Kuru İncir	45	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	4	0	[29]
Kuru İncir	22	AFB <sub>1</sub>	7	4	[31]
Kuru İncir		AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	7	2	
Kuru Kayısı	27	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	3	-	[32]
Kuru Kayısı	16	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	4	1	[27]
Kuru Kayısı	30	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	7	-	[37]
Kuru Kayısı	20	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	4	1	[28]
Kuru Kayısı	20	AFB <sub>1</sub>	7	3	[31]
Kuru Kayısı	20	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	7	1	
Kuru Erik	27	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	7	7	[32]
Kuru Erik	16	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	3	0	[27]
Kuru Erik	15	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	2	-	[37]
Kuru Erik	21	AFB <sub>1</sub>	8	4	[31]
Kuru Erik		AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	8	2	
Kuru Kiraz	16	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	5	0	[27]
Kuru Dut	15	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	4	0	[28]

**Tablo 3.** Bazı kurutulmuş meyvelerde okratoksin A varlığı ile ilgili yapılan çalışmalar

Örnek Tipi	Örnek Sayısı	Pozitif Örnek Sayısı	AB Limitlerini Aşan Örnek Sayısı	Kaynak
Hurma	48	18	0	[32]
Hurma	95	1	-	
Kuru Üzüm	71	18	0	[45]
Kuru Üzüm	109	48	2	
Kuru Üzüm	53	28	2	
Kuru İncir	98	18	2	[44]
Kuru İncir	88	4	-	[45]
Kuru İncir	28	5	0	[32]
Kuru Kayısı	20	1	0	[44]
Kuru Kayısı	27	3	-	[32]
Kuru Kayısı	30	1	-	[37]
Kuru Erik	27	7	7	[32]
Kuru Erik	15	3	-	[37]
Kuru Ayva	25	8	0	[46]

-ilgili veri bulunmamaktadır

## 5 Aflatoksin ve Okratoksin A'nın Sağlık Üzerine Etkileri

Aflatoksin ve okratoksin A kontaminasyonu, kurutulmuş meyve ithalatçısı ülkeler için ekonomik bir sorun oluşturmanın yanı sıra tüm dünyadaki tüketiciler için de ciddi sağlık riski oluşturmaktadır.

Bu toksinlerin insan sağlığı üzerinde akut ya da kronik hastalıklara sebep olduğu bildirilmiştir. Aflatoksinlerin insanlarda oluşturduğu akut ve kronik etkiler aflatoksikoz, okratoksinlerin oluşturdukları klinik etkiler ise okratoksikoz olarak adlandırılmaktadır [18]. Aflatoksin B<sub>1</sub> ve okratoksin A'nın neden oldukları hastalıklar ve sağlık etkileri Tablo 4'te verilmektedir.

**Tablo 4.** Aflatoksin B<sub>1</sub> ve okratoksin A'nın neden oldukları hastalıklar ve sağlık etkileri [47]

Mikotoksinler	Neden Olduğu Hastalık	Sağlık Etkisi
AFB <sub>1</sub>	İnsanda primer karaciğer kanseri, Turkey-X hastalığı	Karsinojenik, teratojenik
OTA	Domuzlarda ve kümes hayvanlarında nefropati	Nefropatik ve karsinojenik

Genel olarak nemli ve sıcak iklime sahip küf gelişimine elverişli bölgelerde görülmektedir.

Aflatoksikoz ve okratoksikozun belirtileri genel olarak toksinin türü, miktarı, maruziyet derecesi, kişinin yaşı, cinsiyeti, kilosunun yanı sıra çevresel faktörlere ve birden fazla farklı mikotoksin alınmasına göre değişiklik göstermektedir [40,47]. Bazı gıda maddelerinde aflatoksinler ve okratoksin A için kabul edilebilir üst limitleri Tablo 5'te yer almaktadır.

