

Patulin: toksisitesi ve bebek beslenmesinde kullanılan ürünlerde olası bulaşma

Patulin: its toxicity and possible contamination of products used in baby nutrition

Gönül Şahin, Songül Ünüvar*, Terken Baydar

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Patulin, *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Byssoschlamys* gibi küf mantarları tarafından üretilen ikincil bir metabolittir. Patulin başlıca meyve ve özellikle elma ve elma bazlı ürünler ve bebek mamaları dahil birçok gıdada bulunabilir. Patulin toksisitesinin şiddeti tüketilen meyve ürünlerinin miktarı ile orantılıdır. Toksik etkilere karşı daha hassas olan bebek ve çocuklarda bu ürünlerin günlük tüketim miktarı bu nedenle önemlidir. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar, meyve bazlı ürünlerdeki patulin düzeylerinin günlük öngörülen en yüksek tolere edilebilir alım sınırlarından daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu derlemede patulinin büyük toksik etkileri, bebek mamalarındaki limitler ve patulin oluşumunu önleme yaklaşımları güncel literatür bilgileri ışığında özetlenmiştir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 275-9*)

Anahtar sözcükler: Bulaş, mama, patulin

Summary

Patulin is a secondary metabolite produced by molds such as *Penicillium*, *Aspergillus* and *Byssoschlamys*. Mainly patulin may be present in many foods including baby foods, fruits (especially apple) and apple-based products. Severity of patulin toxicity is correlated with the amount of consumed fruit products. Therefore, daily amount of consumption of these products is very important in infants and children who are vulnerable to toxic effects. In recent years, many studies on this field showed that patulin levels in fruit-based products were higher than the limit of provisional maximum tolerable daily intake. In this review, the major toxic effects of patulin, the limits in baby foods, and the approaches for prevention of formation of patulin have been summarized in the light of current literatur knowledge. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 275-9*)

Key words: Baby foods, contamination, patulin

Giriş

Mikotoksinler; *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* ve *Fusarium* gibi küflerin belirli nem ve ısı koşullarında oluşturdukları toksik metabolitlerdir. Çeşitli gıda maddelerinde üreyebilen bu toksinler bulaştıkları gıdalar ile insana ulaşırlar (1). Günlük yaşantıda sık temasın olabildiği bu metabolitler günümüzde halen hem halk sağlığını tehdit etmekte, hem de ihraç edilen ürünlerin gümrük kapılarından geri döndürülmesi ile ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Söz konusu bu küfler, uygun koşullarda işlenmemiş gıdalarda çoğalarak ürünlerin nitelik ve niceliğini değiştirip bozulmalarına neden olurlar ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturlar (2). En sık karşılaşılan miko-

toksinler; aflatoksinler, okratoksin, trikotesen, zearalenon, patulin ve fumonisin olarak sıralanabilir. Bu toksik metabolitlerden patulinin çoğunlukla elma ve elma ürünlerinde, armut, kayısı, şeftali, üzüm gibi meyvelerde ve daha az olarak peynir, et gibi farklı gıdalarda oluşabileceği bildirilmektedir (3-6). Patulin teması, genellikle bulaşmış elma suları ve diğer elma içerikli ürünlerin tüketimi sonucu olur. Son yıllarda dünya genelinde patulin içeren gıdalar konusunda, özellikle de elma içerikli yenidoğan ve bebek mamaları konusunda uyarılar yapılmaktadır (7).

Patulin oluşumundan sorumlu olan küf mantarı esas olarak elma patojeni olarak en çok bilinen *Penicillium expansum*'dur (8). *P. expansum*un, patulin dahil oluşturduğu ikincil metabolitleri birçok sebze ve meyvede bulaşma göstergesi olarak bulunmaktadır. *P. expansum*, meyvelerin depolanmaları sırasında

çürümeye ve buna bağlı olarak meyvelerde patulin bulaşına neden olmaktadır. Elmalarda 'mavi yara hastalığı' (blue mould rot) denilen çürümelere neden olur. 1940'larda soğuk algınlığına karşı tedavide antibiyotik olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte daha sonraki yıllarda bu bileşiğin elmalara bulaşmış bir mikotoksin olduğu anlaşılmıştır (9-11). Patulin, düşük molekül ağırlıklı doymamış lakton yapısında bir siklik tetraketiddir. Patulin biyosentezinde 6-metilsalisilik asit sentaz ve poliketid sentaz enzimleri görev alır (2,12-15). Bu derlemede patulin toksisitesi, bebek mamalarındaki olası risk boyutları ve patulin oluşumunu önleyici yaklaşımlar değerlendirilmiştir.

