

**T.C.
YÜKSEK İHTİSAS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

**ANKARA İLİNDE TÜKETİME SUNULAN ÇİĞ,
PASTÖRİZE VE UHT SÜTLERDE AFLATOKSİN M1
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan
Görkem CENGİZ**

**Danışman
Prof. Dr. Bengül DURMAZ**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma; Yüksek İhtisas Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 2021/03.001 kodlu proje ile
desteklenmiştir.**

**Eylül 2022
ANKARA**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.



Görkem CENGİZ

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Ankara İlinde Tüketime Sunulan Çiğ, Pastörize ve UHT Sütlerde Aflatoksin M1 Düzeylerinin Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Görkem CENGİZ

Danışman
Prof. Dr. Bengül DURMAZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Program Başkanı

Prof. Dr. Bengül DURMAZ





ANKARA İLİNDE TÜKETİME SUNULAN ÇİĞ, PASTÖRİZE VE UHT SÜTLERDE AFLATOKSİN M1 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Görkem CENGİZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Programı

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2022

Danışman: Prof. Dr. Bengül DURMAZ

ÖZET

Tüm yaş gruplarında sağladığı mikro ve makro besinler sayesinde diyetin önemli bir parçası olan sütün, patojen mikroorganizmalar ve bunların toksinleri ile kontaminasyonu, insan sağlığı açısından tehlike oluşturabilmektedir. Bu tehlikelerin en önemlilerinden biri *Aspergillus* türleri tarafından üretilen ve yemleri kontamine edebilen kanserojen özellikteki AFB1 mikotoksininin metabolize olarak süt ve süt ürünlerinde oluşturduğu AFM1'dir. Çalışmada Ankara ilinde tüketime sunulan denetimli çiğ sütlerde, sokak sütlerinde, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 varlığının ve düzeylerinin belirlenmesi ile bu düzeylerin Türk Gıda Kodeksi'ne göre kabul edilebilir maksimum limite (50 ng/L) uygunluğunun ortaya konması amacıyla, 21 adet denetimli çiğ süt, 20 adet sokak sütü, 20 adet pastörize süt ve 20 adet UHT süt örneği ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Analiz edilen örneklerin tamamında (%100) AFM1 varlığı tespit edilmiştir. İncelenen örneklerin %18,5'i Türk Gıda Kodeksi'ne göre sütlerde izin verilen maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunmuş, süt türleri arasında ise sokak sütlerinin yasal limitleri aşma oranının en yüksek (%30) olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan tüm örneklerde AFM1 varlığı tespit edilmesi yemlerin üretiminde ve depolanmasında daha dikkatli olunması gerekliliğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda sokak sütlerinde yüksek seviyede yasal limitleri aşan örneklerin bulunması, halkın sokak sütü tüketimi hakkında bilgilendirilmesi, denetimlerin artırılması ve cezai yaptırımların ağırlaştırılması gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Aflatoksin M1, çiğ süt, pastörize süt, UHT süt, ELISA

DETERMINATION OF AFLATOXIN M1 LEVELS IN RAW, PASTEURIZED AND UHT MILK IN ANKARA

Görkem CENGİZ

Yüksek İhtisas University, Institute of Postgraduate Education

Program of Medical Microbiology

M.Sc. Thesis, September 2022

Supervisor: Prof. Dr. Bengül DURMAZ

ABSTRACT

Contamination of milk, which is an important part of the diet in all age groups as it provides both micro and macro nutrients, with pathogenic microorganisms and their toxins can pose a danger to human health. One of the most important of these dangers is AFM1 formed by AFB1 mycotoxin produced by *Aspergillus* species, which is carcinogenic and can contaminate feed, metabolized in milk and dairy products. In the study, 21 regulated raw milk, 20 street milk, 20 pasteurized milk and 20 UHT milk samples were analyzed by ELISA method in order to determine the presence and levels of AFM1 in regulated raw milk, street milk, pasteurized and UHT milk consumed in the province of Ankara and to demonstrate the compliance of these levels with the maximum acceptable limit (50 ng/L) according to the Turkish Food Codex. The presence of AFM1 was detected in all of the analyzed samples (100%). According to the Turkish Food Codex, 18.5% of the examined samples were found to be above the maximum AFM1 level allowed in milk, and among the milk types, it was determined that the rate of street milk exceeding the legal limits was the highest (30%). The presence of AFM1 in all samples used in the study revealed that the necessity of being more careful in the production and storage of feeds. Furthermore, the presence of samples in street milk exceeding the legal limits at a high level showed the necessity of informing the public about street milk consumption, increasing the inspections and aggravating the criminal sanctions.

Keywords: Aflatoxin M1, raw milk, pasteurized milk, UHT milk, ELISA

İÇİNDEKİLER

ANKARA İLİNDE TÜKETİME SUNULAN ÇİĞ, PASTÖRİZE VE UHT SÜTLERDE AFLATOKSİN M1 DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK	ii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Sütün Tanımı ve Önemi.....	5
2.2. Tüketime Sunulan Sütler ve Özellikleri.....	8
2.3. Mikotoksinler	9
2.3.1. Tarihçe	9
2.3.2. Mikotoksinlerin Genel Özellikleri ve Mikotoksin Türleri.....	11
2.4. Mikotoksinlerin Halk Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkileri	13
2.5. Aflatoksinler.....	15
2.5.1. Tarihçe	15
2.5.2. Aflatoksinlerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırması.....	16

2.5.3. Aflatoksinlerin Halk Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkileri.....	17
2.6. Aflatoksin M1 Genel Özellikleri ve Halk Sağlığına Etkisi	19
2.7. Aflatoksin Maruziyetine Yönelik Yasal Düzenlemeler.....	20
2.8. Dünyada Aflatoksin M1 Çalışmaları.....	21
2.9. Türkiye’de Yapılan AFM1 Çalışmaları.....	24
3. GEREÇ-YÖNTEM	26
3.1. Örneklerin toplanması	26
3.2. Örneklerin hazırlanması.....	27
3.3. Aflatoksin M1 Analizi	27
3.4. Aflatoksin M1 Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<i>A. flavus</i>	:	<i>Aspergillus flavus</i>
%	:	Yüzde
AB	:	Avrupa Birliği
AF	:	Aflatoksin
AFB1	:	Aflatoksin B1
AFB2	:	Aflatoksin B2
AFBO	:	AFB1-ekzo-8,9 epoksite
AFG1	:	Aflatoksin G1
AFG2	:	Aflatoksin G2
AFM1	:	Aflatoksin M1
ATA	:	Alimentary toxic aleukia
CE-MS	:	Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry
cm	:	Santimetre
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	:	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
<i>F. moniliforme</i>	:	<i>Fusarium moniliforme</i>
FB1	:	Fumonisin B1
FDA	:	Food and Drug Administration
GC-MS	:	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
G-T	:	Guanin-Timin
HCC	:	Hepatosellüler karsinom
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
HRP	:	Horse radish peroxidase
kg	:	Kilogram
L	:	Litre
LH	:	Luteinleştirici hormon
ng	:	Nanogram
nm	:	Nanometre
°C	:	Santigrad derece
OTA	:	Okratoksin A
<i>P. purpurogenum</i>	:	<i>Penicillium purpurogenum</i>
RCT	:	Randomized controlled trial
SD	:	Standart sapma / standard deviation
SN	:	Substantia nigra
TGK	:	Türk Gıda Kodeksi
TLC	:	Thin Layer Chromatography
TÜİK	:	Türkiye İstatistik Kurumu
UHT	:	Ultra high temperature
µg	:	Mikrogram
µL	:	Mikrolitre

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Önemli mikotoksinler.....	12
Tablo 2.2. Sık karşılaşılan toksijenik mantarlar, toksinleri ve zarar verdikleri önemli tarımsal ürünler.....	14
Tablo 2.3. Dünyada son 10 yılda yapılan AFM1 çalışmaları.....	23
Tablo 2.4. Türkiye’de sütlerde yapılan AFM1 çalışmaları	25
Tablo 4.1. Yerel ve zincir marketlerden toplanan denetimli çiğ sütler örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları.....	31
Tablo 4.2. Sokak satıcılarından toplanan çiğ süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları ve örneklerin toplandıkları ilçeler.....	32
Tablo 4.3. Sokak sütü örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları ve örneklerin toplandıkları ilçeler arasındaki ilişkiyi gösteren Kruskal Wallis analizi sonuçları.....	32
Tablo 4.4. Yerel ve zincir marketlerden toplanan pastörize süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları.....	33
Tablo 4.5. Yerel ve zincir marketlerden toplanan UHT süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları	33
Tablo 4.6. Süt türlerine göre maksimum-minimum AFM1 değerleri.....	34
Tablo 4.7. Süt türleri ve içerdikleri AFM1 miktarları arasındaki ilişkiyi gösteren Kruskal Wallis analiz sonuçları	34
Tablo 4.8. Süt türleri ile TGK yasal limitlerini aşma oranları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki-kare analizi sonuçları	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sütün bileşimi	6
Şekil 2.2. Aflatoksinlerin İnsanlara Bulaşma Kaynakları	18
Şekil 3.1. Örneklerin toplanması	26
Şekil 3.2. Sütün krema kısmının uzaklaştırılması	27
Şekil 3.3. ELISA Uygulaması	28
Şekil 3.4. Sonuçların ELISA Okuyucu cihazıyla okunması	29
Şekil 4.1. Standart eğrisi	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenmek ve besin maddelerine ulaşım, her canlı için temel bir ihtiyaçtır ve aynı zamanda temel insan hakları arasında yer almaktadır. Sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için güvenli ve besleyici bir gıda arzının sağlanması esastır. Dünya nüfusunun artmasına bağlı olarak şekillenen artan gıda talebi, güvenilir gıdaya erişimi zorlaştırmaya başlamış, gıda kaynaklı sorunları da beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte gıda ürünleri, mikotoksinler ve bir dizi farklı tipte toksik bileşiklerle kontamine olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre, dünyada 0,6 milyar insan gıda kaynaklı hastalıklarla mücadele etmekte ve her yıl yaklaşık 0,42 milyon insan güvenli olmayan gıda tüketimi nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1).

Güvenilir gıda elde etmede halk sağlığı açısından risk teşkil eden en önemli etmenlerden biri gıdalarda mikotoksin varlığıdır. Mikotoksinler, temel gıdaları ve yemleri sıklıkla kontamine eden mantar türleri tarafından üretilen toksik metabolitlerdir. Pirinç, mısır ve buğday gibi dünya çapında tüketilen tahıllarda bulunmaları nedeniyle kaçınılmaz bir sorun teşkil etmektedirler. İmmüsupresif ajanlar olan mikotoksinlerin bazıları kanserojen, hepatotoksik, nefrotoksik ve nörotoksik niteliktedir ve oluşturdukları bu etkiler mikotoksikoz olarak tanımlanmaktadır. Yeni teknolojilerin yardımı ile gıdalardaki çoklu mikotoksin varlığı araştırılabilmesine rağmen, yeni maruziyet kaynakları, mikotoksin etkileşimleri hakkındaki bilgi boşlukları, mikotoksinlerin ortaya çıkışı sonucunda sağlık etkilerinin aydınlatılması, mikotoksikoz olgularının kontrollerini daha da karmaşık hale getirebilmektedir (2, 3).

İnsanlar gıda kıtlığı, azalan gıda kalitesi, mikotoksin düzenlemeleri, mahsul üretimi ve mevsimsellik, iklimle ilgili diğer çevresel değişikliklere uyum sağladığı gibi, mantar türleri de bu değişkenlere aynı şekilde uyum sağlayabilmektedir ve gelecekte artan mikotoksikoz olguları ve sağlığa olumsuz etkilerinin meydana gelmesi kaçınılmaz olarak görülmektedir. Bu sebeple, herkes için kaliteli gıdaya erişimi garanti altına almak ve gıda

yoluyla mikotoksin maruziyetini azaltmak için çeşitli stratejiler tasarlanması gerekmektedir (4). Bu amaçla da öncelikle yaşanan coğrafyadaki mevcut durumun duyarlı yöntemler kullanılarak elde edilen bilimsel verilerle ortaya koyulması gerekmektedir.

Aflatoksinler (AF'ler), öncelikle *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus nomius* dahil olmak üzere *Aspergillus* türleri tarafından üretilen önemli bir mikotoksin sınıfıdır. Aflatoksin B1 (AFB1), aflatoksin B2 (AFB2), aflatoksin G1 (AFG1) ve aflatoksin G2 (AFG2), AF'lerin ana sınıflarıdır (5). Uzun süreli kuraklık, yüksek sıcaklıklar, substrat bileşimi, depolama süresi ve depolama koşulları gibi faktörler, mantarların üremesinde ve AF'lerin sentezinde önemli bir rol oynamaktadır (6). Bugüne kadar 450'den fazla farklı mikotoksin türü rapor edilmiş olup, yapısal benzerlikleri ve toksikolojik özelliklerine göre farklı gruplara ayrılmıştır. Aflatoksinler, rapor edilen tüm mikotoksin türleri arasında gıda ve yem ürünlerinde en zehirli ve ne yazık ki en yaygın olanı olarak dikkat çekmektedir (5).

Aflatoksin B1 en toksik, kanserojen, teratojenik ve mutajenik AF sınıfıdır ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından grup I kanserojen olarak listelenmiştir (7). Aflatoksin M1 (AFM1) ise hem insanların hem de emziren hayvanların meme bezlerinde sütle atılan, AFB1'in hidrosillenmiş bir metabolitidir. AFB1'in yaklaşık %0.3-6.2'si hayvanların genetiği, mevsimsel varyasyon, sağım süreci ve çevresel koşullar gibi faktörlere bağlı olarak metabolize AFM1'e dönüştürülerek sütle atılmaktadır. Araştırmalar birçok ülkede her yaş grubunun günlük diyetlerinde düzenli olarak tüketmekte olduğu süt ve süt ürünlerinde AFM1 varlığının önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermiştir. AFM1'in ısıya dirençli olma özelliğinden dolayı toksisitesi, pastörizasyon, fermentasyon, soğuk depolama veya kurutma gibi süt ve süt ürünü üretim teknolojilerinde kullanılan tekniklerle tamamen inaktive edilememesi de bu sorunu desteklemektedir.

Başta çocuklar olmak üzere tüketicileri kontamine süt ve süt ürünlerinden korumak için çok sayıda ülke, yemlerdeki AFB1 ile süt ve peynirdeki AFM1 düzeylerini ayarlamak için düzenlemeler yapmıştır (8). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), süt ve diğer süt ürünlerinde kabul edilebilir maksimum AFM1 seviyesini 500 ng/L olarak belirlemişken, gıdadaki toplam aflatoksin (AFB1 + AFB2 + AFG1 + AFG2) düzeyini

insan tüketimi ve süt hayvanlarına yönelik yem için 20000 ng/kg olarak belirlemiştir (9). Sütteki AFM1 konsantrasyonlarının süt yemlerindeki AFB1 dozunun %1-6'sı olacağı ve AFB1 miktarının toplam aflatoksinlerin yaklaşık yarısını oluşturduğu tahmin edilmektedir (10). Avrupa Birliği'nde (AB) sütte maksimum 50 ng/L AFM1'e izin veren çok daha katı AFM1 standardı bulunmaktadır; ancak diğer süt ürünleri için net bir sınır belirlenmemiştir. Türkiye'de ise Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği kapsamında çiğ süt, ısıtılmış süt ve süt bazlı ürünlerin üretiminde kullanılan sütler için tolere edilebilecek maksimum AFM1 limiti AB'de olduğu gibi 50 ng/L olarak belirlenmiştir (11).

Günümüzde gıda ürünlerinde aflatoksin varlığının tespitinde; İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography, TLC), Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC), Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analizi (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, ELISA), Kapiler Elektroferez Kütle Spektrometresi (Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry, CE-MS) ve Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (Gas Chromatography-Mass Spectrometry, GC-MS) gibi yöntemler kullanılmaktadır (12). Bu yöntemler arasında hem dünyada hem de ülkemizdeki tarama çalışmalarına bakıldığında en sık tercih edilen yöntemin duyarlılığı yüksek olması ve hızlı sonuç vermesinden dolayı ELISA olduğu görülmektedir (Tablo 2.3-2.4).

Türkiye'de tüketime sunulan sütlerde AFM1 varlığının ve Türk Gıda Kodeksi'ne uygunluğunun tespit edildiği çalışmalarda; analiz edilen çiğ süt örneklerinin %90 (13), %100 (14) gibi yüksek oranlarında AFM1 varlığının ve bu çalışmalarda kullanılan örneklerde maksimum yasal limitlerin üzerinde AFM1 tespit edilen sütlerin oranında farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 2.4).

Halk sağlığı açısından büyük risk oluşturan bu durumun önüne geçilebilmesi ve uygun koruma-kontrol stratejilerinin geliştirilebilmesi için bölgemizdeki güncel durumun, duyarlılığı yüksek yöntemle araştırılması ve bilimsel olarak tespiti gereklidir. Yapılan bu çalışmada, Ankara ilinde tüketime sunulan denetimli çiğ sütlerde, sokak sütlerinde, perakende olarak satışa sunulan farklı markalar ve parti numaralarına sahip pastörizasyon ve ultra yüksek sıcaklık (ultra high temperature/UHT) işlemlerinin uygulandığı sütlerde ELISA yöntemi kullanılarak AFM1 varlığının ve düzeylerinin belirlenmesi ve çalışma

sonucunda elde edilen veriler ile beslenmede önemli bir yere sahip sütlerde bulunan AFM1 düzeylerinin, Türk Gıda Kodeksi'nde verilen maksimum limitlere uygunluğu yönünden değerlendirilerek, bölgemizde halk sağlığı açısından tehlike oluşturup oluşturmadığının saptanması amaçlanmıştır.