### 5.1 Aflatoksinlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Aflatoksin (AF) grubu, toksik ve karsinojenik poliketit ve karmaşık biyosentetik yolla üretilen ikincil metabolitler olup [53,54], akut ve kronik toksisite göstermekte; çok çeşitli organizmalarda mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkiler sergilemektedir [54,55]. Aflatoksinlerin en yaygın emilimi mide-bağırsak sindirim kanalından, akciğer ve deriden gerçekleştiği, yumuşak dokularda ve hayvanların depo yağlarında birikme eğilimi gösterdiği, karaciğer, böbrekler gibi kendi biyosentezini gerçekleştiren dokularda en yüksek seviyede biriktiği bildirilmektedir. Yem yoluyla alınan aflatoksinlerin 30 dakika içerisinde mide-bağırsak kanalından geçerek kan dolaşımına katıldığı ve 1 saat içinde karaciğere ulaştığı görülmüştür. AF moleküllerinin karaciğer hücrelerinde bozulmaların en az 6 yolla gerçekleştiği ve tüm metabolitler içerisinde AFB<sub>1</sub> karaciğerde kansere sebep olan en mutajen ajan olduğu bildirilmiştir [56]

**Tablo 5.** Bazı gıdaların Türkiye’de ve Avrupa Birliği (AB) üye ülkelerinde aflatoksinlerin ve okratoksin A’nın yasal limitleri [48–52]

Gıda Maddesi	Kabul Edilebilir Üst Limit (Türkiye) (µg/kg)			Kabul Edilebilir Üst Limit (AB üye ülkeler) (µg/kg)		
	AFB <sub>1</sub>	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	OTA	AFB <sub>1</sub>	AFB <sub>1</sub> +AFB <sub>2</sub> +AFG <sub>1</sub> +AFG <sub>2</sub>	OTA
Kurutulmuş incir	8	10	-	6	10	-
Kurutulmuş meyveler (incir hariç)			-	2	4	-
Kurutulmuş üzüm			10		10	
Baharat	5		15	5	10	15
Tahıl ve ürünleri	2	4	3	2	4	3
Tahıl ve ürünlerini içeren bebek gıdaları	0,10	-	0,5	0,10	-	0,5
Şarap	-	-	-	-	-	2
Çözünebilir kahve	-	-	-	-	-	10

-:ilgili veri bulunmamaktadır

Denek hayvanları üzerinde yapılan klinik çalışmalar aflatoksinlerin son derece tesirli karsinojenler olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmaların sonucu olarak Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> ve AFG<sub>2</sub>’yi Grup 1 karsinojenlerine dahil etmiştir [34]. En toksik olanı AFB<sub>1</sub>’dir.

Aflatoksinler vücuda az miktarlarda alınsa bile uzun zaman periyodunda aflatoksinlerin kronik vakalarına sebep olduğu bildirilmektedir. [12]. İnsanlara çalıştıkları alanlardan veya dolaylı olarak aflatoksin tüketmiş hayvanların et, süt, yumurta gibi ürünlerinden bulaşmaktadır [56,57]. Zira yapılan çalışmalar hayvanların çok az miktarda AFB<sub>1</sub> almaları halinde toksinin özellikle karaciğer ve diğer dokular olmak üzere hayvanın süt ve yumurtasına da geçebildiğini göstermektedir [47]. Aflatoksin B<sub>1</sub> bulaşmış yem ile beslenen inekler, AFB<sub>1</sub>’i metabolik transformasyon ile Aflatoksin M<sub>1</sub>’e dönüştürmektedir. Aflatoksinler ayrıca süt ineklerinin günlük verimini de etkilemektedir [58]. AFB<sub>1</sub> ile beslenen kümes hayvanları, balık ve kemirgenlerde karaciğer hasarı tespit edilmiştir [59]. Aflatoksinlerin hayvanlarda hepatoksik etki gösterdiği ve karaciğer dokusuna zarar verdiği bildirilmiştir [59,60]. Aflatoksin maruziyeti ile karaciğer kanserinin, yapılan klinik çalışmalarda

istatistiksel anlamda ilişkili oldukları bildirilmektedir [61,62].

Aflatoksinler hücre DNA’larıyla bağ kurma kapasitesine sahip olmaları nedeniyle, timik aplezi (DiGeorge Sendromu) oluşumunu tetiklemenin yanı sıra protein sentezini de etkilemektedir [20].

Aflatoksinler, bu toksik maddelere maruz kalmış insanlarda tümör oluşumunu tetikleyici, bağışıklık sistemini baskılayıcı ve enfeksiyon direncini düşürücü etki göstermekte ve hepatit B hastası kişilerde karaciğer kanserine yakalanma riskini ciddi oranda arttırmaktadır [63].