Patulin oluşumunu etkileyen etmenler

Özellikle meyvelerin yüksek yoğunlukta su ve şeker içermesi, organik asit içeriğine bağlı olarak düşük pH patulin başta olmak üzere bu küf mantarlarının gıdalarda üremesine zemin hazırlar (9,15). Meyvelerdeki patulin oluşumunun esas sorumlusu olan *P. expansum*'un gelişimi için en uygun sıcaklık 25 °C'dir. Sıcaklık düştükçe patulin oluşumu da azalır. Buna rağmen 0-4 °C gibi düşük sıcaklıklarda da patulin oluşabilir. Genellikle buzdolabında saklama meyvelerdeki patulin oluşumunu engellemez. Gelişimi için *P. expansum*, oksijene çok az gereksinim duyar; atmosfer havasında %2'den daha az gelişme gösterir. Karbondioksit düzeyinin %15'ten fazla olduğu durumlarda ise mikroorganizmanın büyümesi artar. Bu nedenle, meyvelerin saklanma koşulları düzenlenerek, toksinin oluşumunun engellenebileceği veya azaltılabileceği bildirilmektedir (9).

Patulin diğer meyvelere oranla elmada daha yüksek yoğunlukta bulunur. Toksin, özellikle işlem görmemiş elma meyvelerinde, elma sularında, elma şarabında, elma salça ve püresinde saptanmıştır. Patuline en büyük temas çürük elmalar kullanılarak yapılan elma şarabı ve elma suyuyla olur. Bazı araştırmacılar, elmanın organik veya geleneksel yöntemlerle yetiştirilmesinin içerdiği patulin miktarı üzerine etkisinin olmadığını öne sürmektedirler. Ancak, fazla miktarda organik meyve suyu tüketen çocukların, patulin için, günlük en çok öngörülen miktarı aşabileceği de bildirilmiştir (6,9,15).

Elmalarda patulin oluşumunu coğrafik yerleşim, meyvenin yetiştiği yer, hasat, hasat öncesi uygulamalar, hasat yöntemi, meyvenin üzerinde oluşan hasarlar, hasat sonrası uygulamalar ve depolama koşulları etkiler. Bu etmenlerden hangisinin patulin oluşumunda esas rol oynadığı bilinmemekle beraber, elmalardaki patulin düzeyini azaltmak için elma üretiminde hangi etmenlerin nasıl değiştirilmesi gerektiği de kesinlik kazanmamıştır (16). Patulin oluşumunda meyvenin özellikleri ve meyvedeki mekanik hasar oluşumu da etkilidir. Meyvenin olgunlaşma döneminde meyve dokularındaki pH artışı, şeker düzeyindeki artış, meyve kabuğunun incilmesi ve buna bağlı olarak savunma engelini zayıflaması, mantar yayılmalarına zemin hazırlar. Hasat zamanının yağışlı olması da küf mantarlarına bağlı meyvedeki enfeksiyonları ve bulaşları arttıran diğer bir nedendir. Bu nedenle meyveler kuru havada hasat edilerek soğuk depolara hızlı bir şekilde taşınmalıdır. Bunun yanı sıra, mekanik hasar görmüş, yere düşmüş meyveler tüketime sunulmamalıdır.

Taşıma sırasında kullanılan sandıkların temiz olması spor oluşumunu önlemede etkili diğer bir yöntemdir (15,16).

Meyvenin organik yapısı, mantar sporları için bir depo görevi görebilir. Hasat sonrası elmalar genellikle depolarda 1-3°C'de saklanmaktadır. Elmalar, bu koşullarda türüne göre 9-28 hafta kalabilir. Elma suları hazırlanırken filtrasyon, santrifüj ve fermantasyon gibi uygulamalar patulin seviyelerini azaltabilir (6,16,17).

Patulin toksisitesi

Patulin yapısındaki konjuge çifte bağlar nedeniyle elektrofilik yapıya sahiptir. Bu özelliği nedeniyle nükleofilik gruplarla geri dönüşsüz olarak etkileşir, glutatyon dahil çeşitli proteinlerin ve DNA'nın yapısını kalıcı olarak değiştirerek yapısal toksisiteye neden olur (18,19).