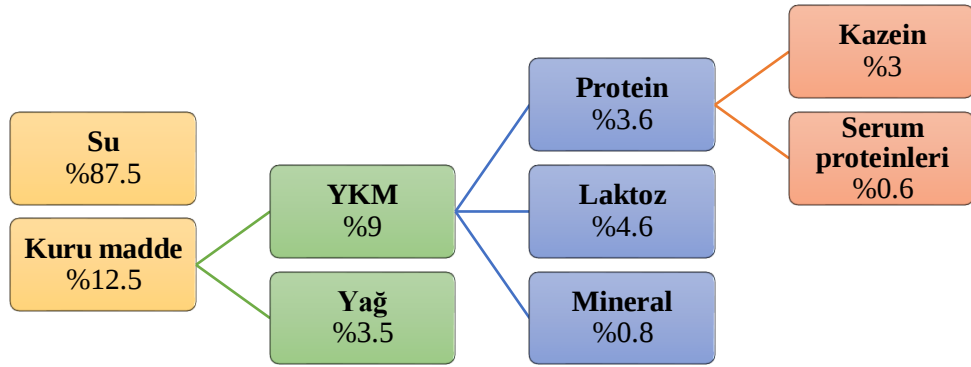
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sütün Tanımı ve Önemi

Memeli hayvanların doğum sonrası meme bezlerinde oluşturdıkları biyolojik bir sıvı olan süt, çiftlik hayvanlarından inek, koyun, manda veya keçinin sağılması ile elde edilen, 40°C'nin üzerinde ısıtılmamış veya benzer bir işlem görmemiş, kolostrum dışındaki meme bezi salgısı olarak tanımlanmaktadır (15). Süt, genetik olarak değişime uğramış ter bezleri olan meme bezlerinden (*glandulae mammae*) salgılanmakta ve sütü salgılayan hücrelere alveol hücreleri adı verilmektedir. Alveol hücreleri kan yardımı ile endoplazmik retikulumda sütün sentezlenmesini sağlar ve burada oluşan süt, golgi aygıtı ile alveoler boşluğa aktarılır. Bu işlevsel mekanizma ile dokuda biriken süt, çeşitli hormon uyarımları eşliğinde meme başından yavrunun emmesi ya da el ve makine sağımı ile dış ortama alınmaktadır. Yavru veya el-makine yolu farketmeksizin her sağım sonunda sütün yaklaşık %5-30'u memede kalmaktadır. Bir litre sütün oluşması için memeden 500 litre kanın geçmesi gerekmektedir (16).

Süt bileşiminin büyük bir çoğunluğunu (%87.5) su oluşturmaktadır. Geriye kalan %12.5'u ise lipidler, azotlu bileşikler, karbonhidratlar (laktoz), vitaminler, süt gazları, süt enzimleri ile tuz ve mineraller oluşturmaktadır (Şekil 2.1).

Dünya Sağlık Örgütü (17), dünya sağlık istatistiklerine ilişkin yaptığı son incelemede, küresel yaşam beklentisinin 2000 – 2016 yılları arasında ortalama 5.5 yıl arttığını, buna rağmen aynı dönemde sağlıklı yaşam beklentisinin yalnızca 4.8 yıl arttığını bildirmiştir. Bununla birlikte, doğumda beklenen yaşam sürelerinin düşük gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre en az 18 yıl daha kısa olması gibi büyük farklılıklar bulunduğu da görülmektedir. Bu farkın büyük bir kısmının, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesiyle önlenebilecek sağlık sorunlarıyla ilgili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, çocukluk çağı obezitesinin tüm dünyada, özellikle de Avrupa ve Kuzey Amerika'da artmaya devam ettiği de bilinmektedir (18).



Şekil 2.1. Sütün bileşimi

Yaşlılık; kemik kırılması ve sarkopeni riskinin artması, B12 vitamininin daha düşük emilimi ve D vitamini sentezinin etkinliği ile bağlantılı zorluklar gibi bazı önemli beslenme kaynaklı sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Geçmişten günümüze beslenmeye bağlı sağlık sorunları ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; 1990 yılında dünya çapındaki toplam kalça kırığı sayısının 1,26 milyon civarında olduğu belirlenmiş ve bunun 2025 ve 2050'de sırasıyla 2,6 ve 4,5 milyona çıkacağını tahmin edilmiştir (19). Bu tahmini destekleyen bir başka çalışmada Hernlund et al. (20), dünyanın birçok yerinde osteoporotik kırık sıklığının arttığını bildirmiş ve AB'de prevalansın 2035 yılına kadar iki katına çıkacağını öne sürmüştür. Bu nedenle özellikle kızlarda, gençlik yıllarında süt tüketiminin azalması, kalsiyum, iyot ve diğer temel besin maddelerinin önemli ölçüde yetersiz alımları altta yatan nedenler olarak endişe oluşturmaktadır.

Sütün gelişmekte olan bir çocuğun diyetindeki faydaları uzun yıllardır bilinmektedir. İngiltere'de 1926 yılında Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından hazırlanan bir rapor, bir çocuk yuvasındaki erkek çocuklara 568 mL/gün ek süt verilmesinin büyümede belirgin bir artışa yol açtığını göstermiştir (21). Bu sonuçla birlikte İngiltere beslenme politikasında çocuklar için süt içmeyi teşvik etmiştir. Son yıllarda, çocukluk döneminde beslenmenin ileri yaşlarda sağlığı etkileyebileceğine dair artan kanıtlar, çocukluk dönemindeki beslenmenin önemine dikkat çekmektedir. Çocuklukta yetersiz beslenmenin, lineer büyümede belirgin bir azalmaya (bodurluk), daha yavaş kısa vadeli bilişsel gelişim riskinde artışa ve yetişkinlikte hiperglisemi, hipertansiyon, yüksek kan

lipidleri ve obeziteye yol açabileceği iyi bilinmektedir (22). Son zamanlarda dünya çapındaki gelişmelere rağmen, Sahra altı Afrikalı çocuklarda bodurluğun yaklaşık %40 seviyelerinde olduğu ve bazı ülkelerde daha yüksek bir yaygınlığa sahip olduğu belirtilmiştir (23). Yapılan güncel çalışmalarla da çocuklukta bodurluğun dünyanın birçok yerinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği doğrulanmıştır (24).

Önemli bir zaman periyodu boyunca yapılan bir dizi çalışma, sütün çocuklarda bodurluğu azaltmak için kilit bir besin olduğunu göstermiştir. 1970'lerin ortalarında, çocuklara okulda süt sağlanması çocuk büyümesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için randomize kontrollü bir çalışma (RCT) başlatılmış (25), İngiltere, Güney Galler'de 4 veya daha fazla çocuğu olan ailelerde 7 ve 8 yaşlarında yaklaşık 600 çocuk, sosyoekonomik yoksunluğun yüksek olduğu bölgelerdeki okullardan seçilmiştir. Seçilen çocukların bölge ortalamasından ortalama 2.5 cm daha kısa ve 1.5 kg daha hafif olduğu ve boy parametresi için tüm bölgedeki çocukların en düşük %20'sini oluşturdukları belirtilmiştir. Tedavi grubundaki çocuklara her okul günü 190 mL süt verilmiş, 2 okul yılından sonra, bu çocuklar kontrol grubundakilerden önemli ölçüde daha uzun ve daha ağır oldukları (her ikisi de $P < 0.01$), ancak artışların çok küçük olduğu bildirilmiştir (0.28 cm daha uzun ve 0.13 kg daha ağır). Ayrıca, en yüksek sosyal sınıflardaki ailelerin çocuklarında, en düşüktekilere kıyasla büyümenin önemli ölçüde arttığı da kaydedilmiştir.

Sütçü inek yetiştiriciliği yapan ailelerden gelen Bangladeşli çocuklarda yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Choudhury ve Headey (26), bu çocukların, yetiştiricilik yapılmayan evlerdeki kontrol çocuklarına kıyasla, kritik 6-23 aylık büyüme evresinde yaşa göre boy Z skorlarında (+0.52 SD) artış olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, yetiştiricilik yapan hanelerdeki 0-11 aylık çocukların, kontrol hanelerinden gelen çocuklara göre anne sütüyle beslenme olasılığının %21.7 daha az olduğu da bildirilmiş, bu durum süte hazır erişimin annelerin emzirme teşvikini önemli ölçüde azalttığını düşündürmüştür. Anne sütünün azalması, akut gastrointestinal enfeksiyon riski ve bebek morbidite ve mortalitesi ile birlikte çok küçük çocuklar için önemli bir dezavantaj olarak bilinmektedir.

2.2. Tüketime Sunulan Sütler ve Özellikleri

Çiğ süt, 27/12/2011 tarihli ve 28155 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği’ne göre “Çiftlik hayvanlarının meme bezlerinden salgılanan, 40°C’nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş süt” olarak ifade edilmektedir (15). Besleyici değeri yüksek, oldukça kaliteli bir hayvansal gıda olan çiğ sütün herhangi bir ısıtma işlemi uygulanmadan tüketilmesi, patojen mikroorganizmaları ve bunların toksinlerini barındırabilmesi sebebiyle halk sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle çiğ sütün, içme sütü olarak tüketime sunulabilmesi için bazı işlemlerden geçmesi gerekmektedir. 27/02/2019 tarihli ve 30699 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi İçme Sütler Tebliği’ne (2019/12) göre içme sütü; “Çiğ sütün; pastörizasyon, yüksek sıcaklıkta pastörizasyon, UHT veya sterilizasyon işlemlerinden biri uygulanarak elde edilen ve başka bir işleme gerek kalmadan tüketime sunulan sütü” ifade etmektedir (27). İçme sütleri uygulanan sıcaklık işlemine genel tanımıyla ikiye ayrılmaktadır;

1. Pastörize süt
2. UHT süt

Pastörizasyon; “çiğ süte en az 72°C’de 15 saniye uygulanan kısa süreli yüksek sıcaklık veya en az 63°C’de 30 dakika uygulanan uzun süreli düşük sıcaklık veya eşdeğer etkiyi sağlayan diğer sıcaklık-zaman koşullarının kombinasyonunu içeren sıcaklık işlemi uygulanması ve sütün anında 4°C’ye soğutulmasının ardından alkali fosfataz testi yapıldığında ürünlerin negatif reaksiyon gösterdiği işlemi”; pastörize süt ise, “pastörizasyon işlemi uygulanarak üretilen ve üretiminden hemen sonra 6°C’yi geçmeyecek sıcaklığa soğutulan içme sütünü” ifade etmektedir (27). Bir başka deyişle pastörizasyon, ısıtma ve soğutma işlemlerinin belirli sıcaklık-zaman parametreleri dahilinde yapılması işlemidir. Sıcaklık-zaman parametresi koyulmasındaki amaç, sütün organoleptik niteliklerinin mümkün olduğunca az etkilenmesini sağlayarak ürünün kalitesini arttırmaktır. Raf ömrü kısa olan pastörize sütlerin soğuk muhafazası şarttır. Pastörizasyon işlemlerinde biyolojik indikatör olarak *Coxiella burnetii* kullanılmaktadır ve bu işlemlerde bakterilerin sadece vejetatif formları yıkımlanabilmektedir.

Ultra yüksek sıcaklık, “135°C’den az olmayan kısa süreli yüksek sıcaklıkta sütün sürekli akışını içeren, aseptik koşullarda kapatılmış ambalajların oda sıcaklığında muhafaza

edilmesi halinde, üründe canlı mikroorganizma veya gelişim kabiliyetine sahip sporların olmamasını sağlayan ısıtma işlemi”; UHT süt ise “UHT işlemi uygulandıktan sonra aseptik koşullarda ambalajlara dolum yapılarak üretilen içme sütünü” ifade etmektedir (27). Yine bir başka deyişle UHT işlemi de pastörizasyon gibi belirli sıcaklık-zaman parametrelerini içeren ısıtma ve soğutma işlemidir. Süt, uygulanan sıcaklık işleminin ardından hemen 4°C’ye soğutulmaktadır. Yüksek sıcaklık uygulaması paketleme öncesi yapılmakta, steril atmosfer altında steril paketlere dolum yapılmaktadır. Bu nedenle UHT sütler soğuk muhafazanın yanında oda sıcaklığında da uzun süre depolanabilmektedir. UHT işleminde *Geobacillus stearothermophilus* biyolojik indikatör olarak kullanılmaktadır. (28).

2.3. Mikotoksinler

2.3.1. Tarihçe

Günümüzde dünyada tanımlanmış 100.000 küf mantarı türü bulunmakta, bu türler içerisinde 400’den fazlasının potansiyel toksik etkileri olduğu kabul edilmektedir. Küf mantarı türlerinin yaklaşık %5’inin insan ve hayvanlar için toksik etkileri belirlenmiştir. Mikotoksin terimi, Yunanca’da mantar anlamına gelen “mykes” ve Latince’de toksin veya zehir anlamına gelen “toxicum” kelimelerinden oluşmaktadır (2).

Mantarların toksik ikincil metabolitleri olan mikotoksinlerin tarihi çok eskiye dayanmaktadır. Kumran metinlerinde küf evlerinin yok edilmesi şeklinde yer alan mikotoksinler ayrıca Mısır’da en büyük oğul, ailesi ve hayvanlarının, içeriği zehirli mantarlarla kontamine olan tahıl depolama tesislerinin açılmasının ardından hasta olduğu ve öldüğü inancıyla On Bela’nın sonuncusunun nedeni olarak kabul edilmiştir (29).

Bilinen en eski mikotoksin olan ergot alkaloidleri 500 yıl önce Çin’de tıbbi müstahzarları olarak kullanılırken, Orta Çağ’da ergotla kontamine tahıllardan hazırlanan gıdaların tüketilmesi ile Avrupa’da on binlerce insanın ölümüyle sonuçlanan ve “Kutsal Ateş (St. Anthony's Fire)” olarak bilinen en eski mikotoksikoz olarak kayıtlara geçmiştir (30).

1800’lerin sonlarında ve 1900’lerin başlarında, mantarların fermantasyon yeteneği keşfedilmiş ve bir dizi araştırmacı, mantarların hem katı halde hem de sıvı fermantasyonlarda ürettiği sayısız “ikincil metabolitleri” kabul etmiştir. Bu tür fermantasyon ürünleri insanlar tarafından tüketilebildiğinden, bu ürünlerin toksisitesi de

ilgi çekmiştir. DeBary 1879'da, iki organizma yan yana büyütüldüğünde birinin diğerinin büyümesini engellediğini belirtmiş ve yapılan diğer çalışmalar da bu bilgileri doğrular nitelikte olmuştur. Alexander Fleming tarafından *Penicillium notatum* adlı küfte keşfedilen penisilinin keşfi, bu sürecin sonunda antibiyotik alanında önemli bir buluş olarak tarihte yer almıştır. Mantar metabolitlerinin bazılarının gerçekten de hayvanlar için toksik olduğuna dikkat çekmek, bilim camiasındaki birçok kişi için mantarların insanlarda ve diğer hayvanlarda hastalığa neden olabilecek toksinler üretebileceğine dair ilk ipucu olarak kaydedilmiştir (31).

Tahılların mantarlar tarafından bozulmaya sebep olduğunun ortaya koyulduğu çalışmalarla birlikte, mantarların hem depolanan tahıllarda hem de çiftlik hayvanları ve insanlarda toksik problemlere sebep olma potansiyelinin daha iyi anlaşılması sağlanmıştır (32).

İkinci Dünya Savaşı'nın ilk yıllarında *Fusarium poae* ve *Fusarium sporotrichioides* ile kontamine, kıştan kalan tahıl taneleri ile ilişkili olduğu kaydedilen ve "Sindirimsel Zehirli Aleukia (alimentary toxic aleukia)" (ATA) olarak adlandırılan mikotoksikoz, Ruslarda nekrotizan, hemorajik ve merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri sonucu sıklıkla ölümle sonuçlanmıştır (33). Aynı zamanda, Ruslar hem atlarda hem de insanlarda görülen ve binlerce atın ölümüyle sonuçlanan başka bir ciddi hastalıkla uğraşmışlar, sonuçta etkenin *Stachybotrys chartarum* olduğunu belirlemişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde de benzer hastalıkların meydana geldiği düşünülmüş, Moldy Corn Toxicosis ve Stachybotryotoxicosis gibi mikotoksikozlar üzerinde çalışmalar başlatılmıştır (34). Aynı dönemde, yüz egzaması adı verilen başka bir hastalık Yeni Zelanda koyun endüstrisinde ortaya çıkmış ve günümüzde *Pithomyces chartarum* olarak bilinen, çavdar meralarında büyüyen bir mantarın sporodesmin adı verilen toksik bir bileşeninin hastalığa neden olduğu belirlenmiştir. Bunların dışında da birkaç sporadik mikotoksinin neden olduğu vakalar bulunmakla birlikte, İngiltere'de 1960 yılında hindilerde görülen X hastalığı ve sonucunda 100.000 hindinin ölümü, modern mikotoksikoloji için bir dönüm noktası olmuştur (5).

Mikotoksinlerin karsinojenitesinin, immünosupresif özelliklerinin ve sadece tahıllarda bir depolama sorunu olmadığı, aynı zamanda bazı mahsulleri hasat öncesi kontamine ettiğinin keşfedilmesinin ardından, mikotoksin sorunu, analitik kimyagerleri,

mikrobiyologları, ziraat mühendislerini, entomologları, bitki patoloğlarını, yetiştiricileri, genetikçileri, tıp ve veteriner hekimleri de içeren multidisipliner bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu araştırmacıların etkileşimleri ile birçok yeni mikotoksin tipi keşfedilmiş ve bunların hayvan ve insan hastalıklarında yer aldığı kanıtlanmıştır (31).