AFB<sub>1</sub>’in toksik etkisinin görüldüğü en büyük olay (Turkey-X hastalığı) 1960 yılında İngiltere’de 100000’den fazla hindinin AFB<sub>1</sub> bulaşmış yer fıstığı ile beslenmesi sonucu telef olmasıyla ortaya çıkmıştır [64].

Benin ve Togo’da 5 yaş altı 480 çocuk üzerinde yapılan aflatoksin maruziyeti ile ilgili bir çalışmada kandaki albüminlere bağlı aflatoksin miktarı ile çocuklarda gelişim geriliği ve kilo kaybı arasında doz-yanıt ilişkisi belirlenmiştir [65].

2004 yılında, Kenya’da yaşayan bazı insanlarda aflatoksin bulaşmış mısır tüketimi sonucu akut hepatoksisite salgınına rastlanılmış olması

aflatoksinlerin zararlı etkilerine örnek gösterilmektedir [66].

## 5.2 Okratoksin A'nın Sağlık Üzerine Etkileri

Okratoksin A, gıdaları sıklıkla kontamine eden zararlı bir mikotoksindir [67]. Nefrotoksik, immunosupresif, teratojenik, genotoksik ve karsinojenik özellikler göstermektedir. Hayvanlarla yapılan deneyler OTA'nın hedef organının böbrek olduğunu göstermiş, hayvanların yanı sıra insanları etkileyen çeşitli böbrek hastalıklarından da sorumlu olduğu bildirilmiştir [68,69].

OTA'nın organlar ve dokular üzerine, apoptoz indüksiyonu, oksidatif stres, protein sentezinin engellenmesi, kalsiyum homeostazi bozukluğu, transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu gibi farklı hücresel etkileri bildirilmekle birlikte, metabolizma ve etki mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Bağırsak hücrelerinin yüksek konsantrasyonlarda OTA'ya oldukça dayanıklı oldukları saptanmış ancak beslenme faktörleri ya da belirli beslenme koşullarıyla ilişkili olarak bağırsak mukozasında OTA toksisitesinin artabileceği belirlenmiştir [67].

OTA'lı yemlerle beslenen domuz, kümes hayvanları ve diğer türlerde OTA varlığı bu hayvanların süt, karaciğer, böbreklerinde gözlemlenmiştir [70,71]. Domuzların ve kümes hayvanlarının yenilebilir kısımlarında özellikle böbrekler ve karaciğerlerinde, OTA birikimi olasılığı yüksek olmasına rağmen kaslar ve yağ dokularında daha azdır [56].

OTA'nın toksik etki mekanizmasının ATP azalmasına bağlı olarak mitokondriyel solunumun inhibisyonu, protein sentezinin azalması ve tRNA sentezinin azalması olduğu düşünülmektedir [18].

Bir çalışmada, sıçanlara OTA verilmiş ve 24 saat sonra OTA'nın böbreklerde biriktiği tespit edilmiştir [72].

OTA kaynaklı toksisite çalışmaları oksidatif stresin böbrek ve karaciğerdeki tümör oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle OTA'nın karsinojenik etkisinin oksidatif hasar nedeniyle ileri geldiği düşünülmektedir [73,74].

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda, okratoksin A tüm hayvanlarda nefropatik etki göstermekle birlikte insanlarda ise kan serumunda yaygın olarak görülmektedir [75].