Patulin en çok eritrositlerde birikmekle birlikte dalak, böbrek, akciğer, karaciğer gibi çok kanlanan dokularda da birikme eğilimi gösterir. Patulin toksisitesinin ilk belirtileri; ajitasyon, konvülsiyon, ödem, ülserasyon ve kusma olarak özetlenebilir. Sindirim sistemi kanalında epitel dejenerasyonu, kanama, mide mukoza ülserasyonu, nötrofil ve mononükleer hücre varlığı gibi histopatolojik lezyonlara neden olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir (20). Kronik etkileri ise, insanlar üzerinde henüz aydınlatılmamıştır ancak deney hayvanlarında immünotoksik ve genotoksik olduğu belirlenmiştir (21). Bunun dışında sempatik sinir sistemi felci, kaslarda istem dışı hareketler, tremorlar ve beyin kanamaları gibi nörotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir (8).

Deney hayvanlarında teratojeniteye ve üremede toksisiteye neden olduğu gösterilen patulin, Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu (IARC, International Agency for Research on Cancer,) tarafından Grup III karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (8,9,13,22). Ayrıca alerji riskini arttırdığı, DNA hasarını uyardığı da gösterilmiştir (12,23). *Escherichia coli* DNA'sının tek ve çift ipliklerinde kalıcı kırılmalara neden olduğu, insan hücrelerinde ise oksidatif hasar oluşturduğu ve glutatyon düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Patulin tiyolere saldırma yeteneği ve reaktif oksijen bileşiklerini (ROB) uyarma etkisi ile sitotoksisiteye neden olur (24). Sülfidril gruplarına yüksek ilgisi nedeniyle aynı zamanda ATP-az, alkalen fosfataz, aldolaz ve heksokinaz gibi birçok enzimin işlevini engeller (12,9). Patulin toksisitesinde özgül bir protein kinazın rolü olduğu bulunmuştur. Patulinin hücre çoğalmasında bir belirteç olan ornitin dekarboksilaz aktivasyonuna neden olduğu ve potansiyel DNA hasarı yapan patulinin apoptoza öncülük eden p53 proteininin üretilmesinde bir stres sinyali gibi etki ettiği in vitro saptanmıştır (24).

Patulinin ortanca öldürücü doz (LD50) değeri farelerde periton içine verildiğinde 5 mg/kg olarak bulunmuştur. Hiçbir toksik etki göstermeyen düzey (NOEL, no-observed-effect level) 43 µg/kg olarak belirlenmiştir. Öngörülen Geçici En Fazla Yüksek Günlük Alımı PMTDI, (Provisional Maximum Tolerable Daily Intake) değeri ve Gıda Katkıları ve Kontaminantları Uzman Komisyon'larına (JECFA) göre patulinin günlük alınabilir en yüksek düzeyi 0,4 mg/kg vücut ağırlığı/gün'dür (12,25).

Patulin için öngörülen sınırlar ve Türkiye'deki durum

Mikotoksinlerin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı birçok ülke, mikotoksin oluşumuna elverişli olan gıda maddeleri için kısıtlamalar getirmiştir. Gıdalardaki patulin düzeylerinin izlenmesi ve kontrolü tüketicileri korumak açısından önemlidir. Codex Alimentarius ile Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) elma suları ve elma içerikli diğer gıda ürünleri için izin verilen en yüksek düzeyi 50 µg/kg olarak belirlemiştir. Avrupa Birliği'nin patulin için 2003/78/EC tarihli ve numaralı uyarımı bulunmaktadır (26). Avrupa Birliği de bu üst sınırı elma suyu ürünlerinde 50 µg/kg, katı elma ürünlerinde 25 µg/kg ve bebek

mamalarında 10 µg/kg olarak belirlenmesine rağmen Avrupa Birliği üyelerinde de ülkelere göre benzer ürünlerde saptanan miktarlarda farklılıklar bulunmaktadır (7,27,28). Güney Afrika, Brezilya, Küba, Türkiye, Belçika, İran ve İtalya gibi birçok ülkede elma sularındaki patulin miktarı saptanmıştır. Bu araştırmaların çoğunda patulin seviyelerinin Codex Alimentarius sınırlarının altında olduğu bildirilmiştir. Yalnızca Türkiye ve İran'da saptanan patulin düzeyleri sınırların üstünde bulunmuştur (22,29). Patulin konusundaki düzenlemeler tüketiciler açısından yararlı olmakla birlikte, Avrupa Birliği dışındaki ülkelerde bu sınırların dışında patulin düzeyleri bulunabilmektedir. Avustralya, İran ve Türkiye'de patulin düzeylerinin Avrupa Birliği sınırlarını aşan (30-40% daha fazla) düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (30,31).

