



**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TAHİL BAZLI EK GIDA FORMÜLASYONLARINDA
FUMONİSİN VE DEOKSİNİVALENOL VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Şaziye Ezgi KIRIMKER

Çorum 2019

**TAHİL BAZLI EK GIDA FORMÜLASYONLARINDA FUMONİSİN VE
DEOKSİNİVALENOL VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Şaziye Ezgi KIRIMKER

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı**

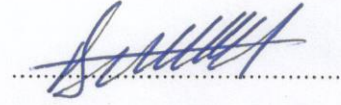
Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent KABAK**

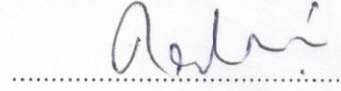
Çorum 2019

Şaziye Ezgi KIRIMKER tarafından hazırlanan “Tahıl Bazlı Ek Gıda Formülasyonlarında Fumonisin ve Deoksinivalenol Varlığının Araştırılması” adlı tez çalışması ~~28/08/2019~~ tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bülent KABAK



Prof. Dr. K. Savaş BAHÇECİ



Doç. Dr. Hasan TANGÜLER



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun ~~20/09/2019~~ tarih ve
2019/225...sayılı kararı ile Şaziye Ezgi KIRIMKER’in Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



Şaziye Ezgi KIRIMKER

TAHIL BAZLI EK GIDA FORMÜLASYONLARINDA FUMONİSİN VE DEOKSİNİVALENOL VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Şaziye Ezgi KIRIMKER

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2019

ÖZET

Bu araştırmada Çorum ve İstanbul'da faaliyet gösteren çeşitli market ve satış noktalarından rastgele satın alınan 75 adet tahıl bazlı ek gıda formülasyonunda fumonisin B₁ (FB₁), fumonisin B₂ (FB₂) ve deoksinivalenol (DON) varlığı/miktarı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemi kullanılarak belirlenmiştir. FB₁, FB₂ ve DON'un tespit limitleri (LOD) sırasıyla 14,6 µg kg⁻¹, 13,3 µg kg⁻¹ ve 15,5 µg kg⁻¹, ölçüm limiti (LOQ) değerleri ise sırasıyla 48,6 µg kg⁻¹, 44,2 µg kg⁻¹ ve 51,7 µg kg⁻¹ olarak bulunmuştur. FB₁, FB₂ ve DON'un geri kazanım değerleri %84,5–93,2, tekrarlanabilirlik değerleri ise %5,8–12,7 arasında değişiklik göstermiştir.

75 adet tahıl bazlı ek gıda örneğinin yalnızca 3'ünde 42,5–100,9 µg kg⁻¹ arasında değişen miktarlarda FB₁ saptanırken, örneklerin hiç birinde FB₂ tespit edilememiştir. DON ise örneklerin 16'sında 59,4–342,4 µg kg⁻¹ arasında değişen miktarlarda bulunmuştur. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneklerinden yalnızca birinin Avrupa Birliği (AB) ve Türk Gıda Kodeksi (TGK) Bulaşanlar Yönetmeliği'nde belirtilen maksimum limit (ML) değerinin (200 µg kg⁻¹) üzerinde DON içerdiği tespit edilmiştir.

Bebek ve küçük çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FB₁ ve DON'a üst sınır maruz kalma değerleri sırasıyla 0,070–0,096 µg kg⁻¹ vücut ağırlığı (v.a.) gün⁻¹ ve 0,144–0,196 µg kg⁻¹ v.a. gün⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fumonisin, deoksinivalenol, bebek gıdası, HPLC



**OCCURENCE OF FUMONISIN AND DEOXYNIVALENOL IN CEREAL-
BASED FOODS FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN**

Şaziye Ezgi KIRIMKER

HITIT UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2019

ABSTRACT

In this research, the occurrence and levels of fumonisin B₁ (FB₁), fumonisin B₂ (FB₂) and deoxynivalenol (DON) were determined in 75 cereal-based foods for infants and young children purchased from different markets and retail shops in Çorum and Istanbul, using high performance liquid chromatography (HPLC). The limit of detection (LOD) values of FB₁, FB₂ and DON were 14,6 µg kg⁻¹, 13,3 µg kg⁻¹ and 15,5 µg kg⁻¹, whereas limit of quantification (LOQ) values for FB₁, FB₂ and DON were 48,6 µg kg⁻¹, 44,2 µg kg⁻¹ and 51,7 µg kg⁻¹. The recovery of FB₁, FB₂ and DON varied from 84,5 to 93,2%, while the repeatabilities were ranged from 5,8 to 12,7%.

While FB₁ was found in only 3 out of 75 cereal-based foods for infants and young children at levels varying from 42,5 to 100,9 µg kg⁻¹, FB₂ was not detected in any of the samples. DON was found in 16 samples at levels ranging from 59,4 to 342,4 µg kg⁻¹. Only one sample contained DON at levels higher than maximum limit (ML) (200 µg kg⁻¹) established by the European Commission and Turkish Food Codex Regulations.

The exposure of FB₁ and DON for infants and young children via the consumption of cereal-based formula was 0,070–0,096 $\mu\text{g kg}^{-1}$ body weight (b.w.) day^{-1} and 0,144–0,196 $\mu\text{g kg}^{-1}$ b.w. day^{-1} at upper bound, respectively.

Keywords : Fumonisin, deoxynivalenol, baby foods, HPLC



TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamasında her türlü öneri, özveri, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Bülent KABAK'a, ayrıca çalışmalarımnda değerli bilgileriyle bana destek olan Dr. Öğr. Üyesi Seçil TÜRKSOY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam ve tüm hayatım boyunca bana her anlamda güç veren ve destek olan aileme, eşim Abdullah KIRIMKER ve oğlum İsmail Çağın KIRIMKER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasına, MUH19004.17.004 numaralı proje kapsamında vermiş oldukları destekten dolayı, Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	3
2.1. Mikotoksinler	3
2.2. <i>Fusarium</i> Toksinleri.....	9
2.3. FUM	14
2.3.1. FUM'ların kimyasal yapısı ve özellikleri	15
2.3.2. FUM'ların sağlık üzerine etkileri.....	17
2.4. DON	19
2.4.1. DON'un kimyasal yapısı ve özellikleri.....	20
2.4.2. DON'un sağlık üzerine etkileri	21
2.5. Yasal Düzenlemeler	23
2.6. Tahıl Bazlı Ek Gıda Formülasyonlarında FUM ve DON Kontaminasyonu ...	25
2.7. Mikotoksin Analiz Yöntemleri.....	30

Sayfa

3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Materyal	33
3.1.1. Gıda örnekleri	33
3.1.2. Kimyasal maddeler	33
3.1.3. IAC	34
3.1.4. FUM standartları	34
3.1.5. DON standardı	34
3.2. Yöntem	35
3.2.1. FUM analizi	35
3.2.2. DON analizi	37
3.2.3. Metot validasyonu	38
3.2.4. Maruz kalma düzeyi hesaplaması	39
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	40
4.1. Metot Performansının Değerlendirilmesi	40
4.1.1. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FUM varlığı/miktarı	43
4.1.2. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında DON varlığı/miktarı	47
4.2. Maruziyet Değerlendirmesi	51
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	56
ÖZ GEÇMİŞ	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Bazı mikotoksin tipleri, üretici küfler ve riskli gıda maddeleri	4
Çizelge 2.2. Mikotoksinler ve yapılarında bulunan kimyasallar.....	5
Çizelge 2.3. WHO-IARC'a göre mikotoksinlerin karsinogenik sınıflandırması.....	9
Çizelge 2.4. <i>Fusarium</i> türleri tarafından tahıllarda üretilen mikotoksin çeşitleri	11
Çizelge 2.5. Triketesen gruplarında yer alan mikotoksinler ve ayırt edici özellikleri.....	13
Çizelge 2.6. FUM ve DON'a ait ML değerleri	24
Çizelge 2.7. Bazı ülkelerde tahıllarda saptanan FB ₁ varlığı ve miktarı	25
Çizelge 2.8. Bazı ülkelerde tahıllarda saptanan DON varlığı ve miktarı.....	26
Çizelge 2.9. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM/DON varlığı ve miktarı	28
Çizelge 3.1. FUM analizinde uygulanan kromatografik koşullar	36
Çizelge 3.2. DON analizinde uygulanan kromatografik koşullar	38
Çizelge 4.1. FUM ve DON için lineerite verileri.....	40
Çizelge 4.2. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan FUM varlığı ve miktarı	44
Çizelge 4.3. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan DON varlığı ve miktarı	47
Çizelge 4.4. 6-12 aylık bebek ve 1-3 yaş aralığındaki çocukların DON'a maruz kalma düzeyleri	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. B grubu FUM'ların kimyasal yapıları	15
Şekil 2.2. A grubu (FA ₁ , FA ₂ , FA ₃), C grubu (FC ₁ , FC ₂ , FC ₃) ve P grubu (FP ₁ , FP ₂ , FP ₃) FUM'ların kimyasal yapıları	16
Şekil 2.3. DON, asetil türevleri ve DON-3G'nin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.4. Mikotoksin analiz aşamaları	30
Şekil 2.5. HPLC analizi akış şeması	32
Şekil 4.1. HPLC kromatogramı (FB ₁ : 500 µg l ⁻¹ , FB ₂ : 500 µg l ⁻¹)	40
Şekil 4.2. FB ₁ için kalibrasyon eğrisi.....	41
Şekil 4.3. FB ₂ için kalibrasyon eğrisi.....	41
Şekil 4.4. HPLC kromatogramı (DON: 1000 µg l ⁻¹).....	42
Şekil 4.5. DON kalibrasyon eğrisi	42
Şekil 4.6. FB ₁ içeren (100,9 µg kg ⁻¹) tahıl bazlı ek gıda formülasyonuna ait HPLC kromatogramı	44
Şekil 4.7. FUM içermeyen örneğe ait HPLC kromatogramı	45
Şekil 4.8. DON ile kontamine (342,4 µg kg ⁻¹) örneğin HPLC-FLD kromatogramı	48
Şekil 4.9. DON içermeyen tahıl bazlı ek gıda formülasyonuna ait HPLC kromatogramı	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Fusarium</i> mikotoksin kontaminasyonunu belirlemede önemli faktörler	10
Resim 3.1. Bebek ve çocuk ek gıda formülü örnekleri	33
Resim 3.2. FUM analizinde kullanılan HPLC cihazı.....	36
Resim 3.3. DON analizinde kullanılan HPLC cihazı.....	37



SİMGELER VE KISALTMALAR**Simgeler**

μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μm	Mikrometre
a_w	Su aktivitesi
Ca	Kalsiyum
dk	Dakika
Fe	Demir
g	Gram
H_3PO_4	Orto-fosforik asit
K	Potasyum
kg	Kilogram
LD_{50}	Ortalama öldürücü doz 50
l	Litre
M	Molar
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
ml	Mililitre
$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	Sodyum tetraborat
NaCl	Sodyum klorür
NaH_2PO_4	Sodyum fosfat monobazik
P	Fosfor
Zn	Çinko

Kısaltmalar

15-Ac-DON	15-asetil-deoksinivalenol
3,15-Ac-DON	3,15-asetil-deoksinivalenol
3-Ac-DON	3-asetil-deoksinivalenol
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFs	Aflatoksinler
ATA	Alimentary Toxic Aleukia
b.w.	body weight
BEA	Beauvericin
BEN	Balkan Endemik Nefropatisi
CAS	Chemical Abstracts Service
CO ₂	Karbondioksit
DAS	Diacetoxycirpenol
DON	Deoksinivalenol
DON-3G	DON-3-Glukozit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
ELEM	Equine leukoencephalomalacia
ELISA	Enzim bağlanmış immunosorbent yöntemi
ENNs	Enniatinler
FA ₁	Fumonisin A ₁
FA ₂	Fumonisin A ₂
FA ₃	Fumonisin A ₃
FA ₄	Fumonisin A ₄
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FB ₁	Fumonisin B ₁
FB ₂	Fumonisin B ₂
FB ₃	Fumonisin B ₃
FB ₄	Fumonisin B ₄
FC ₁	Fumonisin C ₁
FC ₂	Fumonisin C ₂

FC ₃	Fumonisin C ₃
FC ₄	Fumonisin C ₄
FLD	Floresan dedektör
FP ₁	Fumonisin P ₁
FP ₂	Fumonisin P ₂
FP ₃	Fumonisin P ₃
FP ₄	Fumonisin P ₄
FUM	Fumonisinler
GC	Gaz kromatografisi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IAC	İmmunoaffinite kolon
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
LOD	Tespit limiti
LOQ	Ölçüm limiti
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz aktivasyonu
ML	Maksimum limit
MON	Moniliformin
NIV	Nivalenol
OPA	o-phthaldialdehyde
OTA	Okratoksin A
PAT	Patulin
PBS	Fosfat tamponu
PDA	Photo diode array
PMTDI	Geçici maksimum tolare edilebilir günlük alım
PPE	Pulmoner ödem
R ²	Korelasyon katsayısı
RSD	Bağıl standart sapma
SCF	Gıda Bilimsel Komitesi
SD	Standart sapma
TCA	Trikarboksilik asit

TDI	Tolere edilebilir günlük alım
TGK	Türk Gıda Kodeksi
TLC	İnce tabaka kromatografisi
v.a.	Vücut ağırlığı
WHO-IARC	Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ZEA	Zearalenon



1. GİRİŞ

Bebek ve küçük çocukların duygusal, fiziksel ve kavramsal büyüme ve gelişimi, büyük ölçüde yeterli beslenmelerine ve farklı gıda maddelerinin tanıtılma zamanına bağlıdır. Doğumdan sonraki ilk iki yıl boyunca, bebeklerin ve küçük çocukların beslenme ihtiyaçları hızla değişmekte ve beslenme şekilleri, anne sütü, bebek formülü/devam formülleri gibi ürünlerden, meyve suları, tahıllar ve katı yiyecekleri içeren daha kompleks gıda ürünlerine kadar ilerlemektedir. Bu süre zarfında daha sonraki beslenmelerini ve sağlığını etkileyebilecek beslenme alışkanlıkları oluşmaktadır. Dördüncü aydan itibaren anne sütü yanında tamamlayıcı ek gıdalar verilmeye başlanmaktadır. Tamamlayıcı gıdaların başında ise tahıl bazlı ek gıda formülasyonları gelmektedir.

Bebek ve küçük çocukların beslenme çeşitliliği yetişkin bireylere göre sınırlı düzeyde kalmakta olup, bebek formülü/devam formülü ve tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarının tüketim miktarları yüksek düzeylerde olabilmektedir. Bu nedenle bebek ve küçük çocuk gıdalarının mikrobiyolojik ve kimyasal tehlikeleri içermemesi, bağışıklık sistemi zayıf olan bu tüketici grubunda ayrıca önem taşımaktadır. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında nitrat, pestisitler, inorganik civa başta olmak üzere çeşitli ağır metaller, 3-monokloropropan-1,2 diol (3-MCPD) ve glisidil yağ asidi esterleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve mikotoksinler gibi çeşitli kimyasal tehlikeler bulunabilmektedir.

Mikotoksinler halk sağlığını ilgilendiren ve gelecek nesillerin de sağlığını tehdit eden önemli bir kimyasal tehlikedir. Mikotoksinler, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* ve *Claviceps*'in toksijenik türleri başta olmak üzere bazı küfler tarafından üretilmektedir. Mikotoksinlere maruziyet sonrasında insan ve hayvanlarda akut, kronik, mutajenik ve teratojenik etkiler görülebilmektedir. Mikotoksinin toksik etkisi alınan doza, toksine maruz kalma süresine, toksin türüne, etki mekanizmasına, cinsiyete, yaşa, metabolizmaya ve savunma mekanizmasına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Aflatoksinler (AFs), okratoksin A (OTA), deoksinivalenol (DON), fumonisinler (FUM), zearalenon (ZEA) ve patulin halk sağlığı ve ekonomik

açıdan yarattığı sorunlar nedeniyle üzerinde en fazla durulan mikotoksin türlerindedir.

Tahıl taneleri, tarlada, hasat sırasında ve/veya depolama aşamasında *Fusarium* spp. başta olmak üzere mikotoksin üreticisi çeşitli küf türleri tarafından kontamine olabilmektedir. Bununla birlikte, yüksek sıcaklıklara karşı dirençli bir yapıya sahip olan mikotoksinlerin ısıtma işlemi prosesiyle tamamen parçalanmaları mümkün olmadığından, son üründe de bulunabilmektedir.

Tahıl ve tahıl bazlı ürünlerde sıklıkla rastlanılan *Fusarium* toksinleri FUM ve DON'dur. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON varlığı ile ilgili çeşitli ülkelerde gerçekleştirilmiş bazı çalışmalar bulunurken, ülkemizde tüketime sunulan tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON kontaminasyonu ile ilgili herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Benzer şekilde, ülkemizde yaşayan bebek ve küçük çocukların FUM ve DON maruziyetleri konusunda da herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı ülkemizde tüketime sunulan tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON varlığı/miktarının belirlenmesidir. Çalışma kapsamında ayrıca, ülkemizde yaşayan bebek (6–12 aylık) ve küçük çocukların (1–3 yaş) tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla DON ve FUM'a maruz kalma değerlerinin belirlenmesi de hedeflenmiştir.

Bu amaçlar doğrultusunda, Çorum ve İstanbul'da faaliyet gösteren çeşitli market ve satış noktalarından Temmuz–Ekim 2018 tarihlerinde rastgele satın alınan toplam 75 adet tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON varlığı/miktarı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) sistemi kullanılarak belirlenmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Mikotoksinler

Mikotoksinler, patojenik ve bozulma etmeni küfler tarafından üretilen, düşük molekül ağırlığına sahip ikincil metabolizma ürünleri olarak bilinmektedir (Kuiper-Goodman, 2004). Mikotoksin üreten küf cinslerinin başlıcaları; *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* ve *Claviceps*'dir. Bu küf cinslerinden *Aspergillus* ve *Penicillium*'lara ait türler genelde depolama aşamasında sorun yaratırken, *Fusarium*, *Alternaria* ve *Claviceps* cinslerine ait türler "tarla küfleri" olarak nitelendirilmektedir. Bu ayırımı karşın, *Aspergillus flavus*'un hem tarla hem de depolamada sorun yarattığı bilinmektedir (Sweeney ve Dobson, 1998).

Küflerin tamamı toksin sentezleme yeteneğine sahip değildirler. Toksin sentezleme yeteneği küfün genetiğine bağlı olup, kalıtım yolu ile yeni nesillere aktarılmaktadır. Toksikjenik küf türleri bir veya birden fazla toksin sentezleyebilirken, aynı toksin birden fazla küf türü tarafından da üretilebilmektedir. Mikotoksinler, toksijenik küfün normal gelişimini tamamladıktan sonra üretilmeye başlamakta olup, çoğunlukla küflerin miselyum ve sporlarında bulunmaktadır (D'Mello ve Macdonald, 1997; Deacon, 1997).

Günümüzde 100'ün üzerinde küf türü tarafından sentezlenen 400 civarında metabolitin toksijenik aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), dünyada üretilen tarım ürünlerinin yaklaşık dörtte birinin mikotoksinlerle kontamine olduğunu ve bunun da önemli ekonomik kayıplara yol açtığını vurgulamıştır (Wu, 2007). Doğada bulunma sıklığı ve oluşturduğu toksik sendromlar nedeniyle aflatoksinler (AFs), okratoksin A (OTA), trikotesenler (deoksinivalenol (DON), T-2/HT-2 toksin), fumonisinler (FUM), zearalenon (ZEA) ve patulin (PAT) üzerinde en fazla durulan mikotoksin tipleri olarak öne çıkmaktadır (Huwig ve ark., 2001). Çizelge 2.1'de bazı önemli mikotoksin tipleri, üretici küfleri ve riskli gıda maddeleri verilmiştir.

Çizelge 2.1. Bazı mikotoksin tipleri, üretici küfler ve riskli gıda maddeleri (Smith ve ark., 2016)

Mikotoksin	Üretici küfler	Riskli gıda maddeleri
AFs	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. parasiticus</i>	Yer fıstığı, sert kabuklu meyveler (fındık, Antep fıstığı vb.), tahıl ve tahıl bazlı ürünler, kuru meyveler (kuru üzüm, incir vb.), baharat, kakao, süt ve süt ürünleri vb.
OTA	<i>Penicillium verrucosum</i> , <i>Aspergillus carbonarius</i> , <i>A. ochraceus</i>	Tahıl (buğday, pirinç vb.) ve tahıl bazlı ürünler, kuru üzüm, kuru incir, kahve ve kakao çekirdeği, şarap, bira, baharat vb.
FUM	<i>Fusarium proliferatum</i> , <i>F. moniliforme</i>	Mısır başta olmak üzere tahıl ve tahıl bazlı gıdalar
DON	<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. graminearum</i>	Tahıl (buğday, pirinç, arpa, mısır vb.) ve tahıl bazlı ürünler (ekmek, makarna vb.)
T-2 ve HT-2 toksin	<i>Fusarium poae</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. equisetiiculmorum</i>	Tahıl (buğday, pirinç, arpa vb.) ve tahıl bazlı ürünler (ekmek, makarna vb.)
ZEA	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. sporotrichioides</i>	Mısır başta olmak üzere tahıl ve tahıl bazlı ürünler
PAT	<i>Penicillium expansum</i> , <i>P. patulum</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Byssosclamyces fulva</i>	Elma suyu başta olmak üzere çeşitli meyve suları/ekstraktı
Sitrinin	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. verrucosum</i>	Buğday, çavdar, pirinç, mısır, meyve suları
Moniliformin (MON)	<i>Fusarium moniliforme</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. fujikuroi</i>	Tüm tahıllar ve tahıl bazlı ürünler

Küfün normal gelişimi açısından herhangi bir önemi bulunmayan ve ikincil metabolizma ürünleri olarak bilinen mikotoksinlerin hangi amaçla üretildiği tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, savunma mekanizması olarak üretildiği ileri sürülmektedir. Toksin üretimi üzerinde yapılan çalışmalar, üretim için birçok genin bulunduğunu ve sentezleme mekanizmalarını çalıştıracak aktivatör ve deaktivatör yapıda kimyasalların olduğunu göstermektedir (Bozoğlu, 2003; Çelik, 2008). Mikotoksinler ve yapılarında bulunan kimyasal maddeler Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Mikotoksinler ve yapılarında bulunan kimyasallar

Mikotoksin	Yapısında bulunan kimyasal	Kaynak
AFs	Kumarin, difuran	Bennet ve Klich, 2003
OTA	Fenilalanin, izokumarin	Searcy ve ark., 1969
PAT ve sitrinin	Asetil-CoA, 3 malonil-CoA	Bozoğlu, 2003
FUM	Poliketidler, serin, glutamik asit ve metionin	Bozoğlu, 2003

Mikotoksinler, halk sağlığı ve ekonomik açıdan yarattığı sorunlar nedeniyle yalnızca gelişmemiş/gelişmekte olan ülkelerde değil tüm dünyada rastlanılan önemli bir tehlike olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikotoksinlerin bulunma sıklıkları iklim ve çevresel faktörlere bağlı olarak ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, iklim koşullarıyla bağlantılı olarak Afrika ülkeleri, Orta Doğu ülkeleri, Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde mikotoksinler içerisinde özellikle AFs sorun yaratmaktadır. Benzer şekilde, ülkemizde de AFs sert kabuklu meyve ürünleri (findık, Antep fıstığı) başta olmak üzere kuru incir ve baharatlarda sıklıkla rastlanmakta olup, gıdada bulunabilecek kimyasal tehlikeler arasında birinci sırada yer almaktadır. Bununla birlikte, ülkemizde OTA da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan, Doğu Avrupa ülkelerinde yetiştirilen buğdaylarda özellikle OTA ve DON kaynaklı bildirimler yer alırken, Rusya'da yetiştirilen tahıl ürünlerinde trikotesenlerin (T-2 toksin, DON) sorunlara yol açtığı belirtilmektedir.