2.3.2. Mikotoksinlerin Genel Özellikleri ve Mikotoksin Türleri

Mikotoksinler küf yapısındaki mantarlar tarafından üretilmekte ve yalnızca gıda ürünleri ve hayvan yemi ile ilişkili küflerin toksinleri olarak tanımlanmaktadır. Mikotoksinler, mantarların normal metabolizmasında belirgin bir işlevi olmayan ikincil metabolitlerdir. Temel olarak mantar olgunluğa ulaştığında üretilmektedirler. Molekül ağırlığı 50 Da'ya kadar olan basit heterosiklik halkalardan, toplam moleküler ağırlığı >500 Da olan düzensiz dizilmiş 6-8 heterosiklik halkalı gruplara kadar değişen yapılara sahip moleküllerdir ve immünojenite göstermemektedirler. Çalışmalar, en az 400 civarında farklı mikotoksinin varlığını ortaya koymuştur (2).

Genellikle insan ve hayvanların tükettiği gıda türevlerinde bulunan mikotoksinler, hasattan önce, hasat sonrası veya işleme, depolama ve besleme sırasında ortaya çıkabilmekte ve gıdanın kalitesini olumsuz etkilemektedirler (35). Aslında gıda ve türevlerinde mikotoksinlerin ortaya çıkması sadece gelişmekte olan ülkelerde bir sorun olarak görülmemektedir. Mikotoksinler, birçok ülkede tarım ticaretini ve ihracatı etkilemekte, hayvancılığı ve bitkisel üretimi azaltmakta, aynı zamanda başta az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada insan sağlığını ciddi şekilde etkilemektedir (36).

Mikotoksinler, doğrudan veya dolaylı kontaminasyon yoluyla insan ve hayvanların besin zincirlerine girebilmektedirler. Gıdaların ve hayvan yemlerinin dolaylı kontaminasyonu, herhangi bir bileşenin önceden bir toksijenik mantar tarafından kontamine olmasıyla ve işleme sırasında mantar elimine edilmiş olsa bile mikotoksinlerin nihai üründe kalmasıyla meydana gelmektedir. Doğrudan kontaminasyon ise, ürün, gıda veya yem, toksijenik bir mantar tarafından kontamine edilmesi ve ardından mikotoksin oluşmasıyla meydana gelmektedir. Gıda ve yem ürünlerinin çoğunluğunun üretim, işleme, nakliye ve depolama sırasında toksijenik mantarların büyümesine ve gelişmesine izin verdiği bilinmektedir (37). Mikotoksinlerin insanlarda sebep olduğu toksikasyon, esas olarak kontamine

bitkisel ürünler ile süt, peynir, et ve diğer hayvansal ürünler gibi gıdalardan elde edilen ürünlerin tüketilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (6, 38, 39).

Tablo 2.1. Önemli mikotoksinler (38)

Tür	Toksin
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoksin B1, B2; siklapiazonik asit
<i>A. parasiticus</i>	Aflatoksin B1, B2, G1, G2
<i>A. ochraceus</i>	Okratoksin A
<i>A. versicolor</i>	Sterigmatosistin, siklapiazonik asit
<i>Penicillium verrucosum</i>	Okratoksin A, sitrinin
<i>P. purpurogenum</i>	Rubratoksin
<i>P. expansum</i>	Patulin, sitrinin
<i>Fusarium sporotrichioides</i>	T-2 toksin
<i>F. moniliforme</i>	Fumonisin B1
<i>F. graminearum</i>	Zearalenon
<i>Alternaria alternata</i>	Tenuazonik asit
<i>Claviceps purpurea</i>	Ergot
<i>Fusarium spp.</i>	Trikotesen
<i>Stachybotrys atra</i>	Satratoksin

Her ortamda bulunabilen toksijenik küfler ve bunların sporları, yoğun yağış, yüksek nem ve sıcak bölgelerde daha fazla gelişmekte ve mikotoksin üretmektedirler. Bu nedenle mikotoksikoz vakalarının öncelikli olarak bölgesel düşünülmesi gerekmektedir. Çeşitli küflerin farklı tip mikotoksin oluşturmaları ortam koşullarının farklılığıyla ortaya çıkabilmektedir. Depolama süresindeki havalandırma, nem, gıda ve yemin su aktivitesi gibi faktörlere bağlı olarak küf kontaminasyonuna maruz kalmış gıda ve yemlerde mikotoksin oluşumu ve çeşidi farklılık gösterebilmektedir. Özellikle kimyasal olarak stabil ve ısıya dirençli olan mikotoksinler, gıda güvenliği ve halk sağlığı yönünden çok daha büyük risk oluşturmaktadır; fakat bazı mikotoksinlerin, gıda işleme süreçlerinde uygulanan ısı işlemlerine karşı dirençleri düşük olduğundan yapıları stabil kalamamaktadır. Mikotoksinlerden kaynaklanan sağlığı etkileme kaygıları, tahılların tüketimde çok amaçlı olarak kullanılması ve mikotoksinlerin bu gıdalarda oluşmalarından

dolayı önemini daha da artırmaktadır. Yağlı tohumlar da mikotoksin oluşumunda büyük bir kaynak olarak görülmekte, hububat ve yağlı tohumları, meyve ve sebzeler takip etmektedir. Aynı zamanda mikotoksinlerin sahip olduğu “taşınma etkisi” (Carry over) ile toksin içeren yemlerin hayvanlar tarafından tüketilmesi sonucunda bu hayvanlardan sağlanan gıdaların tüketimi ile insanlar toksikasyona maruz kalabilmektedir. Bu sebeple hemen hemen tüm gıdalar potansiyel mikotoksin kaynağı olarak kabul edilebilmektedir (40, 41). İnsan ve hayvanların sağlığı açısından en önemli mikotoksin türleri aflatoksinler, okratoksinler, sterigmatosistin, sitrinin, rubratoksinler, patulin, trikotesen, fumonisinler, zearalenon, tenuazonik asit, spirodesmin, satratoksin ve ergot alkaloidleri olarak bilinmektedir (42). Gıda kaynaklı mikotoksikoza sebep olan küfler ve ürettikleri mikotoksinler Tablo 2.1’de verilmiştir.

2.4. Mikotoksinlerin Halk Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkileri

Mikotoksinlerin, biyolojik olarak aktif olmaları, insan sağlığı açısından önem arz etmekte olup, akut veya kronik sağlık sorunları yaratmaktadır. Genellikle akut küf toksisitesi isminden de anlaşılacağı gibi hızlı bir toksik problem oluştururken; kronik toksisite, düşük dozlarda uzun süre etkilenme durumlarında meydana gelmektedir. Bu sağlık sorunlarına bağlı olarak da teratojenik, mutajenik, karsinojenik etkiler oluşturmaktadır. Mikotoksositeye bağlı şekillenen çoğu kanserojen etki hem genetik hem de epigenetik faktörlerden oluşan karmaşık bir yapı ile açıklanmaktadır. Buna göre örneğin en önemli mikotoksikoz olan aflatoksikozun kronik formları, konjenital malformasyonlarla ilişkili teratojenik etkileri, aflatoksinlerin DNA’nın kromozomal kırılmalara, kromozom parçalarının yeniden düzenlenmesine, kromozom kazanılması veya kaybedilmesine ya da gen içerisindeki değişikliklere bağlı değişimi gibi genetik kodda farklılaşmalara (mutasyonlara) neden olduğu mutajenik etkileri içermektedir. Bununla birlikte elektrofilik kanserojenlerin DNA ile etkileşim yoluyla genleri değiştirdiği ve böylece DNA hasarı için bir potansiyel haline geldiği genotoksik etki gibi kanserojen mekanizmaların tanımlandığı kanserojen etkiyi ve bazen tek bir maruziyetten sonra etkili olan genotoksik kanserojenlerin, kümülatif bir şekilde veya aynı organları etkileyen diğer genotoksik karsinojenlerle birlikte hareket ettiği de bildirilmiştir (43). Diğer bir mikotoksikoza bağlı problem, doğum kusurlarına bağlı gelişimsel sağlık sorunları ve immün sistemi etkileyen nörotoksik etkilerdir. Mikotoksinlerden T-2 toksini, makrosiklik trikotesenler, fumonisin B1 (FB1) ve okratoksin A’nın (OTA) kemirgen modellerinde

nörotoksisiteyi indüklemeye potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. T-2 toksini, fötüs ve yetişkinlerin beyinde nöronal hücre apoptozunu indüklerken, makrosiklik trikotesenler, olfaktör epitel ve olfaktör ampulde nöronal hücre apoptozu ve inflamasyonu meydana getirmektedir. FB1, de novo seramid sentezinin bozulmasıyla eş zamanlı olarak serebral kortekste nöronal dejenerasyona, OTA ise substantia nigra (SN), striyatum ve hipokampusta nöronal hücre apoptozunun ve bunun yanında striyatal dopamin ve metabolitlerinin akut tükenmesine neden olmaktadır (44).

Tablo 2.2. Sık karşılaşılan toksijenik mantarlar, toksinleri ve zarar verdikleri önemli tarımsal ürünler (45)

Toksin	Küf mantarı	Zarar verdiği ürün
Aflatoksinler	<i>Aspergillus flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	Yer fıstığı, fındık, tahıllar, pamuk, soya fasulyesi, baharatlar, meyveler, yemler.
Okratoksinler	<i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium viridicatum</i>	Baklagiller, tahıllar, kahve çekirdekleri
Zearalenon	<i>Fusarium spp.</i> (e.g., <i>F. roseum</i>)	Mısır, buğday, arpa, vb
Fumonisin	<i>Fusarium moniliforme</i>	Mısır, diğer tahıllar
Trikotesen	<i>Fusarium spp.</i>	Mısır, buğday
T-2 toksin	(e.g., <i>F. tricinctum</i>)	
Rubratoksin	<i>P. rubrum</i> <i>P. purpurogenum</i> <i>P. viridicatum</i>	Mısır
Sitrinin	<i>P. citrinum</i> <i>A. ochraceus</i>	Arpa, buğday, çavdar, yulaf, pirinç
Patulin	<i>Penicillium spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>	Elma, erik, şeftali, armut, kayısı
Ergot alkaloidi	<i>Claviceps purpurea</i> <i>C. paspali</i>	Tahıl ve otlar

Mikotoksinler, dünyada gıda ve yem kontaminasyonu sonucunda insan ve hayvan sağlığı yanında ekonomik kayıplara sebep olması açısından da büyük bir öneme sahip olmaktadır. İnsan beslenmesinin büyük bir parçasını oluşturan tahıllar, meyve ve sebzeler, özellikle hasat ve depolama sürecinde küflenme ve bu süreci takiben küflerin

mikotoksin metabolitlerini üretmesi sonucu mikotoksinlere maruz kalmaktadır. Buradaki etki, özellikle olgun meyve sebze ve tahıllar, hasar görmüş, parçalanmış, çatlamış ve böcekler tarafından zarara uğramış olduğunda daha kolay gelişebilmektedir. Ayrıca yemlerin de mikotoksinlerle kontamine olması hem hayvan sağlığına etkisinden dolayı ekonomik kayıpları, hem de hayvansal gıdaların kontaminasyonu ile insan sağlığında büyük sorunları beraberinde getirmektedir. Tablo 2.2’de bazı mikotoksin oluşturan küfler ve kontamine ettikleri ürünler verilmiştir.

Mikotoksinler, özellikle hassas yaş gruplarında (bebekler ve yaşlılar) ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen sınırlı sayıda mantar türünün ikincil metabolitleridir. Mikotoksinler, hafif gastrointestinal rahatsızlıklardan karaciğer ve diğer organlarını kanserine kadar çok sayıda sağlık sorunuyla bağlantılı olmaktadır (7). Aflatoksinler, gıda ve yem ürünlerinde rapor edilen tüm mikotoksin türleri arasında en zehirli ve ne yazık ki en yaygın olanıdır (5).

Sonuç olarak, mikotoksinlere bağlı sağlığa ilişkin ve ekonomik problemlerin önüne geçmek için bilinçli tarım uygulamaları, hasat işlemleri, uygun depolama şartları, bilinçli hayvan besleme teknikleri ile dekontaminasyonun gerçekleştirilmesi gerek tüketici sağlığı gerekse de hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

2.5. Aflatoksinler

2.5.1. Tarihçe

İngiltere'nin doğusunda ve güneyinde yer alan tavuk çiftliklerinde 1960 yılında 0,1 milyondan fazla genç hindi, tanımlanamayan bir hastalık nedeniyle ölmüş ve bu salgına “X” salgını adı verilmiştir. Daha sonra salgın hindi “X” hastalığı olarak yeniden adlandırılmıştır. Salgın yıl boyunca devam etmiş ve hastalığın ölümden hemen önce görülen semptomlarının çok spesifik olduğu farkedilmiştir. Etkilenen tüm hindilerde gözlenen başlıca semptomlar iştahsızlık, uyuşukluk, kanatların sarkması ve ani ölüm olarak kaydedilmiştir. Hasta hindilerin boyunları ve bacakları öldüklerinde kemerli ve geriye doğru gerilmiş şekilde bulunurken, karaciğer lezyonları ve kanamaları kaydedilmiş ve böbrekler genellikle tıkanmış ve büyümüş aynı zamanda ince bağırsakta yangıyla beraber seyretmiştir. Nihayetinde, salgınlara ilişkin yapılan dikkatli bir araştırmadan

sonra, hastalığın yalnızca Londra'da var olduğu ve buradaki yem fabrikalarından birinde üretilen "Brezilya fıstık unu" ile bağlantılı olduğu fark edilmiştir. Fıstık unu kontaminantlarının doğasını anlamak için yapılan araştırmalar, hastalıkların mantar kökenli olabileceğini göstermiştir. Kromatografi yöntemi ile kullanılan fıstık ununun toksik olduğu saptanmış, toksinden *Aspergillus flavus*'un sorumlu olduğu bulunmuştur (46). AF'lerin keşfinden sonra, araştırmacılar, kontamine yemlerle besleme yapılan hayvanlardan elde edilen süt ve diğer hayvansal ürünlerde aflatoksin kalıntısının oluşabileceğini öne sürmüşlerdir (5).

2.5.2. Aflatoksinlerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırması

Aflatoksin, *Aspergillus* toksini üreten küfün ilk harfi olan "A" ile flavus kelimesinin "FLA" harflerinin, toksin kelimesi ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir. Aflatoksinler esas olarak *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* olmak üzere *Aspergillus* türleri tarafından üretilen yüksek toksisiteye sahip mikotoksinlerdir (47).

Aflatoksinler verdikleri floresan parlamaya göre tiplendirilmiştir. Örneğin mavi (blue) parlama verenler B, yeşil (green) parlama verenler G olarak isimlendirilmiştir. Aflatoksin B1, aflatoksin B2, aflatoksin G1 ve aflatoksin G2, AF'lerin ana sınıflarıdır (48). Günümüzde var olan 20'den fazla aflatoksin içerisinde en sık görülenler B1, B2, G1, G2 ile siklopiozonik asittir (49). Bunların dışındaki toksinler hayvan metabolizmasının ürünleri olmaktadır. Örneğin AFM1 ve AFM2, B1 ve B2 içeren yemle beslenen ineklerin sütlerinde bulunmaktadır (50). *A. flavus*, mısır dahil olmak üzere tarımsal ürünlerde sadece aflatoksin B serisi üreten en yaygın aflatoksijenik tür olarak bilinirken, *A. parasiticus* çoğunlukla hem B hem de G serisi üreten yer fıstığında bulunmuştur (51). Mikoloji açısından, *A. flavus* izolatlarının aflatoksijenik kapasitelerinde çok büyük niteliksel ve niceliksel farklılıklar bulunmaktadır. Bu türe ait suşların sadece %50'sinin aflatoksin ürettiği ve bazı aflatoksijenik izolatların 106 mg/kg'a kadar aflatoksin meydana getirdiği bilinmektedir (5).

Polar organik çözücülerde ve suda çözünebilen aflatoksinler, polar olmayan çözücülerde çözünmemektedir. Sudaki çözünme oranları 10-20 mg/L arasındadır. Gıda üretim ve işleme teknolojilerinde kullanılan sıcaklıklarda parçalanamazken, amonyak, hipoklorit ve sodyum bisüfit gibi kimyasal maddelerle parçalanabilmektedirler. Hekzan, petrol eteri

ve izooktan gibi yağ çözücülerini dışındaki metanol, kloroform, benzol ve asetonitrilde daha iyi çözünmektedirler (52).

