



Ekmek ve Bazı Tahıl Ürünlerinde Okratoksin A Bulunurluğu ve Toksik Etkileri

Sultan Mehtap Büyüker¹  ¹Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Üsküdar

Geliş Tarihi (Received): 30.11.2017, Kabul Tarihi (Accepted): 08.07.2018

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): sultanmehtap.buyuker@uskudar.edu.tr (S.M. Büyüker)

☎ 0 216 400 22 22 📠 0 216 474 12 56

ÖZ

Okratoksin A (OTA), *Aspergillus* ve *Penicillium* türü küfler tarafından üretilen ve çeşitli tahıl türlerinde saptanmış olan bir okratoksin türüdür. Tahıl ürünlerinin tüketilmesi ile OTA toksisitesi arasındaki ilişki Balkan Endemik Nefropatisi olarak isimlendirilen hastalığın görülmesi ile ortaya çıkmıştır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar OTA'nın nefrotoksik, teratojenik, immunosupresif, hepatotoksik, genotoksik, hücre ölümünü ve lipid peroksidasyonunu artırıcı etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. OTA, tahıllarda yaygın olarak bulunan bir mikotoksindir. Bu nedenle beslenmemizin temel unsuru olan ekmek ve benzeri ürünlerdeki OTA miktarı toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Ekmek, tüm dünyada karbohidrat ve protein kaynağı olarak çok fazla miktarda tüketilmektedir. Bu çalışmada dünyada ve ülkemizde ekmek ve benzeri ürünler ile yapılmış farklı çalışmaların sonuçları incelenerek karşılaştırılmıştır. Avrupa Birliği Komisyonu'na göre tahıl ürünlerinde alınmasına izin verilen maksimum OTA miktarı 3 ng/g'dir. Yapılmış olan çalışmalarda OTA yönünden tespit edilen sonuçlara baktığımızda, Fas'ta yapılan çalışmada 100 örnekten 26'sında OTA değeri 13 ± 1.5 ng/g olarak limit değerin üzerinde bulunmuştur. Adana'da yapılmış olan diğer bir çalışmada ise 136 ekmek örneği çalışılmış ve bunların %70'inde limit değerin üzerinde OTA tespit edilmiştir. İncelen diğer çalışmalarda ise OTA bulunurluğunun limit değerlerin altında olduğu ancak mısır ekmeğinde OTA bulunurluğu diğer ekmek türlerine oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir. İncelemeler sonucunda, ekmekle ve diğer gıdalarla birlikte alınan toplam OTA miktarının limit değerleri aşabilmesi durumu göz önüne alındığında ekmek ve benzeri ürünlerde OTA bulunurluğunun sağlık sorunlarına neden olabileceği bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ekmek, Okratoksin A, Unlu mamüller

Presence of Ochratoxin A in Bread and Some Cereal Products and Its Toxic Effects

ABSTRACT

Ochratoxin A (OTA) is produced by *Aspergillus* and *Penicillium* species of fungi, and it is found in various types of grain. The relationship between the consumption of cereal products and OTA toxicity has revealed the appearance of a disease called Balkan Endemic Nephropathy. Studies on experimental animals revealed that OTA has an accelerating effect on nephrotoxic, teratogenic, immunosuppressive, hepatotoxic, genotoxic, cell death and lipid peroxidation. For this reason, the OTA content of bread products, the major component of our nutrition, is important in terms of public health. Bread is consumed all over the world as a source of carbohydrates and proteins. In this study, studies on OTA presence in bread products were screened and compared. According to the Commission of the European Union, the maximum amount of OTA allowed in cereal products is 3ng/g. Studies on OTA in foods showed in Morocco, the value of OTA in 26 of 100 samples was above the limit value of 13.0 ± 1.5 ng/g. In a study in Adana, Turkey, 136 bread samples were studied and 70% of them had the OTA content above the limit value. In other studies, it was stated that the availability of OTA is below the limit values, but the availability of OTA in maize bread is higher than other types of bread. Results of various studies indicated that the presence of OTA in bread products

could cause health problems, given that the total OTA amount taken with bread and other foods could exceed the limit values.