Küflerin gelişimi ve mikotoksin sentezinde besin içeriği, pH, oksidasyon/redüksiyon potansiyeli, diğer mikroorganizmaların varlığı, çevredeki gazlar ve konsantrasyonları gibi pek çok iç ve dış gelişme faktörleri rol oynamakla birlikte, en önemli iki faktörün nem ve sıcaklık olduğu bilinmektedir. Küfler tarımsal ürünlere hasat öncesi ürünün yetişmesi sürecinde, hasat aşamasında, depolamada, işleme ve dağıtım aşamalarında kontamine olabilmektedir. Ayrıca, ürünün yetiştirme sürecinde, hasat ve/veya depolama aşamalarında bazı zararlılar (böcek, kemirgen, kuş vb.) ve/veya mekanik hasara maruz kalması, küf istilasını kolaylaştırmakta ve dolayısıyla mikotoksin sentezine yol açmaktadır (Rodrigues ve Naehrer, 2012).

Tahıl ve diğ er tarımsal ürünlerin nem içeriklerinin hasat sonrası mutlaka kritik nem düzeylerinin altına indirilmesi büyük önem taşıtmaktadır. Tarla küfleri olarak bilinen *Fusarium*, *Alternaria* ve *Claviceps* spp. %22–25 nem içeren tahıllarda gelişme gösterebilirken, *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri %13–18 gibi düşük nem içeriğine sahip tahıllarda dahi gelişebilmektedirler (Christensen, 1978). Diğer yandan, gıdada bulunan serbest suyun bir  l s  niteliğinde kullanılan su aktivitesi (a_w) miktarı, gıdanın nem içeriği değerine nispeten daha kesin bir bilgi vermektedir. Örneğin, güvenilir bir sınır olarak nitelendirilebilecek 0,70 a_w değerini buğdayda %14,5 nem içeriğine tekabül ederken, sert kabuklu meyveler için bu değer %4–9 neme karşılık gelmektedir (Aldred ve Magan, 2004). Bununla birlikte, mikotoksin sentezi için gereksinim duyulan minimum a_w değerini, küfün gelişebilmesi için gerekli olan minimum a_w değerinden biraz daha yüksek olmaktadır.

K f gelişimi ve mikotoksin sentezinde rol oynayan ikinci önemli faktör sıcaklıktır. K f türleri farklı sıcaklık değerlerinde (0–50  C) gelişebilmelerine karşın, genelde psikrotrof/mezofilik karakter göstermektedirler. Örneğin, optimum olarak 32–33  C’lerde gelişen *A. flavus* ve *A. parasiticus*’un gelişme sıcaklık aralığının 10–43  C olduğu ve AFs sentezinin 12–40  C aralığında gerçekleştiği belirtilmektedir (ICMSF, 1996; Sweeney ve Dobson, 1998). Diğer yandan, *P. verrucosum*’un buğdaylarda 10–25  C’lerde OTA oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir (Olsen ve ark., 2003).

Küfler aerobik gelişim göstermekte ve yüksek miktarda serbest oksijene gereksinim duymaktadırlar. Ortamda bulunan O₂ miktarı %1’in altına düştüğünde k f gelişimi inhibe olmakta ve mikotoksin sentezi durmaktadır. Benzer şekilde, ortamdaki CO₂ konsantrasyonunun artması da k f gelişimi ve mikotoksin sentezini olumsuz yönde etkilemektedir (şanlı, 2002).

Küfler zengin enzim sistemlerine sahip olup, farklı besin ögelerini karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir. Küfler, karbon kaynağı olarak özellikle mono ve disakkaritlere, azot kaynağı olarak aminoasit, pepton ve/veya polipeptitlere, mineral madde olarak da magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), demir (Fe), potasyum (K), fosfor

(P) ve çinko (Zn) gibi elementlere ihtiyaç duymaktadırlar. Buğday, mısır, pirinç, yulaf, fındık, yer fıstığı, soya fasulyesi, ayçiçeği ve pamuk tohumu gibi karbonhidrat ve/veya yağ içeriğince zengin substratlar küf gelişimi ve mikotoksin sentezi için uygun ortama sahiptirler (Kuhn ve Ghannoum, 2003; Agag, 2004; Hazer, 2011).

Küfler oldukça geniş pH aralığında (2–11) gelişim göstermekle birlikte, optimum olarak hafif asidik ya da orta asitli gıda ürünlerinde sorun yaratmaktadırlar. Diğer yandan, ortamda bulunan doğal antimikrobiyel/stimulant bileşikler ve rekabetçi/refakatçi floranın varlığı da küf gelişimini ve mikotoksin sentezini etkileyebilmektedir (Northolt ve ark., 1996).

Mikotoksinlerle kontamine olmuş yem ve gıda maddelerinin hayvanlar ve insanlar tarafından tüketimi sonrasında hayvan ve insanlarda görülen toksik sendromlara “mikotoksikozis” adı verilmektedir. Mikotoksin içeren gıda maddelerine kronik maruz kalma sonucunda oluşan toksik sendromlar “birincil mikotoksikozis” olarak nitelendirilmektedir. Diğer yandan, mikotoksin içeren yem maddelerinin hayvanlar tarafından tüketilmesi sonucunda, mikotoksinler form değiştirerek süt, yumurta, et gibi hayvansal ürünlere geçebilmekte olup, bu hayvansal ürünlerin tüketimi sonrasında görülebilen toksik sendromlara ise “ikincil mikotoksikozis” adı verilmektedir (Kabak, 2007).

Tarihte ilk olarak bilinen mikotoksikozis olayı ‘Kutsal Ateş’ ya da ‘Aziz Anthony’nin Ateşi’ olarak bilinen ergotizm hastalığıdır. Ergotizm, *Claviceps purpurea* toksinleri tarafından kontamine olmuş çavdar ve diğer tahıl tanelerinden yapılan ekmeklerin tüketilmesi sonucu, Orta Çağ’da Avrupa’da ortaya çıkan bir hastalıktır (Thrane, 2001). Ergotizm kangren, uzuvların kaybı ve halüsinasyonların ortaya çıkmasına yol açmıştır (Van Egmond, 2013).

İlerleyen dönemde 1890 yılında Japonya’da, kardiyak beriberi hastalığı (sarı pirinç hastalığı) ortaya çıkmıştır. Bu hastalığa, *Penicillium* küfleri tarafından üretilen bir nörotoksin olan sitreoviridinin neden olduğu bilinmektedir. Hastalık, erkeklerin “sarı pirinç” yemesi sonucu kusma, adalelerde istemsiz kasılmalara ve kas

fonksiyonlarının kaybına neden olmuştur. Hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkmasından 1–3 gün sonra ölümlerin meydana geldiği rapor edilmiştir (Van Egmond, 2013).

Dünyadaki önemli bazı mikotoksikozis vakaları arasında, Balkanlar’da *Aspergillus ochraceus* tarafından oluşturulan klor içeren izokumarin yapısındaki OTA’nın neden olduğu Balkan endemik nefropatisi (BEN) ve 1942–1947 yıllarında Rusya’nın Orenburg bölgesinde binlerce insanın ölümüne neden olan ve *Fusarium sporotrichioides* toksinlerinin yol açtığı Alimentary Toxic Aleukia (ATA) sayılabilmektedir (Froquet ve ark., 2001; Sherif ve ark., 2009).

Diğer yandan, mikotoksin konusunda yapılan çalışmalar özellikle AFs’in keşfinden sonra başlamıştır. AFs ilk olarak 1960’lı yıllarda İngiltere’de 100 000’den fazla hindinin ölümüne yol açan “Hindi-X hastalığı (karaciğer nekrozu)” üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda keşfedilmiştir. (Dwayne ve Thrasher, 2005). Yapılan araştırmalar sonucunda, ölümlerin sebebinin Brezilya’dan gelen fıstık küspelerinden kaynaklandığı anlaşılmış olup, keşfedilen bu metabolite “*A. flavus-toxin*” adı verilmiştir. Bu hastalığın ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra tavuk ve ördek yavrularında da zehirlenme vakaları görülmüştür. Hastalığın belirtileri; belirgin safra kanalı hiperplazisi, akut hepatit nekroz, kanatlarda zayıflık, akut iştah kaybı ve uyuşukluk olarak karakterize edilmiştir (Eaton ve Groopman, 1994).

Mikotoksin içeren yem ve gıda maddelerinin tüketimi sonrasında hayvan ve insanlarda;

- Karsinojenik
- Hemorajik,
- Teratojenik,
- Mutajenik,
- Hepatoksik,
- Dermatitik,
- Nefrotoksik,
- İmmüsupresif etkiler görülebilmektedir (Pitt, 2000; JECFA, 2001).

Mikotoksinlere akut ve kronik olarak maruz kalma sonucunda görülen toksik etkiler; alınan doz, toksinin etki mekanizması, toksine maruz kalma süresi, toksin türü, yaş, cinsiyet, savunma mekanizması ve metabolizmaya bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (WHO-IARC), mikotoksinleri karsinojenik potansiyellerine göre çeşitli sınıflara ayırmıştır (IARC, 1987; 1993; 2002) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. WHO-IARC'a göre mikotoksinlerin karsinojenik sınıflandırması

Mikotoksin	IARC değerlendirmesi	
	Grup	Açıklama
AFB ₁ ve toplam AFs	1	İnsanlara karşı karsinojenik
Aflatoksin M ₁	2B	İnsanlara karşı olası karsinojen
OTA	2B	İnsanlara karşı olası karsinojen
FB ₁	2B	İnsanlara karşı olası karsinojen
Sterigmatosistin	2B	İnsanlara karşı olası karsinojen
<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> ve <i>F. crookwellense</i> tarafından üretilen toksinler (DON, ZEA, nivalenol (NIV) ve fusarenone-X)	3	İnsanlara karşı karsinojenik olarak sınıflandırılmaz
T-2 toksin	3	İnsanlara karşı karsinojenik olarak sınıflandırılmaz
PAT	3	İnsanlara karşı karsinojenik olarak sınıflandırılmaz
Sitrinin	3	İnsanlara karşı karsinojenik olarak sınıflandırılmaz

2.2. *Fusarium* Toksinleri

Fusarium cinsi küfler tarla küfleri olarak nitelendirilmekte olup, Çin, Kuzey Amerika, Güney Afrika ve Avrupa'da yetişen küçük taneli tahıllar (buğday, arpa, yulaf vb.) ve mısırdaki yaygın olarak rastlanmaktadır. Bu tarımsal ürünleri enfekte eden baskın türler, ürünün cinsine ve çeşidine, iklim ve çevresel koşullara bağlı

olarak değişiklik gösterebilmektedir (Ferrigo ve ark., 2016; Shi ve ark, 2017). *Fusarium* türleri çeşitli tahıl ürünlerinde koçan çürüklüğü, dip çürüklüğü, yaprak ve başak yanıklığı gibi hastalıklara ve dolayısıyla verim kaybına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, toksijenik *Fusarium* türleri buğday, yulaf, mısır, pirinç, arpa gibi tahıl ürünlerinde mikotoksin oluşumuna neden olmaktadır. Bitki yetiştirme aşamasından hasat, depolama ve işleme aşamasına kadar İyi Tarım Uygulamaları ve İyi Üretim Tekniklerinin uygulanmasının mikotoksin oluşumunu engellemede kümülatif bir etkisi bulunmaktadır. Ürünün çiçeklenmesi sırasında ve hasatta havanın yağışlı olması önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Tarla koşullarında risk değerlendirmeleri (mavi oklar) sezon boyunca üç noktada yapılabilmektedir:

- Sezon başında agronomik riski değerlendirmek
- Başaklanma aşamasında biyolojik/kimyasal ajan kullanımını ihtiyacını belirlemek
- Hasat aşamasında genel riski değerlendirmek (hava şartları+agronomi) (FSA, 2007).



Resim 2.1. *Fusarium* mikotoksin kontaminasyonunu belirlemede önemli faktörler

Fusarium küflerini *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsine ait türlerden ayıran özelliklerden biri de, *Fusarium* türlerinin hemen hepsi birden fazla mikotoksini farklı derecelerde oluşturabilme yeteneğine sahipken, *Aspergillus* ve *Penicillium* küfleri yalnızca bir mikotoksin grubu üretebilmektedir (Magnoli ve ark., 1999).

Fusarium türleri tarafından tahıllarda üretilen mikotoksin çeşitleri Çizelge 2.4'te gösterilmiştir. *Fusarium* türleri tarafından üretilen başlıca mikotoksinler; FUM, trikotosenler (T-2/HT-2 toksin, DON) ve ZEA'dır. Bunun yanı sıra son yıllarda "emerging mikotoksinler" olarak da bilinen moniliformin (MON), beauvericin (BEA), fusaproliferin, enniatinler (A, A₁, B, B₁, C, D, E ve F), wortmannin, fusarin C, fusarokromanon, fusarik asit, equisetin ve fusariosin üzerinde de önemle durulmaktadır (Jestoi, 2008; Gruber-Dorninger ve ark., 2017).

Çizelge 2.4. *Fusarium* türleri tarafından tahıllarda üretilen mikotoksin çeşitleri (EC, 1999; EFSA, 2014)

<i>Fusarium</i> türü	Üretilen mikotoksin
<i>F. graminearum</i>	DON, 15-Ac-DON, NIV, ZEA, fusarenon X
<i>F. maniliforme</i>	FUM (B ₁ , B ₂ , B ₃), MON, ZEA, fusarin C
<i>F. culmorum</i>	DON, 3-Ac-DON, 15-Ac-DON, NIV, ZEA, fusarenon X
<i>F. cerealis</i>	NIV, ZEA, DON
<i>F. poae</i>	NIV, T-2 toksin, HT-2 toksin, BEA, diacetoxyscirpenol, fusarenon X
<i>F. acuminatum</i>	T-2 toksin, HT-2 toksin
<i>F. sporotrichioides</i>	T-2 toksin, HT-2 toksin, neosolaniol, diacetoxyscirpenol, fusarenon X, ZEA
<i>F. equiseti</i>	ZEA, T-2 toksin, HT-2 toksin
<i>F. proliferatum</i>	FUM (B ₁ , B ₂), MON
<i>F. nygamai</i>	FUM (B ₁ , B ₂)
<i>F. subglutinas</i>	MON
<i>F. avenaceum</i>	MON, Enniatinler (A, A ₁ , B, B ₁ , C, D, E, F), BEA
<i>F. oxysporum</i>	MON, wortmannin, fusarik asit, sambutoksin

Fusarium toksinlerinden biri olan ZEA (F-2 toksin), *F. graminearum* başta olmak üzere *F. culmorum*, *F. equiseti* ve *F. verticillioides* gibi bitki patojenleri tarafından üretilen ve mısır ve mısır bazlı ürünler başta olmak üzere buğday, arpa, sorgum ve çavdarda sorun yaratan bir mikotoksin çeşididir (EFSA, 2014).

Östrojenik bir mikotoksin olan ZEA, östrojen reseptörlerine bağlanarak hormonal değişikliklere yol açmaktadır (EFSA, 2011a). ZEA ve türevlerinin çeşitli hayvan türlerinde kısırlık, üreme organında ödem, meme bezlerinde büyüme ve üreme sisteminde hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir (Peraica ve ark, 1999). ZEA maruziyet sonrası özellikle karaciğerde metabolize edilerek α -zearalenol, β -

zearalenol, α -zearalanol ve β -zearalanol metabolitlerine dönüşmektedir. Bu metabolizma ürünlerinden α -zearalenol'ün ZEA'ya göre 3-4 kat daha yüksek östrojenik aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir (D'Mello ve ark., 1999).

MON, *F. avenaceum*, *F. subglutinans* ve *F. proliferatum* başta olmak üzere bazı *Fusarium* türleri tarafından tahıl ürünlerinde, 3-hidroksi-3-siklobüten-1,2-dionun sodyum veya potasyum tuzu olarak sentezlenen bir mikotoksindir. MON tahıl ürünleri içerisinde özellikle yulaf, buğday, mısır, çavdar ve tritikalede sorun yaratmaktadır (EFSA, 2017a).

MON yüksek konsantrasyonlarda akut toksik etki göstermekte olup, ortalama öldürücü doz 50 (LD₅₀) değerinin sıçanlarda 19–25 mg kg⁻¹ vücut ağırlığı (v.a.), farelerde ise 50 mg kg⁻¹ v.a. olduğu saptanmıştır. MON'un deney hayvanlarına karşı hematotoksik, kardiyotoksik ve sitotoksik etki gösterdiği belirtilmektedir. MON'un genotoksik niteliği ile ilgili ise henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (EFSA, 2017a).

Tahıllarda yaygın olarak karşılaşılan en önemli *Fusarium* toksinleri trikotesenlerdir. Trikotesenler, *Fusarium* türleri tarafından üretilen yaklaşık 180 adet yapısal olarak birbirine benzer moleküllerin oluşturduğu oldukça büyük bir mikotoksin grubudur (EFSA, 2014). 12 ve 13 no'lu C atomları arasında stabil bir epoksit grubu içeren tetrasiklik halka sistemine ve C9-C10 arasında bir olefinik çift bağa sahip olan trikotesenler, düşük molekül ağırlıklı ve uçucu olmayan bileşiklerdir. Trikotesenler, tetrasiklik halka sisteminin ikame edicilerine göre dört ana gruba (A, B, C, D) ayrılmakta olup, doğada en yaygın olarak bulunanları A ve B grubu trikotesenlerdir (EFSA, 2011b; EFSA, 2017b). Çizelge 2.5'te trikotesen gruplarında yer alan mikotoksinler ve ayırt edici özellikleri yer almaktadır.

Çizelge 2.5. Trikotesen gruplarında yer alan mikotoksinler ve ayırt edici özellikleri (Sudakin, 2003; Rocha ve ark., 2005; Petska, 2007)

Trikotesen grubu	Mikotoksin	Ayırt edici özellik
A	T-2 toksin, HT-2 toksin, diacetoxycirpenol (DAS), neosolaniol	C-8 pozisyonunda keton grup dışında fonksiyonel bir grup içermemektedir
B	DON, NIV, FUS-X, 3-acetyl-DON, 15-acetyl-DON	C-8 pozisyonunda karbonil grubu içermektedir
C	Croticin ve baccharin	C-7,8 veya C-9,10'da ikinci bir epoksit grubu içermektedir
D	Satratoksin G, H, roridin A, verrucarın A	C-4 ve C-15 arasında iki ester bağlantısı olan makrosiklik halka sistemi içermektedir

Trikotesenler genellikle Avrupa, Amerika ve Asya'nın ılıman bölgelerinde yetişen tahıllarda rastlanmaktadır (Petska ve Smolinski, 2005). Trikotesenler buğday, mısır, arpa, yulaf, pirinç ve çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunabildiği gibi, ısı stabilitelerinin yüksek olması nedeniyle ekmek, makarna, bisküvi, kahvaltılık gevrek gibi işlem görmüş tahıl ürünlerinde ve tahıl bazlı bebek mamalarında da rastlanılabilmektedir (Scudamore, 2008; EFSA, 2015).

Trikotesen grubu mikotoksinleri üreten başlıca küfler; *F. graminearum*, *F. sporotrichioides* ve *F. culmorum*'dur. Trikotesen grubunda bulunan DON, 15-acetyl-DON (15-Ac-DON) ve nivalenol (NIV)'ün yanı sıra trikotesen grubunda olmayan fusarenon-X ve ZEA mikotoksinini sentezleyebilen *F. graminearum*'un minimum a_w gereksinimi 0,90 olup optimum olarak 24–26 °C arasında gelişebilmektedir (Sweeney ve Dobson, 1998). T-2 ve HT-2 toksinleri başta olmak üzere ZEA ve çeşitli A ve B tipi trikotesenleri üretebilen *F. sporotrichioides* küf, maksimum 35 °C, minimum -2 °C sıcaklıklarında gelişebilmektedir (Morgavi ve Riley, 2007). 0 °C'de gelişebilen ve psikrotrofik bir tür olan (optimum gelişme sıcaklığı 21 °C) *F. culmorum*, DON ve asetillenmiş türevlerini (3-Asetil-DON (3-Ac-DON), 15-Ac-DON) sentezlemektedir (Hope ve Magan, 2003).

T-2 ve HT-2 toksin (A grubu) çeşitli *Fusarium* türleri tarafından üretilmekte olup başlıca üreticileri; *F. poae*, *F. acuminatum*, *F. sporotrichoides* ve *F. equiseti*'dir (EFSA, 2017b). Buğday, mısır, arpa, yulaf ve çavdar başta olmak üzere çeşitli tahıllarda ve işlenmiş tahıl ürünlerinde (malt, bira ve ekmek) rastlanabilen T-2 toksin genellikle HT-2 toksin ile bir arada bulunmaktadır (SCF, 2001). T-2 toksin ayrıca trikotesenler içerisinde en yüksek toksik aktivite sahip olan mikotoksin olarak bilinmektedir (Wang ve ark., 2013).

T-2 ve HT-2 toksini ilk olarak II. Dünya Savaşı sırasında (1941-1947) eski Sovyetler Birliği'nin Orenburg bölgesinde rastlanmış olup, insanlarda Alimentary Toxic Aleukia" (ATA) etmeni olarak bilinmektedir. Savaş nedeniyle hasat edilemeyen ve kışı kar altında geçiren mısırlardan yapılan ekmeklerin tüketilmesi sonucu, insanlarda dermal nekrozis, hemoraji, lökopeni, kemik iliği harabiyeti görülmüş ve ölüm olayları yaşanmıştır (SCF, 2001). T-2 toksinin DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ettiği, apoptosise ve bazı hücre tiplerinde nekroze neden olduğu *in vitro* ve *in vivo* koşullarda yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Hematotoksik ve immunitoksik etki gösterdiği vurgulanan T-2 toksinin ayrıca, lipit peroksidasyonunu indükleyerek membran yapısının bozulmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (SCF, 2001).