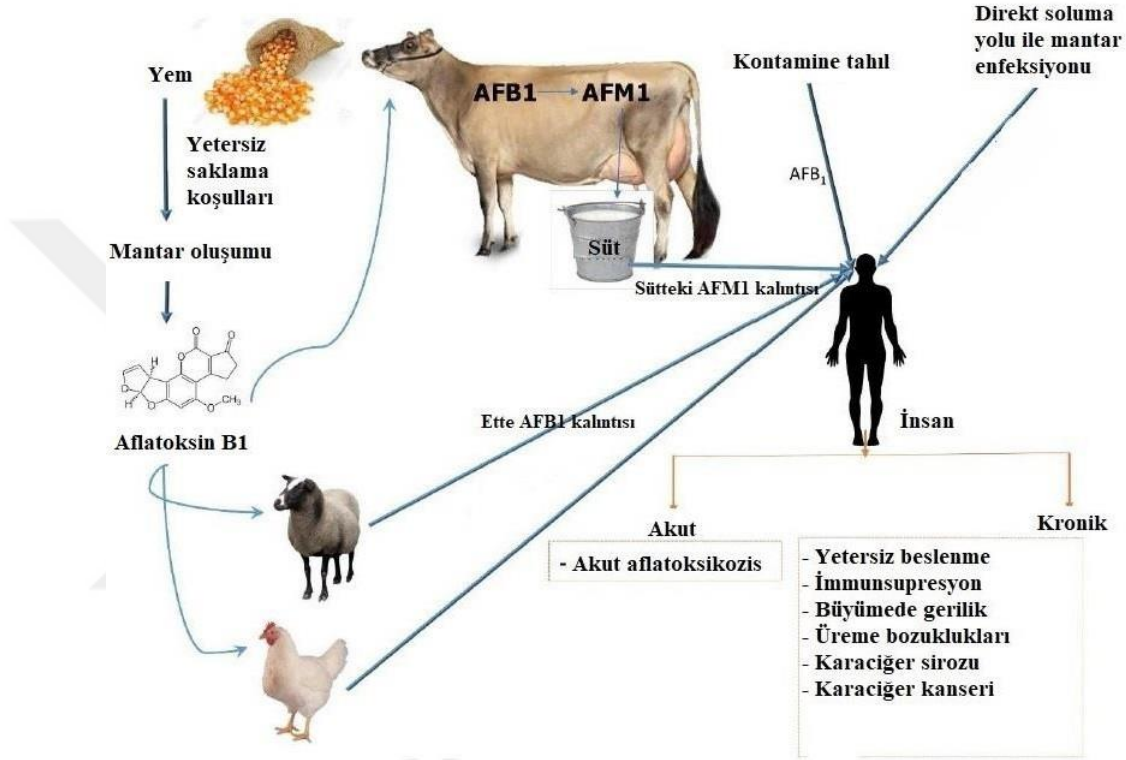
Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı tarafından grup I kanserojen olarak listelenen AFB1 ve AFM1, en toksik, kanserojen, teratojenik ve mutajenik AF sınıfı olarak kabul edilmekle birlikte (7,42) insan ve hayvanlarda aflatoksinlerin toksisiteleri AFB1>AFM1>AFG1>AFB2>AFM2>AFG2 şeklinde sıralanmaktadır (53).

2.5.3. Aflatoksinlerin Halk Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkileri

Aflatoksinlerin hayvanlar ve insanlar üzerinde akut ve kronik etkilerinin olduğu ortaya konmuştur (Şekil 2.2). Sağlık üzerine etkileri aflatoksin tipine, maruziyet şekline (tek sefer ya da süregelen), kişisel faktörlere ve doza bağlı olarak değişmektedir. Aflatoksinler, çevresel koşulları ve tarımsal uygulamaları nedeniyle özellikle Afrika ve Asya ülkelerinde tüketime sunulan gıda ürünlerinde izin verilen maksimum sınırların üzerinde bulunan toksik bileşiklerin başında gelmektedir (54). Aflatoksinlerin kendilerinin doğrudan karsinojenik etkileri yoktur; fakat karaciğerde bulunan sitokrom enzimleri, aflatoksinleri farklı metabolik biçimlere dönüştürmektedir. Aflatoksin alımı sonrası duodenum tarafından emilerek esas olarak insan ve hayvanların karaciğerinde bulunan mikrozomal sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin aktivitesi nedeniyle AFB1-ekzo-8,9 epoksite (AFBO) dönüştürülmektedir. CYP450 enzimleri (monooksijenazlar), aflatoksinlerin furan halkasının 8 numaralı karbon ve 9 numaralı karbon çift bağının oksidasyon reaksiyonunu katalize ederek iki metabolit (AFBO ve AFB1-endo-8,9 epoksit) oluşumuyla sonuçlanmaktadır. AFBO, AFB1-endo-8,9 epoksite kıyasla doğada bin kat daha toksik bir bileşiktir (yüksek derecede toksik ve kararsızdır). AFBO proteinler, fosfolipidler ve nükleik asitler dahil hücrel makromoleküllerle reaksiyona girerek hücrel yapıların bozulmasına, bunların sinyalizasyonuna ve metabolizmasına ve diğer genetik bozukluklara yol açmaktadır (55).

Aflatoksinlerin etkilerinden en büyük ölçüde immünsüpresif bireyler etkilenmektedirler. Bu nedenle, hepatosellüler karsinom (HCC) vakaları en çok immünsüpresif bireylerde rapor edilmiştir. Aflatoksinin ana hedef organı karaciğerdir ve aflatoksinlere bağlı olarak %5-28 HCC vakası varlığı düşünülmektedir. Aflatoksin ile ilişkili HCC durumunda, üçüncü bazda G-T dönüşümü ile mutasyon kodon 249'da gerçekleşmektedir. Hem

aflatoksinlerin ve hem de Hepatit B Virüsün hedef organının karaciğer olması nedeniyle, hepatit hastaları tarafından aflatoksin ile kontamine gıdaların yenmesi durumunda HCC olasılığı oldukça artmaktadır. HCC olasılığının yaşla birlikte arttığı ve buna bağlı olarak vakaların çoğunluğunun 40 yaşın üzerinde (en fazla 55 yaşın üzerinde) kişilerde görüldüğü bildirilmektedir (56, 57).



Şekil 2.2. Aflatoksinlerin İnsanlara Bulaşma Kaynakları (37)

Böbrekler tarafından aflatoksin maruziyeti böbrek yetmezliğine veya böbrek tümörlerinin oluşumuna yol açabilmektedir. Aflatoksin maruziyeti ödeme ve böbrek hücrelerinde hemorajiye, sitomorfoza ve yangıya neden olabilmektedir (6).

İnsanların aflatoksinlere maruz kalması, her iki cinsiyette de erkek ve dişi gametlerin üretimine katılan farklı enzimlerin işlevini etkileyerek kısırlığa yol açabilmektedir. Aflatoksin maruziyeti anovulasyona ve hormonal bozukluğa yol açarak düşük progesteron seviyelerine ve yüksek LH seviyelerine yol açmaktadır. Aflatoksin maruziyeti B ve T hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açmakta ve özellikle T hücre aktivitesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Hücrelerin DNA'sına bağlanma kapasiteleri

nedeniyle, aflatoksinler, timik aplaziye (timus ve paratiroidlerin konjenital yokluğu sonucu DiGeorge sendromu olarak da bilinen hücresel bağışıklıkta zayıflama) sebep olmaktadır (57). Daha yüksek aflatoksin dozları, interlökin ve dalak hücrelerinin üretiminin azalmasına, T hücresi sayısının ve işlevinin azalmasına, fagositik aktivitenin bozularak normal bağışıklık fonksiyonlarının zayıflamasına yol açmaktadır. AFB1'in insan vücudunda metabolize olması, reaktif oksijen türlerinin üretimine, bu reaktif metabolitler de yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açmakta ve sonucunda farklı radikallerin üretilmesine sebep olmaktadır. Bu serbest radikaller kan-beyin bariyerini geçebilmekte hatta onu yok edebilmekte ve farklı sinir sistemi bozukluklarına neden olabilmektedir. Aflatoksin maruziyetine bağlı olarak beyinde β -glukuronidaz enzimleri ve β -galaktosidaz enzimlerinin seviyeleri yükselmekte, sodyum-potasyum pompasının aktivitesi ile triptofan metabolizması bozulmaktadır. Bununla birlikte asetilkolin seviyeleri yükselmekte ve sonuçta özellikle sinir sisteminde ciddi rahatsızlıklara yol açabilmektedir (58).

Gıda ürünlerinde aflatoksinlerin varlığı ve bunların yetişkinlerin ve özellikle immun sistemi yetişkinlere nazaran daha düşük olan bebekler ve yaşlıların sağlığı üzerindeki ciddi etkileri, cezai yaptırımı yüksek düzenleyici önlemlerin alınmasını ve uygulanmasını gerektirmektedir. Yetiştiricileri ve diğer gıda işleyicilerini eğitmek, mantar üremesi olasılığını ve nihayetinde gıda ürünlerinde aflatoksin üretimini en aza indirmek için çok önemlidir (5).

2.6. Aflatoksin M1 Genel Özellikleri ve Halk Sağlığına Etkisi

Aflatoksin M1, hem insanların hem de emziren hayvanların meme bezlerinde sütle atılan AFB1'in hidroksillenmiş bir metabolitidir. AFB1'in yaklaşık %0.3-6.2'si hayvanların genetiği, mevsimsel farklılık, sağım süreci ve çevresel koşullar gibi faktörlere bağlı olarak metabolize AFM1'e dönüştürülerek sütle atılmaktadır. Sütteki AFM1 içeriği ile yemlerle alınan AFB1 arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (42).

Süt toksini olarak da bilinen AFM1, sütte bulunabilecek en tehlikeli kalıntılardandır. Sütte AFM1 homojen olarak dağılmamaktadır. AFM1'in kazeine bağlanması nedeniyle (59) %80'i yağsız süt kısmında bulunmaktadır (60). Araştırmalar birçok ülkede her yaş grubunun günlük diyetlerinde düzenli olarak tüketmekte olduğu süt ve süt ürünlerinde

AFM1 varlığının önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermiştir. Ayrıca sütte bulunan AFM1'in peynir, yoğurt gibi diğer süt ürünlerini de kontamine edebileceği ve bu tüketim yoluyla da halk sağlığı için sorunlar oluşturabileceği bilinmektedir (61, 62, 63).

Mevsimsel farklılıklar süt ve süt ürünlerindeki AFM1 konsantrasyonunu etkilemektedir. Soğuk mevsimlerde, sıcak mevsimlere kıyasla daha yüksek AFM1 konsantrasyonu bildirilmiş, bunun nedeni olarak da hayvanların yazın merada taze yeşil yem tüketebilmesi, kış aylarında ise çoğunlukla hazırlanan silajlarla ve karma yemlerle beslenmesi, bu yemlerde AFB1 konsantrasyonunun artması ve buna bağlı olarak da sütteki AFM1 konsantrasyonunu arttırması olduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca sıcaklık ve nem içerikleri de yemlerdeki AFB1 varlığını etkilemektedir. *A. flavus* ve *A. parasiticus*, nem oranı %13 ile %18 arasında olan yemlerde ve nem oranının %50 ile %60 arasında olduğu ortamlarda kolaylıkla gelişebilmekte ve toksin üretebilmektedir. Yaz aylarında düşük AFM1 seviyesinin bir başka nedeni olarak da hayvanların meralarda otlatılması düşünülmektedir (65).

Yaklaşık altmış yıldır aflatoksinin insanlarda ve diğer hayvan türlerinde karaciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir. Günümüzde aflatoksin ayrıca yüksek doz maruziyet durumunda çocuklarda büyüme bozukluğu, bağışıklık bozukluğu ve akut toksikoz gibi diğer olumsuz sağlık etkileriyle de ilişkilendirilmektedir (66, 67). AFM1'e maruziyet, esas olarak kontamine süt tüketimi yoluyla gerçekleşmektedir. Yapılan in vivo çalışmalarda, AFM1'in hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar üzerindeki baskılayıcı etkileri gösterilmiştir (3).

Süt ve süt ürünleri dünyanın birçok yerinde günlük olarak tüketildiğinden ve özellikle AFM1'in olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız olabilecek çocukların diyetlerinde önemli bir yer edindiklerinden, dünya çapında birçok ülke, AFM1'in süt ve diğer süt ürünlerinde bulunmasına ilişkin gıda güvenliği düzenlemelerini yürürlüğe koymuştur (62).

2.7. Aflatoksin Maruziyetine Yönelik Yasal Düzenlemeler

Gıda kaynaklı aflatoksin alım seviyesini kontrol altında tutabilmek adına, Avrupa Birliği 2007 yılında insan tüketimi için tahıl ve tahıl bazlı ürünlerde bulunması gereken toplam

aflatoksin ve AFB1 yasal limitlerini sırasıyla 4 µg/kg ve 2 µg/kg olarak belirlemiş, 2010'da limitleri sırasıyla 10 µg/kg ve 5 µg/kg olarak yeniden düzenlemiştir. Bu limit belirleme kararları ile Avrupa'da tüketilebilir tarımsal ürünlerdeki aflatoksin düzeyinin azaltılması sağlanmıştır. Ayrıca Tayvan, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri gibi diğer bazı ülkeler de insan tüketimi için toplam aflatoksin yasal limitlerini sırasıyla 10 µg/kg, 15 µg/kg ve 20 µg/kg olarak belirlemiştir (39). AFB1 için en düşük yasal limit 1 µg/kg ile İsviçre'de (68) ve Bosna-Hersek'te (69) iken, Japonya'da insan tüketimine yönelik ürünlerde aflatoksinlerin bulunmaması gerekmektedir (70). Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki cezai yaptırımı yüksek kurallar ve düzenlemelerin dayatılmasının yanı sıra, çiftçiler ve tüketiciler arasında yüksek okuryazarlık oranı ve farkındalık, hem işleme sırasında hem de depolama aşamasındaki teknolojik ilerlemeler gibi diğer faktörler, bu ülkelerde tespit edilen aflatoksin miktarlarının düşük seviyede bulunması ile ilişkilendirilirken, Afrika ve bazı Asya ülkelerinin, bu faktörlerin tam aksi durumda olması yüksek aflatoksin seviyelerinin en önemli sebebi olarak değerlendirilmektedir (71).

Dünya'da süt ve süt ürünleri ile ilgili yasal limitlere bakıldığında; FDA, süt ve diğer süt ürünlerinde kabul edilebilir maksimum AFM1 seviyesini 500 ng/L olarak belirlemişken (72), gıdadaki toplam aflatoksin (AFB1 + AFB2 + AFG1 + AFG2) düzeyini insan tüketimi ve süt hayvanlarına yönelik yem için 2000 ng/kg olarak belirlemiştir (9). Sütteki AFM1 konsantrasyonlarının süt yemlerindeki AFB1 dozunun %1-2'si olacağı ve AFB1 miktarının toplam aflatoksinlerin yaklaşık yarısını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Buna göre 30 mg/kg AF içeren yem tüketen ineklerin, 0.5 mg/kg seviyesinin üzerinde AF kalıntıları içeren süt salgılayacağı öngörülmektedir (10, 73). Avrupa Birliği'nde ise sütte maksimum 50 ng/L AFM1'e izin verilerek çok daha katı bir AFM1 standardı bulunmaktadır; ancak diğer süt ürünleri için net bir sınır belirlenmemiştir. Türkiye'de ise Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği kapsamında çiğ süt, ısıtılmış süt ve süt bazlı ürünlerin üretiminde kullanılan sütler için tolere edilebilecek maksimum AFM1 limiti AB'de olduğu gibi 50 ng/L olarak belirlenmiştir (11).

2.8. Dünyada Aflatoksin M1 Çalışmaları

Süt, insan sağlığının gelişimi ve sürdürülmesi için çok önemli çeşitli bileşenlerden oluşan son derece besleyici bir gıdadır. Belirli bir popülasyondaki insanların sağlık durumu,

genellikle gıda üreten ekosistemlerin durumunu yansıtmaktadır. Ayrıca gıda mevzuatının uygulanması, mevcut gıdaların miktarı ve kalitesiyle doğrudan bağlantılı olabilmektedir. Bu nedenle, gelişmekte olan ülkelerdeki tüketiciler, özellikle kırsal kesimde yaşayanlar, yerel olarak yetiştirilen gıdalara bel bağladıkları için gıda güvenliği ve hayvan güvenliği sorunlarıyla karşı karşıya kalmaktadır (7). Koyun, keçi ve inek gibi yetiştiriciliği yapılan memeliler, AFB1 ve AFB2 ile kontamine gıdaları tükettiğinde, bu metabolitler hayvanlarda AFM1 ve AFM2'ye dönüşmektedir (8). Sütteki AFM1 miktarı, hayvanlar tarafından tüketilen yemlerde bulunan AFB1 miktarı ile doğru orantılıdır. Sütün AFM1 kontaminasyonu hem yetişkinlerde hem de bebeklerde insan sağlığı için gerçek bir tehdit oluşturmaktadır; ancak günlük beslenmeleri için süte olan yüksek bağımlılık nedeniyle bebeklerde daha şiddetli görülmektedir (74).

Hayvan yeminde bulunan AFB1'in yaklaşık %1-2'si sütte AFM1'e dönüştürülmektedir, ancak bu bir hayvandan diğerine, günden güne ve tüketilen sütün türüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. AFB1, alımın 12 ila 24 saati arasında saptanabilir fakat tüketimi kesildiğinde, sütteki konsantrasyon 72 saat sonra saptanamayan bir düzeye düşmektedir (8). Memeliler tarafından tüketilen yemlerle alınan AFB1 ve AFB2'nin büyük kısmı dışkı ve idrar yoluyla vücuttan atılmakta, ancak birkaçı karaciğerde metabolize olarak sırasıyla AFM1 ve AFM2 şeklinde sütle eş zamanlı olarak atılmaktadır (75). Hem sütte hem de süt ürünlerinde AFM1 varlığı tüm dünyada ciddi bir endişe kaynağıdır; ancak kanserojen, teratojenik ve mutajenik doğası nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde daha şiddetli hissedilmektedir (7). Dünyada son 10 yılda çiğ, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 miktarlarının araştırıldığı çalışmalar Tablo 2.3'te verilmiştir.

İklim ve çevre koşullarındaki değişiklik, besleme ve tarımsal uygulamalardaki değişiklik ve gıda işletmecilerinin farklı mevzuatlara göre kalite ve güvenlik kontrol sistemi gibi farklı faktörler sütün AFM1 ile kontaminasyonuna katkıda bulunmaktadır. Örneğin, İtalya'da tüketime sunulan sütün neredeyse tamamının üreticisi olan Po vadisi, iklim koşulları nedeniyle AFM1'e en duyarlı bölge olarak kabul edilmektedir. AFM1, gıda işleme sırasında sterilizasyon ve pastörizasyon gibi ısıyla devre dışı bırakma işlemlerine dayanabilmektedir. Bu nedenle peynir veya kontamine çiğ süttten yapılan diğer ürünler otomatik olarak AFM1 içerebilmektedir (105).