Toksikolojik klinik çalışmalarında OTA'nın genotoksik, karsinojenik, bağışıklık sistemini baskılayıcı ve nefrotoksik etkiler gösterdiği bildirilmektedir [1,76,77]. Ayrıca 1957 yılında Romanya, Bulgaristan ve Yugoslavya'yı kapsayan bölgede ortaya çıkan Endemik Balkan Nefropatisi'nin sorumlusu olarak okratoksin A gösterilmiş fakat bu iddia kesin olarak ispatlanmamıştır [36,78,79]. OTA'nın olumsuz olarak en çok etkilediği organ böbrektir [12,80]. OTA'nın ürotelyal ve testis kanserine neden olduğu bildirilmektedir. [12]. OTA ayrıca DNA hasarına, protein sentezi inhibisyonuna, lipid peroksidasyonuna, kanın pıhtılaşmasının engellenmesine, kalsiyum homeostazi bozukluğuna, oksidatif strese ve glikojenezise neden olmaktadır [40,66]. IARC, OTA'yı insanlar için potansiyel kanserojen olan Grup 2B karsinojenlerine dahil etmiştir [34]. OTA, hayvanların kan, doku ve sütünde ayrıca insan sütünde tespit edilmiştir [35]. İnsan tüketimine sunulan domuz etinde de bulunan OTA'nın çok az miktarlarının bile domuz ve kuşların metabolizmalarında faaliyet gösterebildiği ortaya çıkmıştır [81]. OTA'nın kabul edilebilir günlük alım miktarı Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ile Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün de bağlı olduğu Gıda Katkı Maddeleri İçin Ortak Uzman Komitesi (JECFA) tarafından sırasıyla 17 ng/kg ve 14 ng/kg olarak belirlenmiştir [82,38].

## 6 Sonuç

Tarımsal geliştirmelerin daha iyi uygulandığı günümüz dünyasında mikotoksinler insanlar için ciddi sağlık riski oluşturmaktadır. Ticari olarak ~~da~~ satılan kurutulmuş meyvelerin, uygun olmayan şartlarda kurutulması ya da depolanması aşamalarında küf gelişimine ve dolayısıyla aflatoksin ve okratoksin A kontaminasyonuna maruz kalma potansiyeli oldukça yüksektir. Bu ürünlere aflatoksin ve okratoksin A bulaşması sonucu tüketicilerde ciddi sağlık sorunları görülmekte, ürünlerde yasal limitlerin üzerinde



değerlerin tespit edilmesi halinde üreticiler için de büyük ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kontamine örneklerin temizlenmesi açısından detoksifikasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve toksin bulaşması muhtemel üretim aşamalarında özellikle nem kontrolü yapılmasına dikkat edilmesi önerilmektedir. Literatür incelendiğinde ağırlıklı olarak incir, üzüm, kayısı, erik ve hurma üzerine çalışmalar yapıldığı görülmüş, kurutulmuş ayva, vişne ve Hindistan cevizi ile ilgili çalışmalara da rastlanılmış olsa da bunların sayısının oldukça sınırlı olduğu saptanmıştır. Diğer kurutulmuş meyvelerde sağlık üzerine toksik etkilere sahip olan aflatoksin ve okratoksin A varlığının araştırılması ile insan sağlığı için risk oluşturacak düzeyde toksin içerip içermediğinin belirlenmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7 Referanslar

- [1] Council for Agricultural Science and Technology Mycotoxins: Risks in Plant, Animal and Human Systems Council; Ames, Iowa, USA, 2003.
- [2] Desjardins, A.; Maragos, C.; Norred, W.; Pestka, J.; Philips, T.; Vardon, P.; Whitaker, T.; Wood, G.; Egmond, H. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal and Human Systems Council; Iowa, USA, 2003; 199 pp.
- [3] Magan, N.; Olsen, M. Mycotoxins in Food: Detection and Control; Woodhead Publishing Ltd: New York, 2004; 471 pp.
- [4] Hussein, H.; Brasel, J. Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on human and animals. *Toxicology*, 2001; 167, 101–134.
- [5] Njumbe Ediage, E.; Van Poucke, C.; De Saeger, S. A multi-analyte LC-MS/MS method for the analysis of 23 mycotoxins in different sorghum varieties: The forgotten sample matrix. *Food Chemistry*. 2015; 177, 397–404.
- [6] Fernández-Cruz, M.L.; Mansilla, M.L.; Tadeo, J.L. Mycotoxins in fruits and their processed products: Analysis, occurrence and health implications. *Journal of Advanced Research*. 2010; 1, 113–122.
- [7] Zinedine, A.; González-Osnaya, L.; Soriano, J.M.; Moltó, J.C.; Idrissi, L.; Mañes, J. Presence of aflatoxin M1 in pasteurized milk from Morocco. *International journal of food microbiology* 2007; 114, 25–9.
- [8] Kumar, V.; Basu, M.S.; Rajendran, T.P. Mycotoxin research and mycoflora in some commercially important agricultural commodities. *Crop Protection* 2008; 27, 891–905.