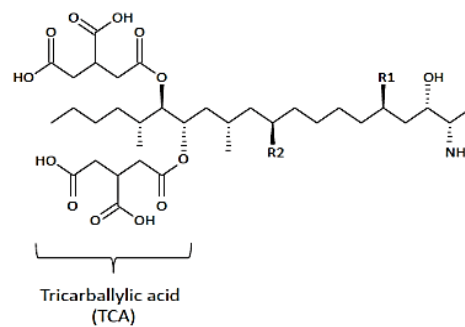
2.3. FUM

FUM, *F. verticillioides* (*F. moniliforme*) ve *F. proliferatum* başta olmak üzere, *F. anthophilum*, *F. nygamai*, *F. napiforme*, *F. oxysporum* ve *F. dlamini* gibi birçok *Fusarium* türü tarafından üretilen, mısır ve ürünleri başta olmak üzere çeşitli tahıl ve ürünlerinde bulunan yaygın bir mikotoksin grubudur (US-NTP, 1999; WHO-IPCS, 2000; Arıcı ve ark., 2002). *F. verticillioides* ve *F. proliferatum* türlerinin gelişim aralıkları minimum 2–5 °C maksimum 32–37 °C olmakla birlikte optimum 22,5–27,5 °C olarak bilinmektedir. Toksin üretimi için ise optimum sıcaklık aralığının 15–30 °C olduğu belirtilmektedir. a_w değeri, bu küflerin toksin üretimi ve aynı zamanda gelişimi için önemli bir parametre olup, gelişimleri için 0,90 a_w , toksin üretimleri için ise 0,93 a_w ihtiyaç duydukları minimum değerlerdir (EFSA, 2005; Krska ve ark., 2007).

FUM, ilk olarak 1988'de Güney Afrika'nın Transkei bölgesinde, yüksek oranda yemek borusu kanseri olan kişilerin yaşadığı bir alanda ekili mısırlardan elde edilen *F. verticillioides* MRC 826 kültürlerinden izole edilmiştir (Ghianian ve ark., 2005). Yapılan çalışmalarda, 28 adet FUM türeviden tanımlanmış olup; A, B, C ve P olarak 4 farklı kategoriye ayrılmışlardır. FUM'lar arasında toksikolojik ve doğada rastlanma sıklığı bakımından en önemli grup B tipidir. B tipi FUM'ların başlıcaları, fumonisin B₁ (FB₁), fumonisin B₂ (FB₂), fumonisin B₃ (FB₃) ve fumonisin B₄ (FB₄)'tür (EFSA, 2017a).

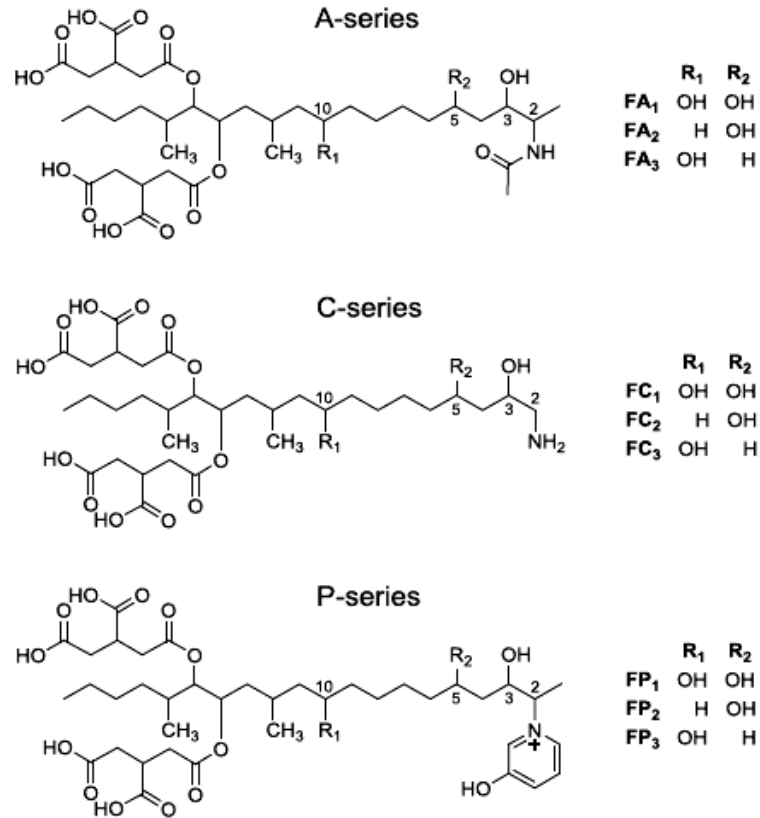
2.3.1. FUM'ların kimyasal yapısı ve özellikleri

FUM'lar, suda, metanol ve asetonitrilin sulu çözeltilerinde çözünebilen polar bir bileşik olup, apolar çözücülerde çözünmemektedirler. FUM'ların temel yapısal elemanı, ikame ediciler olarak iki metil grubuyla bir C₂₀ (ya da C₁₉) uzun zincirli aminopoliol'dür. Ek olarak, iki propan-1,2,3-trikarboksilik asit yan zincirleri, aminopoliol omurgasının C₁₄ ve C₁₅ pozisyonlarındaki hidroksi gruplarına esterlenmektedir. FUM'ların en toksik ve en sık rastlanılan formu FB₁'dir (2S-amino-12S, 16R-dimetil-3S, 5R, 10R, 14S, 15R pentahidroksieiksan). FB₁'in Chemical Abstracts Service (CAS) numarası 116355-83-0'dır. Farklı yapısal özelliklere bağlı olarak B- serisi FUM'lar Şekil 2.1'de, A-, C- ve P- serisi FUM'lar ise Şekil 2.2'de gösterilmiştir (EFSA, 2017a).



FUM	R ₁	R ₂	Kimyasal formül	CAS numarası	Molekül ağırlığı (g mol ⁻¹)
FB ₁	OH	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅	116355-83-0	721,838
FB ₂	H	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	116355-84-1	705,839
FB ₃	OH	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	136379-59-4	705,838
FB ₄	H	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₃	136379-60-7	689,840

Şekil 2.1. B grubu FUM'ların kimyasal yapıları



Şekil 2.2. A grubu (FA₁, FA₂, FA₃), C grubu (FC₁, FC₂, FC₃) ve P grubu (FP₁, FP₂, FP₃) FUM'ların kimyasal yapıları

FUM'lar ısıtıl işlemlere karşı oldukça stabil bir yapıya sahiptirler. Diğer yandan, ham maddeye uygulanan ısıtıl işlem prosesinde sıcaklığın belirli değerleri aşması durumunda, ürünün FUM içeriğinde azalmalar görülebilmektedir (Castells ve ark., 2005). Isıtıl işlem sonucu FUM konsantrasyonunda meydana gelen azalma toksinlerin kimyasal yapısında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmakta olup, işlenmiş gıdalarda ısıtıl ve/veya kimyasal işlemler sonucunda FUM'ların besinsel bileşenleri (nişasta, protein ve şeker) ile etkileşimi/reaksiyonu sonucu oluşmuş pek çok FUM türevi bulunmaktadır (Humpf ve Voss, 2004; Krska ve ark., 2007). Isıtıl işlemin FUM üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 150 °C'yi aşan sıcaklıklarda toksin içeriğinde azalma olduğu 220 °C'den sonra ise tamamen parçalanmaya uğradığı görülmüştür (Scott, 1993). Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada ise, mısır örneklerine uygulanan 125 °C ve daha düşük sıcaklık derecelerindeki işlemlerde FUM kaybı %25–30 civarında iken, 175 °C ve üzeri sıcaklıklarda kayıp %90'ın üzerine çıktığı belirlenmiştir (Bullerman ve ark., 2002).

FUM, gıda işleme sırasında ortamdaki bileşenlerle de reaksiyona girebilmekte olup, indirgen şekerlerin sulu çözeltileri ile ısıtıldıklarında FB₁ miktarının azaldığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır (Humpf ve Voss, 2004; Jackson ve Jablonski, 2004). Ekstrüzyon prosesinin FB₁ miktarını azalttığı görülmüştür (EFSA, 2017a). Ayrıca, fermentasyonun FUM içeriğinde önemli bir azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (Mokoena ve ark., 2005; Chelule ve ark., 2010). Laktik asit bakterilerinden kaynaklanan fermentasyonun FUM mekanizması üzerine etkisi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (EFSA, 2017a).

FUM'ların mısır tanesinde heterojen bir dağılım gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle mısır tanelerinin dış kısımlarında FUM konsantrasyonunun, mısır unu ve irmiği gibi iç kısımların yoğun olarak bulunduğu ürünlere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Castells ve ark., 2008).

2.3.2. FUM'ların sağlık üzerine etkileri

FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA) tarafından 2001, 2011 ve 2016 yıllarında yapılan kapsamlı değerlendirmeler sonucunda FUM'ların toksik aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler temel olarak FB₁ verilerine dayanmakta olup, B tipi diğer FUM'ların da benzer toksikolojik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.

FB₁, birçok hayvan türünde düşük akut oral toksisiteye sahiptir (Eriksen ve Alexander, 1998). FB₁ açısından başlıca hedef organlar hemen hemen tüm hayvan türlerinde, özellikle fare ve sıçanlarda, karaciğer ve böbreklerdir (US-NTP, 1999). FUM maruziyeti sonrasında, kemirgenlerde hepatoksisite (karaciğere karşı toksik etki) ve renal toksisite, domuzlarda pulmoner ödem (PPE) ve hidrotoraks, ayrıca atlarda da "equine leukoencephalomalacia (ELEM)" gibi etkiler görülmektedir. Domuzlarda PPE belirtilerinin 5 mg FB₁ kg⁻¹ vücut ağırlığı (v.a) gün⁻¹ maruziyet miktarı ile görüldüğü belirtilmektedir. Sıçanlardaki böbrek adenomları ve karsinomlar diğer toksik etkilerden daha yüksek dozlarda görülmüştür (US-NTP, 1999; SCF, 2000). Hayvanlarda yapılan çalışmalar, FB₁'in gelişme ve üreme üzerine

toksikolojik bir etkisinin olmadığı yönünde olup, FB₁'in plasenta ve süte geçişinin ya çok az ya da hiç olmadığını göstermektedir. Diğer yandan, insan plasentasının hayvan plasentalarından çok daha farklı bir yapıya sahip olması nedeniyle, FB₁ geçişi olarak bazı embriyonik ve gelişime bağlı etkilerin olabileceği düşünülmektedir (Reddy ve ark., 1996, Penner ve ark., 1998).

FB₁'in genotoksik, teratojenik ve mutajenik etkisi ile ilgili yeterli kanıt bulunmazken, kardiyovasküler toksisite, immunotoksik ve nörotoksik etkileri konusunda çeşitli raporlar bulunmaktadır (SCF, 2000).

Hindistan'da, yüksek düzeyde FUM içeren küflü mısır ve sorgum tüketiminden kaynaklı karın ağrıları ve ishal vakaları bildirilmiştir (Bhat ve ark., 1997). Hamileliğin ilk evrelerinde annenin aşırı miktarda FUM'a maruz kalması sonucu, nöral tüp defekti (doğumsal anormallik) riskinde artış olabileceği öne sürülmektedir (Missmer ve ark., 2006). Yüksek miktarda FUM maruziyeti ile çocuklarda bodurluk arasında da pozitif bir ilişkinin bulunduğu bildirmiştir (IARC, 2015). Tanzanya'da gerçekleştirilen araştırmalarda, JECFA tarafından FUM'lar için belirlenmiş olan Geçici Maksimum Tolare Edilebilir Günlük Alım Düzeyi (PMTDI) ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.)'nin üzerinde FUM'a maruz kalan bebeklerin diğer bebeklere göre daha hafif ve kısa olduğu vurgulanmıştır (Kimanya ve ark., 2010; Shirima ve ark., 2015).

Güney Afrika, Çin, Kuzeydoğu İtalya ve ABD'nin güneydoğusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, FUM ile kontamine mısır tüketimi ve özofagus kanseri arasında yüksek bir korelasyonun bulunduğu belirlenmiştir (Chilaka ve ark., 2017). Ayrıca, Çin'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda FB₁ ve DON'a birlikte maruziyet durumunda sinerjistik etki sonucu insanlarda karaciğer kanseri oluşum riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (Ueno ve ark., 1997).

FB₁'in sıçanlarda hepatotoksik, nefrotoksik, hepatokarsinojenik etkiler gösterdiği ispatlanmış olup, IARC tarafından "*grup 2B*" olarak nitelendirilmiştir. Buna karşın, FB₂'nin deney hayvanlarına karşı karsinojenik etki gösterdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (IARC, 1993). JECFA tarafından yapılan son değerlendirmede,

FB₁, FB₂ ve FB₃ için PMTDI değeri, 2 µg kg⁻¹ v.a. olarak belirlenmiştir (JECFA, 2017).

2.4. DON

F. graminearum ve *F. culmorum* tarafından üretilmekte olan DON, B tipi bir trikotesendir. DON özellikle ılıman iklimlerde yetişen tahıl ve tahıl bazlı ürünlerde (malt, bira, ekmek gibi) yaygın olarak rastlanılan mikotoksin tipidir (Marin ve ark., 2013; Schatzmayr ve Streit, 2013). Tahıllarda DON kontaminasyonu iklim koşulları, sıcaklık ve neme bağlı olarak değişiklik göstermektedir. DON oluşumu için optimum sıcaklık aralığı 21–29 °C ve >%20 nem değerleridir (EFSA, 2015). İndikatör toksin olarak da bilinen DON, tahıl ürünlerinde genellikle NIV ve ZEA ile birlikte bulunmaktadır (Kushiro, 2008).

DON ve asetil türevleri olan 3-Ac-DON, 15-Ac-DON ve 3,15-asetil DON (3,15-Ac-DON) buğday, arpa, yulaf, çavdar ve mısır başta olmak üzere çeşitli tahıl ve tahıl bazlı gıda ürünlerinde birlikte bulunabilmektedir (EFSA, 2017b). 3-Ac-DON ve 15-Ac-DON'un, DON ile kontamine olmuş tahılların %10–20'sinde birlikte bulunduğu saptanmıştır. DON'un asetil türevleri, DON üreticisi küflerin farklı suşları tarafından sentezlenebilmektedir (Gilbert ve ark., 2014). Diğer yandan, DON'un asetil türevlerinin, ana bileşik olan DON'dan çok daha düşük miktarlarda sentezlendiği belirtilmektedir (JECFA, 2011).

Mikotoksin üreticisi küflerle enfekte olan bitkiler, mikotoksinlerin kimyasal yapısını kısmen değiştirerek ekstrakte edilebilir konjuge ve/veya ekstrakte edilemeyen bağlı mikotoksinlerin oluşumuna yol açabilmektedir (Cirli ve ark., 2012). Kimyasal olarak değişikliğe uğramış olan bu mikotoksinler, polarite ve kütlelerinde meydana gelen değişimler sonucunda rutin mikotoksin analizlerinde tespit edilemez hale geldiklerinden “maskelenmiş mikotoksinler” olarak adlandırılmaktadır (Gareis ve ark., 1990). Ayrıca, gıda maddelerine uygulanan çeşitli işlemler (mekanik işlemler, ısı işlem vb.) de serbest toksinin maskelenmesine ve bağlı mikotoksinin açığa çıkmasına neden olabilmektedir (Maul ve ark., 2012).

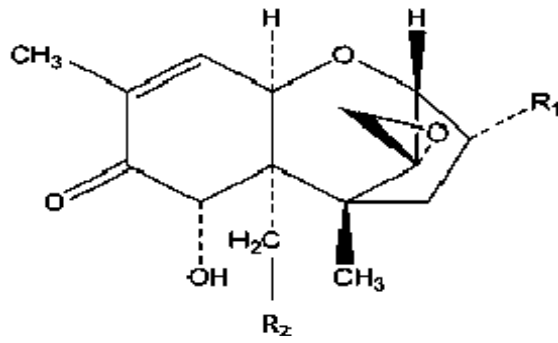
DON'un asıl bitki metaboliti olan DON-3-glukozit (DON-3G) molekülü maskelenmiş mikotoksin olarak, buğday, mısır, yulaf, arpa gibi tahıllarda ve tahıl bazlı ürünlerde tespit edilmiştir. Buğday ve mısır numunelerinde bulunan DON-3G konsantrasyonları oldukça değişkenlik içermektedir. Berthiller ve ark. (2009; 2013) yaptıkları çalışmalarda DON-3G miktarının DON'dan yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

DON detoksifikasyonu bitkilerde çevresel ve genetik etmenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Lemmens ve ark., 2016; Warth ve ark., 2016). Ayrıca, DON-3G'in insanlar ve hayvanlar tarafından gastrointestinal kanalda DON'a metabolize edildiği ve DON genel maruziyetine katkıda bulunabileceğine dair endişeler bulunmaktadır (Nagl ve ark., 2012; EFSA, 2013).

Tahıl ve yem maddelerinde DON-3G, 3-Ac-DON ve 15-Ac-DON konsantrasyonlarının DON'a nispi oranlarının sırasıyla %20, %10 ve %15 olduğu belirtilirken, bira ve benzeri düşük alkollü içeceklerde DON-3G miktarının DON miktarına nispi oranının %80'e çıkabileceği belirtilmektedir (EFSA, 2017b).

2.4.1. DON'un kimyasal yapısı ve özellikleri

C8 pozisyonunda bir karbonil grubu ile karakterize edilen DON'un yaygın adı trichothec-9-en-8-one,12,13-epoksi-3,7,15-trihidroksi-,3 α ,7 α 'dır. Chemical Abstracts Service (CAS) numarası 51481-10-8 olan DON'un molekül formülü ve molekül ağırlığı sırasıyla, C₁₅H₂₀O₆ ve 296,32 g mol⁻¹'dür. DON için maksimum ultraviyole spektrum değeri 217 nm'dir (Krska ve ark., 2004). DON, su ve sulu metanol, asetonitril ve etil asetat gibi bazı polar organik çözücülerde çözünmektedir (EFSA, 2004). DON-3G'nin yapısında bir glizkozitin varlığı ana toksine (DON) kıyasla molekülün polaritesinde artışa neden olurken, 3-Ac-DON ve 15-Ac-DON'da bir asetil grubunun varlığı ana moleküle göre polaritede azalmaya yol açmaktadır (Maresca, 2013). DON, asetil türevleri ve DON-3G'nin kimyasal yapıları Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



	R ₁	R ₂
DON	-OH	-OH
3-Ac-DON	-OAc	-OH
15-Ac-DON	-OH	-OAc
DON-3G	-Ogluc	-OH

Şekil 2.3. DON, asetil türevleri ve DON-3G'nin kimyasal yapısı

DON ve türevlerinin çoğunlukla hububat tanesinin dış gövdesine bağlanması nedeniyle, tanelerin temizlenmesi, kabuk ayırma işlemi, kepek gibi tahıl ürünlerinde bu toksinlerin miktarında belirgin artışlara yol açmaktadır (EFSA, 2017b). DON da diğer mikotoksinler gibi ısıtma işlemine karşı stabil bir bileşik olup, gıda proseslerinde ürünün nem içeriğine de bağlı olarak ancak kısmi parçalanmaya uğramaktadır.

2.4.2. DON'un sağlık üzerine etkileri

DON, ilk olarak 1972 yılında Japonya'da keşfedilmesinden sonra başlangıçta RD-toksin olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra *F. graminearum* ile kontamine olmuş mısır ürünlerinden izole edilen DON, domuzlarda kusma ile ilişkilendirilerek "vomitoksin" adını almıştır. Hayvanların DON'a karşı akut ve kronik maruziyeti çeşitlilik göstermekle birlikte, en duyarlı hayvan türünün domuzlar olduğu bildirilmiştir. Onu fare, sıçan, kümes hayvanları, geviş getiren hayvanlar, evcil hayvanlar (kediler ve köpekler) ve balıklar (somon) takip etmektedir (EFSA, 2013).

DON'a akut olarak yüksek miktarda maruz kalan deney hayvanlarında kusma, ishal, lökositoz, kanama, dolaşım şoku ve nihayetinde ölüm görülebilmektedir. Dişi farelerde yapılan çalışmalarda akut LD₅₀ değerinin 78 mg kg⁻¹ v.a. gün⁻¹ olduğu saptanmıştır (Forsell ve ark., 1987). Kronik düşük doz toksisitesi ise kilo kaybı (anorexia), düşük kilo alımı, besinsel emilim bozukluğu, nöroendokrin değişiklikler ve immünolojik değişiklikler ile karakterize edilmektedir (Maresca, 2013). Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda, gebelik öncesi ve hamilelik sırasında DON'a maruz kalan hayvanlarda düşük yem tüketimi, kilo kaybı, canlı fetüslerde azalma ve

fetüslerde malformasyon gibi semptomlar görüldüğü rapor edilmiştir (Petska ve Smolinski, 2005).

Asya ülkelerinde görülen vakalarda DON'a akut maruziyet sonrası, insanlarda mide bulantısı, kusma, diyare, baş ve karın ağrısı, ateş, halsizlik gibi belirtilere rastlanmış olup, ölüm olayı rapor edilmemiştir. Diğer yandan, DON'un kronik maruziyet sonrası insanlarda gösterdiği olumsuz etkiler ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (EFSA, 2017b).

DON'un teratojenik, mutajenik, hematotoksik ve miyelotoksik etki göstermediği belirtilirken, genotoksik potansiyeli konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır (EFSA, 2017b). Diğer yandan, DON'un ribozomlara bağlandığı, protein sentezi, RNA ve DNA sentezlerinin inhibisyonuna neden olduğu belirtilmektedir (Rogers ve Metcalf, 1983). Bu bağlanmanın ayrıca, ribotoksik strese neden olduğu ve farklı mitojenle aktivite olan protein kinazları (MAPK) aktivite ettiği bildirilmektedir. MAPK'ların aktivasyonunun da, apoptosis, inflamatuvar etki ve oksidatif stres gibi çeşitli DON'un çeşitli etkilerinden sorumlu olduğu belirtilmektedir.

DON'un türevleri ile kıyaslandığında, 3-Ac-DON ve 15-Ac-DON ile benzer inflamatuvar ve anorektik etkiler gösterdiği, emetik açıdan ise 3-Ac-DON'un 15-Ac-DON ve DON'a kıyasla önemli ölçüde daha düşük toksisite gösterdiği görülmüştür. Domuz ve insan bağırsak hücrelerinde sitotoksik potansiyel sırasıyla, 15-Ac-DON, DON ve 3-Ac-DON olarak belirlenmiştir. DON-3G'nin ise, DON'a göre çok daha az toksik etki gösterdiği hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarla kanıtlanmıştır (EFSA, 2017b).

DON'un karsinojenitesi ile ilgili olarak, insanlara karşı yetersiz kanıt ve hayvanlara karşı yetersiz/sınırlı kanıt bulunması nedeniyle IARC tarafından "*Grup 3 (insanlara karşı karsinojenik olarak sınıflandırılmaz)*" olarak nitelendirilmiştir (IARC, 1993). JECFA 2001 yılında DON için PMTDI değerini 1 µg kg⁻¹ v.a. olarak belirlemiştir. 2010 yılında yeniden yapılan değerlendirmede, 3-Ac-DON'un DON'a dönüştüğünden ve toplam DON toksisitesine katkı yaptığından dolayı JECFA bu

PMTDI değerini ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.) DON ve onun türevleri için genişletmiştir (EFSA, 2015).