Tablo 1. Elma ürünlerindeki patulin miktarları (6)

Elma ürünü	Ülke	Patulin saptanan/ toplam örnek sayısı	Saptanan en düşük düzey (LOD)	Aralık (µg/L veya µg/kg)
Elma suyu, açık ve kapalı meyve suları ve nektarlar	Güney Afrika	4/17	5	5-45
	İsveç	5/39	2	2-50
	Türkiye	27/45	5	19,1-732,8
	Avrupa Birliği Ülkeleri	35/43	0,67	2,5-38,8
	İtalya	3/8	5	5,8-56,4
	Japonya	15/76	1	1,4-45,6
	İran	13/42	15	15-285,3
	İtalya	16/33	0,5	0,5-53,4
	İspanya	5/17	0,3	1,5-50,9
	İtalya	19/32	1,57	1,57-44,89
	Brezilya	4/100	3	3-7
	Yunanistan	66/66	0,23	0,9-36,8
	İspanya	66/100	0,7	0,7-118,7
	İspanya	30/71	2,08	2,08-15,0
Portekiz	?/49	1,2	1,2-42	
İran	150/150	3	6,0-106,0	
Organik elma suyu, organik açık ve kapalı meyve suyu	İtalya	6/21	1,57	1,57-47,91
	İtalya	3/7	5	30,4-33,2
	İtalya	12/24	0,5	0,5-69,3
	Portekiz	?/19	1,2	0,5-9,2
Elma püresi	İtalya	2/4	5	15,9-16,7
	İtalya	0/4	0,5	
	Arjantin	4/8	3,8	22-221
	İspanya	6/18	0,3	7,7-28,4
	İspanya	4/77	2,08	2,08-17,6
Organik elma püresi	İtalya	1/2	5	74,2
	İtalya	7/13	0,5	>0,5
Bebek maması	Güney Afrika	6/17	5	5-20
	İtalya	0/6	5	
	İtalya	1/11	0,5	0,7
	İspanya	42/124	2,08	2,08-9,6
	Portekiz	?/70	1,2	1,2-5,7
Organik bebek maması	İtalya	2/4	5	13,1-17,7
	İtalya	2/12	0,5	>0,5
	Portekiz	?/70	1,2	
Marmelat	Arjantin	6/26	2,8	17-39
Elma şarabı	Güney Afrika	2/8	5	5-10
	Avrupa Birliği	3/7	0,67	2,8-6,1

Tablo 2. Türk Gıda Kodeksine göre gıdalarda patulin için bildirilen en yüksek sınırlar (35)

Gıda maddesi	En yüksek sınır (µg/kg)
Meyve suları, meyve suyu konsantresi ve meyve nektarları	50
Distile alkollü içkiler, elma şarabı ile elmadan üretilen veya elma suyu içeren diğer fermente içkiler	50
Katı haldeki elma ürünleri (elma kompostosu ve doğrudan tüketime sunulan elma püresi dahil)	25
Bebek ve küçük çocuklar için üretilen ve bu amaçla satışa sunulan/etiketlenen elma suyu ve katı haldeki elma ürünleri (elma kompostosu ve elma püresi dahil)	10
Tahıl esaslı olmayan ek gıdalar	10

Birçok ülkede meyve ve meyve sularında sınırlar belirlenmiştir (Tablo 1) (6). Yenidoğan ve küçük çocukların meyve-temelli ürünleri sıklıkla tüketmesi nedeniyle, bunlar için en yüksek sınır 10 µg/kg olarak belirlenmiştir (32).