- [9] O' Riordan, M.J.; Wilkinson, M.G. A survey of the incidence and level of aflatoxin contamination in a range of imported spice preparations on the Irish retail market. *Food Chemistry* 2008; 107, 1429–1435.
- [10] Prella, A.; Spadaro, D.; Garibaldi, A.; Gullino, M.L. Co-occurrence of aflatoxins and ochratoxin A in spices commercialized in Italy. *Food Control* 2014; 39, 192–197.
- [11] Drusch, S.; Ragab, W. Mycotoxins in fruits, fruit juices, and dried fruits. *Journal of Food Protection*. 2003; 66, 1514–1527.
- [12] Cemeroglu, B. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi; Başkent Klise Matbaacılık: Ankara, 2004; 399 pp.
- [13] Marin, S.; Ramos, A.J.; Cano-Sancho, G.; Sanchis, V. Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 60, 218–237.
- [14] Ozer, H.; Oktay Basegmez, H.I.; Ozay, G. Mycotoxin risks and toxigenic fungi in date, prune and dried apricot among Mediterranean crops. *Phytopathologia Mediterranea*. 2012; 51, 148–157.
- [15] Delage, N.; d'Harlingue, A.; Colonna Ceccaldi, B.; Bompeix, G. Occurrence of mycotoxins in fruit juices and wine. *Food Control*. 2003; 14, 225–227.
- [16] Kabak, B.; Var, I. Ülkemiz Açısından Sorun Olan Mikotoksinler ve Riskli Gıda Maddeleri, In Türkiye 9. Gıda Kongresi; Bolu, 2006, 681–684 pp.
- [17] D'Mello, J.P.F.; Macdonald, A.M.C. Mycotoxins. *Animal Feed Science Technology* 1997; 69, 155–166.
- [18] Farkhondeh Hal, A. Erzurum'da Açıkta Satılan Bazı Kurutulmuş Meyveler Üzerinde Gelişen Aflatoksin Üretici Mikrofungusların Araştırılması. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2014.
- [19] Sabuncuoğlu, S. A.; Baydar, T.; Belma, G.; Şahin, G. Mikotoksinler: Toksik Etkileri, Degredasyonları, Oluşumlarının Önlenmesi ve Zararlı Etkilerinin Azaltılması. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2008; 28, 63–92.
- [20] Zinedine, A.; Mañes, J. Occurrence and legislation of mycotoxins in food and feed from Morocco. *Food Control* 2009; 20, 334–344.
- [21] Edite Bezerra da Rocha, M.; Freire, F.D.C.O.; Eralan Feitosa Maia, F.; Izabel Florindo Guedes, M.; Rondina, D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*. 2014; 36, 159–165.
- [22] AFLATOXIN B1 | C17H12O6 - PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/186907#section=Top> (accessed Sep 4, 2015).
- [23] AFLATOXIN B2 | C17H14O6 - PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2724360> (accessed Sep 4, 2015).