2.5. Yasal Düzenlemeler

Mikotoksinlerin keşfinden beri tüketicileri mikotoksinlerin zararlı etkisinden korumak, ihraç edilen ürünlerin geri dönüşümünü azaltmak ve ticarete sorun yaşanmasını engellemek amacıyla pek çok gelişmiş/gelişmekte olan ülkede çeşitli mikotoksinlerle ilgili maksimum limit (ML) değerleri belirlenmiştir. ML değerlerinin oluşturulmasında, mikotoksinin toksik etkisi, gıdada bulunma miktarı, gıda tüketim düzeyi, analitik metot ve ekonomik faktörler gibi çok sayıda parametre rol oynamaktadır. Bu konuda ilk olarak, 1993 yılında Avrupa Birliği (AB)'nde halk sağlığını korumak amacıyla spesifik kontaminantlar için maksimum tolerans limitlerinin oluşturulması gerektiği kararı "Council Regulation (EEC) No 315/93" sayılı tüzüğünde verilmiştir (Council Regulation, 1993). 2006 yılında yayımlanan AB "Commission Regulation (EC) No 1881/2006 sayılı tüzüğünde ise AFs, OTA, FUM (FB₁+FB₂), DON, ZEA ve PAT ile ilgili çeşitli gıda maddelerinde bulunmasına izin verilen ML değerleri belirlenmiştir. Bununla birlikte, AB'nin "Commission Regulation (EC) No 1126/2007 no'lu tebliğinde mısır ve mısır bazlı ürünlerde *Fusarium* toksinleri ile ilgili olarak ML değerleri güncellenmiştir (Commission Regulation, 2007).

AB'ye katılım müzakereleri sürecini yürütmekte olan ülkemizde 29.11.2011 tarihinde 28157 sayılı (3. Mükerrer) Resmi Gazetede yayımlanan "Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği"nde riskli gıda maddelerindeki bulaşanların maksimum limitleri belirlenmiştir (TGK, 2011). FUM ve DON için TGK Yönetmeliği'nde yer alan ML değerleri Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. FUM ve DON'a ait ML değerleri (TGK, 2011)

Mikotoksin	Gıda maddesi	ML (µg/kg)
		FB ₁ +FB ₂
FUM	İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç)	4 000
	Mısır ve mısır bazlı ürünler (doğrudan insan tüketimine sunulan)	1 000
	Mısır bazlı kahvaltılık tahıllar ve mısır bazlı çerezler	800
	İşlenmiş mısır bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	200
	500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelletler ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	1 400
	500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	2 000
	İşlenmemiş tahıllar (durum buğdayı, yulaf ve mısır hariç)	1 250
	İşlenmemiş durum buğdayı ve yulaf	1 750
	İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç)	1 750
	Tahıllar, tahıl unları, kepek ve rüşeym (doğrudan insan tüketimine sunulan) (mısır unu, bebek ve küçük çocuk ek gıdaları hariç)	750
DON	Makarna	750
	Ekmek (hafif fırıncılık ürünleri dahil), pastacılık ürünleri, bisküvi, tahıl çerezleri, kahvaltılık tahıllar	500
	Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	200
	500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelletler ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	750
	500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	1 250

2.6. Tahıl Bazlı Ek Gıda Formülasyonlarında FUM ve DON Kontaminasyonu

Tahıl ve tahıl bazlı işlenmiş ürünlerde FUM ve DON varlığı/miktarı konusunda çeşitli ülkelerde yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır. 2008–2018 yılları arasında çeşitli tahıllarda FB₁ varlığı/miktarını tespit etmek amacıyla yapılan araştırma sonuçları Çizelge 2.7’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.7. Bazı ülkelerde tahıllarda saptanan FB₁ varlığı ve miktarı

Ülke	Tahıl (n) ^a	% Pozitif örnek	Ort. ^b (µg kg ⁻¹)	Min –Mak. ^c (µg kg ⁻¹)	Metot	Kaynak
Çin	Pirinç (29)	90	200	<LOD ^d -500	HPLC	Sun ve ark., 2011
	Buğday (16)	81	200	<LOD-400		
	Mısır (108)	93	1318	<LOD-37 000		
Güney Afrika	Mısır (40)	70	331	<LOD-892	LC-MS/MS	Chilaka ve ark., 2012
İran	Buğday (82)	68	65	15-155	HPLC	Chehri ve ark., 2010
İtalya	Buğday (40)	10	5	5-6	LC-MS/MS	Alkadri ve ark., 2014
Kamerun	Mısır (40)	55	3 684	37-24 225	HPLC	Njobeh ve ark., 2010
Kore	Pirinç	42	14	2-23	LC-MS/MS	Kim ve ark., 2017
	Mısır	47	137	4-2 990		
	Sorgum	95	161	6-890		
	Darı	52	12	2-33		
	Karışık tahıl (507)	74	17	3-80		
Mozambik	Mısır (26)	81	269	23-1 343	LC-MS/MS	Warth ve ark., 2012
Nijerya	Mısır (136)	65	541	32-8 222	LC-MS/MS	Chilaka ve ark., 2016
	Sorgum (110)	8	64	45-78		
	Darı (87)	9	2 333	74-18 172		
Polonya	Buğday (99)	5	42	40-150	HPLC	Bryla ve ark., 2016
Sırbistan	Mısır (12)	100	1 620	880-2 950	ELISA	Krnjaja ve ark., 2013
Türkiye	Mısır (60)	18	500	125-830	HPLC	Şahin, 2018
	Buğday (60)	0	<LOD	<LOD		
	Pirinç (25)	0	<LOD	<LOD		
Vietnam	Mısır (25)	28	1 100	400-3 300	HPLC	Trung ve ark., 2008

^an: Analiz edilen örnek sayısı

^bOrt.: Ortalama FB₁ miktarı

^cMin.-Mak.: En düşük-En yüksek FB₁ miktarı

^dLOD: Tespit limiti

Tahıllar içerisinde FB₁ açısından en riskli ürünün mısır olduğu Çizelge 2.7'nin incelenmesiyle de görülebilmektedir. Farklı coğrafik bölgelerde yetiştirilen mısırlarda FB₁ kontaminasyonun %18'den %100'e varan oranlarda olduğu görülmüştür. Kontamineli mısır tanelerinde FB₁ miktarı 4–37 000 µg kg⁻¹ arasında değişiklik göstermiştir.

Tahıl ve tahıl bazlı işlenmiş ürünlere DON kontaminasyonu ile ilgili çalışmalar FB₁'e göre daha fazla sayıda gerçekleştirilmiştir. Çizelge 2.8'de 2008–2018 yılları arasında tahıllarda DON kontaminasyonunu belirlemek amacıyla gerçekleştirilen araştırma sonuçları özetlenmiştir.

Çizelge 2.8. Bazı ülkelerde tahıllarda saptanan DON varlığı ve miktarı

Ülke	Tahıl (n) ^a	% Pozitif örnek	Ort. ^b (µg kg ⁻¹)	Min.–Mak. ^c (µg kg ⁻¹)	Metot	Kaynak
Avusturya	Mısır (54)	100	750	42–3 680	LC–MS/MS	Berthiller ve ark., 2009
	Buğday (23)	100	1500	203–4 130		
Brezilya	Buğday (113)	66	1 895	206–4 732	ELISA	Santos ve ark., 2013
Çek Cumhuriyeti	Arpa (498)	2	379	3 770	ELISA	Polišenská ve ark., 2008
	Buğday (345)	4	203	4 590		
Çin	Buğday (56)	89	1 962	259–4 975	HPLC	Cui ve ark., 2013
Fas	Buğday (81)	11	502	65–1 310	HPLC	Ennouari ve ark., 2013
Finlandiya	Arpa (34)	82	234	1 180	LC–MS/MS	Nathanail ve ark., 2015
	Yulaf (31)	100	2 690	23 800		
	Buğday(30)	97	866	5 510		
Hindistan	Mısır (50)	40	910	70–4 730	HPLC	Mishra ve ark., 2013
	Buğday (25)	24	450	10–1 070		
	Arpa (25)	16	210	30–530		
İran	Buğday (96)	83	631	23–1 270	ELISA	Darsanaki ve ark., 2015
İtalya	Durum buğdayı (74)	16	75	48–2 267	LC–MS/MS	Juan ve ark., 2016
İtalya/Suriye	İtalyan buğdayı (47)	60	172	13–1 230	LC–MS/MS	Alkadri ve ark., 2014
	Suriye buğdayı (40)	23	102	9–550		
Kanada	Mısır (86)	84	1 400	170–2 630	GC–MS	Tran ve ark., 2012
Kamerun	Mısır (40)	73	59	18–273	HPLC	Njobeh ve ark., 2010
Kenya	Buğday (82)	68	128	105–303	ELISA	Muthomi ve ark., 2008

Çizelge 2.8 (Devam). Bazı ülkelerde tahıllarda saptanan DON varlığı ve miktarı

Ülke	Tahıl (n) ^a	% Pozitif örnek	Ort. ^b (µg kg ⁻¹)	Min.-Mak. ^c (µg kg ⁻¹)	Metot	Kaynak
Kore	Pirinç	7	6	6–12	LC–MS/MS	Kim ve ark., 2017
	Mısır	13	180	17–1 405		
	Sorgum	70	64	18–257		
	Darı	25	47	12–212		
	Karışık tahıl (507)	19	42	15–142		
Kore	Buğday (92)	83	42	242	HPLC	Ok ve ark., 2011
	Arpa (39)	56	24	40		
	Mısır (25)	96	114	492		
	Pirinç (124)	22	22	30		
Kore	Pirinç (151)	25	260	54–1 355	HPLC	Lee ve ark., 2011
Kore	Pirinç (199)	16	21	4–128	HPLC	Ok ve ark., 2009
	Buğday (41)	59	56	14–354		
	Arpa (70)	54	17	4–37		
Macaristan	Mısır (29)	86	1 872	225–2 963	ELISA	Tima ve ark., 2016
	Buğday (29)	72	478	230–1 880		
	Arpa (29)	48	339	240–429		
	Yulaf (29)	27	272	222–359		
Sırbistan	Mısır (12)	100	128	41–226	ELISA	Krnjaja ve ark., 2013
Sırbistan	Buğday (59)	35	295	57–1 840	HPLC	Jajic ve ark., 2008
	Mısır (226)	32	145	27–2 460		
Slovakya	Buğday (189)	85	368	20–2 652	HPLC	Lacko-Bartosova ve ark., 2017
Slovakya	Buğday (299)	77	620	120–7 880	ELISA	Slikova ve ark., 2013
Türkiye	Buğday (60)	7	310	158–653	HPLC	Şahin, 2018
	Mısır (60)	0	<LOD ^d	<LOD		
	Pirinç (25)	4	106	106		

^an: Analiz edilen örnek sayısı^bOrt.: Ortalama DON miktarı^cMin.-Mak.: En düşük-En yüksek DON miktarı^dLOD: Tespit limiti

DON varlığı ve miktarı, iklim koşulları, tahıl çeşidi ve analiz yöntemine bağlı olarak çeşitli tahıllarda farklılıklar göstermiştir. Buğdayın DON kontaminasyonu açısından yüksek risk taşıdığı Çizelge 2.8'in incelenmesiyle de görülebilmektedir. Dünyanın farklı ülkelerinde gerçekleştirilen araştırmalarda buğdaylardaki DON kontaminasyonu varlığının %3,5–100, miktarının ise 23 800 µg kg⁻¹ gibi oldukça yüksek seviyelere kadar yükselebildiği tespit edilmiştir.

Ek gıdaların bileşimine buğday ve mısır başta olmak üzere yulaf, pirinç, çavdar gibi çeşitli tahıllar yüksek oranda girmektedir. Bağışıklık sistemi nispeten zayıf olan bebek ve küçük çocukların diyetinde önemli bir yer tutan ek gıdaların üretiminde

kullanılan tahılların *Fusarium* toksinleri ve diğer kimyasal tehlikeleri içermemesi gıda güvenilirliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formüllerinde FUM ve DON varlığı ve miktarı konusunda ülkemizde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer yandan, tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM/DON kontaminasyonu ile ilgili gelişmiş/az gelişmiş ülkelerde gerçekleştirilmiş 20 civarında araştırma bulunmaktadır. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında saptanan FUM/DON varlığı ve miktarı Çizelge 2.9’da özetlenmiştir.

Çizelge 2.9. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM/DON varlığı ve miktarı

Ülke	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (n) ^a	Mikotoksin	% Pozitif Örnek	Ort. ^b (µg kg ⁻¹)	Min.–Mak. ^c (µg kg ⁻¹)	Metot	Kaynak
ABD	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (147)	DON FUM	65 <1	– 336	34–258 336	LC– MS/MS	Zhang ve ark., 2018
ABD	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (64)	DON FB ₁	66 1,5	– 6,2	1,4–147 6,2	UHPLC	Al-Taher ve ark., 2017
ABD	Arpa bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (11) Yulaf ezmesi bebek ve çocuk ek gıdası (18) Karışık tahıllı bebek ve çocuk ek gıdası (23)	DON	91 44 65	63 13 35	15–224 10–19 12–106	HPLC	Dombrink-Kurtzman ve ark., 2010
Almanya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (25)	DON 3-Ac-DON	60 4	– 11	15–314 11	HPLC	Schollenberger ve ark., 1999
Almanya	Mısır bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (100)	FUM	0	<LOD ^d	<LOD	HPLC	Usleber and Märtilbauer, 1998
Burkina Faso	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (199)	FUM	1,5	30	0–673	HPLC	Ware ve ark., 2017
Çek Cumhuriyeti	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (21)	DON DON-3G FUM	15 15 –	– – 30	19–134 10–81 –	LC/MS – MS	Kostelanska ve ark., 2010
Fas	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (20)	FUM	10	2,7	2,3–3,1	LC– MS/MS	Mahnine ve ark., 2012

Çizelge 2.9 (Devam). Tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM/DON varlığı ve miktarı

Ülke	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (n) ^a	Mikotoksin	% Pozitif Örnek	Ort. ^b (µg kg ⁻¹)	Min.–Mak. ^c (µg kg ⁻¹)	Metot	Kaynak
İspanya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (35)	DON	26	–	70–210	LC–MS/MS	Rubert ve ark., 2012
		FB ₁	8,5	–	75–100		
		FB ₂	2,9	75	75		
İspanya	Mısır bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (27)	FB ₁	4	16	16	LC/MS–MS	D'Arco ve ark., 2008
		FB ₂	4	9,2	9,2		
		FB ₃	4	5,8	5,8		
İtalya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (25)	DON	76	103	–	LC–MS/MS	Juan ve ark., 2014
İtalya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (12)	FB ₁	0	<LOD	<LOD	LC-MS	Cirillo ve ark., 2003
		FB ₂	0	<LOD	<LOD	GC	
		DON	62	35	7–166		
Kanada	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (142)	FUM	30	–	10–44	HPLC	Lombaert ve ark., 2003
	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (237)	DON	63	–	52–260		
Katar	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (67)	DON	27	–	–	LC–MS/MS	Hassan ve ark., 2018
		FB ₂	10	–	–		
Nijerya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (17)	DON	12	29	27–31	LC–MS/MS	Ojuri ve ark., 2018
Nijerya	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası	FB ₁	98	–	1,08–6,43	TLC	Adebayo-Tayo ve ark., 2012
		FB ₂	20	–	0,28–0,44		
Portekiz	Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıdası (9)	DON	44	161	29–271	GC–MS	Pereira ve ark., 2015
		15-Ac-DON	11	31	31		

^an: Analiz edilen örnek sayısı

^bOrt.: Ortalama FUM/DON miktarı

^cMin.–Mak.: En düşük-En yüksek FUM/DON miktarı

^dLOD: Tespit limiti

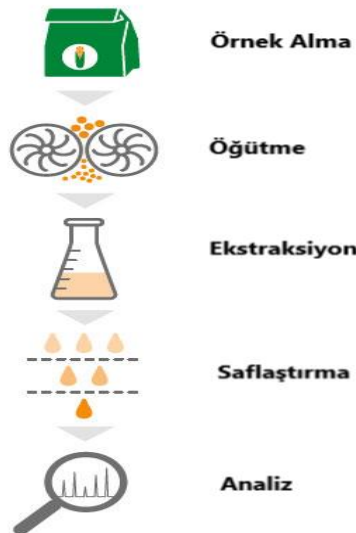
Çizelge 2.9'un incelenmesiyle de görülebileceği gibi tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FUM/DON kontaminasyonu ve miktarı çalışmalar arasında büyük değişkenlik göstermiştir. Almanya ve İtalya'da tüketime sunulan tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FUM'a rastlanmazken, Nijerya'da yapılan bir çalışmada, örneklerin %98'inde FB₁, %20'sinde FB₂ tespit edilmiştir. FB₁ ve FB₂ miktarları sırasıyla 1,08–6,43 µg kg⁻¹ ve 0,28–0,44 µg kg⁻¹ arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacılar, FB₁/FB₂ kontamine ek gıda formülü tüketen bebek/küçük çocukların hafif toksikolojik riske maruz

kalabileceğini, kontamineli diğer gıda kaynakları ile birlikte düşünüldüğünde ise bu durumun önemli bir risk oluşturabileceğini vurgulamışlardır (Adebayo-Tayo ve ark., 2012).

Farklı ülkelerde gerçekleştirilen çalışmalarda, tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında DON kontaminasyonu varlığının %15-91 arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Almanya’da tüketime sunulan tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formüllerinde DON miktarının $314 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'a varan konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar ayrıca, analiz ettikleri bebek gıdalarının birinde 3-Ac-DON ($11 \mu\text{g kg}^{-1}$) ve HT-2 toksin ($12 \mu\text{g kg}^{-1}$) saptamışlardır (Schollenberger ve ark., 1999).

2.7. Mikotoksin Analiz Yöntemleri

Gıda ve yem maddelerinde mikotoksin analizleri, uygun bir örnek alım planının uygulanması, örneğin homojenize edildikten sonra genellikle sulu organik çözücüler kullanılarak toksinin gıda matrisinden ekstraksiyonu, ekstraktın saflaştırılması ve son olarak tespit ve kantitatif tayini içeren çok adımlı bir işlemdir (Şekil 2.4).



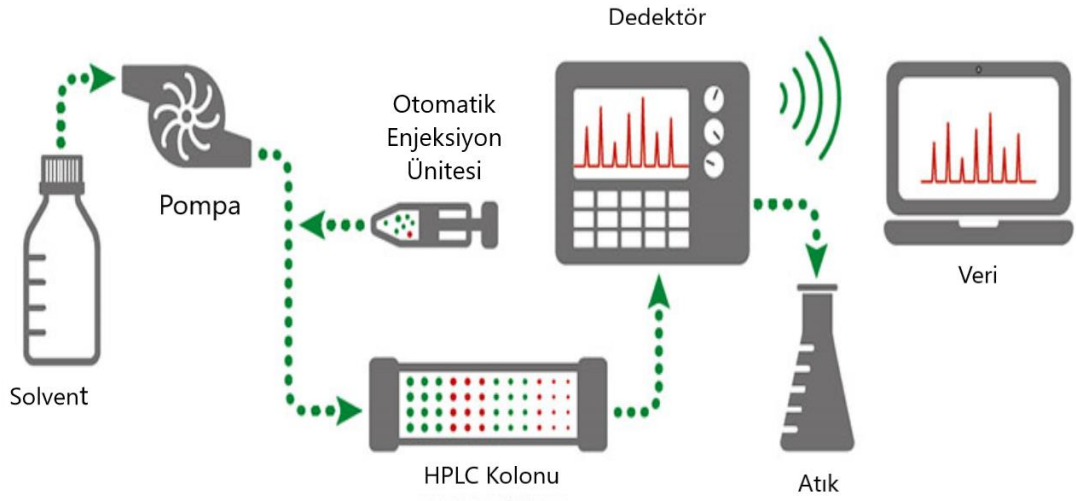
Şekil 2.4. Mikotoksin analiz aşamaları

Mikotoksinlerin gıda maddelerinde heterojen dağılım göstermesi nedeniyle, örnek alma, öğütme ve homojenizasyon basamakları güvenilir analitik sonuçlar elde etmede büyük önem taşımaktadır. Mikotoksin analizlerinde ikinci aşamayı ekstraksiyon ve ekstrakt temizleme işlemleri oluşturmaktadır. Bu aşamada, sıvı-sıvı ekstraksiyonu, katı faz ekstraksiyonu, süperkritik akışkan ekstraksiyonu, jel geçirgenlik kromatografisi ve ekstrakt temizleme amacıyla immunoaffinite kolon (IAC) kullanımı yaygındır (Köppen ve ark., 2010).

Mikotoksinlerin kalitatif/kantitatif tespitinde; ince tabaka kromatografisi (TLC), gaz kromatografisi (GC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS), enzim bağlanmış immunosorbent yöntemi (ELISA), biyosensörler ve immunojik temele dayanan kalitatif ve/veya yarı kantitatif hızlı test yöntemleri kullanılmaktadır (Gilbert ve Anklam, 2002).

Son yıllarda, özellikle çoklu mikotoksinlerin aynı anda kalitatif ve kantitatif tayininde LC-MS/MS sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Kütle spektrumu, analitlerin kolayca hareket edebilen iyonlara dönüştürülmesi ve bu iyonların kütle/yük oranına göre sıralanmasıyla elde edilmektedir. Diğer yandan, yatırım maliyetinin yüksek olması ve yüksek teknik donanıma sahip personele gereksinim duyulması bu yöntemin kullanımını sınırlandıran faktörler arasında yer almaktadır (Kim ve ark., 2017).

HPLC yöntemi ise gıda ve yem maddelerinde bulunabilecek FUM, DON ve diğer mikotoksin türlerinin kalitatif/kantitatif tayininde dünyada kullanılan en yaygın yöntem olarak öne çıkmaktadır. HPLC yöntemi, adsorban ile doldurulmuş bir kolondan ayrılması istenen numune karışımını içeren matriksin yüksek basınç altında geçirilmesi prensibine dayanmaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. HPLC analizi akış şeması

HPLC ile mikotoksin analizlerinde üzerinde durulması gereken en önemli faktörlerden birisi, mikotoksin–dedektör ilişkisidir. DON analizinde PDA (photo diode array)/UV dedektör, FUM tespitinde ise floresan dedektör (FLD) kullanılmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Gıda örnekleri

Araştırma kapsamında, 75 adet bebek ve çocuk ek gıda formülasyonu FUM (FB₁ ve FB₂) ve DON varlığı/miktarı yönünden değerlendirilmiştir. Gıda örnekleri, Temmuz-Ekim 2018 tarihleri arasında Çorum ve İstanbul illerinde bulunan çeşitli market ve satış noktalarından AB Komisyonunca belirlenen numune alma prosedürüne göre temin edilerek, Hitit Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölüm Laboratuvarına getirilerek 4±1 °C'de muhafaza edilmiştir.