Ülkemizde yapılan birçok araştırmada üretilen elma suyu ve konsantrelerinin patulin içeriğinin zaman zaman uluslararası standartlardaki sınırları aştığı saptanmıştır (33). Türkiye'de 1994 yılında farklı firmanın değişik dönemlerde üretilen 215 elma suyu örneğinden 98 tanesinin patulin içeriğinin 50 µg/L sınırını aştığı bulunmuştur (29). 2001 yılında ise piyasadaki 45 elma suyu örneğinin 42'sinde 50 µg/L düzeyinin üzerinde patulin bulunduğu saptanmıştır (34). Tablo 2'de Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında 17.05.2008-26879 tarih ve sayılı Resmi Gazetede yayınlanan 2008/26 nolu Tebliğde konuyla ilgili belirlenen sınırlar verilmiştir (35).

Patulin oluşumunun engellenmesi

Gıdalardaki küf mantarlarının üremesini ve mikotoksin oluşumunu engellemek ve/veya azaltmak için kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlar kullanılmaktadır. Bu amaçla askorbik asit, gama-radyasyon, ozon, ısı uygulaması ve P. Expansum'a karşı mantar karşıtı etki gösteren mikroorganizmaların kullanımı denenmiştir. Fakat bu uygulamaların maliyeti ve yetersizliği kullanımlarını kısıtlamıştır. Bu nedenle hasarlı meyvelerin atılması, meyve ve sebzelerin yıkanması ve patulin oluşumu başlamadan önce çürüyen kısmın uzaklaştırılması gibi daha düşük maliyetli yöntemler denenmiştir (5,10).

Her ne kadar hasat sonrası etmenler patulin oluşumunda daha etkili olsa da birçok etken mikotoksin oluşumuna zemin hazırlar. Codex Alimentarius Commission (2002), İyi Tarım Uygulamaları adlı oluşumlar (Good Agricultural Practices, GAP); meyve ve sebzelerdeki mantar enfeksiyonlarının önlem alınarak azaltılabileceğini öne sürmüştür. Büyüme sezonunda yapraklardan kalsiyum spreylerinin kullanılabileceğini ve çok düşük

oranda nitrojen kullanılarak elmalardaki mantar enfeksiyonlarına karşı konulabileceği önerilmiştir. Elma ağaçlarına hasat öncesi amonyum molibdat uygulaması sonucu, soğuk depolarda saklanan elmalarda üç ay sonra patulinin neden olduğu mavi küf oluşumunda belirgin bir azalma olduğu görülmüştür (9). Trans-2-hekzenal isimli bileşik birçok meyve ve sebzenin yapısında bulunan koku verici bir maddedir ve P. Expansum'a karşı iyi bir engelleyici olduğu tespit edilmiştir (36). Bir diğer yöntem ise mantar oluşumuna karşı meyvenin dış yüzeyinden izole edilen Rhodotorula glutinis gibi mikroorganizmaların kullanılmasıdır (10). Bunun haricinde elmaların taşınmasında kullanılan sandıkların klor bileşikleriyle, örneğin sodyum o-fenilfenat ve kuaterner amonyum bileşikleriyle temizlenmesi spor bulaşanlarının önüne geçmektedir (9,15). Mantar karşıtı kullanılması patulin oluşumuna karşı çok etkili bir yöntem değildir. Çünkü kullanılan bu maddelere karşı direnç geliştiği için patulin oluşumuna karşı etkisizdir. Ayrıca mantar karşıtlarının çevreye zararı, meyve ve sebzelerdeki kalıntıları nedeniyle kullanımı uygun bulunmamaktadır (37,38). Mantar karşıtları yanında diğer bir seçenek olarak kullanılması öngörülen 2-deoksi-glukoz'un ise patulin miktarını arttırdığı gözlenmiştir (39).