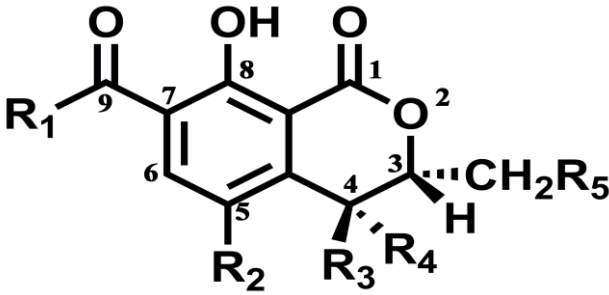
Keywords: Bakery products, Bread, Ochratoxin A

GİRİŞ

Okratoksinler, *A. ochraceus* (*A. alutaceus*), *A. melleus*, *A. alliaceus*, *A. ostianus*, *A. sclerotium*, *A. albertensis*, *A. wentii*, *A. auricomus*, *A. niger* var., *A. sulphureus* (*A. fresenii*) ve *P. viridicatum* (*P. verrucosum*) küfleri tarafından üretilen mikotoksinlerdir [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Okratoksin 1965 yılında Van der Merwe ve ark. tarafından tanımlanmış ve üretici küf olması nedeniyle bu ismi almıştır [7]. Okratoksinlerin gıdalarda sıklıkla rastlanmasından dolayı en çok bilinen ve toksik olan metaboliti okratoksin A (OTA)'dır. Okratoksin A tahıllarda yaygın olarak bulunan bir mikotoksindir [8]. Mısır, buğday, arpa gibi ürünlerde ve hayvansal gıdalarda OTA kontaminasyonu görülebilmektedir. OTA'nın yapılan çalışmalarda anne sütünde de tespit edilmiş olması toksinin kontamine gıdalarla alınabildiğini göstermektedir [9]. OTA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından "Grup 2B" olası karsinogen olarak sınıflandırılmıştır. OTA dolaylı karsinogen etki gösterdiği için epigenetik karsinogen olarak da tanımlanmaktadır. [10-16].

OKRATOKSİN A'NIN KİMYASAL YAPISI

OTA, okratoksinler içindeki en toksik metabolittir. Kimyasal adı; L-fenilalanin-N-[[5-kloro-3,4 dihidro- 8 hidroksi -3-metil-1 okso-1H-2-benzopirran-7-il] karbonil]-[R]-isokumarin [17]. OTA ve türevlerinin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil.1 OTA ve Türevlerinin Kimyasal Yapısı [17]

Okratoksin A ile ilişkili birçok metabolit tanımlanmıştır. OTA'nın dekloro analogu olan okratoksin B [OTB], etil esteri okratoksin C, izokumarin türevi okratoksin α (OTα) ve onun dekloro analogu okratoksin β (OTβ). Tablo 1'de OTA ve türevleri görülmektedir [17].

OTA, kristalize, renksiz, suda az ve sulu sodyum bikarbonat çözeltilerinde iyi çözünebilir [18, 19] ve pKa değeri 7.1 olan zayıf asit özellikle bir bileşiktir [3]. OTA UV ışık altında asit ortamlarda yeşil, alkali ortamlarda mavi floresans verir. OTA asidik veya nötral pH' da, polar çözücülerde (etanol, metanol, ksilen ve kloroform gibi) iyi çözünür. Petrol eteri ve doymuş

hidrokarbonlarda çözünmez. OTA'nın stabilitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Asidite ve yüksek sıcaklığa karşı dirençlidir. Bu nedenle kontamine olmuş yiyeceklerden OTA'nın uzaklaştırılması çok zordur [16].