Resim 3.1. Bebek ve çocuk ek gıda formülü örnekleri

3.1.2. Kimyasal maddeler

Araştırmada kullanılan kimyasal maddeler ve malzemeler Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD), Merck (Darmstadt, Almanya) ve VWR International (Leuven, Belçika) firmasından temin edilmiştir. Araştırmanın çeşitli aşamalarında kullanılan metanol ve asetonitril çözeltileri HPLC saflığındadır. Analizin tüm analitik aşamalarında

Millipore Direct-Q3 (Millipore, Molsheim, Fransa) tarafından üretilen ultra saf su kullanılmıştır.

FUM analizinde kullanılan OPA çözeltisi hazırlığında, 40 mg o-phthaldialdehide maddesi 1 ml metanol içerisinde çözündürülmüş ve 5 ml 0,1 M Na₂B₄O₇ çözeltisi ile seyreltilmiştir. Karışıma son olarak 50 µl 2-mercaptoethanol ilave edilerek tüp karıştırıcıda karıştırılmıştır.

3.1.3. IAC

Ekstrakt temizleme aşamasında FUM ve DON mikotoksinlerine karşı spesifik antikolar içeren FumoniStarTM ve DONStar^R (Romer Labs Diagnostic GmbH, Tulln, Avusturya) IAC'ları kullanılmıştır.

3.1.4. FUM standartları

Araştırmada Sigma-Aldrich firmasından temin edilen *F. moniliforme* küfünden üretilmiş FB₁ ve FB₂ standartları (Steinheim, Germany) kullanılmıştır. FUM standartları 1 mg olarak kristal formda temin edilmiştir. FB₁ ve FB₂ standartları metanol kullanılarak seyreltilmiş ve birinci düzey stok standartları (200 µg ml⁻¹) hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi ve metot performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan standart çözeltiler, bu birinci düzey stok standart çözeltileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.5. DON standardı

DON standardı Sigma-Aldrich firmasından kristal formda (1 mg) temin edilmiştir (Steinheim, Germany). Standart, metanol kullanılarak seyreltilmiş ve birinci düzey stok standardı (200 µg ml⁻¹ DON) hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi ve metot performansını değerlendirmek amacıyla kullanılan standart çözeltiler, bu birinci düzey stok standart çözeltisi kullanılarak hazırlanmıştır.

3.2. Yöntem

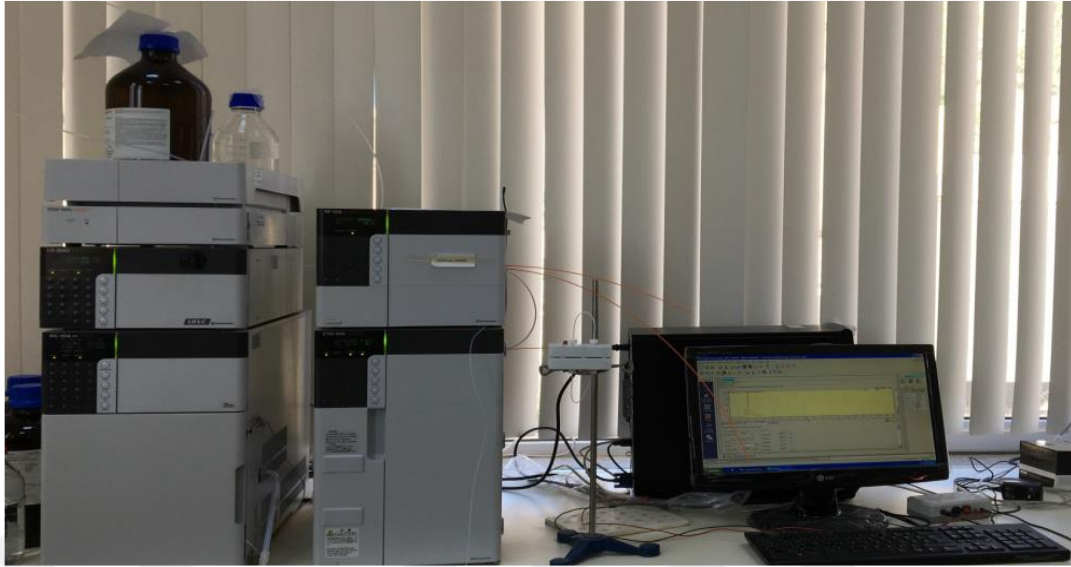
3.2.1. FUM analizi

3.2.1.1. FUM ekstraksiyonu

Tahıl bazlı ek gıda formülü örnekleri (10 g), 2,5 g NaCl ve 200 ml ekstraksiyon çözeltilisi (asetonitril:metanol:su, 25:25:50, v/v/v) ile Waring Blender'da (3 dk) homojenize edilmiştir. Ekstraktlar Whatman kaba filtre kağıdından süzülmüştür. Elde edilen filtrattan 20 ml alınarak 40 ml fosfat tamponu (PBS) ile seyreltilmiş ve 1,6 µm gözenek çapına sahip cam mikrofiber filtreden geçirilmiştir. Süzütünün 20 ml'si FUM'lara karşı spesifik antikorlar içeren IAC'den geçirildikten (akış hızı 2-3 ml/dk) sonra, kolonlar 2 defa 10 ml ultra saf su kullanılarak yıkanmış ve hava ile kurutulmuştur. Spesifik antikorlara bağlı halde bulunan olası FUM'lar kolondan 1000 µl (2x500 µl) metanol geçirilerek 2 ml kapasiteli HPLC viallerine alınmış ve analiz edilinceye kadar +4±1 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.1.2. HPLC- FLD analizi

Örneklerde kalitatif/kantitatif FUM tespitinde floresan dedektörlü (FLD) Shimadzu marka (RF-20AXL model) HPLC sistemi kullanılmıştır (Resim 3.2). Bu sistemde; LC20- AD izokratik pompa ünitesi, online vakum degaser (DGU-20A3), FLD (RF-20AXL), otomatik enjeksiyon ünitesi (SIL-20AHT), kolon fırını (CTO-20A) ve sistem kontrol ünitesi (CBM-20 Alite) yer almaktadır.



Resim 3.2. FUM analizinde kullanılan HPLC cihazı

HPLC cihazı kullanarak kalitatif ve kantitatif FUM tespitinde uygulanacak analiz metodu, 2001.04 Resmi yöntemi ve R-Biopharm yönteminden yararlanılarak Çizelge 3.1’de belirtilen şekilde oluşturulmuştur.

Çizelge 3.1. FUM analizinde uygulanan kromatografik koşullar

Parametre	Kromatografik koşullar
<i>Dedektör</i>	FLD, excitation (tahrik dalga boyu): 335 nm; emission (yayım dalga boyu): 440 nm
<i>Kolon</i>	ODS-3 (150x4,6 mm, 5 µm, inertsil® , GL Sciences Inc., Tokyo, Japonya)
<i>Kolon sıcaklığı</i>	40 °C
<i>Hareketli faz</i>	İzokratik, Metanol-0.1 M NaH ₂ PO ₄ (77:23, v:v)
<i>Hareketli faz akış hızı</i>	1 ml dk ⁻¹
<i>Enjeksiyon miktarı</i>	100 µl
<i>Analiz süresi</i>	18 dk

FUM analizinde hareketli fazın pH değeri H₃PO₄ kullanılarak 3,35’e ayarlanmıştır. Analizde ayrıca türevlendirme amacıyla OPA çözeltisi kullanılmıştır. FUM standartlarından veya örneklerden 200 µl alınıp, 200 µl OPA çözeltisi ile

karıştırıldıktan sonra 2–3 dk içerisinde HPLC'ye enjeksiyonun gerçekleştirilmesi sağlanmıştır.

3.2.2. DON analizi

3.2.2.1. DON ekstraksiyonu

10 g örnek 200 ml ultra saf su ile Waring Blender'da (3 dk) homojenize edilmiş ve Whatman kaba filtre kağıdından süzülmüştür. Elde edilen filtrattan 10 ml alınarak 30 ml ultra saf su ile seyreltilmiş ve cam mikrofiber filtreden geçirilmiştir. Süzütünün tamamı DON'a karşı spesifik antikorlar içeren IAC'den geçirildikten sonra kolonlar yıkanmış ve kurutulmuştur. Spesifik antikorlara bağlı halde bulunan olası DON, kolondan 1000 µl (2x500 µl) metanol geçirilerek HPLC viallerine alınmış ve analiz edilinceye kadar $+4\pm 1$ °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.2.2. HPLC-PDA analizi

Örneklerde kalitatif/kantitatif DON tespitinde photo diode array (PDA) dedektörlü Shimadzu marka HPLC sistemi kullanılmıştır (Resim 3.3). Bu sistemde yer alan üniteler; LC20-AD pompa ünitesi, online vakum degaser (DGU-20A5R), PDA dedektör (SPD-M20A), otomatik enjektör ünitesi (SIL-20AHT), kolon fırını (CTO-10 AS VP) ve sistem kontrol ünitesidir.



Resim 3.3. DON analizinde kullanılan HPLC cihazı

HPLC cihazı kullanılarak örneklere uygulanacak DON tespitinde kullanılan kromatografik koşullar Çizelge 3.2’de belirtilmiştir:

Çizelge 3.2. DON analizinde uygulanan kromatografik koşullar

Parametre	Kromatografik koşullar
<i>Dedektör</i>	PDA, dalga boyu: 219 nm
<i>Kolon</i>	ODS-3 (150x4,6 mm, 5 µm, inertsil® , GL Sciences Inc., Tokyo, Japonya)
<i>Kolon sıcaklığı</i>	40 °C
<i>Hareketli faz</i>	İzokratik, su-metanol (85:15, v/v)
<i>Hareketli faz akış hızı</i>	1 ml dk ⁻¹
<i>Enjeksiyon miktarı</i>	100 µl
<i>Analiz süresi</i>	30 dk

3.2.3. Metot validasyonu

FUM ve DON analizlerinde metot validasyonu amacıyla lineer ölçüm aralığı (doğrusallık/çalışma aralığı), tespit limiti (LOD), ölçüm limiti (LOQ), geri kazanım ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yürütülmüştür.

Kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması amacıyla 5 farklı konsantrasyonda FB₁ (25, 50, 100, 1250 ve 2500 µg l⁻¹), FB₂ (25, 50, 100, 1250 ve 2500 µg l⁻¹) ve DON standart çözeltileri (100, 200, 500, 1000 ve 2000 µg l⁻¹) ile farklı HPLC cihazlarına 3’er enjeksiyon gerçekleştirilmiş ve pik alanlarına göre her bir toksin için 5 farklı noktadan oluşan kalibrasyon (doğrusallık) eğrisi ve lineer eşitlik oluşturulmuştur.

FB₁, FB₂ ve DON’un LOD ve LOQ değerleri geri kazanım çalışmalarıyla belirlenmiştir. Bu amaçla; FB₁, FB₂ ve DON içermediği tespit edilen tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneklerine FB₁ (100 µg kg⁻¹), FB₂ (100 µg kg⁻¹) ve DON (100 µg kg⁻¹) standart çözeltileri ayrı ayrı ilave edilmiş ve geri kazanım çalışmaları (n=8) gerçekleştirilmiştir. Metodun uygulanmasıyla elde edilen sonuçların standart sapmasının (SD) 3 katı alınarak LOD değeri, 10 katı alınarak da LOQ değeri bulunmuştur.

Geri kazanım çalışması için, FB₁, FB₂ ve DON içermediği tespit edilen tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneklerine AB ve TGK'da yer alan ML miktarlarında FUM (200 µg kg⁻¹) ve DON (200 µg kg⁻¹) standart çözeltileri ilave edilmiş ve toksinlerin gıda matrisine adsorbe olması için bir gece beklenmiştir (*n*=5). Kontamine edilmiş örnekler 3.2.1 ve 3.2.2'de belirtildiği şekilde FUM ve DON analizlerine tabi tutulmuştur. FB₁, FB₂ ve DON toksinlerinin geri kazanım değerleri Eş. 3.1 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Geri kazanım} = \frac{\text{Standart eklenmiş örnek analiz sonucu } (\mu\text{g/kg})}{\text{Eklenen standart miktarı } (\mu\text{g/kg})} \times 100 \quad (3.1)$$

FB₁, FB₂ ve DON analizlerinin tekrarlanabilirlik değerleri ise geri kazanım çalışmalarının yüzde bağıl standart sapması (% RSD) olarak hesaplanmıştır.

3.2.4. Maruz kalma düzeyi hesaplaması

6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FUM ve DON'a maruz kalma düzeyleri Eş. 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Maruz kalınan miktar} = \frac{\text{Toksin miktarı } (\mu\text{g/kg}) \times \text{Tüketim miktarı } (\text{kg/gün})}{\text{Vücut ağırlığı } (\text{kg})} \quad (3.2)$$

Yaş gruplarına göre tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarının tüketim miktarları, Bebek ve Çocuk Beslenme Kılavuzu'nda (Anonim, 2019) yer alan tavsiye limitlerine göre belirlenmiştir. Buna göre, günlük ortalama tüketim miktarı 6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocuklar için 50 g olarak tavsiye edilmektedir.

Maruz kalma düzeyi hesaplamasında vücut ağırlığı değerleri 6–12 aylık bebekler için 8,8 kg, 1–3 yaş aralığındaki çocuklar için ise 12 kg alınmıştır (EFSA, 2012). FUM ve DON'a maruz kalma miktarlarının hesaplanmasında tespit edilemeyen numuneler için alt sınır değeri "0", üst sınır değeri ise "LOD" olarak alınmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

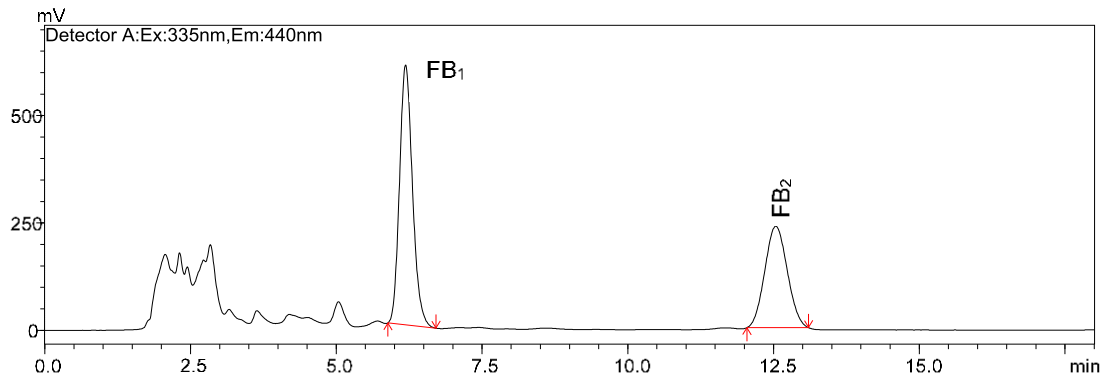
4.1. Metot Performansının Değerlendirilmesi

Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON varlığını/miktarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, öncelikle kullanılan analiz yönteminin performansı değerlendirilmiştir. Bu amaçla, lineer ölçüm aralığı, LOD, LOQ, geri alma ve tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. FUM ve DON için elde edilen lineerite verileri Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. FUM ve DON için lineerite verileri

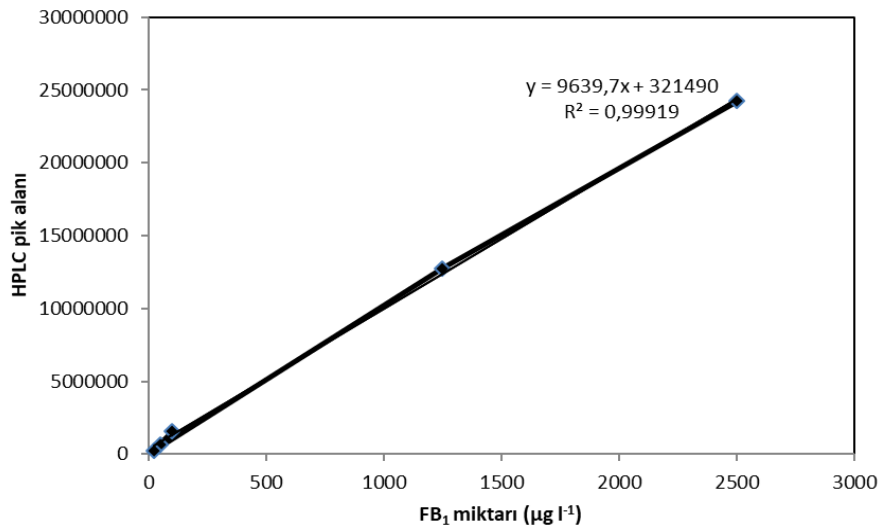
Toksin	Lineerite aralığı ($\mu\text{g l}^{-1}$)	Lineerite eşitliği	R^2
FB ₁	25–2 500	$y=9639,7x+321490$	0,99919
FB ₂	25–2 500	$y=5395,4x+267929$	0,99925
DON	100–2 000	$y=352,36x-2028,5$	0,99958

Kalibrasyon eğrisi oluşturmak amacıyla HPLC cihazına enjekte edilen FB₁ ve FB₂ standartlarına ($500 \mu\text{g l}^{-1}$) ait HPLC kromatogramı Şekil 4.1’de yer almaktadır. Alıkonma zamanlarında sıcaklığa bağlı olarak bazı kaymalar yaşanmakla birlikte FB₁ için yaklaşık 7. dk, FB₂ için ise 12,5. dk olarak bulunmuştur. HPLC kromatogramlarında FUM’un alıkonma zamanında herhangi bir yabancı pik oluşumu görülmemiştir.

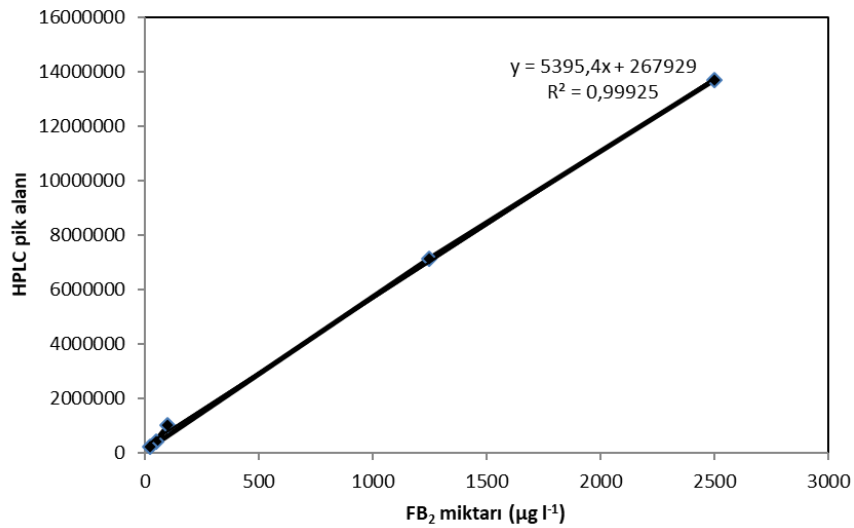


Şekil 4.1. HPLC kromatogramı (FB₁: $500 \mu\text{g l}^{-1}$, FB₂: $500 \mu\text{g l}^{-1}$)

HPLC cihazına enjekte edilen FB₁ ve FB₂ standartlarına karşılık gelen pik alanlarına göre 5 farklı noktadan oluşan kalibrasyon eğrileri sırasıyla Şekil 4.2 ve 4.3'te verilmiştir. FB₁ ve FB₂'ye ait kalibrasyon eğrisinin R^2 (verilen veri noktaları boyunca Pearson çarpım moment korelasyon katsayısının karesi) değerleri >0,99 olarak bulunmuş olup, metot validasyonu çalışmaları için kabul edilebilir olarak görülmüştür. Araştırma kapsamında incelenen tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FB₁ ve FB₂ miktarlarının hesaplanmasında $y=9639,7x+321490$ ve $y=5395,4x+267929$ lineerite denklemleri kullanılmıştır.

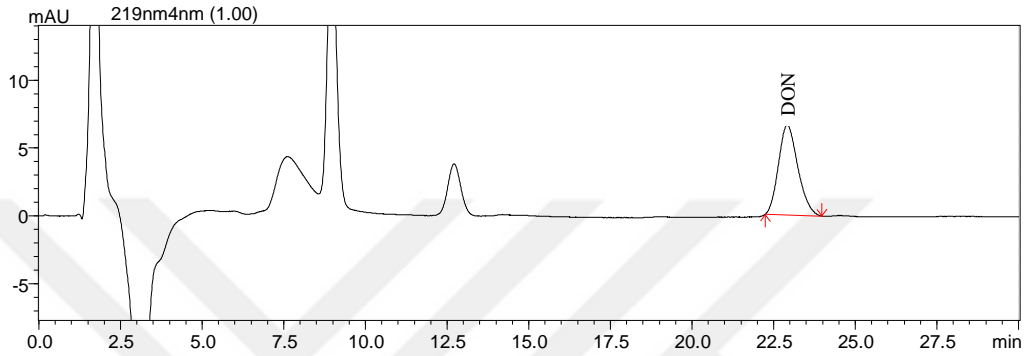


Şekil 4.2. FB₁ için kalibrasyon eğrisi



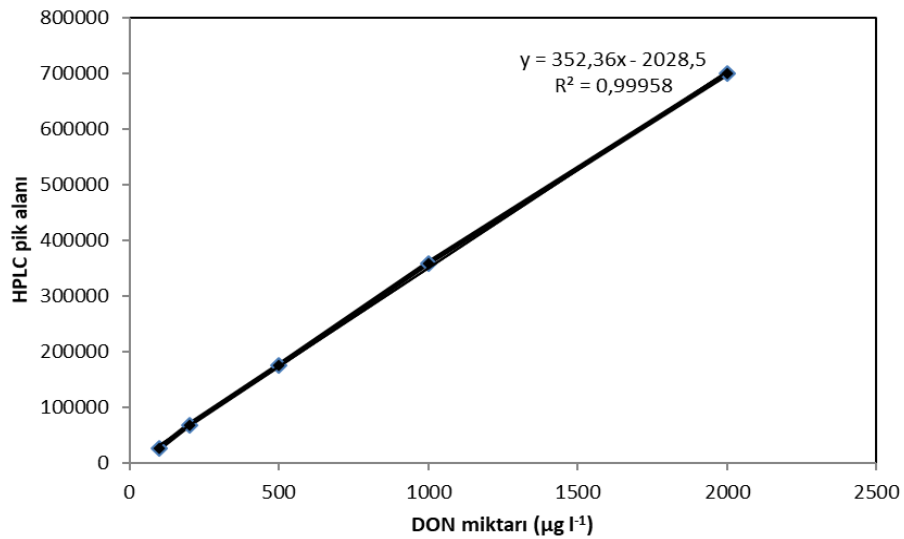
Şekil 4.3. FB₂ için kalibrasyon eğrisi

Şekil 4.4'te ise kalibrasyon eğrisi oluşturmak amacıyla HPLC cihazına enjekte edilen DON standardına ($1000 \mu\text{g l}^{-1}$) ait HPLC kromatogramı yer almaktadır. DON'un alıkonma zamanı yaklaşık 23. dk olarak belirlenmiştir. DON'a ait HPLC kromatogramlarında toksinin alıkonma zamanında analiz sonucunu olumsuz etkileyebilecek herhangi bir yabancı pik oluşumu saptanmamıştır.