- [24] AFLATOXIN G1 | C17H12O7 - PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14421> (accessed Sep 4, 2015).
- [25] AFLATOXIN G2 | C17H14O7 - PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23670> (accessed Sep 4, 2015).
- [26] Iamanaka, B.T.; de Menezes, H.C.; Vicente, E.; Leite, R.S.F.; Taniwaki, M.H. Aflatoxigenic fungi and aflatoxins occurrence in sultanas and dried figs commercialized in Brazil. *Food Control*. 2007; 18, 454-457.
- [27] Atik, İ. Aydın İlinde Doğal Olarak Kurutulan, Geleneksel ve Endüstriyel İşlenen İncirlerin Bazı Özellikleri ve Aflatoksin İçerikleri, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2012.
- [28] Reazai, M.; Sayadi, M.; Akbarpour, B.; Mohammadpourfard, I. Safety of Dried Fruits Marketed in Tehran as Assessed by Aflatoxins Contamination. *International Journal of Food Nutrition and Safety*. 2014; 5, 24-30.
- [29] Luttfullah, G.; Hussain, A. Studies on contamination level of aflatoxins in some dried fruits and nuts of Pakistan. *Food Control*. 2011; 22, 426-429.
- [30] Yıkılmaz, F. Tekirdağ İlinde Satışa Sunulan Kuru İncirlerde Aflatoksin Varlığı, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- [31] Juan, C.; Zinedine, A.; Moltó, J.C.; Idrissi, L.; Mañes, J. Aflatoxins levels in dried fruits and nuts from Rabat-Salé area, Morocco. *Food Control*. 2008; 19, 849-853.
- [32] Masood, M.; Iqbal, S.Z.; Asi, M.R.; Malik, N. Natural occurrence of aflatoxins in dry fruits and edible nuts. *Food Control*. 2015; 55, 62-65.
- [33] Azaiez, I.; Font, G.; Mañes, J.; Fernández-Franzón, M. Survey of mycotoxins in dates and dried fruits from Tunisian and Spanish markets. *Food Control*. 2015; 51, 340-346.
- [34] Trucksess, M.W.; Scott, P.M. Mycotoxins in botanicals and dried fruits: a review. *Food Additives and Contaminants*. 2008; 25, 181-192.
- [35] International Agency for Research on Cancer Ochratoxin A. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*; Lyon, France, 1993; Vol. 56, pp. 489-521.
- [36] Marquardt, R.R.; Frohlich, A.A. A review of recent advances in understanding ochratoxigenesis. *Journal of Animal Science*. 1992; 70, 3968-3988.
- [37] Yetkin, D.; Dalgiç, N. Balkan Nefropatisi. *Türkiye Klinikleri*. 1984; 4, 259-261.

- [38] Fakoor Janati, S.S.; Beheshti, H.R.; Asadi, M.; Mihanparast, S.; Feizy, J. Preliminary Survey of Aflatoxins and Ochratoxin A in Dried Fruits from Iran. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2012; 88, 391-395.
- [39] Bend, J.; Bolger, M.; Kuznesof, P. M.; Larsen, J. C.; Mattia, A.; Meyland, I.; Pitt, J. I.; Resnik, S.; Schlatter, J.; Vavasour, E.; Veerabhadra Rao, M.; Verger, P.; Walker, R.; Wallin, H.; Whitehouse, B.; Abbott, P. J.; Adegoke, G.; Baan, R.; Baines, J.; Barlow, S.; Benford, D.; Bruno, A.; Charrondiere, R.; Chen, J.; Choi, M.; DiNovi, M.; Fisher, C. E.; Iseki, N.; Kawamura, Y.; Konishi, Y.; Lawrie, S.; Leblanc, J. C.; Leclercq, C.; Lee, H. M.; Moy, G.; Munro, I. C.; Nishikawa, A.; Olempska-Beer, Z.; De Peuter, G.; Pronk, M. E. J.; Renwick, a. G.; Sheffer, M.; Sipes, I. G.; Tritscher, A.; Valente Soares, L.; Wennberg, A.; Williams, G. M. Evaluation of certain food additives and contaminants. 2007; 225 pp.
- [40] OCHRATOXIN A | C20H18ClNO6 - PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442530> (accessed Sep 4, 2015).
- [41] Soyöz, M.; Özçelik, N. Okratoksin A' nın Toksik Etkileri ve Eliminasyonu. *T Klin Tıp Bilim*. 2002; 22, 421-427.
- [42] Erzurum, K. Gıdalarda Mikotoksin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. *Gıda*. 2001; 4, 289-293.
- [43] Levent, Ş.; Nas, S. Kuru İncir, Üzüm ve Kırmızıbiberlerde Mikotoksin Varlığı. *Akademik Gıda*. 2010; 8, 24-32.
- [44] Wagacha, J.M.; Muthomi, J.W. Mycotoxin problem in Africa: Current status, implications to food safety and health and possible management strategies. *International Journal of Food Microbiology*. 2008; 124, 1-12.
- [45] Bircan, C. Incidence of ochratoxin A in dried fruits and co-occurrence with aflatoxins in dried figs. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47, 1996-2001.
- [46] Palumbo, J.D.; O'Keeffe, T.L.; Ho, Y.S.; Santillan, C.J. Occurrence of Ochratoxin A Contamination and Detection of Ochratoxigenic *Aspergillus* Species in Retail Samples of Dried Fruits and Nuts. *Journal of Food Protection*. 2015; 78, 836-842.
- [47] Sharma, Y.P.; Sumbali, G.A. Natural occurrence of Ochratoxin A and toxigenic *Aspergillus ochraceus* strains in dry fruit slices of quinces from Jammu and Kashmir. *Indian Phytopathologia*. 1999; 52, 148-150.
- [48] Girgin, G.; Başaran, N.; Şahin, G. Dünyada Ve Türkiye'de İnsan Sağlığını Tehdit Eden Mikotoksinler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2001; 58, 97-118.
- [49] Commission of the European Communities Commission Regulation (EC) No 118/2006 of 19

December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. Official Journal of the European Union. 2006; 5–24.