OKRATOKSİN OLUŞTURAN KÜFLER

Okratoksinler, *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsi küfler tarafından üretilmektedirler. *Aspergillus ochraceus* OTA üreten ilk tür olduğu için önemlidir. 2004 yılında OTA üreten benzer özellikte ikinci bir tür bulunmuştur ve *A. westerdijkiae* olarak isimlendirilmiştir [20, 21]. Daha sonraki yıllarda benzer yapıya sahip küf türü *A. steynii* tanımlanmıştır [22]. Bu küf türlerinin *A. ochraceus*'dan çok daha fazla oranda OTA ürettiği tespit edilmiştir. *Aspergillus* türleri arasında *Nigri Aspergillus carbonarius*'un önemli OTA üreticisi olduğu bilinmektedir. Üzümlerde ve üzümde elde edilen ürünlerde, üzüm sularında, şaraplarda [23, 24] ve bazı kahve çekirdeklerinde [25, 26] OTA oluşturmaktadır. Okratoksijenik izolatlardan *A. niger*'e ait olanların oranı *A. carbonarius* türüne ait olanlardan çok daha azdır [27]. *A. lacticeffatus* ve *A. sclerotium* türlerinde OTA ürettiği rapor edilmiştir [26]. Diğer *Aspergillus section circumdati* türleri de *Aspergillus cretensis*, *A. flocculosus*, *A. pseudoelegans*, *A. roseoglobulosus*, *A. sclerotium*, *A. sulphureus* ve *Neopetromyces muricatus* [20, 28], *A. melleus*, *A. ostianus*, *A. persii* ve *A. petrakii*, *Aspergillus section flavi*, *Petromyces albertensis* türlerinde OTA üretmektedir. *Penicillium verrucosum* türünün tahıllarda (arpa, buğday ve diğerlerinde) [29], *Penicillium nordicum* ise salam ve domuz jambonunda [30] OTA varlığından sorumludur.

OTA TOKSİSİTESİ

OTA memeli canlıların çok büyük bir bölümünde nefrotoksik etki göstermektedir [31]. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar OTA'nın nefrotoksik, teratojenik, immünosupresif, hepatotoksik, genotoksik, hücre ölümünü ve lipid peroksidasyonunu artırıcı etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır [32-35]. OTA'nın akut toksisitesi hayvanların türüne, cinsiyetine ve aldıkları toksin miktarına bağlıdır. Ağızdan alımda köpeklerde LD₅₀ 0.2 mg/kg vücut ağırlığı, erkek sıçanlarda (dişiler daha hassas) 30.3 mg/kg olarak verilmiştir. OTA'nın intraperitoneal yolla alındığında ağızdan alımından daha toksik olduğu bildirilmektedir. OTA birçok hayvan türünde böbrekler başta olmak üzere toksik etki gösterir [36]. Diğer toksik etkileri, kalp ve karaciğer dokularında patolojiler, sıçanlarda koagülasyon faktörünün düşmesi, farelerde miyelotoksikoz şeklindedir [37].

GIDALARDA OTA VARLIĞI

Yapılan çalışmalarda birçok tarım ürününde, işlenmiş yiyeceklerde OTA varlığı belirlenmiştir [38]. Okratoksinler; arpa, mısır, buğday, çavdar ve yulafın

yanı sıra fasulye, incir, kuru üzüm, zeytin, kabuklu yemişler, kahve tohumu, baharatlar ve greyfurt suyunda da bulunabilmektedirler [39, 40]. Şifalı bitkiler ve bitki çayları, eğer uygunsuz ve küf üremesine elverişli ortamlarda saklanmışsa kullanmadan önce mikotoksin analizi yapılmalıdır. Kahvede olduğu kadar, bira gibi fermantasyon ürünlerinde de OTA kalıntılarında rastlanmıştır. OTA kontaminasyon düzeyi en çok tahıl (özellikle mısır, buğday, arpa), ve hayvansal gıdalarda gözlenmiştir [40, 41]. OTA'nın yiyecek ve yemlerde

bulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kontaminasyon genellikle ılıman iklim, hasat ve hasat sonrası depolama koşulları ile yakından ilişkilidir [1, 40]. OTA oluşumu başlıca sıcaklık, ürünün nem miktarı ve tipi, diğer mikroflora varlığı, mevcut küfün suyu ve tohumun kalitesine bağlıdır [1]. Toksinin üretimi pH 5.5' ta demir, bakır ve çinko varlığında maksimumdur. İliman iklim koşullarında *Penicillium* türleri OTA'nın ana kaynağıdır [40, 9].