Şekil 4.4. HPLC kromatogramı (DON: $1000 \mu\text{g l}^{-1}$)

HPLC cihazına enjekte edilen DON standartlarına karşılık gelen pik alanlarına göre 5 farklı noktadan oluşan kalibrasyon eğrisi Şekil 4.5'te verilmiştir. DON kalibrasyon eğrisinin R^2 değeri 0,99958 bulunmuş olup, metot validasyonu çalışmaları için kabul edilebilir olarak görülmüştür. Araştırma kapsamında incelenen örneklerde DON miktar tayininde ise $y=352,36x-2028,5$ lineerite denklemi kullanılmıştır.



Şekil 4.5. DON kalibrasyon eğrisi

FUM ve DON toksinleri için LOD ve LOQ değerleri materyal ve metot kısmında belirtildiği gibi geri kazanım çalışmalarıyla belirlenmiştir. LOD değeri bir ölçüm metodu ile algılanabilen fakat miktarının tespit edilemediği analit derişimi olarak tanımlanabilir. FB₁ ve FB₂ için hesaplanan LOD değerleri sırasıyla 14,6 µg kg⁻¹ ve 13,3 µg kg⁻¹'dir. Kullanılan ölçüm metodu ile kabul edilebilir kesinlikte ve doğrulukta ölçülebilen en düşük analit derişimi olarak da ifade edilebilen LOQ değerleri ise FB₁ için 48,6 µg kg⁻¹, FB₂ için ise 44,2 µg kg⁻¹ olarak hesaplanmıştır. DON için LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 15,5 µg kg⁻¹ ve 51,7 µg kg⁻¹ olarak saptanmıştır. FB₁ ve DON için elde edilen LOQ değerleri, AB ve TGK'nın tahıl bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları için belirlediği yasal limitlerden (FB₁+FB₂=200 µg kg⁻¹, DON=200 µg kg⁻¹) oldukça düşük bulunmuştur.

Tahıl bazlı ek gıda formülasyonu ekstraktından FB₁ ve FB₂'nin geri kazanım değerleri sırasıyla %93,2 ve %91,4 olarak bulunurken, RSD değerleri sırasıyla %9,9 ve %5,8 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler, AB Komisyonunca FB₁ analizinde metot performansı için önerilen %60–120 geri kazanım (≤500 µg kg⁻¹ konsantrasyon için) ve ≤%30 RSD değerleri (EC, 2006) ile uyumluluk göstermiştir.

Benzer şekilde, tahıl bazlı ek gıda formülasyonu ekstraktından 200 µg kg⁻¹ DON'un geri kazanım değeri %84,5 olarak belirlenmiştir. DON için tekrarlanabilirlik değerleri ise %12,7 olarak tespit edilmiştir. Geri kazanım ve tekrarlanabilirlik değerleri AB Komisyonunca DON analizinde metot performansı için belirlenen %60–110 geri kazanım (>100–≤500 µg kg⁻¹ konsantrasyon için) ve ≤%20 RSD değerleri (EC, 2006) ile uyumluluk göstermiştir.

4.1.1. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında FUM varlığı/miktarı

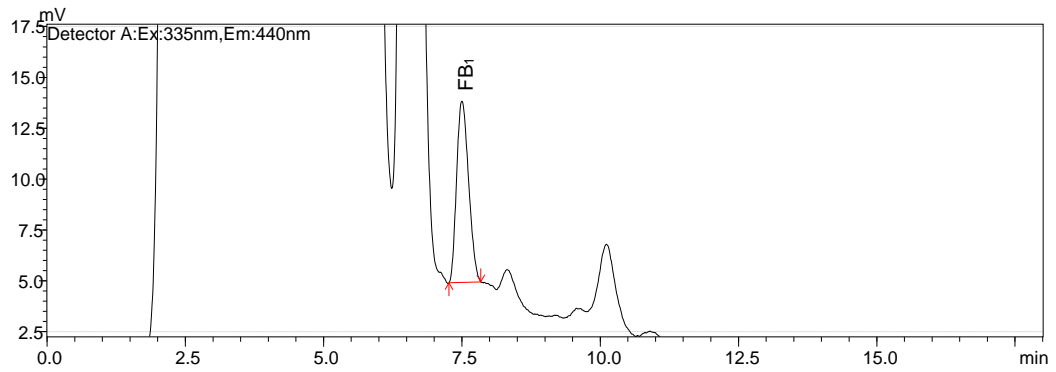
Araştırma kapsamında, 75 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunda FUM varlığı ve miktarı floresan dedektörlü HPLC sistemiyle belirlenmiştir. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan FUM varlığı ve miktarı Çizelge 4.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.2. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan FUM varlığı ve miktarı

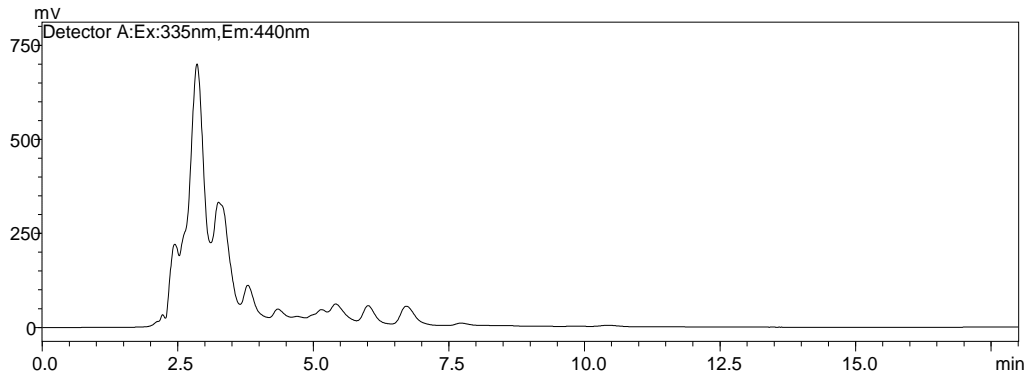
Gıda örneği	Parametre	FB ₁	FB ₂	FB ₁ +FB ₂
Ek gıda formülasyonu (n=75)	Pozitif örnek sayısı, n (%)	3 (4)	<LOD	3 (4)
	Miktar aralığı (min- mak., µg kg ⁻¹)	42,5–100,9	<LOD	42,5–100,9
	Ortalama FUM miktarı (µg kg ⁻¹)	73,5	<LOD	73,5
	EU ML (µg kg ⁻¹)	–	–	200

Analiz edilen 75 adet tahıl bazlı bebek gıda formülasyonlarının yalnızca 3'ünde (oransal olarak %4) FB₁ tespit edilmiştir. Tahıl bazlı bebek gıda formülasyonlarında saptanan FB₁ miktarları 42,5 µg kg⁻¹, 77,1 µg kg⁻¹ ve 100,9 µg kg⁻¹ olup, ortalama FB₁ miktarı 73,5 µg kg⁻¹'dir. Diğer yandan, analiz edilen örneklerin hiçbirinde tespit limitlerinin üzerinde FB₂'ye rastlanmamıştır. Etiket bilgilerine göre, FB₁ içeren örneklerin en az %50 oranında tahıl unu (çok tahıllı, yulaf ve buğday) içerdikleri görülmektedir. Ek gıda formülasyonlarında saptanan toksin miktarları AB ve TGK Bulaşanlar Yönetmeliği'nin FB₁+FB₂ için izin verdiği 200 µg kg⁻¹ ML değerinin altındadır.

Şekil 4.6'da 100,9 µg kg⁻¹ miktarında FB₁ ile kontamine tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneğine ait HPLC-FLD kromatogramı verilmiştir. Şekil 4.7'de ise FB₁ ve FB₂ içermeyen tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneğine ait HPLC-FLD kromatogramı gösterilmiştir.



Şekil 4.6. FB₁ (100,9 µg kg⁻¹) içeren tahıl bazlı ek gıda formülasyonuna ait HPLC kromatogramı



Şekil 4.7. FUM içermeyen örneğe ait HPLC kromatogramı

Ülkemizde tüketime sunulan ek gıda formülasyonlarında AFs, OTA ve ZEA varlığı ile ilgili olarak birkaç çalışmaya rastlanmasına karşın, bu ürünlerde FUM'ların varlığı/miktarı konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçların diğer araştırma sonuçlarıyla kıyaslaması yapılamamıştır. Diğer yandan, bazı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüketime sunulan ek gıda formülasyonlarında FUM'ların varlığı/miktarı konusunda yapılmış çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bu araştırma sonuçları incelendiğinde ham maddeye, bileşime, yıla, analiz yöntemine de bağlı olarak oldukça farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Bu konuda ilk olarak Almanya'da yapılan bir tarama çalışmasında analiz edilen 100 adet mısır bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülünün hiçbirinde FUM'lara rastlanmadığı belirtilmiştir (Usleber and Martlbauer, 1998). Benzer şekilde, İtalya'da sınırlı sayıda ($n=12$) analiz edilen bebek gıdalarında da FB_1 ve FB_2 tespit edilememiştir (Cirillo ve ark., 2003).

Diğer yandan, Kanada'da gerçekleştirilen bir çalışmada, çeşitli tahıllar içeren (yulaf, arpa, soya, pirinç, karışık tahıllı) bebek ve çocuk gıdalarının ($n=142$) %29,6'sında (42 adet) $130 \mu\text{g kg}^{-1}$ 'a varan miktarlarda FUM (FB_1+FB_2)'lara rastlanmıştır (Lombaert ve ark., 2003). İspanya'nın Valencia kentinden toplanan 27 adet mısır bazlı ve çeşitli tahıllar içeren bebek ve çocuk ek gıda formüllerinde yapılan bir çalışmada ise, örneklerin yalnızca birinde düşük konsantrasyonda FB_1 ($15,9 \mu\text{g kg}^{-1}$), FB_2 ($9,2 \mu\text{g kg}^{-1}$) ve FB_3 ($5,8 \mu\text{g kg}^{-1}$) tespit edilmiştir (D'Arco ve ark., 2008).

Tanzanya’da yapılan bir araştırmada ise 6 aylık ve üzeri yaştaki bebekler tarafından tüketilen mısırların 21–3 201 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda FUM içerdiği belirlenmiştir (Kimanya ve ark., 2010).

Nijerya’da tahıl bazlı bebek ek gıda formülasyonlarında TLC yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, örneklerin %98’inde FB₁, %20’sinde FB₂ tespit edilmiş olup, konsantrasyon seviyeleri sırasıyla 1,08–6,43 $\mu\text{g kg}^{-1}$ ve 0,28–0,44 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişiklik göstermiştir. Araştırmacılar, FB₁/FB₂ kontaminei ek gıda formülü tüketen bebek/küçük çocukların hafif toksikolojik riske maruz kalabileceğini, kontaminei diğer gıda kaynakları ile birlikte düşünöldüğünde ise bu durumun önemli bir risk oluşturabileceğini vurgulamışlardır (Adebayo-Tayo ve ark., 2012).

Fas’da 2012 yılında yapılan bir çalışmada, süpermarket ve eczanelerden toplanan 20 adet bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunun yalnızca ikisinde (%10) (buğday ve pirinç bazlı) 2,3 ve 3,1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ miktarlarında FUM’lara (FB₁+FB₂+FB₃) rastlanmıştır (Mahnine ve ark., 2012).

Rubert ve ark. (2012), İşpanya’da ticari olarak satılan 35 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formölünün 3’ünde (%8,6) FB₁ (75–100 $\mu\text{g kg}^{-1}$) ve 1 örnekte FB₂ (75 $\mu\text{g kg}^{-1}$) tespit etmişlerdir.

ABD’de 2012 yılının Mart-Haziran ayları arasında çeşitli süpermarketlerden toplanan 64 adet bebek maması örneğinin yalnızca birinde FB₁ (6,2 $\mu\text{g kg}^{-1}$) bulunurken, ilginç bir şekilde 5 örnekte 1,5–15,8 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda FB₂ saptanmıştır (Al-Taher ve ark., 2017).

Burkina Faso’da gerçekleştirilen bir araştırmada, analiz edilen 199 adet bebek ve çocuk ek gıda formölünün yalnızca 3’ünde (%1,5) FUM tespit edilirken, darı içeren ek gıda formölünde saptanan FB₁+FB₂ miktarı (672,9 $\mu\text{g kg}^{-1}$) EU ML değerinin oldukça üzerindedir (Ware ve ark., 2017).

Katar’da gerçekleştirilen bir araştırmada süpermarketlerden toplanan 67 adet bebek mamasının %10’unda EU ML’nin (200 $\mu\text{g kg}^{-1}$) üzerine varan miktarlarda FB₂ tespit

edilirken (Hassan ve ark., 2018), ABD’de tüketime sunulan 147 adet bebek ve çocuk gıdasının yalnızca birinde (mısır-soya bazlı) FUM’a ($336 \mu\text{g kg}^{-1}$) rastlanmıştır (Zhang ve ark., 2018).

4.1.2. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında DON varlığı/miktarı

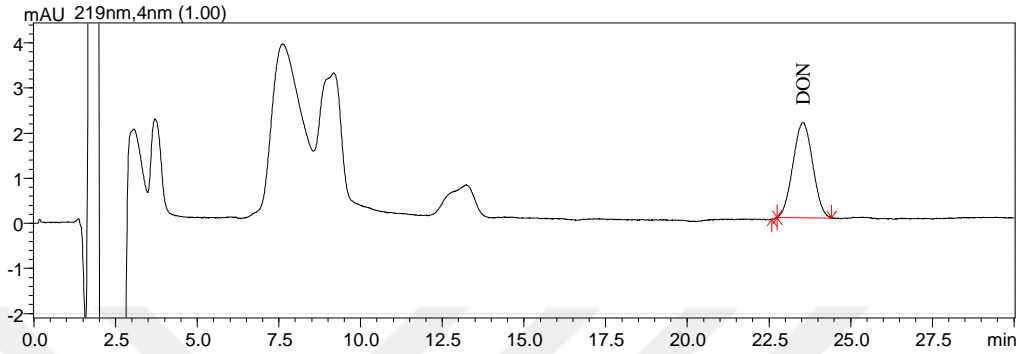
Araştırma kapsamında 75 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunda DON varlığı ve miktarı PDA dedektörlü HPLC sistemiyle belirlenmiştir. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan DON varlığı ve miktarı Çizelge 4.3’te özetlenmiştir.

Çizelge 4.3. Tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarında saptanan DON varlığı ve miktarı

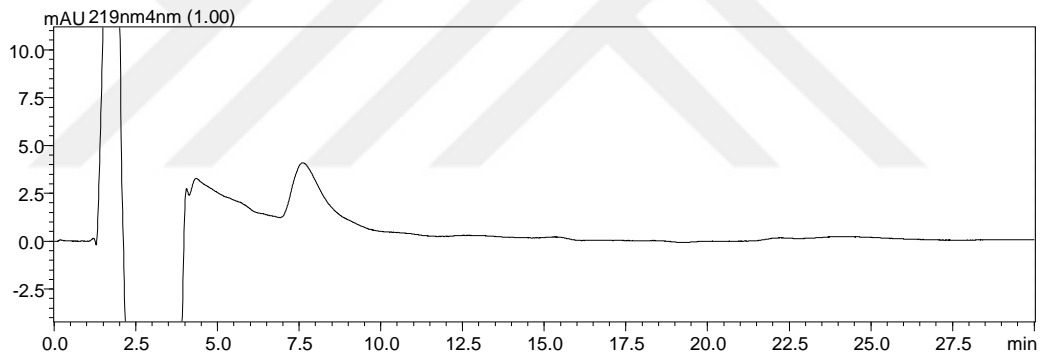
Gıda örneği	Parametre	DON
Ek gıda formülasyonu ($n=75$)	Pozitif örnek sayısı, n (%)	16 (21,3)
	Miktar aralığı (min.- mak., $\mu\text{g kg}^{-1}$)	59,4–342,4
	Ortalama DON miktarı ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	98,3
	EU ML ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	200

Çizelge 4.3’ün incelenmesiyle de görülebileceği gibi, tahıl bazlı bebek gıda formülasyonlarında DON kontaminasyonu FUM’lara göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Analiz edilen 75 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunun 16’sında (oransal olarak %21,3) DON tespit edilmiştir. Örneklerde saptanan DON miktarları $59,4\text{--}342,4 \mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişiklik göstermiştir. Örneklerde saptanan ortalama DON konsantrasyonu ise $98,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Etiket bilgilerine göre en yüksek düzeyde DON içeren örneklerin buğday ve pirinç unu içerdiği görülmüştür. Diğer yandan, tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarının yalnızca biri AB ve TGK Yönetmeliği’nde yer alan ML değerinin ($200 \mu\text{g kg}^{-1}$) üzerindedir.

DON ile kontamine (342,4 $\mu\text{g kg}^{-1}$) ve DON içermeyen bebek ek gıda formülasyonlarına ait HPLC-PDA kromatogramları sırasıyla Şekil 4.8 ve 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. DON ile kontamine (342,4 $\mu\text{g kg}^{-1}$) örneğe ait HPLC-PDA kromatogramı



Şekil 4.9. DON içermeyen tahıl bazlı ek gıda formülasyonuna ait HPLC kromatogramı

Ülkemizde tüketime sunulan bebek gıdalarında DON ve FUM varlığı/miktarı konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle araştırma kapsamında elde edilen sonuçların ülkemizde gerçekleştirilen diğer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılma imkanı bulunmamaktadır. Diğer yandan, özellikle son 20 yıl içerisinde tahıl bazlı bebek gıdalarında DON kontaminasyonu ile ilgili çoğunlukla gelişmiş ülkelerde gerçekleştirilmiş bazı araştırmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlar, çeşitli ülkelerde tüketime sunulan tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında gerçekleştirilen araştırma sonuçlarıyla kıyaslandığında, DON'un bulunma sıklığının daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

Bu konuda ilk olarak Almanya’da yapılan bir araştırmada, çeşitli marketlerden rastgele toplanan 25 tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülünün 15’inde (oransal olarak %60) DON kontaminasyonu tespit edilmiş olup, örneklerde saptanan DON miktarı 15–314 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişiklik göstermiştir (Schollenberger ve ark., 1999).

Lombaert ve ark. (2003) Kanada’da satışa sunulan çeşitli tahıllar içeren (yulaf, arpa, soya, pirinç, karışık tahıllı) bebek ve çocuk gıdalarının %63,3’ünde (150/237) 52–260 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda DON tespit etmişlerdir.

ABD’nin Midwest bölgesinde rastgele satın alınan 52 adet tahıl bazlı ek gıda formülasyonu örneğinde (11’i arpa bazlı, 18’i yulaf ezmeli, 23’ü karışık tahıllı) yapılan çalışmada, arpa bazlı örneklerin 10’unda DON tespit edilmiş olup, kontaminasyon miktarı 15–224 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında bulunmuştur. Yulaf ezmeli formülasyonların 8’inde 10–19 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında DON bulunurken, karışık tahıllı bebek gıdalarının 15’inde 12–106 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda DON tespit edilmiştir. Araştırmacılar, DON kontaminasyonu açısından en yüksek oranın arpa bazlı bebek gıdalarında (%91) rastlandığını, bunu karışık tahıllı (%65) ve yulaf ezmeli bebek gıdalarının (%44) izlediğini belirtmiş olup, analiz edilen tüm örneklerin yalnızca birinde (arpa bazlı) rastlanan DON miktarı AB’nin belirlemiş olduğu ML’nin üzerinde bulunmuştur (Dombrink-Kurtzman ve ark., 2010). ABD’de yapılan bir diğer bir çalışmada analiz edilen 7 tahıl bazlı gıda ürününün 4’ünde (%57,1) 46–877 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda DON tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2014).

ABD’de çeşitli süpermarketlerden toplanan 20 pirinç bazlı, 8 arpa bazlı, 20 yulaf bazlı ve 16 karışık tahıllı olmak üzere toplam 64 adet bebek maması örneğinde yapılan analizlerde en sık rastlanan mikotoksinin DON (%66) olduğu görülmüştür. Bebek mamalarında saptanan DON miktarları 1,4–147 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişiklik göstermiştir (Al-Taher ve ark., 2017). Benzer şekilde, 2018 yılında ABD’de yapılan kapsamlı bir araştırmada 147 adet bebek ve çocuk gıdasında en sık rastlanan mikotoksinin DON olduğu (%65) görülmüştür. Örneklerde bulunan DON miktarları

34–258 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişiklik göstermiş olup, çok taneli ürünlerin %100'ünde DON tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2018).

İspanya'da ticari olarak satılan 35 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülünün 9'unda (%26) 70–210 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda DON saptanmıştır (Rubert ve ark., 2012).

Cirillo ve ark. (2003) İtalya'da sınırlı sayıda ($n=12$) analiz edilen bebek gıdalarının %62'sinde (7 örnek) 7–166 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında değişen miktarlarda DON saptamışlardır. Bu konuda İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada, 25 adet tahıl bazlı ek gıda formülünün %76'sında (19/25) ortalama 102,6 $\mu\text{g kg}^{-1}$ miktarında DON'a rastlanırken, etiket bilgilerine göre en yüksek miktarda DON içeren örneklerin 4–5 tahıllı (ortalama 268 $\mu\text{g kg}^{-1}$) ve buğday bazlı (buğday miktarı %50'den fazla) örnekler (ortalama 245 $\mu\text{g kg}^{-1}$) olduğu vurgulanmıştır (Juan ve ark., 2014).

Portekiz'de gerçekleştirilen bir çalışmada, 9 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunda 15 adet trikotesenin varlığı ve miktarı araştırılmıştır. Örneklerde yalnızca 4 trikotesen türüne (DON, 15-Ac-DON, T-2 tetrol ve neosolaniol) rastlanmış olup, en sık rastlanan mikotoksinin DON olduğu görülmüştür. 4 örnekte (%44,4) saptanan DON miktarlarının 29–270 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasında olduğu belirtilmiştir (Pereira ve ark., 2015).

Nijerya'da tüketilen 17 adet bebek ve çocuk ek gıda ürününün yalnızca 2'sinde (%11,7) 27,2 ve 31 $\mu\text{g kg}^{-1}$ miktarlarında DON'a rastlanmıştır (Ojuri ve ark., 2018).

Katar'da gerçekleştirilen bir araştırmada ise, süpermarketlerden toplanan 67 adet bebek mamasının %27'sinde DON tespit edilmiş olup, 2 örnekte saptanan DON miktarının EU ML'nin üzerinde olduğu vurgulanmıştır (Hassan ve ark., 2018).