Tablo 2.3. Dünyada son 10 yılda yapılan AFM1 çalışmaları

Ürün adı	Ülke	Yıl	Miktar (ng/L)	Metot	Kaynak
Süt	Pakistan	2012	2–1600	ELISA	76
Çiğ Süt	Brezilya	2013	<50	ELISA-HPLC	77
Süt	Çin	2012	21.49	ELISA	78
UHT Süt	Suudi Arabistan	2012	100–190	ELISA	79
Çiğ Süt	Filistin	2012	3–80	ELISA	80
Çiğ Süt	Hindistan	2012	100–3800		
Pastörize süt	Hindistan	2012	1800–3800	HPLC	81
UHT Süt	Hindistan	2012	60–2100		
Çiğ Süt	Çin	2013	5.2–59.6	ELISA	82
Çiğ Süt	Pakistan	2018	346.2	ELISA	83
Çiğ Süt	Hırvatistan	2016	5.95	ELISA	84
UHT Süt	Hırvatistan	2016	5.64	ELISA	84
Çiğ Süt	Bosna Hersek	2016	6.22	ELISA	84
UHT Süt	Bosna Hersek	2016	5.57	ELISA	84
Çiğ Süt	Makedonya	2013	14.3	ELISA-HPLC	85
Çiğ Süt	İran	2015	66.00	ELISA-HPLC	86
Çiğ Süt	Kosova	2018	16-23	UHPLC–ESI– MS/MS	87
Çiğ süt			0-2913		
Pastörize süt	Hindistan	2022	0-1212	HPLC	88
UHT süt			0-1523		
Pastörize	Meksika	2022	10.6-73.8	ELISA	89
Çiğ süt	Etiyopya	2022	3-2177	ELISA	90
Pastörize süt	Etiyopya	2022	11-1798	ELISA	90
Çiğ süt	Paraguay	2021	30->500	ELISA	91
Çiğ süt	Etiyopya	2021	31-5160	ELISA	92
Çiğ süt			5-198.7		
Pastörize süt	Bangladeş	2021	17.2-187.7	ELISA	93
UHT süt			12.2-146.9		
Çiğ süt			22.79-1489.3		
Pastörize süt	Bangladeş	2020	18.1-672.2	ELISA	94
UHT süt			25.1-49		
Çiğ süt	Ekvador	2018	23-751	ELISA	95

Pastörize süt	Arnavutluk	2020	21-217		
UHT süt			11-74	ELISA	96
Çiğ süt	Cezayir	2020	96-557	ELISA	97
Çiğ Süt	Çin	2017	36.8	ELISA	98
Pastörize süt	Çin	2020	5-104	ELISA	99
Çiğ süt			11-440		
Pastörize ve	Lübnan	2020	13-219	HPLC	100
UHT süt			57-228		
Pastörize süt	İran	2022	219.1	ELISA	101
UHT süt			136.4		
Çiğ Süt	İtalya	2017	37.0	ELISA-HPLC	102
Çiğ Süt	Sırbistan	2015	282.0	ELISA	103
Çiğ Süt	İran	2016	21.3	ELISA	104
Pastörize süt			32.2		

2.9. Türkiye’de Yapılan AFM1 Çalışmaları

Ülkemiz gibi gelişmekte olan, bilim ve teknolojiyi yakından takip etmeye çalışan ülkelerde iyi hayvancılık uygulamaları her geçen gün daha da yaygınlaşmasına rağmen, eski alışkanlıkların da halen devam ettiği görülmektedir. Bu nedenle hayvanlarda süt veriminin, aşırı besleme ile ilgili olmadığı, küflü yemlerle besleme yapmanın işletmeye hem hayvan sağlığı hem de ekonomik yönden yarardan çok zarar verdiği konularında çeşitli yayın organları aracılığıyla yetiştiriciler bilgilendirilmeye çalışılmaktadır (106, 107).

Türkiye’de çiğ, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 varlığının ve Türk Gıda Kodeksi’ne uygunluğunun tespit edildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Türkiye’de çiğ, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 varlığının araştırıldığı çalışmalar Tablo 2.4’te verilmiştir.

Tablo 2.4. Türkiye’de sütlerde yapılan AFM1 çalışmaları

Ürün adı	Şehir	Yıl	Pozitif/Örnek	Miktar (ng/L)	Metot	Kaynak
Çiğ Süt	Kayseri	2011	43/50	8.73	ELISA	108
Çiğ Süt	Kayseri	2011	90/90	59.9	ELISA	14
Çiğ Süt	Adana	2014	53/176	-	HPLC	109
Çiğ Süt	Bursa	2011	30/30	2,48-18,93	ELISA	110
Çiğ Süt	Kars	2007	18/20	-	ELISA	13
Çiğ Süt	Aydın, Denizli	2011	81/81	5.76-105.45	ELISA	111
Çiğ Süt	Burdur	2012	41/45	45.3	ELISA	112
Çiğ Süt	Bursa	2019	51/60	0-120	HPLC	113
Çiğ Süt	Iğdır	2017	25/25	18-460	HPLC	114
Çiğ süt	Kırıkkale	2018	154/154	1.173	ELISA	115
Çiğ süt	Mersin	2010	46/53	2.1-866	HPLC	116
UHT		2010	33/45	1-59		
Çiğ süt	Samsun	2010	36/36	-	ELISA	117
Çiğ süt	Sivas	2017	55/6055	1.56-133.78	ELISA	118
Çiğ süt	Kars	2019	50/50	0-21.57	ELISA	119
Çiğ süt	Elazığ	2018	44/60	10-80	HPLC	120
Çiğ süt	Niğde	2018	30/30	1.84-88.77	ELISA	121
Çiğ süt	Van	2015	85/100	6.61-80	ELISA	122
UHT	Bursa	2011	54/54	6.40	ELISA	110
UHT	Van	2012	50/50	-	ELISA	123
UHT	Erzurum	2010	59/150	36.00	ELISA	124
UHT	Burdur	2014	30/41	17.76	ELISA	125
UHT	İstanbul, İzmir, Konya, Edirne	2008	67/100	67.00	ELISA	126
Çiğ Süt	Elazığ	2013	16/50	5-230	HPLC	127
UHT		-	1/50	18		
Pastörize		2017	37/60	0-120		
Çiğ Süt	Burdur	2018	35/35	6.64-67.57	ELISA	128
Pastörize			35/35	5.34-35.74		
UHT			35/35	8.29-80		
UHT	İstanbul	2017	69/75	0-88.2	HPLC	129
Pastörize			75/75	1.49-17.88		

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Örneklerin toplanması

Bu çalışmada, Eylül 2021 – Mart 2022 tarihleri arasında Ankara ilinde tüketime sunulan denetimli çiğ süt, sokak sütü, pastörize ve UHT süt örneklerinde AFM1 varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla, Ankara'nın farklı ilçelerindeki sokak satıcıları ile yerel ve zincir marketlerden çiğ süt ile yerel ve zincir marketlerden pastörize ve UHT sütler farklı üretim tarihlerinde ve parti numaralarında olmasına dikkat edilerek, 500 ml ve 1 lt olarak satın alınmıştır. Çalışmada kullanılan sokak sütlerinden elde edilecek sonuçların Ankara ilini temsil edebilmesi amacıyla örnekler, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 yılı verilerine göre Ankara ili toplam nüfusunun %55.72'sini oluşturan Çankaya, Keçiören, Yenimahalle ve Etimesgut ilçelerinden toplanmıştır. Sütler temin edildikleri gün soğuk zincir koşulları altında Yüksek İhtisas Üniversitesi Deneysel Araştırmalar ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı'na getirilerek 50 ml'lik steril falkon tüpler içerisine alınmış ve kullanılıncaya kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Örneklerin toplanması

3.2. Örneklerin hazırlanması

Marketlerden alınan homojenize pastörize ve UHT sütler direkt olarak kullanılmış, çiğ sütler ise yağından ayrılması amacı ile 3500 G’de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası tüpün üst kısmında kalan yağlı krema kısmı pastör pipeti ile alınarak altta kalan yağsız plazma kısmı analizler için kullanılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Sütün krema kısmının uzaklaştırılması

3.3. Aflatoksin M1 Analizi

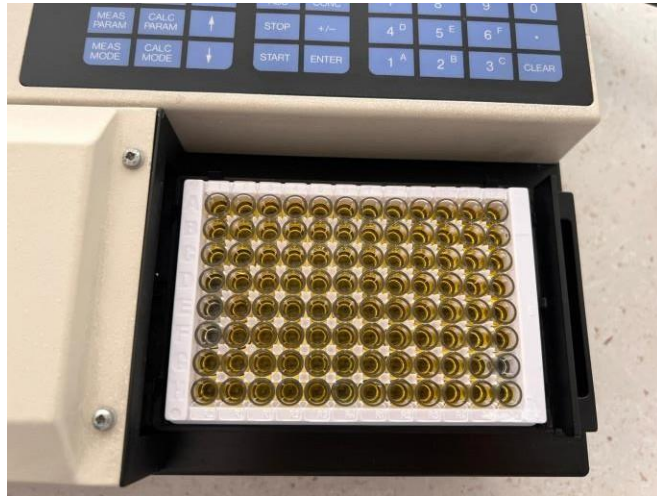
Çalışmada süt örneklerinde Aflatoksin M1 varlığının saptanması ve miktarının ölçülmesi için ELISA yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla ticari kit (MyBioScience Aflatoxin M1 ELISA Kit) kullanılmıştır. Analiz için kitin kendi test yöntemi aşağıda verildiği şekilde uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak kit içindeki standartlar kullanılmış, her bir örnek iki kez çalışılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. ELISA Uygulaması

Test Prosedürü

1. Süt örnekleri ve reaktifler oda sıcaklığına getirildikten sonra her bir kuyucuk başına 50 μ L standart veya örneklerden eklenmiştir.
2. Her kuyucuğa 50 μ L HRP-konjugat eklenmiştir. Daha sonra her kuyucuğa 50 μ L Antikor eklenerek karıştırılmış ve 25°C'de 30 dakika inkübasyon için beklenmiştir.
3. Her bir kuyucuk aspire edilerek yıkanmış, bu işlem toplamda beş yıkama için dört kez tekrarlanmıştır. Çok kanallı pipet kullanılarak her kuyucuk Yıkama Tamponu (250 μ L) ile doldurarak yıkanmış ve 15~30 saniye bekletilmiştir. Son yıkamadan sonra, kalan yıkama tamponu aspire edilerek çıkarılmış, plak ters çevirilerek temiz kağıt havlulara bastırılmıştır.
4. Her kuyucuğa 50 μ L Substrate A ve 50 μ L Substrate B eklenerek iyice karıştırılmıştır. 25°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Bu aşamada plağın ışıktan korunmasına dikkat edilmiştir.
5. Her kuyucuğa 50 μ L Stop Solüsyonu eklenerek iyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vurulmuştur.
6. ELISA Okuyucu 450 nm'ye ayarlanarak her kuyucuğun optik dansitesi belirlenmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Sonuçların ELISA Okuyucu cihazıyla okunması

3.4. Aflatoksin M1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Test prosedürü tamamlandıktan sonra elde edilen mikropipler ELISA Okuyucu cihazda okutularak örnekler için Aflatoksin M1 düzeyleri belirlenmiştir. Elde edilen çift analiz verilerinin ortalaması alınarak kitte belirtilen cut off değerleri ile karşılaştırılıp hesaplanarak Aflatoksin M1 düzeyleri belirlenmiştir. Hesaplama sonucunda Türk Gıda Kodeksi'ne göre sütlerde bulunması gereken maksimum Aflatoksin M1 düzeyine (50 ng/L) göre örnekler belirlenmiştir.

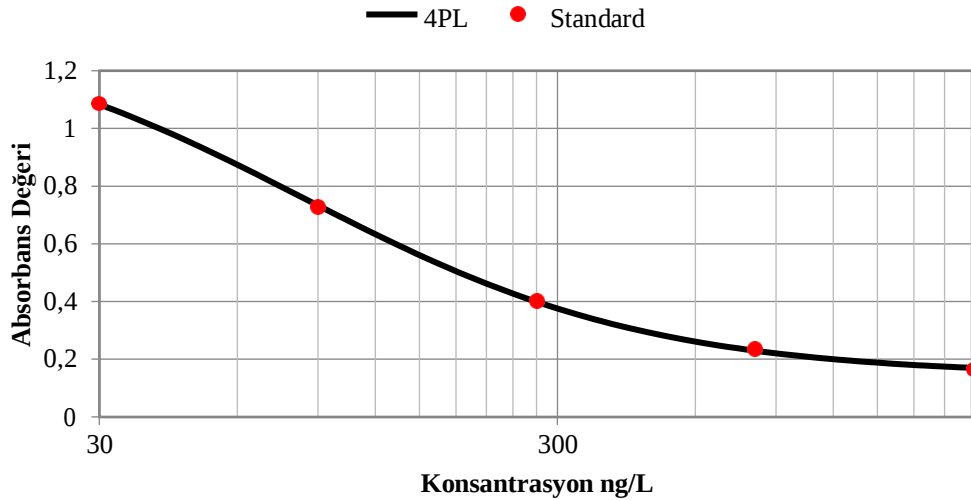
3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm değişkenler, önemlilik testlerine geçilmeden önce parametrik test varsayımları açısından değerlendirilmiştir. Normallik yönünden Shapiro-Wilk testi, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi kullanılmıştır. Aflatoksin M1 seviyelerinin tanımlayıcı istatistikleri, merkezi konum ve yaygınlık ölçüleri şeklinde gösterilmiştir. Nitel olarak yasal limit değerinin (50 ng/L), altı ve üstü şeklinde değerlendirilen AFM1 seviyeleri "Frekans-Yüzde" şeklinde verilmiştir. AFM1 seviyelerinin süt türleri arasındaki farklılığının değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Süt türleri ile yasal limitlere uyumluluk durumu arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS 23.0 istatistik programından yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Ankara ilinde Eylül 2021 – Mart 2022 tarihleri arasında tüketime sunulan denetimli çiğ süt, sokak sütü, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 varlığının ve düzeylerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada 21 denetimli çiğ süt, 20 sokak sütü, 20 pastörize süt ve 20 UHT süt örneği olmak üzere toplam 81 süt örneği kullanılmıştır. İncelenen tüm örneklerde (%100) AFM1 varlığı tespit edilmiş olup, örneklerin %18.5'i Türk Gıda Kodeksi'nde belirtilen (50 ng/L) sütlerde bulunması gereken maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunmuştur. Süt türlerine bağlı olarak izin verilen maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde olan örneklerin oranları ise denetimli çiğ süt, sokak sütü, pastörize süt ve UHT sütlerde sırasıyla %28.6, %30, %10 ve %5 olarak belirlenmiştir.

Standartlar ve süt örnekleri ticari kit prosedürüne uygun bir şekilde işlenmiş ve sonuçlar ELISA Okuyucu ile okunarak absorbans değerleri belirlenmiştir. Çalışmada 0, 30, 90, 270, 810, 2430 ng/L standart değerleri kullanılmıştır. Standartlarda bulunan konsantrasyonlar karşılığı elde edilen absorbans değerlerine göre 4PL modeli kullanarak standart eğri elde edilmiş olup, örneklerde bulunan AFM1 miktarları belirlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Standart eğrisi

Çalışmada yapılan analizler sonucu yerel ve zincir marketlerden toplanan denetimli çiğ süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları Tablo 4.1’de verilmiştir. Buna göre incelenen 21 adet denetimli çiğ süt örneğinde tespit edilen minimum ve maksimum AFM1 değerleri 2.33 – 90 ng/L olarak bulunmuş, TKG’ye göre izin verilen yasal limitleri aştığı belirlenen örneklerin oranı %28.6 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Yerel ve zincir marketlerden toplanan denetimli çiğ sütler örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları

Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)	Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)
ÇS1a	2.3	ÇS4c	12.8
ÇS2a	42.7	ÇS1d	49.8
ÇS3a	90*	ÇS2d	51.4*
ÇS4a	72*	ÇS3d	40.8
ÇS1b	13.6	ÇS4d	32.3
ÇS2b	44.4	ÇS5d	36.2
ÇS3b	16.2	ÇS1e	62.4*
ÇS4b	34.6	ÇS2e	55.9*
ÇS1c	66.7*	ÇS3e	24.3
ÇS2c	26.4	ÇS4e	12.8
ÇS3c	20.9		

* *Maksimum yasal limitin üzerindeki örnekler*

Çalışmada yapılan analizler sonucu sokak satıcılarından toplanan çiğ süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları ve toplandıkları ilçeler Tablo 4.2’de verilmiştir. Farklı ilçe sınırları içerisinde satışı yapılan sokak sütlerinde tespit edilen ortalama AFM1 miktarlara bakıldığında Etimesgut’ta 57.2 ng/L, Çankaya’da 56.5 ng/L, Keçiören’de 45.9 ng/L ve Yenimahalle’de 30.9 ng/L olduğu belirlenmiş, sokak sütlerinde bulunan AFM1 miktarları ile sütlerin toplandığı ilçeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Sokak satıcılarından toplanan çiğ süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları ve örneklerin toplandıkları ilçeler

Örnek adı	İlçe	Aflatoksin M1 (ng/L)	Örnek adı	İlçe	Aflatoksin M1 (ng/L)
SS1	Etimesgut	43	SS11	Keçiören	52.3*
SS2	Etimesgut	27.6	SS12	Keçiören	57.3*
SS3	Etimesgut	33.8	SS13	Keçiören	47.2
SS4	Etimesgut	50.3*	SS14	Keçiören	44.2
SS5	Etimesgut	131.2*	SS15	Keçiören	28.6
SS6	Çankaya	43.7	SS16	Yenimahalle	27.1
SS7	Çankaya	112.7*	SS17	Yenimahalle	28.3
SS8	Çankaya	36.3	SS18	Yenimahalle	26.8
SS9	Çankaya	33.0	SS19	Yenimahalle	47.2
SS10	Çankaya	56.9*	SS20	Yenimahalle	25.3

* Maksimum yasal limitin üzerindeki örnekler

Tablo 4.3. Sokak sütü örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları ve örneklerin toplandıkları ilçeler arasındaki ilişkiyi gösteren Kruskal Wallis analizi sonuçları

İlçe	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Etimesgut	57,16	42,29	18,91	43,02	27,57	131,20	0,102
Çankaya	56,53	32,72	14,63	43,72	33,00	112,70	
Keçiören	45,91	10,88	4,87	47,22	28,61	57,26	
Yenimahalle	30,94	9,16	4,10	27,12	25,32	47,22	

Çalışmada yapılan analizler sonucu yerel ve zincir marketlerden toplanan pastörize süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları Tablo 4.4'te verilmiştir. Tablo 4.4'e göre TGK'da izin verilen yasal limitlerin üzerinde olan pastörize süt örneklerinin aynı markaya ait oldukları belirlenmiştir.