Tablo 1. OTA türevi metabolitleri karakteristik oluşumu [17]

İsim	R1	R2	R3	R4	R5
Doğal okratoksinler					
Okratoksin A	Fenilalanin	Cl	H	H	H
Okratoksin B	Fenilalanin	H	H	H	H
Okratoksin C	Etil-ester, Fenilalanin	Cl	H	H	H
Okratoksin A metilester	Metil-ester, Fenilalanin	Cl	H	H	H
Okratoksin B metilester	Metil-ester, Fenilalanin	H	H	H	H
Okratoksin B Etil-ester	Etil-ester, Fenilalanin		H	H	H
Okratoksin α	OH	Cl	H	H	H
Okratoksin β	OH	H	H	H	H
4RHidroksiokratoksin A	Fenilalanin	Cl	H	OH	H
4sHidroksiokratoksin A	Fenilalanin	Cl	OH	H	H
10Hidroksiokratoksin A	Fenilalanin	Cl	H	H	OH
OTA' nın tirozin analogu	Fenilalanin	Cl	H	H	H
OTA' nın serin analogu	Serin	Cl	H	H	H
OTA' nın hidrokspiroline analogu	Hidroksiprolin	Cl	H	H	H
OTA' nın lysine analogu	Lysine	Cl	H	H	H
Sentetik okratoksinler					
d-Okratoksin A	d-fenilalanin	Cl	H	H	H
Okratoksin A Etilamid	Etilamid, Fenilalanin	Cl	H	H	H
O-metil Oktatoksin A	Fenilalanin, OCH ₃	Cl	H	H	H

EKMEK VE BAZI TAHIL ÜRÜNLERİNDE OTA VARLIĞI

Ülkemizde ve tüm dünyada tahıl ürünlerinin tüketimi oldukça yüksektir ve bunun büyük bir bölümünü işlenmiş ürün olan ekmek ve benzeri ürünler oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'ne göre tahıl ürünlerinde alınmasına izin verilen maksimum OTA miktarı 3 ng/g'dır [42]. Araştırmacılar yapılan çalışmalar sonucunda organik ekmekte, fırından veya marketten alınan ekmeğe oranla OTA varlığının daha yüksek olduğu tespit etmişlerdir. Bunun nedenlerinden en önemlisi market ekmeğindeki eklenmiş olan koruyucu ve hümektanların var olması ki son yıllarda tüketicilerin bu tür koruyucu maddelerin kullanılması konusunda çok ciddi bir baskısının olduğu belirtilmiştir. Fakat bu koruyucu maddelerin suboptimal düzeyde kullanılmasının küf oluşumunu stimüle ettiği bildirilmiştir [43].

İspanya'da L. Gonzales- Osnaya ve ark. [44] tarafından, 2007 yılında ekmek örneklerinde yapılmış olan bir çalışmada OTA kontaminasyonunun 0.62 ng/g olduğu tespit edilmiştir. Ekmek tüketiminin ise günde 156 g olduğu ve ortalama 60 kg ağırlığında bir yetişkinin günlük OTA alımının 1.6 ng/kg olduğu bildirilmiştir. Bu değerinde tolere edilebilir günlük değerlerin %32 ve %10' nu oluşturduğu görülmektedir. Ancak araştırmacıların

yaptığı bu çalışmada diğer yiyeceklerden de alınan OTA miktarı hesaplandığında (üzüm, kahve vb.) günlük OTA alımının daha yüksek değerlerde olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada ekmek yoluyla OTA alımının önlenmesinin gerekliliği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.