4.2. Maruziyet Değerlendirmesi

Bu tez kapsamında ayrıca, 6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FB₁ ve DON'a maruz kalma düzeyleri belirlenmiştir. Ek gıda formülasyonları örneklerinin hiçbirinde FB₂ tespit edilemediğinden, maruz kalma hesaplamaları yalnızca FB₁ için yapılmıştır. Çizelge 4.4'te 6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu yoluyla tüketimi FB₁ ve DON'a tahmini maruz kalma miktarları verilmiştir.

Çizelge 4.4. 6–12 aylık bebek ve 1-3 yaş aralığındaki çocukların DON'a maruz kalma düzeyleri

Toksin	%<LOD	Ortalama değer ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	PMTDI ($\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.)	Maruz kalma miktarı ($\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün ⁻¹)	
				6–12 aylık	1–3 yaş
FB ₁	96	2,94 (AS) ^a	2	0,017 (AS)	0,012 (AS)
		16,95 (ÜS) ^b		0,096 (ÜS)	0,070 (ÜS)
DON	79	22,28 (AS)	1	0,127 (AS)	0,093 (AS)
		34,47 (ÜS)		0,196 (ÜS)	0,144 (ÜS)

a: Alt sınır

b: Üst sınır

Analiz sonuçlarına göre, tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında FB₁'in ortalama alt sınır değeri $2,94 \mu\text{g kg}^{-1}$, üst sınır değeri ise $16,95 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. 6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocuklar için tavsiye edilen tüketim miktarları (50 g gün^{-1}) üzerinden maruz kalma hesaplamaları yapıldığında; 6–12 aylık bebeklerin ek gıda tüketimi yoluyla FB₁'e alt sınır ve üst sınır maruz kalma değerleri sırasıyla $0,017 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün⁻¹ ve $0,096 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün⁻¹ olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, 1–3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FB₁'e ortalama alt sınır ve üst sınır maruz kalma değerleri ise sırasıyla $0,012 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün⁻¹ ve $0,070 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün⁻¹ olarak ön görülmektedir. Bu maruz kalma değerleri JECFA tarafından FUM (FB₁, FB₂ ve FB₃) için önerilen PMTDI değerinin ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.) yaklaşık 20–166 kat altındadır.

Ülkemizde yaşayan bebek/küçük çocukların FUM'lara maruziyeti konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır. Diğer yandan, Avrupa ülkelerinde yapılan kapsamlı bir araştırmada 1 yaş altındaki bebeklerin tahıl bazlı gıda tüketimi yoluyla FUM'lara maruz kalma değerleri $0,04-0,63 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} (alt sınır-üst sınır) arasında değişiklik gösterirken, 1-3 yaş aralığındaki bebekler açısından maruz kalma değerleri $0,18-1,65 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} (alt sınır-üst sınır) olarak bulunmuştur (EFSA, 2014). Bu maruz kalma değerlerinin tez çalışmasında hesaplanan değerlerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Nijerya'da Ojuri ve ark. (2018) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise, tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FUM için tahmini ortalama alt sınır ve üst sınır maruz değerleri sırasıyla 0 ve $138,6 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} olarak hesaplanmıştır.

Gelişmemiş ülkelerde, çoğunlukla mısır bazlı diyetlerle beslenen bebek/küçük çocuklarda FUM maruziyet riskinin yüksek olduğu ve bu nedenle çocukluk çağında büyümede gerilemelerin olabileceği vurgulanmaktadır (WHO, 2012). Bu konuda Tanzania'da yapılan bir araştırmada, 6 ay ve üzeri yaştaki bebeklerin ($n=131$) 26'sının mısır bazlı tüketim nedeniyle PMTDI değerinin ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1}) üzerinde FUM'lara maruz kaldığı ve bu nedenle daha düşük miktarda (PMTDI değerinin altında) maruz kalan bebeklere göre hem daha kısa (1,3 cm) hem de daha zayıf (328 g) oldukları görülmüştür (Kimanya ve ark., 2010).

Çizelge 4.4'ün incelenmesiyle de görülebileceği gibi DON'un tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında ortalama alt sınır ve üst sınır değeri ise sırasıyla $22,28 \mu\text{g kg}^{-1}$ ve $34,47 \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. 6-12 aylık bebek ve 1-3 yaş aralığındaki çocuklar için tavsiye edilen tüketim miktarları (50 g gün^{-1}) üzerinden maruz kalma hesaplamaları yapıldığında; 6-12 aylık bebeklerin ek gıda tüketimi yoluyla DON'a alt sınır ve üst sınır maruz kalma değerleri sırasıyla $0,127 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} ve $0,196 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, 1-3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla DON'a ortalama alt sınır ve üst sınır maruz kalma değerleri ise sırasıyla $0,093 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} ve $0,144 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} olarak ön görülmektedir. Bu değerler Avrupa Birliği Gıda Bilimsel Komitesi (SCF) tarafından DON için kullanılan PMTDI değeri ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.) ile

karşılaştırıldığında, yaş gruplarının ortalama vücut ağırlığına bağlı olarak 6–12 aylık bebekler için yaklaşık 5–8 kat, 1–3 yaş aralığındaki çocuklar için ise yaklaşık 7–10 kat daha düşük olduğu görülmüştür. Fransa’da gerçekleştirilen bir araştırmada 0–3 yaş aralığındaki bebek/küçük çocukların bebek gıdası tüketimi yoluyla DON’a maruz kalma düzeylerinin $0,67\text{--}1,19 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ v.a. gün}^{-1}$ arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir (Cano-Sancho ve ark., 2011).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında, tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formüllerinde FUM ve DON varlığı ve miktarı araştırılmıştır. Ek gıda formülasyonlarında FUM ve DON miktarlarının belirlenmesi amacıyla kullanılan analiz yöntemlerinin, AB tarafından belirlenen metot validasyon parametrelerini karşıladığı görülmüştür. FB₁, FB₂ ve DON için LOD değerleri sırasıyla 14,6 µg kg⁻¹, 13,3 µg kg⁻¹ ve 15,5 µg kg⁻¹ olarak bulunurken, LOQ değerleri sırasıyla 48,6 µg kg⁻¹, 44,2 µg kg⁻¹ ve 51,7 µg kg⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Tahıl bazlı ek gıda formülasyonundan FB₁, FB₂ ve DON'un geri kazanım oranları sırasıyla %93,2, % 91,4 ve %84,5 olarak tespit edilmiştir. FB₁, FB₂ ve DON için tekrarlanabilirlik değerleri ise sırasıyla %9,9, %5,8 ve %12,7 olarak saptanmıştır.

Metot validasyonu gerçekleştirilen analiz yöntemleri ile analiz edilen 75 adet tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonunun yalnızca 3'ünde (oransal olarak %4) 42,5–100,9 µg kg⁻¹ (ortalama 73,5 µg kg⁻¹) arasında değişen miktarlarda FB₁'e rastlanmıştır. Diğer yandan, analiz edilen tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonlarının hiç birinin tespit edilebilir miktarlarda FB₂ içermedikleri saptanmıştır. Analiz edilen örneklerde saptanan FB₁ miktarları AB ve TGK'nın bebek ve küçük çocuk ek gıdalarında FB₁+FB₂ için belirlemiş olduğu ML (200 µg kg⁻¹) değerinden düşüktür.

Araştırma sonuçlarına göre tahıl bazlı ek gıda formülasyonlarında DON'un bulunma sıklığı FUM'a göre daha yüksek bulunmuştur. Analiz edilen örneklerin 16'sında (oransal olarak %21,3) 59,4–342,4 µg kg⁻¹ (ortalama 98,3 µg kg⁻¹) arasında değişen miktarlarda DON tespit edilmiştir. DON miktarı örneklerin yalnızca birinde AB ve TGK'nın bebek ve küçük çocuk ek gıdaları için belirlemiş olduğu 200 µg kg⁻¹ ML değerinden yüksektir.

Araştırma sonuçlarından elde edilen veriler ışığında, 6–12 aylık bebek ve 1–3 yaş aralığındaki çocukların tahıl bazlı bebek ve çocuk ek gıda formülasyonu tüketimi yoluyla FB₁'e tahmini alt ve üst sınır maruz kalma değerleri sırasıyla,

0,017–0,096 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} ve 0,012–0,070 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} olarak hesaplanmıştır. DON için tahmini alt ve üst sınır maruz kalma değerleri ise, 6–12 aylık bebekler için 0,127–0,196 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} iken, 1–3 yaş çocuklar için 0,093–0,144 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a. gün^{-1} olarak bulunmuştur.

6–12 aylık bebek ve küçük çocukların (1–3 yaş) ülkemizde tüketime sunulan ek gıda formülasyonları tüketimi yoluyla FUM ve DON'a maruz kalma değerlerinin uluslararası kuruluşlarca belirlenmiş olan PMTDI değerlerinin (FUM için 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a, DON için 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ v.a.) oldukça altında bulunması nedeniyle ciddi bir sağlık riski oluşturmadığı düşünülmektedir.

Diğer yandan, bebek ve küçük çocuk ek gıdalarının mikotoksin içerikleri ham maddeye bağlı olarak üretimden üretime değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle ülkemizde üretilen ve/veya ithal edilen ek gıda formülasyonlarının DON ve FUM başta olmak üzere OTA, AFs ve diğer mikotoksin içeriklerinin rutin olarak incelenmesi risk düzeyi yüksek olan bebek ve küçük çocukların sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda ilgili kurumlarca çoklu mikotoksinleri içeren izleme programlarının oluşturulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Adebayo-Tayo, B.C., Oscar, F., Igboekwe, A., 2012. Microbiological and mycotoxins evaluation of cereals-based baby food samples sold in Nigeria market. *Acedemia Arena*, 4(12), 18–26.
- Agag, B.I., 2004. Mycotoxins in foods and feeds. *Assiut University Bulletin for Environmental Researches*, 7(1), 173–205.
- Aldred, D., Magan, N., 2004. The use of HACCP in the control of mycotoxins: The case of cereals. *Mycotoxins in food*, Editors: N. Magan and M. Olsen., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 140–171.
- Alkadri, D., Rubert, J., Prodi, A., Pisi, A., Manes, J., Soler, C., 2014. Natural co-occurrence of mycotoxins in wheat grains from Italy and Syria. *Food Chemistry*, 157, 111–118.
- Al-Taher, F., Capozzo, J., Zweingenbaum, J., Lee, H.J., Jackson, L., Ryu, D., 2017. Detection and quantitation of mycotoxins in infant cereals in the U.S. market by LC-MS/MS using a stable isotope dilution assay. *Food Control*, 72, 27–35.
- Anonim, 2019. Feeding Guide for the First Year. <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=feeding-guide-for-the-first-year-90-P02209> (09.03.2019)
- Arıcı, M., Gümüş, T., Dağlıoğlu, O., 2002. Mısır ve mısır kaynaklı ürünlerde fumonisinler. *Hububat 2002 - Hububat Ürünleri Teknolojisi Kongre ve Sergisi*. Editörler: M., Bayram ve H. Bozkurt. Gaziantep Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Gaziantep, 129–137.
- Bennett, J.W., Klich M., 2003. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), 497–516.
- Berthiller, F., Crews, C., Dall'Asta, C., De Saeger, S., Haesaert, G., Karlovsky, P., Oswald, I.P., Seefelder, W., Speijers, G., Stroka, J., 2013. Masked mycotoxins: a review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57, 165–186.
- Berthiller, F., Dall'Asta, C., Corradini, R., Marchelli, R., Sulyok, M., Krska, R., Adam, G., Schuhmacher, R., 2009. Occurrence of deoxynivalenol and its 3- β -D-glucoside in wheat and maize. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 26(4), 507–511.
- Bhat, R.V., Shetty, P.H., Amruth, R.P., Sudershan, R.V., 1997. A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sorghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Clinical Toxicology*, 35, 249–255.

- Bozoğlu, F., 2003. Mikotoksinlerin Oluşum Mekanizması. Editörler: D. Heperkan, G. Dalkılıç, H. Şenyuva. Ulusal Mikotoksin Kongresi Sempozyumu, 18–19 Eylül, İstanbul, 17–22.
- Brera, C., Bertazzoni, V., Debegnach, F., Gregori, E., Prantera, E., De Santis, B., 2013. Exposure assessment for Italian population groups to deoxynivalenol deriving from pasta consumption. *Toxins*, 5, 2293–2309.
- Bryla, M., Waskiewicz, A., Podolska, G., Szymczyk, K., Jedrzejczak, R., Damaziak, K., Sulek, A., 2016. Occurrence of 26 mycotoxins in the grain of cereals cultivated in Poland. *Toxins*, 8(6), 160–180.
- Bullerman, L.B., Ryu, D., Jackson, L.S., 2002. Stability of fumonisins in food processing. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2, 195–204.
- Cano-Sancho, G., Gauchi, J.-P., Sanchis, V., Marin S., Ramos, 2011. Quantitative dietary exposure assessment of the Catalonian population (Spain) to the mycotoxin deoxynivalenol. *Food Control*, 28(8), 1098–1109.
- Castells, M., Marin, S., Sanchis, V., Ramos, A.J., 2005. Fate of mycotoxins in cereals during extrusion cooking: A review. *Food Additives and Contaminants*, 22(2), 150–157.
- Castells, M., Marin, S., Sanchis, V., Ramos, A.J., 2008. Distribution of fumonisins and aflatoxins in corn fractions during industrial cornflake processing. *International Journal of Food Microbiology*, 123, 81–87.
- Chehri, K., Jahromi, S.T., Reddy, K.R.N., Abbasi, S., Salleh, B., 2010. Occurrence of *Fusarium* spp. and fumonisins in stored wheat grains marketed in Iran. *Toxins*, 2(12), 2816–2823.
- Chelule, P.K., Mbongwa, H.P., Carries, S., Gqaleni, N., 2010. Lactic acid fermentation improves the quality of amahewu, a traditional South African maize-based porridge. *Food Chemistry*, 122, 656–661.
- Chilaka, C.A., De Boevre, M., Atanda, O.O., De Saeger, S., 2016. Occurrence of *Fusarium* mycotoxins in cereal crops and processed products (*Ogi*) from Nigeria. *Toxins*, 8(11), 342–360.
- Chilaka, C.A., De Kock, S., Phoku, J.Z., Mwanza, M., Egbuta, M.A., Dutton, M.F., 2012. Fungal and mycotoxin contamination of South African commercial maize. *Journal of Food Agriculture and Environment*, 10, 296–303.
- Chilaka, C.A., Marthe, D. B., Atanda, O.O., Saeger, S.D., 2017. The status of *Fusarium* mycotoxins in Sub-Saharan Africa: A review of emerging trends and post-harvest mitigation strategies towards food control. *Toxins*, 9(1),19.

- Christensen, C.M., 1978. Storage Fungi. International Food and beverage mycology. Editör: L. R. Beuchat, AVI Publishing Comp. Inc., 173–190.
- Cirillo, T., Ritieni, A., Galvano, F., Cocchieri, R.A., 2003. Natural co-occurrence of deoxynivalenol and fumonisins B₁ and B₂ in Italian marketed foodstuffs. Food Additives and Contaminants, 20(6), 566–571.
- Cirlini, M., Dall'Asta, C., Galaverna, G., 2012. Hyphenated chromatographic techniques for structural characterization and determination of masked mycotoxins (review), Journal of Chromatography A, 1255, 145–152.
- Cui, L., Selvaraj, J.N., Xing, F., Zhao, Y., Zhou, L., Liu, Y., 2013. A minor survey of deoxynivalenol in *Fusarium* infected wheat from Yangtze-Huaihe river basin region in China. Food Control, 30(2), 469–473.
- Çelik, C., 2008. Adana'da Bazı Marketlerde Satışa Sunulan Çekirdeksiz Kuru Üzümlerde Okratoksin A Varlığının HPLC Yöntemi ile Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- D'Arco, G., Fernández Franzón, M., Font, G., Damiani, P., Mañes, J., 2008. Analysis of fumonisins B₁, B₂ and B₃ in corn-based baby food by pressurized liquid extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1209(1–2), 188–194.
- D'Mello, J.P.F, Macdonald, A.M.C., 1997. Mycotoxins. Animal Feed Science Technology, 69, 155–166.
- D'Mello, J.P.F., Placinta, C.M., Macdonald, A.M.C., 1999. *Fusarium* mycotoxins: A review of global implications for animal health, welfare and productivity. Animal Feed Science and Technology, 80(3–4), 183–205.
- Darsanaki, R.K., Issazadeh, K., Aliabadi, M.A., Chakoosari, M.M.D., 2015. Occurrence of deoxynivalenol (DON) in wheat flours in Guilan province, northern Iran. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 22(1), 35–37.
- Deacon, J.W., 1997. Introduction to Modern Mycology. Modern Mycology., Editor: J. W. Deacon. Third Edition, Blackwell Science Ltd. Malden, US, 312.
- Dombrink-Kurtzman, M.A., Poling, S.M., Kendra, D.F., 2010. Determination of deoxynivalenol in infant cereal by immunoaffinity column cleanup and high-pressure liquid chromatography–UV detection. Journal of Food Protection, 73(6), 1073–1076.
- Dwayne, J., Thrasher, 2005. Poison of the Month. Aflatoxins and Aflatoxicosis, http://www.drthrasher.org/Aflatoxins_and_Aflatoxicosis/. (25.12.2018)

- Eaton, D.I., Groopman, J.D., 1994. *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary and Agricultural Significance*. Academic Press Inc., New York, 365–381.
- Ennouari, A., Sanchis, V., Marin, S., Rahouti, M., Zinedine, A., 2013. Occurrence of deoxynivalenol in durum wheat from Morocco. *Food Control*, 32(1), 115–118.
- Eriksen, G.S., Alexsander, J., 1998. *Fusarium Toxins in Cereals-A Risk Assessment; TemaNord; Nordic Council of Ministers: Copenhagen, Denmark, 502, 115p.*
- European Commission (EC), 1999. Scientific Committee on Plants. Opinion on the Relationship Between the Use of Plant Protection Products on Food Plants and the Occurrence of Mycotoxins in Foods. SCP/RESI/063, 30 November, Brussel, 24 p.
- European Commission (EC), 2006. 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.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2004. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on request from the commission related to zearalenone as undesirable substance in animal feed. Question No EFSA-Q-2003-037, *The EFSA Journal*, 89, 1–35.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2005. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to fumonisins as undesirable substances in animal feed. *The EFSA Journal* 2005, 235, 1–32.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2011a. Evaluation of the FoodEx, the food classification system applied to the development of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database. Question No EFSA-Q-2009-00306, *The EFSA Journal*, 9 (3), 1–27.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2011b. Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. Question No EFSA-Q-2010-00962, *The EFSA Journal*, 9(12), 1–187.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2012. Scientific opinion on dietary reference values for protein. *EFSA Journal*, 10(2), 2557.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2013. Deoxynivalenol in food and feed: occurrence and exposure. *EFSA Journal*, 11(10):3379.

- European Food Safety Authority (EFSA), 2014. Evaluation of the increase of risk for public health related to a possible temporary derogation from the maximum level of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins for maize and maize products. Question No EFSA-Q-2014-00321, The EFSA Journal, 12(5), 1–61.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2015. Experimental study of deoxynivalenol biomarkers in urine. External scientific report, Question No EFSA-Q-2013-00717, The EFSA Supporting Publication EN-818, 136 p.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2017a. Risks to human and animal health related to the presence of moniliformin in food and feed. Question No EFSA-Q-2010-01004, The EFSA Journal, 16(3), 1–95.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2017b. Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. Question No EFSA-Q-2013-00721, The EFSA Journal, 15(8), 1–345.
- Ferrigo, D., Raiola, A., Causin, R., 2016. *Fusarium* toxins in cereals: Occurrence, legislation, factors promoting the appearance and their management. *Molecules*, 21, 627.
- Food Standards Agency (FSA), 2007. The UK Code of Good Agricultural Practice to Reduce *Fusarium* Mycotoxins in Cereals. <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/fusariumcop.pdf> (26.12.2018).
- Forsell, J.H., Jensen, R., Tai, J.H., Witt, M., Lin, W.S., Pestka, J.J., 1987. Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse. *Food Chemical Toxicology*, 25(2), 155–162.
- Froquet, R., Sibiril, Y., Parent-Massin D., 2001. Trichotecene toxicity on human megakaryocyte progenitors (CFU-MK). *Human and Experimental Toxicology*, 20, 84–89.
- Gareis, M., Bauer, J., Thiem, J., Plank, G., Grabley, S., Gedek, B., 1990. Cleavage of zearalenone-glycoside, a ‘masked’ mycotoxin, during digestion in swine. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, 37, 236–240.
- Ghiasian, S.A., Rezayat, S.M., Kord-Bacheh, P., Maghsood, A.H., Yazdanpanah, H., Gordon, S., Shephard, G.S., Westhuizen, L.V., Vismer, H.F., Marasas, W.F.O., 2005. Fumonisin production by *Fusarium* species isolated from freshly harvested corn in Iran. *Mycopathologia*, 159, 31–40.
- Gilbert, J., Anklam, E., 2002. Validation of analytical methods for determining mycotoxins in foodstuff. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 21, 468–486.

- Gilbert, J., Brule-Babel, A., Guerrieri, A.T., Clear, R.M., Patrick, S., Slusarenko, K., Wolfe, C., 2014. Ratio of 3-ADON and 15-ADON isolates of *Fusarium graminearum* recovered from wheat kernels in Manitoba from 2008 to 2012. *Canadian Journal of Plant Pathology*, 36, 54–63.
- Gonzalez-Osnaya, L., Cortes, C., Soriano, J.M., Molto, J.C., Manes, J., 2011. Occurrence of deoxynivalenol and T-2 toxin in bread and pasta commercialised in Spain. *Food Chemistry*, 124(1), 156–161.
- Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V., Berthiller, F., 2016. Emerging mycotoxins: beyond traditionally determined food contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, 7052–7070.
- Habler, K., Rychlik, M., 2016. Multi-mycotoxin stable isotope dilution LC-MS/MS method for *Fusarium* toxins in cereals. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(1), 307–317.
- Hassan, Z.U., Al Thani, R., Atia, F.A., Al Meer, S., Migheli, Q., Jaoua, S., 2018. Co-occurrence of mycotoxins in commercial formula milk and cereal-based baby food on the Qatar market. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 11(3), 191–197.
- Hazer, A., 2011. Denizli ve Aydın İllerinden Elde Edilen Çiğ Sütlerde Aflatoksin M₁ Prevalansı ve Miktarının Aranması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Hope, R., Magan, N., 2003. Two-dimensional environmental profiles of growth, deoxynivalenol and nivalenol production by *Fusarium culmorum* on a wheat-based substrate. *Letters in Applied Microbiology*, 37, 1–5.
- Humpf, H.-U., Voss, K.A., 2004. Effects of thermal food processing on the chemical structure and toxicity of fumonisin mycotoxins. *Molecular Nutrition and Food Research*, 48, 255–269.
- Huwig, A., Freimund, S., Kappeli, O., Dutler, H., 2001. Mycotoxin detoxification of animal feed by different adsorbents. *Toxicology Letters*, 122 (2), 179–188.
- ICMSF (International Commission on Microbiological Specification for Foods), 1996. *Toxigenic fungi: Aspergillus* in ICMSF, *Microorganisms in foods*. 5. Characteristics of Food Pathogens, London, Blackie Academic and Professional, 347–81.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 1987. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1–403.