Tablo 4.4. Yerel ve zincir marketlerden toplanan pastörize süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları

Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)	Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)
A1	110.4*	D3	34.3
A2	85*	E1	27.7
A3	24.4	F1	32.3
B1	35.9	G1	31.1
B2	12.4	H1	39.6
B3	39.7	H2	0.8
B4	18.4	I1	28.7
C1	32.5	I2	11.3
D1	16	I3	15.2
D2	46.9	J1	22.7

* Maksimum yasal limitin üzerindeki örnekler

Çalışmada yapılan analizler sonucu yerel ve zincir marketlerden toplanan UHT süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Yerel ve zincir marketlerden toplanan UHT süt örneklerinde belirlenen AFM1 miktarları

Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)	Örnek adı	Aflatoksin M1 (ng/L)
C1U	31.1	K1	33.6
D1U	12.8	K2	12.9
D2U	32.7	L1	37.2
E1U	30.6	M1	16.7
F1U	48.3	N1	9.9
G1U	14.8	O1	34.3
H1U	66.7*	P1	45.9
H2U	4.1	R1	48.7
I1U	21.7	R2	31.7
I2U	2.4	S1	49.2

* Maksimum yasal limitin üzerindeki örnekler

Tüm süt türlerinde ölçümü yapılan AFM1 değerlerinin minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.6’da, süt türleri ve içerdikleri AFM1 miktarları arasındaki ilişkiyi gösteren analiz sonuçları Tablo 4.7’de verilmiş olup, süt türleri ve içerdikleri AFM1 miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Süt türlerine göre maksimum-minimum AFM1 değerleri (ng/L)

Süt türü	AFM1 Min-Maks Değerleri	Aritmetik Ortalama
Denetimli Çiğ süt	2.3-90	38.5
Sokak Sütü	25.3-131.2	47.6
Pastörize Süt	0.8- 110.4	33.3
UHT Süt	2.4- 66.7	29.3

Tablo 4.7. Süt türleri ve içerdikleri AFM1 miktarları arasındaki ilişkiyi gösteren Kruskal Wallis analiz sonuçları

Grup	Arit. Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Denetimli Çiğ Süt	38,51	22,65	4,94	36,16	2,33	90,00	0,060
Sokak Sütü	47,64	27,63	6,18	43,37	25,32	131,20	
Pastörize Süt	33,27	25,09	5,61	29,91	0,82	110,40	
UHT Süt	29,27	17,21	3,85	31,39	2,44	66,68	

SPSS 23.0 programı ile yapılan Ki-kare analizi sonucu süt türlerine göre TGK yasal limitlerini aşma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, analiz sonuçları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Süt türleri ile TGK yasal limitlerini aşma oranları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki-kare analizi sonuçları

			Denetimli	Sokak	Pastörize	UHT	Toplam
			Çiğ Süt	Sütü	Süt	Süt	
Sınır	Sınır altı	N	15	14	18	19	66
		Sınır (%)	22,7	21,2	27,3	28,8	100,0
		Grup (%)	71,4	70,0	90,0	95,0	81,5
	Sınır üstü	N	6	6	2	1	15
		Sınır (%)	40,0	40,0	13,3	6,7	100,0
		Grup (%)	28,6	30,0	10,0	5,0	18,5
Toplam		N	21	20	20	20	81
		Sınır (%)	25,9	24,7	24,7	24,7	100,0
		Grup (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ki-Kare= 6,538 ; p= 0,088

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Başta gelişme çağında olan çocuklar olmak üzere süt tüketiminin günlük beslenmenin içinde yer alması gerekmektedir. Fakat tüketilecek sütün güvenilir kaynaklardan alınması da önem arz etmektedir. Ülkemizde Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından yayınlanan 2017/20 sayılı “Çiğ Sütün Arzına Dair Tebliğ” ile sokak sütlerinin satışı yasaklanmıştır (130). Ancak yerel yetiştiriciler, ürettikleri sütleri izinsiz olarak araçlarına yerleştirdikleri süt tanklarında veya açık halk pazar yerlerinde halen satışa devam etmektedirler. Yerel ve zincir marketlerde satılan çiğ sütlere nazaran fiyatlarının daha uygun olması sebebiyle bu sütler tüketici tarafından talep görmektedir. Fakat denetimsiz sokak sütlerinin uygun olmayan koşullarda gerekli kontroller ve izin belgeleri olmaksızın satılması ile insan sağlığı açısından önemli patojenler, toksinler ve antibiyotik kalıntıları göz ardı edilmekte ve bu durum halk sağlığı açısından büyük tehlike oluşturmaktadır.

Sütlerde halk sağlığı açısından önem arz eden en önemli etmenlerden biri *Aspergillus* türleri tarafından oluşturulan AFB1 ile kontamine yemleri tüketen hayvanlarda oluşan ve metabolize olarak süte geçen AFM1'dir. Bu toksinler sadece mahsulün büyümesi sırasında değil, aynı zamanda depolama sırasında, kötü depolama koşullarının bir sonucu olarak veya ürünlerin piyasaya girmeden önce işlenmesi sırasında da oluşabilmektedir. AFM1 ile kontamine olmuş süt ve süt ürünlerini tüketmek zaman içerisinde insan sağlığını tehdit edecek sonuçlar doğurmaktadır. Halk sağlığını tehdit eden bu tehlikenin önüne geçilmesinde, yemlerin aflatoksin kontaminasyonunun engellenmesi, *Aspergillus* türleri ile kontaminasyonun belirlenmesi ve dekontaminasyon yöntemleri ile bu durumun azaltılması veya ortadan tamamen kaldırılması temel hedefler arasında yer almaktadır. Bu amaçla belirlenecek stratejiler hem hasat öncesi hem de hasat sonrası uygulamaları gerektirmektedir.

Hasat öncesi uygulamalar; ekilecek tür seçimi, ekim zamanı, yetiştirme teknikleri ve haşere kontrolü ile tarladaki mantar kontaminasyonunu kontrol etmeyi, hasat sonrası uygulamalar ise sınıflandırma ve uygun depolama şartlarının sağlanmasını içermektedir.

Çoğu zaman bu yaklaşımlar, gıda ve yem ürünlerinin dekontaminasyonu ve detoksifikasyonu gibi ek işlemler gerektirmekte ve yeterli olmamaktadır. Ürünleri pişirmek ve muhafaza etmek için ısı uygulaması, tüm ısı işlemlerin temelidir. Halihazırda kullanılan ısı işlemler arasında sıradan pişirme, kaynatma, fırınlama, kızartma, kavurma, konserve ve ekstrüzyon yer almaktadır. Mikotoksinler ısıya çok dayanıklıdır ve bu geleneksel ısı işlemlerle ortadan kaldırılması zor olmaktadır (131). Aflatoksinlerin dekompozisyon (bozunma) sıcaklıkları 237-306 °C arasındadır. Kuru ısı uygulaması altında AFB1, bozunma noktasının altındaki sıcaklıklara oldukça dayanıklıdır (132).

Aflatoksinler kuru ısı uygulamalarında oldukça kararlı olmasına rağmen, çeşitli gıda ürünlerinde aflatoksinleri inaktive etmek için bazı girişimlerde bulunulmuştur. Toksinin kısmen yok edilmesini sağlamak için 150°C'nin üzerindeki sıcaklıkların uygulanmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (133). Yemin pişirilmesi ve/veya işlenmesinin AFB1 ve AFB2 seviyelerinde %41'e varan azalmaya sebep olduğu, buna ek olarak, mısır ırmiklerinin kaynatılması veya kızartılmasının AFB1 seviyelerinde sırasıyla ortalama %28 ve %34-53 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (134, 135). Pirinçte aflatoksin kontaminasyonu seviyesi, normal pişirme ve fazla su ile pişirme sırasında değerlendirilmiş ve mevcut ilk toksin seviyelerinde %89'a varan azalmalar rapor edilmiştir (136). Gıdalardaki nem varlığının, AFB1'deki lakton halkasının açılmasına yardımcı olduğu ve daha sonra ısı kaynaklı dekarboksilasyona uğrayan terminal karboksilik asit oluşumunu sağladığı öne sürülmüştür (133). Başka bir çalışmada, Park et al. (137) AFB1 ile doğal kontamine pirincin pişirilmesinin AFB1 seviyelerinde ortalama %34 azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Aflatoksin kaynaklı mutajenik potansiyelde %68-78 arasında değişen azalmalarla, basınçlı pişirme sonrasında daha da yüksek azalma oranı (%78-88) elde edilebildiği de çalışmalarla ortaya koyulmuştur (138). Isı işlemlerin, AFB1'in hidroksillenmiş metaboliti olan AFM1'in stabilitesi üzerindeki etkileri de test edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 62 °C'de 30 dakika boyunca pastörizasyon işlemi ile AFM1'de %32'lik bir azalmanın sağlanabileceğini gözlemlenmiştir (139). Fakat pastörizasyon işlemi ile AFM1 yıkımlanmasının araştırıldığı bir başka çalışmada ise 61 °C 15-20 dakika sıcaklık uygulamasının sütlerdeki AFM1 miktarında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı bildirilmiştir (140).

Geleneksel termal teknolojilerin aflatoksin bozunmasına neden olduğu bilinmesine rağmen, gıda ürünlerinde tam aflatoksin bozunması için yeterli olmadıkları görülmektedir. Bu amaçla gıdalarda aflatoksin dekontaminasyonu için uygulanan geleneksel uygulamaların yanında günümüzde mikrodalga ısıtma, gama ve elektron ışını, ultraviyole ve darbeli ışık, elektrolize su ve soğuk plazma uygulamaları gibi yeni teknolojiler de kullanılmaktadır.

Mikrodalga ısıtmanın hem kuru hem de ıslak ısıtma koşullarında AFB1'i parçalamak için geleneksel ısıtmadan daha etkili olduğu (%5-8) bulunmuş, ancak bu farkın mikrodalga ısıtma sırasında üretilen daha yüksek sıcaklık derecelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür (141).

Radyasyon, iyonize (X-ışınları, ultraviyole ışınları, gama ışınları, elektron ışını) ve iyonize olmayan radyasyonlar (mikrodalga, kızılötesi, radyo dalgaları, görünür ışınlar) olarak sınıflandırılabilir. Aflatoksin dekontaminasyonu için hem ultraviyole ışınlarının hem de gama ışınımının kullanılması geçmişte umut verici sonuçlar göstermiş, elektron ışını ışıması ve darbeli ışık teknolojisi, toksin bozunması için potansiyel uygulamalar için halen araştırılmakta olan yeni teknolojiler olarak bu yöntemler arasında yer almaktadır (131).

Doğal kontamine fıstıkların asidik elektrolize suda 15 dakika bekletilmesi AFB1'de %85 azalma ile sonuçlanmış, bu durum yüksek kullanılabilir klor konsantrasyonuna bağlanmıştır (142). Yenilebilir bitki yağlarında elektrolize su uygulaması ardından 220 rpm'de 5 dakikalık salınım ile AFB1'in %100 dekontaminasyonu rapor edilmiştir. Nötr elektrolize suda 10 dakika ve asidik elektrolize suda 15 dakika beklettikten sonra yer fıstığındaki AFB1 miktarının yaklaşık %90 azaldığı, ancak bazik elektrolize suda bekletmenin etkisiz olduğu bildirilmiştir (143).

Soğuk plazma, gıda endüstrilerinde mikrobiyal gelişimi durdurmak için önemli potansiyeller gösteren, gelişmekte olan, ısıl olmayan, çevre dostu teknolojilerden biri olarak yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda AFB1'in cam substrat üzerinde atmosfer basıncı altında mikrodalga argon plazması ile 5 saniyelik uygulama sonucu tam olarak bozunması bildirilmiştir (144). Türkiye'de yapılan fındık, yer fıstığı ve antep fıstığının havagazı ve kükürt hekzaflorür (SF₆) gazları ile düşük basınçlı soğuk plazma uygulaması

yapılan bir çalışma, *Aspergillus parasiticus* kontaminasyonunda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada havagazı ve SF₆ ile 20 dakikalık uygulamadan sonra toplam aflatoksin miktarında %50 ve %20'lik bir azalma olduğu da bildirilmiştir (145).

Gıda endüstrisinde tüm bu geleneksel ve teknolojik aflatoksin dekontaminasyon işlemleri uygulanmasına rağmen, çoğu uygulama sonucu gıdalarda toksik kalıntılar kalması, besin içeriğine zarar verebilmesi, tat, koku, renk, tekstür ve ürünün fonksiyonel özelliklerinin etkilenmesi gibi handikaplardan dolayı, gıdalarda ve yemlerde aflatoksin varlığının en aza indirilebilmesi veya tamamen ortadan kaldırılabilmesi için öncelikli uygulamaların hasat sonrası saklama ve depolama şartlarının iyileştirilmesi ve yürürlükte olan kanun ve yönetmeliklerin harfiyen uygulanması, aynı zamanda düzenli olarak denetlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

AFM1 maruziyetinin ve doğuracağı sonuçların potansiyeli hakkında fikir edinebilmek için verilerin doğru bir şekilde belirlenmesi, bunun için de analiz yönteminin doğru seçimi önem taşımaktadır. Analiz yöntemi seçilirken sütte AFM1 miktarının çok az düzeyde olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve buna bağlı olarak duyarlılığı yüksek, aynı zamanda hızlı, ucuz ve uygulanabilir yöntemlerin seçilmesi gerekmektedir. Kullanılan yöntemler içerisinde numune hazırlama, işleme ve uygulama işlemlerinin uzun zaman alması ve kullanılan kimyasal ve malzemelerin maliyetli olmasından dolayı analizlerde hem dünyada (76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 103, 104) hem de ülkemizde (13, 14, 108, 110, 111, 112, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128) en yaygın olarak kullanılan yöntemin ELISA olduğu dikkat çekmektedir. Bu avantajlarından dolayı bu çalışmada da ELISA yöntemi tercih edilmiştir.

Dünyada sütlerde AFM1 kontaminasyonu düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda özellikle gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerde kontaminasyonun çok yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Gıdalarda aflatoksin varlığı ile ilgili herhangi bir yasal düzenlemenin bulunmadığı bazı Asya ülkelerinde çok yüksek düzeylerde AFM1 kontaminasyonu bildirilmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmalarda çiğ sütlerde sırasıyla 100-3800, 0-2913, pastörize sütlerde 1800-3800, 0-1212, UHT sütlerde 60-2100, 0-1523 ng/L, (81, 88), Pakistan'da çiğ sütlerde yapılan çalışmalarda 2012 yılında 2-1600 ng/L, 2018 yılında ortalama 346.2 ng/L AFM1 varlığı kaydedilmiştir (76, 83). Afrika kıtasında yapılan

çalışmalarda ise Etiyopya’da ELISA yöntemi ile çiğ sütlerde AFM1 varlığı araştırılmış ve sırasıyla 31-5160 ve 3-2177 ng/L bulunmuştur (90, 92).

Yasal düzenlemelerin daha sıkı bir şekilde işlediği Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalara bakıldığında Hırvatistan’da (84) çiğ sütlerde ortalama 5.95, UHT sütlerde 5.64, Makedonya’da (85) çiğ sütlerde 14.3, Kosova’da (87) çiğ sütlerde 16-23, İtalya’da (102) çiğ sütlerde 37 ng/L gibi düşük seviyelerde AFM1 varlığı tespit edilirken, Sırbistan’da (103) yapılan bir çalışmada ortalama 282 ng/L gibi yasal limitlerin üzerinde bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Türkiye’de çiğ, pastörize ve UHT sütlerde AFM1 varlığının ve düzeylerinin tespit edildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Eskişehir, Burdur, Nevşehir, Bursa, Ankara, Lüleburgaz, Antalya illerinden gelen çiğ süt örnekleriyle yapılan bir çalışmada (146) AFM1 miktarları araştırılmış ve çalışmada TGK yasal limitlerinin üzerinde çıkma oranı en yüksek ilin %60 ile Ankara olduğu dikkat çekmiştir. Konya, Tekirdağ, Edirne, Konya ve Ankara’dan toplanan UHT süt örneklerinde AFM1 düzeylerinin ELISA yöntemiyle incelendiği bir çalışmada, bu illere ait 100 adet süt örneği analiz edilmiş ve tespit edilen ortalama AFM1 miktarı 67 ng/L olarak bulunmuştur. Çalışmada incelenen UHT süt örneklerinin %31’inde tespit edilen AFM1 miktarları izin verilen yasal limitlerin üzerinde bulunmuştur (126).