Sonuç olarak; patulin başta bebek ve çocuk sağlığı olmak üzere insan sağlığı için tehlikeli olan önemli bir mikotoksindir. Özellikle ülkemizde meyve suyu ve meyve esaslı ürünlerin ve mamaların patulin düzeylerinin ilgili Bakanlık tarafından düzenli olarak denetlenmesi ve çocuk ve toksikoloji uzmanı gibi ilgili bilimsel kişilerin dahil olduğu alt kurullar tarafından ruhsatlandırılması gerekmektedir. Avrupa Birliği üyesi olmayan ülkelere ithal edilecek meyve esaslı tüm ürünlerin ulusal yetkili kurumlar tarafından patulin ve diğer mikotoksinler açısından sıkı denetlenmesi ve bu düzeylerin saptanmasından sonra sınırlar açısından uygun olanların satış ruhsatı alabilmeleri sağlanmalıdır. Aynı özenin ihraç edilecek ürünlerimize uygulanması ekonomik kayıplarımızı da engelleyecektir. Toplum sağlığının bozulmaması ve korunması için herşeyden önce üretici firmanın bilinçlendirilmesi gerekir. Tüketicilerin de görsel veya yazılı medya aracılığıyla bilgilendirilmeleri ve eğitilmeleri önemlidir. Hekimler başta olmak üzere sağlık çalışanları, patulin teması sonucunda olası istenmeyen etkiler ve hatta ciddi sağlık sorunlarına karşı bilgi sahibi olmalıdırlar; gıda kaynaklı beklenmeyen etkiler görüldüğü taktirde bu durumun patulin dahil mikotoksin kaynaklı da olabileceğini gözardı etmemeleri gerekmektedir. Konuyla ilgili olarak izleme ve önlemeye yönelik bilimsel çalışmalar özendirilmeli ve desteklenmelidir.

Kaynaklar

- Russell R, Paterson M, Lima N. How will climate change affect mycotoxins in food? Food Res Int 2010; 43: 1902-14.
- Saxena N, Ansari KM, Kumar R, Dhawan A, Dwivedi PD, Das M. Patulin causes DNA damage leading to cell cycle arrest and apoptosis through modulation of Bax, p(53) and p(21/WAF1) proteins in skin of mice. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 234: 192-201.
- Moukas A, Panagiotopoulou V, Markaki P. Determination of patulin in fruit juices using HPLC-DAD and GC-MSD techniques. Food Chem 2008; 109: 860-7.
- Cunha SC, Faria MA, Fernandes JO. Determination of patulin in apple and quince products by GC-MS using 13C5-7 patulin as internal standard. Food Chem 2009; 115: 352-9.