- International Agency for Research on Cancer (IARC), 1993. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 56, 1–599.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002. Traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 82, 1–556.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2015. Effects of aflatoxins and fumonisins on child growth. In *Mycotoxin Control in Low- and Middle Income Countries*. Editors: C.P. Wild, J.D. Miller, J.D. Groopman, IARC Working Group Report No. 9, Lyon, France, 17–22.
- Jackson, L., Jablonski, J., 2004. Fumonisin. *Mycotoxins in Food-Detection and Control*, Editors: N. Magan and M. Olsen. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 367–391.
- Jajic, I., Juric, V., Glamocic, D., Abramovic, B., 2008. Occurrence of deoxynivalenol in maize and wheat in Serbia. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(11), 2114–2126.
- Jestoi, M., 2008. Emerging *Fusarium* mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin-A review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 48(1), 21–49.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2001. Safety Evaluation of Certain Contaminants in Food. Prepared by the Fifty-sixth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO Food Additives Series 47, FAO Food and Nutrition Paper 74, World Health Organization, Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 712 p.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2011. Safety Evaluation of Certain Contaminants in Food. Prepared by the Seventy-second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee in Food Additives (JECFA), WHO Food Additives Series 63, FAO JECFA Monographs 8. World Health Organization, Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 799 p.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2017. Evaluation of Certain Contaminants in Food. Eighty third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO Technical Report Series 1002, Geneva, 182 p.

- Juan, C., Covarelli, L., Beccari, G., Colasante, V., Manes, J., 2016. Simultaneous analysis of twenty-six mycotoxins in durum wheat grain from Italy. *Food Control*, 62, 322–329.
- Juan, C., Raiola, A., Mañes, J., Ritieni, A., 2014. Presence of mycotoxin in commercial infant formulas and baby foods from Italian market. *Food Control*, 39, 227–236.
- Kabak, B., 2007. Bazı Mikotoksinlerin Detoksifikasyonunda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* Suşlarının Kullanımı. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Adana.
- Kim, D.H., Hong, S.H., Kang, J.W., Cho, S.M., Lee, K.R., An, T.K., Lee, C., Chung, S.H., 2017. Simultaneous determination of multi-mycotoxins in cereal grains collected from South Korea by LC/MS/MS. *Toxins*, 9(3), 90–106.
- Kimanya, M.E., De Meulenaer, B., Roberfroid, D., Lachat, C., Kolsteren, P., 2010. Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated with linear growth of infants in Tanzania. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54, 1659–1667.
- Kostelanská, M., Sosnovcová, I., Lacina, O., Hajšlová, J., 2010. Determination of Mycotoxins in Infant and Baby Food Using UPLC-MS/MS Analytical Method. *Proceedings of 6th ISC Modern Analytical Chemistry*, 23–24 September 2010, Prague, Czech Republic, 75–79.
- Köppen, R., Koch, M., Siegel, D., Merkel, S., Maul, R., Nehl, I., 2010. Determination of mycotoxins in foods: current state of analytical methods and limitations. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 86, 1595–1612.
- Krnjaja, V., Levic, J., Stankovic, S., Petrovic, T., Z. Tomic, Z., Mandic, V., Bijelic, Z., 2013. Moulds and mycotoxins in stored maize grains. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 29(3), 527–536.
- Krska, R., Sente, E., Freudenschuss, M., 2004. Purity assessment of commercially available crystalline deoxynivalenol. *Journal of AOAC International*, 87(4), 909–919.
- Krska, R., Welzig, E., Boudra, H., 2007. Analysis of *Fusarium* toxins in feed. *Animal Feed Science and Technology*, 137(4), 241–264.
- Kuhn, D. M., Ghannoum, M. A., 2003. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 144–172.
- Kuiper-Goodman, T., 2004. Risk assessment and risk management of mycotoxins in food. *Mycotoxins in food*, Editors: N. Magan and M. Olsen., Woodhead Publishing, Cambridge, England, 3–31.

- Kushiro, M., 2008. Effects of milling and cooking processes on the deoxynivalenol content in wheat. *International Journal of Molecular Sciences*, 9, 2127–2145.
- Lacko-Bartosova M., Remza J., Lacko-Bartosova L., 2017. *Fusarium* mycotoxin contamination and co-occurrence in Slovak winter wheat grains. *Zemdirbyste-Agriculture*, 104(2), 173–178.
- Lee, T., Lee, S.H., Lee, S.H., Shin, J.Y., Yun, J.C., Lee, Y.W., Ryu, J.G., 2011. Occurrence of *Fusarium* mycotoxins in rice and its milling by-products in Korea. *Journal of Food Protection*, 74(7), 1169–1174.
- Lemmens, M., Steiner, B., Sulyok, M., Nicholson, P., Mesterhazy, A., Buerstmayr, H., 2016. Masked mycotoxins: Does breeding for enhanced *Fusarium* head blight resistance result in more deoxynivalenol-3-glucoside in new wheat varieties?. *World Mycotoxin Journal*, 9, 741–754.
- Lombaert, G.A., Pellaers, P., Roscoe, V., Mankotia, M., Neil, R., Scott, P.M., 2003. Mycotoxins in infant cereal foods from the Canadian retail market. *Food Additives and Contaminants*, 20(5), 494–504.
- Magnoli, C.E., Saenz, M.A., Chiacchiera, S.M. Dalcero, A.M., 1999. Natural occurrence of *Fusarium* species and fumonisin-production by toxigenic strains isolated from poultry feeds in Argentina. *Mycopathologia*, 145(1), 35–41.
- Mahnine, N., Meca, G., Fernández-Franzón, M., Mañes, J., Zinedine, A., 2012. Occurrence of fumonisins B₁, B₂ and B₃ in breakfast and infant cereals from Morocco. *Phytopathologia Mediterranea*, 51(1), 193–197.
- Malachova, A., Dzuman, Z., Veprikova, Z., Vaclavikova, M., Zachariasova, M., Hajslova, J., 2011. Deoxynivalenol, deoxynivalenol-3-glucoside, and enniatins: the major mycotoxins found in cereal-based products on the Czech market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 12990–12997.
- Maresca, M., 2013. From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *Toxins*, 5(4), 784–820.
- Martins, H.M., Almeida, I., Marques, M.F., Guerra, M.M., 2008. Fumonisins and deoxynivalenol in corn-based food products in Portugal. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 2585–2587.
- Maul, R., Warth, B., Kant, J.S., Schebb, N.H., Krska, R., Koch, M., Sulyok, M., 2012. Investigation of the hepatic glucuronidation pattern of the *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol in various species. *Chemical Research in Toxicology*, 25, 2715–2717.

- Mishra, S., Ansari, K.M., Dwivedi, P.D., Pandey, H.P., Das, M., 2013. Occurrence of deoxynivalenol in cereals and exposure risk assessment in Indian population. *Food Control*, 30(2), 549–555.
- Missmer, S.A., Suarez, L., Felkner, M., Wang, E., Merrill, A.H., Rothman, K.J., Hendricks, K.A., 2006. Exposure to fumonisins and the occurrence of neutral tube defects along the Texas-Mexico border. *Environmental Health Perspectives*, 114, 237–241.
- Mokoena, M.P., Chelule, P.K., Gqaleni, N., 2005. Reduction of FB₁ and ZEA by lactic acid bacteria in fermented maize meal. *Journal of Food Protection*, 68(10), 2095–2099.
- Montes, E.R.M., Guerrero, S.R.O., López, C.M.A., 2012. Trichothecenes in breakfast cereals from the Spanish retail market. *Journal of Food Composition and Analysis*, 27(1), 38–44.
- Morgavi, D.P., Riley, R.T., 2007. An historical overview of field disease outbreaks known or suspected to be caused by consumption of feeds contaminated with *Fusarium* toxins. *Animal Feed Science and Technology*, 137(4), 201–212.
- Muthomi, J.W., Ndung'u, J.K., Gathumbi, J.K., Mutitu, E.W., Wagacha, J.M., 2008. The occurrence of *Fusarium* species and mycotoxins in Kenyan wheat. *Crop Protection*, 27(8), 1215–1219.
- Nagl, V., Schwartz, H., Krska, R., Moll, W.D., Knasmüller, S., Ritzmann, M., Adam, G., Berthiller, F., 2012. Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in rats. *Toxicology Letters*, 213(3), 367–373.
- Nathanail, A.V., Syvahuoko, J., Malachova, A., Jestoi, M., Varga, E., Michlmayr, H., Adam, G., Sieviläinen, E., Berthiller, F., Peltonen, K., 2015. Simultaneous determination of major type A and B trichothecenes, zearalenone and certain modified metabolites in Finnish cereal grains with a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometric method. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(16), 4745–4755.
- Njobeh, P.B., Dutton, M.F., Koch, S.H., Chaturgoon, A.A., Stoev, S.D., Mosonik, J.S., 2010. Simultaneous occurrence of mycotoxins in human food commodities from Cameroon. *Mycotoxin Research*, 26(1), 47–57.
- Northolt, M. D., Frisvad, J. C., Samson, R. A., 1996. Occurrence of fungi and factors for growth. Introduction to Food-borne fungi. Editors: R.A. Samson, E.S. Hoekstra, J. C. Frisvad, O. Filtenborg. CBS, 3740 AG BAARN, The Netherlands, 243–250.

- Ojuri, O.T., Ezekiel, C.N., Sulyok, M., Ezeokoli, O.T., Oyelede, O.A., Ayeni, K.I., Eskola M.K., Šarkanj, B., Hajšlová, J., Adeleke, R.A., Nwangburuka, C.C., Elliott, C.T., Krska, R., 2018. Assessing the mycotoxicological risk from consumption of complementary foods by infants and young children in Nigeria. *Food and Chemical Technology*, 121, 37–50.
- Ok, H.E., Chang, H.J., Choi, S.W., Cho, T.Y., Oh, K.S., Chun, H.S., 2009b. Occurrence and intake of deoxynivalenol in cereal-based products marketed in Korea during 2007–2008. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 2(2), 154–161.
- Ok, H.E., Choia, S.W., Chung, S.H., Kang, Y.W., Kim, D.S., Chun, H.S., 2011. Natural occurrence of type-B trichothecene mycotoxins in Korean cereal-based products. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 4(2), 132–140.
- Olsen, M., Jonsson, N., Magan, N., Banks, J., Fanelli, C., Rizzo, A., Haikara, A., Dobson, A., Frisad, J., Holmes, S., Olluku, J., Persson, S.-J., Börjesson, T., 2003. Prevention strategies of ochratoxins in grain. *Aspects of Applied Biology*, 68, 29–34.
- Palacios, S.A., Erazo, J.G., Ciasca, B., Lattanzio, V.M.T., Reynoso, M.M., Farnochi, C.M., Torres, A.M., 2017. Occurrence of deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside in durum wheat from Argentina. *Food Chemistry*, 230, 728–734.
- Penner, J.D., Casteel, S.W., Pittman, L.J., Rotting, G.E., Wyatt, R.D., 1998. Developmental toxicity of purified fumonisin B₁ in pregnant Syrian hamsters. *Journal of Applied Toxicology*, 18, 197–203.
- Peraica, M., Radić, B., Lucić, A., Pavlović, M., 1999. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bulletin of the World Health Organization*, 77(9), 754–766.
- Pereira, V.L., Fernandes, J.O., Cunha, S.C., 2015. Comparative assessment of three cleanup procedures after QuEChERS extraction for determination of trichothecenes (type A and type B) in processed cereal-based baby foods by GC–MS. *Food Chemistry*, 182, 143–149.
- Pestka, J.J., 2007. Deoxynivalenol: toxicity, mechanisms and animal health risks. *Animal Feed Science and Technology*, 137, 283–298.
- Pestka, J.J., Smolinski, A.T., 2005. Deoxynivalenol: toxicology and potential effects on humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 8(1), 39–69.
- Pitt, J.I., 2000. Toxigenic fungi: which are important?. *Medical Mycology*, 38, 17–22.

- Poapolathep, A., Poapolathep, S., Klangkaew, N., Sugita-Konishi, Y., Kumagai, S., 2008. Detection of deoxynivalenol contamination in wheat products in Thailand. *Journal of Food Protection*, 71(9), 1931–1933.
- Polišenská, I., Sýkorová, S., Matějová, E., Chrpová, J., Nedomová, L., 2008. Occurrence of deoxynivalenol in Czech grain. *World Mycotoxin Journal*, 1(3), 299–305.
- Reddy, R.V., Johnson, G., Rottinghaus, G.E., Casteel, S.W., Reddy, C.S., 1996. Developmental effects of fumonisin B₁ in mice. *Mycopathologia*, 134(3), 161–166.
- Rocha, O., Ansari, K., Doohan, F.M., 2005. Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: A review. *Food Additives and Contaminants*, 22, 369–378.
- Rodrigues, I., Naehrer, K., 2012. Prevalence of mycotoxins in feedstuffs and feed surveyed worldwide in 2009 and 2010. *Phytopathologia Mediterranea*, 51(1), 175–192.
- Rogers, C.G., Metcalf, C., 1983. Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocytes-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. *Cancer Letters*, 20(1), 29–35.
- Rubert, J., Soler, C., Mañes, J., 2012. Application of an HPLC–MS/MS method for mycotoxin analysis in commercial baby foods. *Food Chemistry*, 133, 176–183.
- Santos, J.S., Souza, T.M., Ono, E.Y.S., Hashimoto, E.H., Bassoi, M.C., Miranda, M.Z., Itano, E.N., Kawamura, O., Hirooka, E.Y., 2013. Natural occurrence of deoxynivalenol in wheat from Parana State, Brazil and estimated daily intake by wheat products. *Food Chemistry*, 138(1), 90–95.
- Schatzmayr, G., Streit, E., 2013. Global occurrence of mycotoxins in the food and feed chain: Facts and figures. *World Mycotoxin Journal*, 6, 213–222.
- Schollenberger, M., Suchy, S., Jara, H.T., Drochner, W., Müller, H.-M., 1999. A survey of *Fusarium* toxins in cereal-based foods marketed in an area of southwest Germany. *Mycopathologia*, 147, 49–57.
- Scientific Committee for Food (SCF), 2000. Opinion on *Fusarium* Toxins. Part 3: Fumonisin B₁ (FB₁). SCF/CS/CNTM/MYC/24 Final, Brussel, Belgium, 33 p.
- Scientific Committee for Food (SCF), 2001. Opinion of the Scientific Committee for Food on *Fusarium* toxins Part 5: T-2 toxin and HT-2 toxin. European Commission SCF/CS/CNTM/MYC/25 Final, Brussel, Belgium, 25 p.
- Scott, P.M., 1993. Fumonisin. *International Journal of Food Microbiology*, 18, 257–70.

- Scudamore, K.A., 2008. Fate of the *Fusarium* mycotoxins, deoxynivalenol, nivalenol and zearalenone, during extrusion of wholemeal wheat grain. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 25, 331–337.
- Searcy, J.W., Davis, N.D., Diener, L., 1969. Biosynthesis of ochratoxin A. *Journal of Applied Microbiology*, 18, 622–627.
- Sherif S.O., Salama E.E., Abdel-Wahhab M.A., 2009. Mycotoxins and child health: The need for health risk assessment. *International Journal Hygiene and Environmental Health*, 212, 347–368.
- Shi, W., Tan, Y., Wang, S., Gardiner, D.M., De Saeger, S., Liao, Y., Wang, C., Fan, Y., Wang, Z., Wu, A., 2017. Mycotoxigenic potentials of *Fusarium* species in various culture matrices revealed by mycotoxin profiling. *Toxins*, 9(1), 6.
- Shirima, P.C., Kimanya, E.M., Routledge, M.N., Srey, C., Kinabo, L.J., Humpf, H., 2015. A prospective study of growth and biomarkers of exposure to aflatoxins and fumonisins during childhood in Tanzania. *Environmental Health Perspectives*, 123, 173–178.
- Slikova, S., Gavurnikova, S., Sudyova, V., Gregova, E., 2013. Occurrence of deoxynivalenol in wheat in Slovakia during 2010 and 2011. *Toxins*, 5(8), 1353–1361.
- Smith, M.C., Madec, S., Coton, E., Hymery, N., 2016. Natural co-occurrence of mycotoxins in foods and feeds and their *in vitro* combined toxicological effects. *Toxins*, 8(4), 94–130.
- Souza, T.D., Caldas, S.S., Primel, E.G., Furlong, E.B., 2014. Exposure to deoxynivalenol, HT-2 and T-2 toxins by consumption of wheat-based product in southern Brazil. *Food Control*, 50, 789–793.
- Sudakin, D.L., 2003. Trichothecenes in the environment: Relevance to human health. *Toxicology Letters*, 143, 97–107.
- Sun, G., Wang, S., Hu, X., Su, J., Zhang, Y., Xie, Y., 2011. Co-contamination of aflatoxin B₁ and fumonisin B₁ in food and human dietary exposure in three areas of China. *Food Additives and Contaminants*, 28(4), 461–470.
- Sweeney, M.J., Dobson, A.D.W., 1998. Mycotoxin production by *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium* species. *International Journal of Food Microbiology*, 43, 141–158.
- Şahin, H.Z., 2018. Bazı Gıda Ürünlerinde Deoksinivalenol ve Fumonisin B₁ Varlığının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum.

- Thrane, U., 2001. Development in the taxonomy of *Fusarium* species based on secondary metabolites. *Fusarium*, Editors: B.A. Summerell and P.E. Nelson, Memorial Symposium, APS Press, USA, 29–49.
- Tima, H., Brückner, A., Mohácsi-Farkas, C., Gabriella Kisko, G., 2016. *Fusarium* mycotoxins in cereals harvested from Hungarian fields. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 9(2), 127–131.
- Tran, S.T., Smith, T., Girgis, G.N., 2012. A survey of free and conjugated deoxynivalenol in the 2008 corn crop in Ontario, Canada. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92, 37–41.
- Trung, T.S., Tabuc, C., Bailly, S., Querin, A., Guerre, P., Bailly, J.D., 2008. Fungal mycoflora and contamination of maize from Vietnam with aflatoxin B₁ and fumonisin B₁. *World Mycotoxin Journal*, 1(1), 87–94.
- Türk Gıda Kodeksi (TGK), 2011. TGK Bulaşanlar Yönetmeliği. *T.C. Resmi Gazete*, 28157, 29/12/2011. Ankara, Başbakanlık Basımevi.
- Ueno, Y., Hjima, K., Wang, S.D., Sugiura, Y., Sekijima, M., Tanaka, T., Chen, C., Yu, S.Z., 1997. Fumonisin as a possible contributory risk factor for primary liver cancer: A 3-year study of corn harvested in Haimen, China, by HPLC and ELISA. *Food and Chemical Toxicology*, 35(12), 1143–1150.
- Usleber, E., Märtlbauer, E., 1998, Occurrence of fumonisins in foods in Germany. *Mycotoxins and Phycotoxins-Developments in Chemistry, Toxicology and Food Safety*, Editors: M. Miraglia, H. Van Egmond, C. Brera, J. Gilbert (Fort Collins: Alaken), 81–86.
- US-NTP (United States National Toxicology Program), 1999. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Fumonisin B₁ (CAS no 116355-83-0) in F344/N Rats and B6C3F Mice (Feed studies). NTP Technical Report TR 496; NIH Publication No 99-3955. U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA.
- Van Egmond, H.P., 2013. Mycotoxins: Risk, Regulations and European Co-operation. *Journal of Natural Sciences*, 125, 7–20.
- Varga, E., Malachova, A., Schwartz, H., Krska, R., Berthiller, F., 2013. Survey of deoxynivalenol and its conjugates deoxynivalenol-3-glucoside and 3 acetyldeoxynivalenol in 374 beer samples. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 30(1), 137–146.
- Wang, Y., Liu, S., Zheng, H., He, C., Zhang, H., 2013. T-2 toxin, zearalenone and fumonisin B₁ in feedstuffs from China. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 6(2), 116–122.

- Ware, L.Y., Durand, N., Nikiema, P.A., Alter, P., Fontana, A., Montet, D., Barro, N., 2017. Occurrence of mycotoxins in commercial infant formulas locally produced in Ouagadougou (Burkina Faso). *Food Control*, 73, 518–523.
- Warth, B., Parich, A., Atehnkeng, J., Bandyopadhyay, R., Schuhmacher, R., Sulyok, M., Krska, R., 2012. Quantitation of mycotoxins in food and feed from Burkina Faso and Mozambique using a modern LC-MS/MS multitoxin method. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 60, 9352–9363.
- Warth, B., Siegwart, G., Lemmens, M., Krska, R., Adam, G., Schuhmacher, R., 2016. Hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry for the quantification of uridine diphosphateglucose, uridine diphosphate-glucuronic acid, deoxynivalenol and its glucoside: Inhouse validation and application to wheat. *Journal of Chromatography A*, 1423, 183–189.
- World Health Organization (WHO), 2012. Improving maternal, newborn and child nutrition in Nigeria. <http://extranet.who.int/nutrition/gina/en/node/11463>.
- WHO-IPCS (World Health Organization–International Programme on Chemical Safety), 2000. Fumonisin B₁. Environmental Health Criteria 219. WHO, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc219.htm>
- Wu, F., 2007. Measuring the economic impacts of *Fusarium* toxins in animal feeds. *Animal Feed Science and Technology*, 137(3), 363–374.
- Zachariasova, M., Vaclavikova, M., Lacina, O., Vaclavik, L., Hajslova, J., 2012. Deoxynivalenol oligoglycosides: new “masked” *Fusarium* toxins occurring in malt, beer, and breadstuff. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 9280–9291.
- Zhang, K., Flannery, B.M., Oles, C.J., Adeuya, A., 2018. Mycotoxins in infant/toddler foods and breakfast cereals in the US retail market. *Food Additives and Contaminants: Part B*, 11(3), 183–190.
- Zhang, K., Wong, J.W., Krynitsky, A.J., Trucksess, M.W., 2014. Determining mycotoxins in baby foods and animal feeds using stable isotope dilution and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 8935–8943.

ÖZ GEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

SOYADI, Adı : KIRIMKER, Şaziye Ezgi

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 14.06.1990 - Çorum

Medeni hali : Evli

Telefon : 0545 569 00 49

E-posta : ezgikirimker@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Gıda Müh. Bölümü	2012
Lise	Özel Murathan Koleji	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-2015	A.Aksular Gıda Tic. ve San. A.Ş.	Ar&Ge, Kalite ve Üretim Mühendisi

Yabancı Dil

İngilizce