Juan ve ark. [47], 2008'de Portekiz'de yaptıkları bir çalışmada farklı fırınlardan, şekerleme dükkanlarından ve süpermarketlerden toplanan beyaz ekmek ve mısır ekmeği örneklerindeki OTA kontaminasyon düzeylerini incelemişlerdir. 31 tanesi beyaz ekmek, 30 tanesi mısır ekmeği olmak üzere, 61 örnekle çalışmışlar ve sonuç olarak OTA kontaminasyonunun 0.23 ng/g olduğu tespit etmişlerdir. Buğday ekmeği için tahmin edilen günlük alım 0.20 ng/kg (vücut ağırlığı) va/gündür. Portekiz'de ekmek tüketiminin dörtte birini mısır ekmeğinin oluşturduğu düşünülürse mısır ekmeği için tahmin edilebilen günlük alım 0.16 ng/kg va/gün veya 1.12 ng/kg va/hafta olabileceği belirtilmiştir. Portekiz'de yapılmış olan bu çalışma mısır ekmeğinin buğday ekmeğine göre daha fazla OTA kontaminasyonuna maruz kaldığını göstermektedir. Ancak analiz edilen örneklerde OTA alımının tolere edilebilir haftalık değerlerinin üzerine çıkmadığı, en kontamine örnekte bile haftalık alınabilir miktarın %12.5'nin bulunduğu ve

OTA kontaminasyonunun potansiyel bir tehlike oluşturmadığı bildirilmiştir.

Karagözlü ve Karapınar [46], buğday, mısır unu, yulaf gevreği, yulaf ezmesi, yulaf unu ve müsliden oluşan 100 adet gıda örneğinin 4'ünde 0.27-9.84 ppb düzeyinde OTA tespit etmişler ve sonucun OTA yönünden herhangi bir tehlike olmadığını, ancak OTA ile ilgili daha çok çalışma yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır.

Zinedine ve ark. [47] tarafından 2007'de Fas'ın beş farklı şehrinde (Rabat, Temara, Sale, Casablanca ve Meknes) yapılmış çalışmada Ocak ve Ekim ayları arasında perakende satış yapan fırınlardan rastgele toplanmış 100 buğday ekmeği örneğinde OTA varlığını incelemişlerdir. Araştırmacıların yaptığı çalışmada örneklerin 48'inde 0.14-149 µg/kg değerleri arasında OTA tespit edildiği bildirilmiştir. Kontamine olmuş ekmeğin örnekleri arasında 26'sının OTA değerinin (13±1.5ng/g) Avrupa Birliği komisyonunun işlenmiş tahıl ürünlerinde OTA için önerilen maksimum değer olan 3 ng/g'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fas'ta yapılmış olan bu çalışmada ekmeğin örneklerindeki OTA miktarının diğer ülkelere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Cengiz ve ark. [48], 2007 yılında farklı ekmeğin türlerinde ve unlarda OTA varlığını araştırmış ve 132 farklı tipteki ekmeğin ve un örneğinde çalışma yapmıştır. Bu örnekler 34 beyaz un örneği, 10 tane mısır unu örneği, 14 kepekli un örneği ve 28 kepekli undan yapılmış ekmeğin ve 10 tane mısır unundan yapılmış ekmeğin örneği içermektedir. Bu ekmeğin ve un örnekleri Bursa'daki farklı fırın ve marketlerden ve Bursa Silahlı Kuvvetleri'nin farklı birimlerinden temin edilmiş ve OTA varlığı incelenmiştir. Cengiz ve ark., bu çalışmanın sonucunda örneklerin %83'ünde (110) OTA tespit edilmiş ve 136 örneğin %70'inde ise OTA varlığının limit değerlerin (3 ng/g) üzerinde olduğu bildirilmiştir. Çıkan sonuçların ekmeğin ve un örneklerinde insan sağlığı açısından risk oluşturabilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir.

Koç'un [49] Adana'da yaptığı bir çalışmada 50 adet ekmeğin örneği analiz edilmiş ve 50 ekmeğin 5'inde 0.13-0.98 µg/kg aralığında OTA varlığı tespit edildiğini, OTA miktarının en fazla 0.98ppb olarak pıde ekmeğinde tespit edildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada analiz sonuçlarının Türk Gıda Kodeksi'nin ve Avrupa Birliği Komisyonu'nun belirlediği maksimum OTA miktarından 3µg/kg'ın altında olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ

Gıdalarda OTA oluşumu insan sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Tahıl türleri başta olmak üzere birçok gıdada yaygın olarak bulunan OTA'ya maruziyetin limit değerler içerisinde olması önem taşımaktadır. Çalışmada beslenmemizde büyük önem taşıyan ekmeğin ve benzeri gıdalarda OTA bulunurğunun miktarı bu konuda yapılan çalışmalar incelenerek değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar incelenerek farklı ekmeğin türleri ve benzeri ürünlerdeki OTA miktarlarının düzeyi karşılaştırılmıştır. İncelenmeler sonucunda farklı ülkelere ve şehirlerde yapılmış çalışmalarda farklı ekmeğin türleri ve benzeri gıda

maddelerinde farklı miktarda OTA bulunurluğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında ekmeğin ve benzeri ürünlerde Avrupa Birliği Komisyonu tarafından tahıl ve türevlerinde OTA için önerilen maksimum değerden (3ng/g) daha fazla ve bazı çalışmalarda ise daha düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ekmeklerde çalışmalar sonucunda tespit edilen OTA bulunurğunun en büyük nedenlerinden birinin ekmeğin yapıldığı unda bulunan OTA miktarı olması ve OTA'nın en fazla %20'sinin pişirme esnasında yok olabileceği düşünüldüğünde tahıl ürünlerinin ve unların saklanması ve depolanması sırasında OTA oluşumunun önlenmesinin çok önemli olduğu görülmektedir. Aynı zamanda OTA bulunurluğu limit değerlerin altında çıkan ekmeğin ve benzeri ürünlerinde sürekli olarak tüketildiği düşünüldüğünde ve diğer besinlerde bulunan OTA miktarı ile birlikte artan OTA düzeyinin toksik etki oluşturabileceği görülmektedir. Bu nedenle ekmeğin OTA varlığının insan sağlığı açısından önem taşıdığı görülmektedir.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın yazım sürecinde göstermiş olduğu akademik ve manevi destekten dolayı Sayın Prof. Dr. Gülden Zehra Omurtag'a teşekkür eder ve saygılar sunarım.

KAYNAKLAR

- [1] Steyn, P.S., Stander, M.A. (1999). Mycotoxins with special reference to the carcinogenic mycotoxins fumonisins. In: Ballantyne, B., Marrs, TC., Syversen, TLM., eds. *General And Applied Toxicology*. 2nd ed, United Kingdom: Macmillan Reference Ltd.: 2145-2176.
- [2] Lau, B.P.Y., Scott, P.M., Lewis, D.A., Kanhere, S.R. (2000). Quantitative determination of ochratoxin A by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, 25, 23-32.
- [3] Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. (1989). Risk assesment of the mycotoxin ochratoxin A. *Biomedical and Environmental Sciences*, 1(2), 179-248.
- [4] Zinedine, A. (2010). Ochratoxin A in moroccan foods: occurrence and legislation. *Toxins*, 2, 1121-1133.
- [5] Duarte, S.C., Pena, A., Lino, C.M. (2010). Ochratoxin A In Portugal: A review to asses human exposure. *Toxins*, 2, 1228-1249.
- [6] Battacone, G., Nudda, A., Pulina, G. (2010). Effects of ochratoxin A on livestock production. *Toxins*, 2, 1796-1824.
- [7] Van der Merve, K.J., Steyn, P.S., Fourie, L., Scott, D.B., Theron, J.J. (1965). Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus*. *Nature*, 205, 1112-1113.
- [8] JECFA [Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives]. Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. Ochratoxin A. WHO Food Additives Series. (2001). *FAO Food and Nutrition Paper*, 74, 281-387.