Akdeniz bölgesinde yapılan çalışmalarda; Delialioğlu ve ark. (116) Mersin’de 53 çiğ süt ve 45 UHT süt örneğini HPLC yöntemi ile incelemiş ve örneklerde sırasıyla 2.1-866, 1-59 ng/L oranlarında AFM1 varlığı tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada Türk Gıda Kodeksi’ne göre sütlerde izin verilen limit değerlerin üzerinde çıkan örneklerin oranı çiğ sütlerde %73.5, UHT sütlerde ise %2.2 olarak bulunmuştur. Çiğ sütlerde yapılan çalışmalarda Adana’da yasal limit değerin üzerindeki örnek oranı %17 olarak tespit edilirken (109), Burdur’da ise %35.5 oranında tespit edilmiştir (112). Burdur’da yapılan güncel bir çalışmada çiğ, pastörize ve UHT sütler ELISA yöntemi ile analiz edilmiş ve sütlerde sırasıyla 6.6-67.6, 5.3-35.7, 8.3-80 ng/L AFM1 varlığı bildirilmiş (128), yasal limitleri aşma oranı ise çiğ sütlerde %14.28, UHT sütlerde ise %8.57 olarak bulunurken pastörize sütlerde yasal limiti aşan örnek belirlenmemiştir.

Hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı ve nispeten kış aylarının daha soğuk ve uzun geçtiği Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılan çalışmalarda; Kireççi ve ark. (13) Kars'ta çiğ sütlerde %90 oranında, Aksoy ve Sezer (119) ise yaptıkları güncel bir çalışmada %100 oranında AFM1 varlığı tespit etmişler, fakat örneklerin tamamı yasal limitlerin altında bulunmuştur. Erzurum'da yapılan bir çalışmada incelenen 150 UHT süt örneğinin %39.3'ünde ortalama 36 ng/L AFM1 varlığı, yasal limiti aşan örnek oranı ise %10.7 olarak bildirilmiştir (124). Van'da UHT ve çiğ sütlerde yapılan çalışmalarda AFM1 oranı sırasıyla %100 ve %85 olarak bildirilmiştir (122, 123). HPLC metodu kullanılarak yapılan çiğ süt çalışmalarında Yurt ve Uluçay (114) Iğdır'da 18-460 ng/L, Baygeldi ve Tanyıldızı (120) Elazığ'da 10-80 ng/L AFM1 varlığı kaydetmişlerdir. Elazığ'da yapılan bir başka çalışmada ise 2013-2017 yılları arasında toplanan çiğ, pastörize ve UHT sütler analiz edilmiş ve sırasıyla %32, %2, %61.7 oranında AFM1 varlığı kaydedilmiştir (127).

Ege bölgesinde yapılan çalışmada; Aydın ve Denizli illerinden gelen toplam 81 çiğ süt örneği ELISA yöntemi ile analiz edilmiş ve örneklerin tamamında 5.76-105.5 ng/L miktarları arasında AFM1 tespit edilmiştir (111). Aynı çalışmada incelenen 81 çiğ süt örneğinin 20'sinde (%24.7) izin verilen maksimum değerin üzerinde AFM1 miktarı belirlenmiştir.

Yüksek nemde daha fazla üreyen ve mikotoksin üreten mantarlar için elverişli bir iklime sahip, her mevsim yağış alan Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada Samsun'da 36 adet çiğ süt AFM1 varlığı bakımından analiz edilmiş ve örneklerin tamamı (%100) AFM1 ile kontamine bulunmuş fakat örneklerin hiçbirisi Türk Gıda Kodeksi'ne göre sütlerde izin verilen limit değerlerin üzerinde bulunmamıştır (117).

Marmara bölgesinde yapılan çalışmalarda; Alatalı (129) UHT ve pastörize sütleri HPLC yöntemiyle analiz etmiş ve sırasıyla sütlerde %92 ve %100 oranında AFM1 varlığı bildirmiştir. Bursa'da çiğ sütlerde yapılan çalışmalarda ise %100 (110) ve %85 (113), UHT sütlerde ise %100 (110) oranında AFM1 tespit edilmiştir. Oruç ve ark. (110) tarafından yapılan çalışmada tüm örnekler AFM1 yönünden pozitif olmasına rağmen örneklerin tamamındaki AFM1 miktarları TKG yasal limitlerinin altında bulunmuştur.

Çalışmanın yapıldığı Ankara'nın da yer aldığı karasal iklim özelliklerine sahip İç Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda Kayseri'de çiğ sütlerde %86 (108) ve %100 (14), Niğde'de %100 (121), Kırıkkale'de (115) %100, Sivas'ta (118) %91.6 oranında AFM1 kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ankara'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada 85 adet pastörize süt örneğinin 75'i AFM1 yönünden pozitif bulunmuş ve örneklerin %64'ü TGK yasal limitlerinin üzerinde bulunmuştur (147). Ankara'da yapılan daha güncel bir çalışmada ise 135 UHT ve 30 pastörize süt örneği analiz edilmiş ve inek sütü örneklerinde AFM1 düzeyi 2.3-21.9 ng/L olarak belirlenmiştir (148). Aynı çalışmada TGK yasal limitlerini aşan örnek tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada, Ankara ilinde tüketime sunulan denetimli çiğ sütlerde, sokak sütlerinde, perakende olarak satışa sunulan farklı markalar ve parti numaralarına sahip pastörize ve UHT sütlerde ELISA yöntemi kullanılarak AFM1 varlığının ve düzeylerinin belirlenmesi ve çalışma sonucunda elde edilen veriler ile beslenmede önemli bir yere sahip sütlerde bulunan AFM1 düzeylerinin Türk Gıda Kodeksi'nde verilen maksimum limitlere uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla, 21 adet denetimli çiğ süt, 20 adet sokak sütü, 20 adet pastörize süt ve 20 adet UHT süt örneği olmak üzere toplam 81 adet süt örneği analiz edilmiştir. Çalışmada analiz edilen tüm süt örneklerinde (%100) AFM1 varlığı tespit edilmiştir. İncelenen örneklerin %18,5'i Türk Gıda Kodeksi'nde belirtilen (50 ng/L) sütlerde bulunması gereken maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunmuştur. Süt türleri arasında TGK'e göre sütlerde bulunması gereken maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunan örneklerin oranlarına bakıldığında en yüksek oranın sokak sütlerinde (%30), daha sonra denetimli çiğ sütlerde (%28.57) olduğu belirlenmiştir. Bu değerlerin Burdur'da (%35.5) ve Iğdır'da (%80) yapılan çalışmalarda (112, 114) elde edilen oranlara nazaran daha düşük olduğu görülürken, Elazığ'da (%13), Niğde'de (10) ve Van'da (%12) yapılan çalışmalarda (120, 121, 122) elde edilen verilere nazaran daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada kullanılan sokak sütlerinden elde edilecek sonuçların Ankara ilini temsil edebilmesi amacıyla örnekler Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 yılı verilerine göre Ankara ili toplam nüfusunun %55.72'sini oluşturan Çankaya, Keçiören, Yenimahalle ve Etimesgut ilçelerinden toplanmıştır. İlçelere göre elde edilen sonuçlara bakıldığında Etimesgut'ta 57.2 ng/L, Çankaya'da 56.5 ng/L, Keçiören'de 45.9 ng/L ve

Yenimahalle’de 30.9 ng/L olduğu belirlenmiş, AFM1 miktarları ile sütlerin toplandığı ilçeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Analiz edilen denetimli çığ süt ve sokak sütlerinde tespit edilen maksimum ve minimum AFM1 miktarları sırasıyla 2.3-90 ng/L ve 25.3-131.2 ng/L olarak bulunmuştur. Bu değerler ülkemizde çığ sütlerde AFM1 varlığının incelendiği çalışmalarda (14, 108, 110, 111, 112, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 127, 128) bulunan değerler ile uyumluluk göstermektedir.

İncelenen çığ sütlerde tespit edilen ortalama AFM1 miktarları denetimli sütlerde 38.51 ng/L, sokak sütlerinde ise 47.64 ng/L olarak belirlenmiştir. Ankara’da satışı yapılan denetimli ve denetimsiz çığ sütlerden elde edilen ortalama AFM1 miktarlarının, Kayseri (59.9 ng/L), Burdur (45.3 ng/L) ve Iğdır (132 ng/L)’da yapılan çalışmalarda elde edilen ortalama AFM1 miktarlarından düşük olduğu görülürken (108, 112, 114), Bursa (7.23 ng/L), Aydın ve Denizli (33.88 ng/L), Kırıkkale (1.73 ng/L), Sivas (36.59 ng/L), Kars (10.02 ng/L) ve Niğde’de (15.88 ng/L) yapılan çalışmalarda tespit edilen ortalama miktarlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (110, 111, 115, 118, 119, 121).

Farklı marka ve parti numaralarına sahip 20 adet pastörize süt ile 20 adet UHT süt örneğinde tespit edilen maksimum ve minimum AFM1 miktarları sırasıyla 0.8236-110.4 ng/L ve 2.44-66.68 ng/L olarak bulunmuştur. İncelenen pastörize ve UHT sütlerde TGK’e göre sütlerde bulunması gereken maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunan örneklerin oranları ise sırasıyla %10 ve %5 olarak saptanmıştır. Elde edilen veriler bu yönüyle İstanbul’da pastörize süt örneklerinin HPLC yöntemi ile araştırıldığı bir çalışma (129) ile uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmada pastörize süt örneklerinden elde edilen sonuçlara bakıldığında TGK’ye göre izin verilen yasal limitlerin üzerinde olan pastörize süt örneklerinin aynı markaya ait oldukları belirlenmiştir. Bu durumun sütlerin elde edildiği dönemde çiftlikte yem tedarikinde yaşanan sorun sebebiyle tedarikçinin değiştirilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada analiz edilen UHT sütlerde izin verilen maksimum AFM1 düzeyinin üzerinde bulunma oranının Van (%32) ve Erzurum’da (%10.7) yapılan çalışmalardan (123, 124) daha düşük olduğu belirlenirken, İstanbul’da yapılan bir çalışmada (129) elde edilen orandan (%4) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Süt ve süt ürünlerinde bulunan AFM1 hem hayvan sağlığı için hem de hayvansal gıdalarla beslenen insanlar için büyük risk oluşturmaktadır. Yemdeki yüksek aflatoksin kontaminasyonu, hayvanların yüksek oranda kontamine gıda maddeleriyle beslendiğinde, sütte önemli bir AFM1 seviyesi ile sonuçlanabilmektedir. Yetiştiricilerin ekonomik kaygılar sebebiyle daha yüksek süt verimi talepleri ile süt üretiminin artırılması için çaba göstermesi bu tür durumları yaratabilmektedir. Bu amaçla hayvanların aşırı beslenmesi, kaynağı ve herhangi bir kontaminasyon durumu bilinmeyen yemlerin ucuz olması sebebiyle hayvanlara yedirilmesi mevcut durumu önüne geçilemez bir hale getirmektedir. Aynı gıdalarda olduğu gibi yetiştiricilikte kullanılan; üretilen veya hazır alınan yemlerin de belirli bir zaman içerisinde tüketilmesi gerekmektedir. Özellikle yetiştiricilerin yemleri uzun süreli depolamak durumunda olduğu göz önüne alındığında, yemlerin depolanmasında bazı hususlara dikkat edilmesi önem arz etmektedir. Bu hususlar arasında; başta mantarlar olmak üzere mikroorganizmaların nemli ortamda daha fazla ve hızlı çoğaldığı göz önünde bulundurularak depolama yapılan ortamın neminin yüksek olmaması, bu amaçla silodaki nem oranını arttıracak kadar sıcaklığın yüksek olmasını ve silo kapaklarında yoğunlaşarak ortamı nemlendirmesinin engellenmesi, mikroorganizmaların üremesi için elverişli ortamlar olan kuş, fare, böcek gibi zararlıların ölümleri ile dışkı ve idrarlarının yemlerin depolandığı alanlardan uzaklaştırılması, siloların düzenli olarak temizlenmesi ve bir önceki dönemden kalan yemin ortamdan tamamen uzaklaştırılması, yemlerin taşınması sırasında kullanılan araç ve ekipmanların temiz olması ve böylece mikroorganizma üremesi için uygun ortam oluşumundan kaçınılması sayılabilmektedir. Çalışmamızda, süt türlerinden bağımsız olarak tüm örneklerin AFM1 ile kontamine olduğu görülmektedir. En yüksek AFM1 oluşumunun, kanunen yasak olmasına rağmen sokakta, pazar yerlerinde satışı devam eden denetimsiz sütlerde olduğu görülmüştür. Bu durum, hayvan yemlerinde sürekli aflatoksin seviyesinin izlenmesinin ve mikotoksinler için düzenlemelerin gerekli şekilde uygulanmasının önemini bir kez daha göstermiştir. Özellikle doğumdan itibaren AFM1'e maruz kalarak ileri yaşlarda daha büyük toksin birikimine ve sebep olduğu kanserojen etkiye maruz kalacak bebek ve çocuklar olmak üzere halk sağlığı açısından tehlike arz eden patojenlerin ve bunların toksinlerinin zararları ancak denetimlerin düzenli ve sistematik bir şekilde yapılması ile en aza indirgenebilmektedir. Hem yem sektöründe hem süt yetiştiriciliğinde çalışan üreticilerin AFM1 ve sebep olacağı hastalıklar hakkında bilinç düzeylerinin artırılması

gerekmektedir. Kısacası, iyi tarım uygulamalarının benimsenmesi, üretim ve depolama tesislerin iyileştirilmesi, cezai yaptırımı yüksek düzenlemelerin uygulanması gibi uygulamalar sütteki bu doğal kontaminantları önleyecek veya azaltacak ve insan gıdası olarak süt ve süt ürünlerinin güvenliğini sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. WHO. World Health Organization: Estimating the burden of foodborne diseases. 2021 Erişim: <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases>. Erişim Tarihi: 27.05.2022.
2. Oliveira CAF, Bovo F, Corrasin CH, et al. Recent trends in microbiological decontamination of aflatoxins in foodstuffs. In: Aflatoxins – recent advances and future prospects, 2014: pp. 59–92.
3. Shirani K, Zanjani BR, Mahmoudi M, et al. Immunotoxicity of aflatoxin M1: as a potent suppressor of innate and acquired immune systems in a subacute study. J. Sci. Food Agric 2018; 98(15): 5884-5892.
4. Marroquín-Cardona AG, Johnson NM, Phillips TD, et al. Mycotoxins in a changing global environment–a review. Food Chem. Toxicol. 2014; 69: 220-230.
5. Hakeem KR, de Oliveira CAF, Ismail A. Aflatoxins in Food- A Recent Perspective, Springer, 2021: pp 302.
6. Bbosa GS, Kitya D, Lubega A, et al. Review of the biological and health effects of aflatoxins on body organs and body systems. Aflatoxins- Recent Adv Future Prospects 2013; 12:239–265.
7. Iqbal SZ, Jinap S, Pirouz AA, et al. Aflatoxin M1 in milk and dairy products, occurrence and recent challenges: a review. Trends Food Sci Technol 2015; 46(1):110–119.
8. Filazi A, Ince S, Temamoğulları F. Survey of the occurrence of aflatoxin M1 in cheeses produced by dairy ewe’s milk in Urfa city, Turkey. Ank Univ Vet Fak Derg 2010; 57(3):197–199.
9. FDA. Guidance for industry: Action levels for poisonous or deleterious substances in human food and animal feed. Washington, DC: USFDA 2000. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance->

[documents/guidance-industry-action-levels-poisonous-or-deleterious-substances-human-food-and-animal-feed#afla](#). Erişim Tarihi: 27.05.2022.

10. Turna NS, Wu F. Aflatoxin M1 in milk: A global occurrence, intake, & exposure assessment. Trends Food Sci. Technol. 2021.
11. Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği Mikotoksinler, T.C. Resmi Gazete, Tarih: 29.12.2011, Sayı: 28157.
12. Miklós G, Angeli C, Ambrus Á, et al. Detection of aflatoxins in different matrices and food-chain positions. Front Microbiol 2020; 11:1916.
13. Kireççi E, Savaşçı M, Ayyıldız A. Sarıkamış'ta Tüketilen Süt ve Peynir Ürünlerinde Aflatoksin M1 Varlığının Belirlenmesi. Enfeksiyon Dergisi 2007; 21(2): 93-96.
14. Buldu HM, Koc AN, Uraz G. Aflatoxin M1 contamination in cow's milk in Kayseri (central Turkey). Turkish J Vet. Anim. Sci. 2011; 35(2): 87-91.
15. Hayvansal Gıdalar İçin Özel Hijyen Kuralları Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, Tarih: 27.12.2011, Sayı: 28155.
16. Bilir-Ormancı F.S. Sütün Tanımı, Genel Özellikleri ve Bileşimi, In: Süt Hijyeni ve Teknolojisi (1.Baskı), Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2020: 326.
17. WHO. World health statistics 2019: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals, Geneva, Switzerland. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565707>. Erişim Tarihi: 27.05.2022.
18. Givens DI. MILK Symposium review: The importance of milk and dairy foods in the diets of infants, adolescents, pregnant women, adults, and the elderly. J Dairy Sci 2020; 103(11), 9681-9699.
19. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. Osteoporos. Int. 1997; 7:407–413.
20. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. Arch. Osteoporos. 2013; 8:136.
21. Corry Mann HC. Diets for boys during the school age. Medical Research Council Special Report Series No. 105. 1926, HMSO, London, UK.
22. de Onis M, Branca F. Childhood stunting: A global perspective. Matern. Child Nutr 2016; 12(Suppl. 1):12–26.