5. Iha MH, Sabino M. Incidence of patulin in Brazilian apple-based drinks. *Food Control* 2008; 19: 417-22.
6. Marín S, Mateo EM, Sanchis V, Valle-Algarra FM, Ramos AJ, Jiménez M. Patulin contamination in fruit derivatives, including baby food, from the Spanish market. *Food Chem* 2011; 124: 563-8.
7. Beretta B, Gaiaschi A, Galli CL, Restani P. Patulin in apple-based foods: occurrence and safety evaluation. *Food Addit Contam* 2000; 17: 399-406.
8. <http://www.russia-ic.com/news/show/6872/> Erişim tarihi: 21 Şubat 2011.
9. Jackson LS, Al-Taher F. Factors affecting mycotoxin production in fruits. In: Barkai-Golan R, Paster N (eds). *Mycotoxins in fruits and vegetables*. Academic Press, 2008: 75-104.
10. Morales H, Sanchis V, Usall J, Ramos AJ, Marín S. Effect of biocontrol agents *Candida sake* and *Pantoea agglomerans* on *Penicillium expansum* growth and patulin accumulation in apples. *Int J Food Microbiol* 2008; 122: 61-7.
11. Sabino M. Detection and determination of patulin in fruits and fruit products. In: Barkai-Golan R, Paster N (eds). *Mycotoxins in fruits and vegetables*. Academic Press, 2008, 261-70.
12. Barkai-Golan R. Detection and determination of patulin in fruits and fruit products. In: Barkai-Golan R, Paster N (eds). *Academic Press*, 2008: 153-83.
13. Santana AS, Rosenthal A, Massaguer PR. The fate of patulin in apple juice processing. *Food Res Int* 2008; 41: 441-53.
14. Battilani P, Barbano C, Logrieco A. Risk assessment and safety evaluation of mycotoxins in fruits. In: Barkai-Golan R, Paster N (eds). *Mycotoxins in fruits and vegetables*. Academic Press, 2008: 1-26.
15. Bandoh S, Takeuchi M, Ohsawa K, Higashihara K, Kawamoto Y, Goto T. Patulin distribution in decayed apple and its reduction. *Int Biodeter Biodegr* 2009; 63: 379-82.
16. Amalaradjou MAR, Venkitanarayanan K. Detection of *penicillium*, *aspergillus* and *alternaria* species in fruits and vegetables. In: *Mycotoxins in Fruits and Vegetables*, R. Barkai-Golan, Nachman Paster (eds), Academic Press, 2008, 225-47.
17. Iha MH, Souza SVC, Sabino M. Single-laboratory validation of a liquid chromatography method for the determination of patulin in apple juice. *Food Control* 2009; 20: 569-74.
18. Schumacher DM, Müller C, Metzler M, Lehmann L. DNA-DNA cross-links contribute to the mutagenic potential of the mycotoxin patulin. *Toxicol Lett* 2006; 166: 268-75.
19. Garcia D, Ramos AJ, Sanchis V, Marín S. Predicting mycotoxins in foods: a review. *Food Microbiol* 2009; 26: 757-69.
20. Appell M, Dombrink-Kurtzman MA, Kendra DF. Comparative study of patulin, ascladiol, and neopatulin by density functional theory. *J Mol Struc-Theochem* 2009; 894: 23-31.
21. Ritieni A. Patulin in Italian commercial apple products. *J Agr Food Chem* 2003; 51: 6086-90.
22. Selmanoğlu G. Evaluation of the reproductive toxicity of patulin in growing male rats. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 2019-24.
23. Fuchs S, Sonntag G, Stidl R, Ehrlich V, Kundi M, Knasmüller S. Detoxification of patulin and ochratoxin A, two abundant mycotoxins, by lactic acid bacteria. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1398-407.
24. Sherif SO, Salama EE, Abdel-Wahhab MA. Mycotoxins and child health: The need for health risk assessment. *Int J Hyg Envir Heal* 2009; 212: 347-68.
25. Wu TS, Liao YC, Yu FY, Chang CH, Liu BH. Mechanism of patulin-induced apoptosis in human leukemia cells (HL-60). *Toxicol Lett* 2008; 183: 105-111.
26. http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/report2006_en.pdf. Erişim tarihi: 21 Şubat 2011.
27. Bonerba E, Conte R, Ceci E, Tantillo G. Assessment of dietary intake of patulin from baby foods. *J Food Sci* 2010; 75: 123-5.
28. Prieta J, Moreno MA, Diaz S, Suarez G, Dominguez L. Survey of patulin in apple juice and children's apple food by the diphasic dialysis membrane procedure. *J Agr Food Chem* 1994; 42: 1701-3.
29. Gökmen V, Acar J. Incidence of patulin in apple juice concentrates produced in Turkey. *J Chromatogr A* 1998; 815: 99-102.
30. Murillo-Arbizu M, Amézqueta S, González-Peñas E, Cerain AL. Occurrence of patulin and its dietary intake through apple juice consumption by the Spanish population. *Food Chem* 2009; 113: 420-3.
31. Fengqin L, Shan Z, Leejiuan C, et al. Determination of patulin in apple and hawthorn beverages by solid-phase filtration column and liquid chromatography. *J AOAC Int* 2007; 90: 167-72.
32. Elvira MS, Gaspar M, Ana F, Lucena F. Improved HPLC methodology for food control furfurals and patulin as markers of quality. *Food Chem* 2009; 114: 1576-82.
33. Omurtag GZ. Mikotoksinli besinlerin oluşturacağı tehlikeler. *Clinic* 2002; 1: 34-7.
34. Yurdun T, Omurtag GZ, Ersoy O. Incidence of patulin in apple juices marketed in Turkey. *J Food Protect* 2001; 64: 1851-3.
35. <http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Tebliğ/2008-26.html>. Erişim tarihi: 21 Şubat 2011.
36. Neri F, Mari M, Menniti AM, Brigati S, Bertolini P. Control of *penicillium* expansum in pears and apples by trans-2-hexenal vapours. *Postharvest Biol Tec* 2006; 41: 101-8.
37. Morales H, Sanchis V, Rovira A, Ramos AJ, Marín S. Patulin accumulation in apples during postharvest: Effect of controlled atmosphere storage and fungicide treatments. *Food Control* 2007; 18: 1443-8.
38. Paterson RRM, Kozakiewicz Z, Locke T, Brayford D, Jones SCB. Novel use of the isoepoxydon dehydrogenase gene probe of the patulin metabolic pathway and chromatography to test penicillia isolated from apple production systems for the potential to contaminate apple juice with patulin. *Food Microbiol* 2003; 20: 359-64.
39. Hocking AD, Leong SL, Kazi BA, Emmett RW, Scott ES. Fungi and mycotoxins in vineyards and grape products. *Inter J Food Microbiol* 2007; 119: 84-8.