- [9] Bakırcı, G.T. (2014). Tahıl ve tahıl ürünlerinin aflatoksin, okratoksin a, zearalenon, fumonisin ve deoksinivalenol mikotoksinleri yönünden incelenmesi. *Akademik Gıda*, 12(2), 46-56.
- [10] IARC. IARC Chromatographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans: Some Naturally Occuring Substances, Food Items And Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines And Mycotoxins, Ochratoxin A. Vol. 56, *International Agency For Research On Cancer*. 1993; Geneva, 26-27.
- [11] Pfohl-Leschowicz, A., Manderville, R.A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(1), 61- 99.
- [12] Rezende, E.F., Borges, J.G., Cirillo, M.A., Prado, G., Paiva, L.C., Batista L.R. (2013). Ochratoxigenic fungi associated with green coffee beans [*Coffea Arabica L.*] In conventional and organic cultivation in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(2), 377-384.
- [13] Ponsone, M.L., Chiotta, M.L., Palazzini, J.M., Combina, M., Chulze, S. (2012). Control of ochratoxin a production in grapes. *Toxins*, 4, 364-372.
- [14] Bayman, P., Baker, J.L. (2006). Ochratoxins: A global perspective. *Mycopathologia*, 162, 215-223.
- [15] Giray, B., Erkekoğlu, P., Aydın, S., Sabuncuoğlu, S., Şahin, G. (2009). Çocuklarda serum okratoksin A düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi*, 44, 138-142.
- [16] Han, Z., Tangni, E.K., Mavugnu, J.D., Vanhaecke, L., Saeger, S., Wu, A., Callebaut, A. (2013). *In vitro* glucuronidation of ochratoxin a by rat liver microsomes. *Toxins (Basel)*, 5(12), 2671-2685.
- [17] El Khoury, A., Atoui, A. (2010). Ochratoxin A: General overview and actual molecular status. *Toxins*, 2, 461-493.
- [18] Betina, B. (1989). *Mycotoxins, Chemical Biological an Enviromental Aspects*. Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo 437.
- [19] Sorrenti, V., Di Giacomo, C., Acquaviva, R., Barbagallo, I., Bognanno, M., Galvano, F. (2013). Toxicity of ochratoxin a and its modulation by antioxidants: a review. *Toxins (Basel)* 5(10): 1742-66.
- [20] Frisvad, J.C., Smedsgaard, J., Larsen, T.O., Samson, R.A. (2004). Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in *Penicillium subgenus* *Penicillium*. *Studies in Mycology*, 49, 201-242.
- [21] Varga, J., Kocsubé, S., Tóth, B., Frisvad, J.C., Perrone, G., Susca, A., Meijer, M., Samson, R.A. (2007). *Aspergillus brasiliensis* sp. nov., a biseriata black *Aspergillus* species with world-wide distribution. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 57, 1925-1932.
- [22] Gil-Serna, J., Patiño, B., Cortés, L., González-Jaén, M.T., Vázquez, C. (2011). Mechanisms involved in reduction of ochratoxin A produced by *Aspergillus westerdijkiae* using *Debaryomyces hansenii* CYC 1244. *International Journal of Food Microbiology*, 151(1), 113-118.
- [23] IARC. IARCH Handbooks of Cancer Prevention. Weight Control and Physical Activity. *International Agency for Research on Cancer*. Lyon, France. 2002.
- [24] Leong, S., Hocking, A.D., Pitt, J.I. (2004). Occurrence of fruit rot fungi [*Aspergillus section Nigri*] on some drying varieties of irrigated grapes. *Australian Journal of Grape and Wine Research*, 10, 83-88.
- [25] Taniwaki, M.H., Pitt, J.I., Teixeira, A.A., Iamanaka, B.T. (2003). The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods. *International Journal of Food Microbiology*, 82(2), 173-9.
- [26] Abarca, M.L., Accensi, F., Bragulat, M.R., Cabañes, F.J. (2001). Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. *Journal of Food Protection*, 64, 903-906.
- [27] Samson, R.A., Jens Christan, F. (2004). New Ochratoxin A or sclerotium producing species in *Aspergillus section Nigri*. *Studies in Mycology*, 45-61.
- [28] Hesseltine, C.W., Vandegrift, E.E., Fennell, D.I., Smith, M.L., Shotwell, O.L. (1972). *Aspergilli* as ochratoxin producers. *Mycologia*, 64(3), 539-50.
- [29] Lund, F., Frisvad, J.C. (2003). *Penicillium verrucosum* in wheat and barley indicates presence of ochratoxin A. *Journal of Applied Microbiology*, 95(5), 1117-1123.
- [30] Bogs, C., Battilani, P., Geisen, R. (2006). Development of a molecular detection and differentiation system for ochratoxin A producing *Penicillium* species and its application to analyse the occurrence of *Penicillium nordicum* in cured meats. *International Journal of Food Microbiology*, 1;107(1), 39-47.
- [31] Castegnaro, M., Canadas, D., Vrabcheva, T., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N., Pfohl-Leschowicz, A. (2006). Balkan endemic nephropathy: role of ochratoxins A through biomarkers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 50(6), 519-29.
- [32] Kussak, A., Andersson, B., Andersson, K. (1995). Immunoaffinity column clean-up for the high-performance liquid chromatographic determination of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and Q1 in urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 672(2), 253-259.
- [33] Simon, P., Delsaut, P., Lafontaine, M., Morele, Y., Nicot, T. (1998). Automated column-switching high-performance liquid chromatography for the determination of aflatoxin M1. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 712(1-2), 95-104.
- [34] Dai, Q., Zhao, J., Qi, X., Xu, W., He, X., Guo, M., Dweep, H., Cheng, W.H., Luo, Y., Xia, K., Gretz, N., Huang, K. (2014). MicroRNA profiling of rats with ochratoxin A nephrotoxicity. *BMC Genomics*, 15, 333.
- [35] Bakırcı, G.T., Çakmak, F., Özdemir, D. (2016). Ege Bölgesi'nde satışa sunulan kuru üzümde okratoksin A ve küf ilişkisi. *Akademik Gıda*, 14(4), 407-411.