- [50] Anonim. Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği. 29 Aralık 2011 tarihli Resmi Gazete. 2011; Vol. 28157.
- [51] Anonim. Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği. 19 Aralık 2012 tarihli Resmi Gazete. 2012; Vol. 28502.
- [52] Commission of the European Communities Commission Regulation (EC) No 165/2010 of 26 February 2010 amending regulation (EC) No 118/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins. Official Journal of the European Union. 2010; 8–12.
- [53] Commission of the European Communities Commission Regulation (EC) No 105/2010 of 5 February 2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards ochratoxin A. Official Journal of the European Union. 2010; 7–8.
- [54] Dini, A.; Khazaeli, P.; Roohbakhsh, A.; Madadlou, A.; Pourenamdari, M.; Setoodeh, L.; Askarian, A.; Doraki, N.; Farrokhi, H.; Moradi, H.; Khodadadi, E. Aflatoxin contamination level in Iran's pistachio nut during years 2009–2011. *Food Control*. 2013; 30, 540–544.
- [55] Cheraghali, A.M.; Yazdanpanah, H.; Doraki, N.; Abouhossain, G.; Hassibi, M.; Ali-abadi, S.; Aliakbarpoor, M.; Amirahmadi, M.; Askarian, A.; Fallah, N.; Hashemi, T.; Jalali, M.; Kalantari, N.; Khodadadi, E.; Maddah, B.; Mohit, R.; Mohseny, M.; Phaghihy, Z.; Rahmani, A.; Setoodeh, L.; Soleimany, E.; Zamanian, F. Incidence of aflatoxins in Iran pistachio nuts. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2007; 45, 812–6.
- [56] Heperkan, D.; Dazkır, G.S.; Kansu, D.Z.; Güler, F.K. Influence of temperature on citrinin accumulation by *Penicillium citrinum* and *Penicillium verrucosum* in black table olives. *Toxin Reviews*. 2009; 28, 180-186.
- [57] Radulović, S.S.; Marković, R.V.; Milić, D.D.; Jakić-Dimić, D.P.; Šefer, D.S. Degree of mycotoxicological contamination of feed and complete feed mixtures for pigs and poultry during the period 2007-2012. on the territory of the Republic of Serbia. *Matica Srpska Proceedings for Natural Sciences*. 2013; 153-169.
- [58] Prandini, A.; Tansini, G.; Sigolo, S.; Filippi, L.; Laporta, M.; Piva, G. On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47, 984–91.
- CBU J. of Sci., Volume 12, Issue 2, p 327-338
- [59] Masoero, F.; Gallo, A.; Moschini, M.; Piva, G.; Diaz, D. Carryover of aflatoxin from feed to milk in dairy cows with low or high somatic cell counts. *Animal*. 2007; 1, 1344–1350.
- [60] Zain, M.E. Impact of mycotoxins on humans and animals. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2011; 15, 129–144.
- [61] Richard, J.L. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses-An overview. *International Journal of Food Microbiology*. 2007; 119, 3–10.
- [62] Abdel-Wahhab, M.A.; Ahmed, H.; Hagazi, M. Prevention of aflatoxin B1-initiated hepatotoxicity in rat by marine algae extracts. *Journal of Applied Toxicology*. 2006; 26, 229–238.
- [63] Guyonnet, D.; Belloir, C.; Suschetet, M.; Siess, M.H.; Le Bon, A.M. Mechanisms of protection against aflatoxin B1 genotoxicity in rats treated by organosulfur compounds from garlic. *Carcinogenesis*. 2002; 23, 1335–1341.
- [64] Groopman, J.D.; Kensler, T.W.; Wild, C.P. Protective Interventions to Prevent Aflatoxin-Induced Carcinogenesis in Developing Countries. *Annual Review of Public Health*. 2008; 29, 187–203.
- [65] Monson, M.S.; Settlage, R.E.; McMahon, K.W.; Mendoza, K.M.; Rawal, S.; El-Nezami, H.S.; Coulombe, R.A.; Reed, K.M. Response of the hepatic transcriptome to aflatoxin B1 in domestic turkey (*Meleagris gallopavo*). *Plos One*. 2014; 9, e100930.
- [66] Gong, Y.Y. Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *BMJ*. 2002; 325, 20–21.
- [67] Sedefoğlu, C. Antep Fıstıklarında Okratoksin A Ve Aflatoksin Varlığının İncelenmesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2013.
- [68] Raiola, A.; Meca, G.; Mañes, J.; Ritieni, A. Bioaccessibility of deoxynivalenol and its natural co-occurrence with ochratoxin A and aflatoxin B1 in Italian commercial pasta. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2012; 50, 280–7.
- [69] Kocsubé, S.; Varga, J.; Szigeti, G.; Baranyi, N.; Suri, K.; Tóth, B.; Toldi, É.; Bartók, T.; Mesterházy, A. *Aspergillus* species as mycotoxin producers in agricultural products in central Europe. *Matica Srpska Proceedings for Natural Sciences*. 2013; 124, 13-15.
- [70] Domijan, A.M.; Peraica, M.; Miletić-Medved, M.; Lucić, A.; Fuchs, R. Two different clean-up procedures for liquid chromatographic determination of ochratoxin A in urine. *Journal of*

- Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences. 2003; 798, 317–321.
- [71] Li, X.; Li, P.; Zhang, Q.; Zhang, Z.; Li, R.; Zhang, W.; Ding, X.; Chen, X.; Tang, X. A Sensitive Immunoaffinity Column-Linked Indirect Competitive ELISA for Ochratoxin A in Cereal and Oil Products Based on a New Monoclonal Antibody. *Food Analytical Methods*. 2013; 6, 1433–1440.
- [72] Duarte, S.C.; Lino, C.M.; Pena, A. Food safety implications of ochratoxin A in animal-derived food products. *Veterinary Journal*. 2012; 192, 286–92.
- [73] Zepnik, H.; Völkel, W.; Dekant, W. Toxicokinetics of the mycotoxin ochratoxin A in F 344 rats after oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2003; 192, 36–44.
- [74] Boesch-Saadatmandi, C.; Loboda, A.; Jozkowicz, A.; Huebbe, P.; Blank, R.; Wolffram, S.; Dulak, J.; Rimbach, G. Effect of ochratoxin A on redox-regulated transcription factors, antioxidant enzymes and glutathione-S-transferase in cultured kidney tubulus cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46, 2665–71.
- [75] Palma, N.; Cinelli, S.; Saporita, O.; Wilson, S. H.; Dogliotti, E. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chemical Research in Toxicology*. 2007; 20, 1031–1037.
- [76] Reddy, L.; Bhoola, K. Ochratoxins-food contaminants: impact on human health. *Toxins*. 2010; 2, 771–779.
- [77] Kahraman, H. Involvement Of Autophagy In Ochratoxin-A (OTA)-Mediated Toxicity In HK-2 Cell Line, Boğaziçi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2011.
- [78] Malir, F.; Ostry, V.; Novotna, E. Toxicity of the mycotoxin ochratoxin A in the light of recent data. *Toxin Reviews*. 2013; 32, 19–33.
- [79] Stoev, S. D. The role of ochratoxin A as a possible cause of Balkan endemic nephropathy and its risk evaluation. *Veterinary and Human Toxicology*. 1998; 40, 352–360.
- [80] Tatu, C.A.; Orem, W.H.; Finkelman, R.B.; Feder, G.L. The etiology of Balkan endemic nephropathy: Still more questions than answers. *Environmental Health Perspectives*. 1998; 106, 689–700.
- [81] Gremmels, J.F. Mycotoxins: Their implications for human and animal health. *Veterinary Quarterly* 1999; 21, 115–120.
- [82] Journal, T.E. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. *The EFSA Journal*. 2006; 438, 1–54.