- [36] Marquardt, R.R., Fronlich, AA. (1992). A review of recent advances in understanding ochratoxigenesis. *Journal of Animal Science*, 70, 3968-3988.
- [37] Boorman, G.A., Eustis, S.L. (1984). Proliferative lesions of the exocrine pancreas in male F344/N rats. *Environ Health Perspect*, 56, 213-217.
- [38] Abrunhosa, L., Paterson, R.R., Venâncio, A. (2010). Biodegradation of ochratoxin A for food and feed decontamination. *Toxins* (Basel), 2(5), 1078-1099.
- [39] McMasters, D.R., Vedani, A., 1999. Ochratoxin binding to phenylalanine-trna synthetase: Computational approach to the mechanism of ochratoxigenesis and its antagonism. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 3075-3086.
- [40] Petzinger, E., Ziegler, K. (2000). Ochratoxin A from a toxicological perspective. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23, 91-98.
- [41] Girgin, G., Başaran, N., Şahin, B. (2001). Dünyada ve Türkiye'de insan sağlığını tehdit eden mikotoksinler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 3, 97-118.
- [42] European Commission, (2006a). Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. *Official Journal of the European Union L*, 364, 5-24.
- [43] Arroyo, M., Aldred, D., Magan, N. (2005). Environmental factors and weak organic acid interactions have differential effect on control of growth and ochratoxin A production by *Penicillium verrucosum* isolates in bread. *International Journal of Food Microbiology*, 98(3), 223-31.
- [44] González-Osnaya, L., Soriano, J.M., Moltó, J.C., Mañes, J. (2007). Dietary intake of ochratoxin A from conventional and organic bread. *International Journal of Food Microbiology*, 118(1), 87-91.
- [45] Juan, C., Pena, A., Lino, C., Molto, J.C., Manes, J. (2008). Levels of ochratoxin A in wheat and maize bread from the central zone of Portugal. *International Journal of Food Microbiology*, 127, 284-289.
- [46] Karagözlü, N., Karapınar, M. (1998). Bazı tahıl ve ürünlerinde okratoksin A ve fungal kontaminasyon. *Turkish Journal of Biology*, 24, 561-572.
- [47] Zinedine, A., Juan, C., Idrissi, L., Mañes, J. (2007). Occurrence of ochratoxin A in bread consumed in Morocco. *Microchemical Journal*, 87(2), 154-158.
- [48] Cengiz, M., Oruç, H.H., Uzunoğlu, İ., Sonal, S. (2007). Ochratoxin A levels in different types of bread and flour (farklı tip ekmek ve unlarda okratoksin A düzeyleri). *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(1-2), 7-10.
- [49] Koç, N.F. (2016). Adana'da Fırın ve marketlerde Satışa Sunulan Ekmeklerde Okratoksin A(OTA) Varlığının HPLC Yöntemi ile Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Adana.