23. Semali IA, Tengia-Kessy A, Mmbaga EJ et al. Prevalence and determinants of stunting in under-five children in central Tanzania: Remaining threats to achieving Millennium Development Goal 4. *BMC Public Health* 2015; 15:1153.
24. Leroy JL, Frongillo EA. Perspective: What does stunting really mean? A critical review of the evidence. *Adv. Nutr.* 2019; 10:196–204.
25. Baker IA, Elwood PC, Hughes J et al. A randomised controlled trial of the effect of the provision of free school milk on the growth of children. *J. Epidemiol. Community Health* 1980; 34:31–34.
26. Choudhury S, Headey DD. Household dairy production and child growth: Evidence from Bangladesh. *Econ. Hum. Biol.* 2018; 30:150–161.
27. Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği (Tebliğ No: 2019/12), T.C. Resmi Gazete, Tarih: 27.02.2019, Sayı: 30699.
28. Alonso VPP, de Oliveira Morais J, Kabuki DY. Incidence of *Bacillus cereus*, *Bacillus sporothermodurans* and *Geobacillus stearothermophilus* in ultra-high temperature milk and biofilm formation capacity of isolates. *Int J Food Microbiol* 2021; 354, 109318.
29. Marr JS, Malloy CD. An epidemiologic analysis of the ten plagues of Egypt. *Caduceus* 1996; 12, 7–24.
30. Schiff PL. Ergot and its alkaloids. *Am. J. Pharm. Educ.* 2006; 70:98.
31. Richard JL. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses—An overview. *Int J Food Microbiol* 2007; 119(1-2), 3-10.
32. Richard JL. Mycotoxins—an overview. In: Richard, J.L. (Ed.), *Romer Labs' Guide to Mycotoxins*, vol. 1, 2000; pp. 1–48.
33. Richard JL. Mycotoxins and human disease. In: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (Eds.), *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, New York, 2003; pp. 589–598.
34. Forgacs J, Carll WT. Mycotoxicoses. *Adv Vet Sci* 1962; 7, 273–382.
35. Sforza S, Dall'asta C, Marchelli R. Recent advances in mycotoxin determination in food and feed by hyphenated chromatographic techniques/ mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* 2006; 25, 54e76.
36. Leung MCK, Diaz-Llano G, Smith TK. Mycotoxins in pet food: a review on worldwide prevalence and preventative strategies. *J Agric Food Chem* 2006; 54, 9623e9635.

37. Adegbeye MJ, Reddy PRK, Chilaka CA, et al. Mycotoxin toxicity and residue in animal products: Prevalence, consumer exposure and reduction strategies—A review. *Toxicon* 2020; 177, 96-108.
38. Bennett J, Klich MA. Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16 (3), 497–516. Article CAS.
39. Ali N. Aflatoxins in rice: worldwide occurrence and public health perspectives. *Toxicol* 2019; 6:1188–1197.
40. Völkel I, Schröer-Merker E, Czerny CP. The Carry-Over of Mycotoxins in Products of Animal Origin with Special Regard to Its Implications for the European Food Safety Legislation. *Food Nutrit. Sci.* 2011; 2: 852-867
41. Britzi M, Friedman S, Miron J, et al. Carry-Over of Aflatoxin B1 to Aflatoxin M1 in High Yielding Israeli Cows in Mid- and Late-Lactation. *Toxins* 2013; 5, 173–183.
42. Kaya S. Mikotoksinler. Kaya S, editör. *Veteriner Toksikoloji*. 3. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 2014.
43. Wangikar P, Dwivedi P, Sinha N, et al. Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. *Toxicol.* 2005; 215(1-2): 37-47.
44. Doi K, Uetsuka K. Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12(8): 5213-5237.
45. Deshpande SS. *Handbook of food toxicology*. CRC Press 2002: 879.
46. Austwick PKC, Ayerst G. Groundnut microflora and toxicity. *Chem Indust* 2 (Japan 12) 1963; 55– 61.
47. Frisvad JC, Thrane U, Samson RA, et al. Important mycotoxins and the fungi which produce them. *Adv Food Mycol* 2006: 3–31.
48. CAST. *Mycotoxins: risks in plant, animal, and human systems* (No. 139). Council for Agricultural Science and Technology, USA, 2003: pp 200.
49. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, et al. Aflatoxins: A global concern for food safety, human health and their management. *Front. Microbiol.* 2017; 7: 2170.
50. Akhtar S, Riaz M, Naeem I, et al. Risk assessment of aflatoxins and selected heavy metals through intake of branded and non-branded spices collected from the markets of Multan city of Pakistan. *Food Control* 2020; 112:107132

51. Peraica M, Radic B, Lucic A, et al. Toxic effects of mycotoxins in humans. Bull World Health Organ 1999; 77(9):754–66.
52. Özkaya Ş, Temiz A. Aflatoksinler: Kimyasal yapıları, toksisiteleri ve detoksifikasyonları. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi 2003; 1(01), 1-2.
53. Gupta RC. Veterinary toxicology: basic and clinical principles. Academic press. 2012: 1180.
54. Ismail A, Routledge MN, Oliveira CAFD, et al. Aflatoxins: An Introduction. In Aflatoxins in Food. Springer, 2021: p. 1-18
55. Akhtar S, Riaz M, Latif M, et al. Aflatoxin's Health Impacts on Adults and Elderly. In Aflatoxins in Food. Springer, 2021: p123-139
56. Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced Carcinogenesis in developing countries. Annu Rev Public Health 2008; 29, 187-203.
57. Hua Z, Liu R, Chen Y, et al. Contamination of Aflatoxins Induces Severe Hepatotoxicity Through Multiple Mechanisms. Front. Pharmacol. 2021; 11:605823.
58. Bahey NG, Elaziz HOA, Gadalla KKES. Toxic effect of aflatoxin B1 and the role of recovery on the rat cerebral cortex and hippocampus. Tissue Cell 2015; 47:559–566.
59. Brackett RE, Marth EH. Association of aflatoxin M1 with casein. Zeitschrift fur Lebensmittel untersuchung und forschung, 1982; 174, pp. (439-441).
60. Grant DW, Carlson FW. Partitioning behavior of aflatoxin M1 in dairy products. Bull Environ Contam Toxicol 1971; 6, pp. (521-524).
61. Fallah AA, Jafari T, Fallah A, et al. Determination of aflatoxin M1 levels in Iranian white and cream cheese. Food Chem. Toxicol. 2009; 47(8): 1872-1875.
62. Unusan N. Occurrence of aflatoxin M1 in UHT milk in Turkey. Food Chem. Toxicol. 2006; 44(11): 1897-1900.
63. Sarımehtemoglu B, Kuplulu O, Celik TH. Detection of aflatoxin M1 in cheese samples by ELISA. Food Control 2004; 15(1), 45-49.
64. Fallah A. Aflatoxin M1 contamination in dairy products marketed in Iran during winter and summer. Food Control 2010; 21, pp. (1478–1481).

65. Mohammadi H. A review of aflatoxin M1, milk, and milk products. *Aflatoxins- Biochemistry and Molecular Biology*; InTech: Houston, TX, USA, 2011: 397-414.
66. Smith LE, Prendergast AJ, Turner PC, et al. Aflatoxin exposure during pregnancy, maternal anemia, and adverse birth outcomes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017; 96(4): 770-776.
67. Strosnider H, Aziz-Baumgartner E, Banziger M, et al. Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114(12): 1898-1903.
68. Creppy E. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett* 2002; 127(1–3):19–28.
69. Alessandra VJ, Carlos Augusto FO, Fernand SR, et al. Biomarkers of aflatoxin exposure and its relationship with the hepatocellular carcinoma. *INTECH Open Access Publisher*, 2011: pp 1–21.
70. Dadzie M, Oppong A, Ofori K, et al. Distribution of *aspergillus flavus* and aflatoxin accumulation in stored maize grains across three agro-ecologies in Ghana. *Food Control* 2019; 104:91–98.
71. Ismail A, Gonçalves BL, de Neeff DV, et al. Aflatoxin in foodstuffs: occurrence and recent advances in decontamination. *Food Res Int* 2018; 113:74–85.
72. FDA. Sec. 527.400 Whole milk, Low fat milk, skim milk–aflatoxin M1 (CPG 7106.10). *FDA/ORA Compliance Policy Guides* 2005. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-527400-whole-milk-lowfat-milk-skim-milk-aflatoxin-m1> Erişim Tarihi: 27.05.2022.
73. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to Aflatoxin B1 as undesirable substance in animal feed. *EFSA Journal* 2004; 2(3):39.
74. Offiah N, Adesiyun A. Occurrence of aflatoxins in peanuts, Milk, and animal feed in Trinidad. *J Food Prot* 2007; 70(3):771–775.
75. Filazi A, Sireli UT. Occurrence of aflatoxins in food. *Intech Open* 2013; 143–169.
76. Sadia A, Jabbar MA, Den Y. A survey of aflatoxin M1 in milk and sweets of Punjab, Pakistan. *Food Control* 2012; 26:235–240

77. Picinin LCA, Cerqueira MMOP, Vargas EA, et al. Influence of climate conditions on aflatoxin M1 contamination in raw milk from Minas Gerais state, Brazil. *Food Control* 2013; 31:419–424.
78. Guo Y, Yuan Y, Yue T. Aflatoxin M1 in milk products in China and dietary risk assessment. *J Food Prot* 2013; 76:849–853.
79. Abdallah MIM, Bazalou MS, Al-Julaifi MZ. Determination of aflatoxin M1 concentrations in full-fat cow's UHT milk sold for consumption in Najran- Saudi regarding its public health significance. *Egypt J Appl Sci* 2012; 27:40–54.
80. Zuheir IMA, Omar JA. Presence of aflatoxin M1 in raw milk for human consumption in Palestine. *Walailak J Sci Tech* 2012; 9:201–205.
81. Siddappa V, Nanjegowda DK, Viswanath P. Occurrence of aflatoxin M1 in some samples of UHT, raw & pasteurized milk from Indian states of Karnataka and Tamilnadu. *Food Chem Toxicol* 2012; 50:4158–4162.
82. Han RW, Zheng N, Wang JQ. Survey of aflatoxin in dairy cow feed and raw milk in China. *Food Control* 2014; 34:35–39.
83. Asghar MA, Ahmed A, Asghar MA. Aflatoxin M1 in fresh milk collected from local markets of Karachi, Pakistan. *Food Addit Contam Part B*. 2018; 11(2), 1-8.
84. Bilandžić N, Tanković S, Jelušić V, et al. Aflatoxin M1 in raw and UHT cow milk collected in Bosnia and Herzegovina and Croatia. *Food Control* 2016; 68, 352-357.
85. Dimitrieska-Stojković E, Stojanovska-Dimzoska B, Ilievska G, et al. Assessment of aflatoxin contamination in raw milk and feed in Macedonia during 2013. *Food Control* 2016; 59, 201–206.
86. Fallah AA, Barani A, Nasiri Z. Aflatoxin M1 in raw milk in Qazvin province, Iran. *Food Addit Contam B* 2015; 8, 195-198.
87. Camaj A, Meyer K, Berisha B, et al. Aflatoxin M1 contamination of raw cow's milk in five regions of Kosovo during 2016. *Mycotoxin Res* 2018, 34, 1-5.
88. Hattimare D, Shakya S, Patyal A, et al. Occurrence and exposure assessment of Aflatoxin M1 in milk and milk products in India. *J. Food Sci. Technol.* 2022; 59(6): 2460-2468.
89. Alvarez-Dias F, Torres-Parga B, Valdivia-Flores AG, et al. *Aspergillus flavus* and Total Aflatoxins Occurrence in Dairy Feed and Aflatoxin M1 in Bovine Milk in Aguascalientes, Mexico. *Toxins* 2022; 14(5): 292.

90. Zebib H, Abate D, Woldegiorgis AZ. Aflatoxin M1 in Raw Milk, Pasteurized Milk and Cottage Cheese Collected along Value Chain Actors from Three Regions of Ethiopia. *Toxins* 2022; 14(4): 276.
91. Arrua AA, Arrúa PD, Moura-Mendes J, et al. Presence of Aflatoxin M1 in Commercial Milk in Paraguay. *J. Food Prot.* 2021; 84(12): 2128-2132.
92. Admasu FT, Melak A, Demissie B, et al. Occurrence and associated factors of aflatoxin M1 in raw cow milk in South Gondar Zone, North West Ethiopia, 2020. *Food Sci. Nutr.* 2021; 9(11): 6286-6293.
93. Sumon AH, Islam F, Mohanto NC, et al. The presence of Aflatoxin M1 in milk and milk products in Bangladesh. *Toxins* 2021; 13(7): 440.
94. Tarannum N, Nipa MN, Das S, et al. Aflatoxin M1 detection by ELISA in raw and processed milk in Bangladesh. *Toxicol. Reports* 2020; 7: 1339-1343.
95. Puga-Torres B, Salazar D, Cachiguango M, et al. Determination of aflatoxin M1 in raw milk from different provinces of Ecuador. *Toxins* 2020; 12(8): 498.
96. Topi D, Spahiu J, Rexhepi A, et al. Two-year survey of aflatoxin M1 in milk marketed in Albania, and human exposure assessment. *Food Control* 2022; 136: 108831.
97. Mohammedi-Ameur S, Dahmane M, Brera C, et al. Occurrence and seasonal variation of aflatoxin M1 in raw cow milk collected from different regions of Algeria. *Vet. World* 2020; 13(3): 433.
98. Li S, Min L, Wang P, et al. Aflatoxin M1 contamination in raw milk from major milk-producing areas of China during four seasons of 2016. *Food Control* 2017; 82, 121–125.
99. Xiong J, Peng L, Zhou H, et al. Prevalence of aflatoxin M1 in raw milk and three types of liquid milk products in central-south China. *Food Control* 2020; 108: 106840.
100. Daou R, Afif C, Joubrane K, et al. Occurrence of aflatoxin M1 in raw, pasteurized, UHT cows' milk, and dairy products in Lebanon. *Food control* 2020, 111, 107055.
101. Mokhtari SA, Nemati A, Fazlzadeh M, et al. Aflatoxin M1 in distributed milks in northwestern Iran: occurrence, seasonal variation, and risk assessment. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022; 29(27): 41429-41438.

102. Roma AD, Rossini C, Ritieni A, et al. A survey on the Aflatoxin M1 occurrence and seasonal variation in buffalo and cow milk from Southern Italy. Food Control 2017; 81, 30-33.
103. Tomasevic I, Petrovic J, Jovetic M, et al. Two year survey on the occurrence and seasonal variation of aflatoxin M1 in milk and milk products in Serbia. Food Control 2015; 56, 64-70
104. Hashemi M. A survey of aflatoxin M1 in cow milk in Southern Iran. J Food Drug Anal., 2016; 4, 888–893.
105. Serraino, A., Bonilauri, P., Kerekes, et al. Occurrence of aflatoxin M1 in raw milk marketed in Italy: Exposure assessment and risk characterization. Frontiers in Microbiology 2019; 2516.
106. Anon, 2013a. <https://www.haberler.com/saglik/bozuk-yem-hayvanlarda-verimi-dusuruyor-5444155-haberi/>
107. Anon, 2013b. <https://www.gazeteyenigun.com.tr/yemlerde-kuflenme>
108. Ertas N, Gonulalan Z, Yildirim Y, et al. A survey of concentration of aflatoxin M1 in dairy products marketed in Turkey. Food Control 2011, 22, 1956-1959.
109. Golge O. A survey on the occurrence of aflatoxin M1 in raw milk produced in Adana province of Turkey. Food Control 2014; 45, 150–155.
110. Oruç HH, Temelli S, Sorucu A. Bursa’da çiğ süt ve UHT sütlerde aflatoksin M1 düzeyleri. Uludağ Üniv Vet Fak Derg 2011; 30(2): 1-4.
111. Hazer A. Denizli ve Aydın illerinden elde edilen çiğ sütlerde aflatoksin M1 prevalansı ve miktarının aranması. Yüksek Lisans Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın 2011; 57.
112. Kocasari FS, Tasci F, Mor F. Survey of aflatoxin M1 in milk and dairy products consumed in Burdur, Turkey. Int J Dairy Technol 2012; 65, 365-371.
113. Diler FB. Bursa’da tüketime sunulan çiğ ve pastörize süt örneklerinde aflatoksin m1 kontaminasyonunun değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Bursa Uludag Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa 2019: 66.
114. Yurt B, Uluçay B. Iğdır’da Üretilen Sütlerin Bazı Kimyasal Özellikleri ve Aflatoksin M1 Miktarının Belirlenmesi. Tr. Doğa ve Fen Dergisi 2017; 6(2): 32–39.

115. Yıldırım E, Macun HC, Yalçinkaya İ, ve ark. Kırıkkale'deki Yem ve Süt Örneklerinde Aflatoksin Kalıntısının Araştırılması. Ank Üniv Vet Fak Derg 2018; 65: 199–204.
116. Delialioğlu N, Otağı F, Öcal ND ve ark. Mersin İlinde Çiğ ve Market Sütlerinde Aflatoksin M1 Düzeyinin Araştırılması. Mikrobiyal Bülteni 2010; 44: 87–91.
117. Aksoy A, Yavuz O, Güvenç D, et al. Determination of aflatoxin levels in raw Milk, cheese and dehulled hazelnut samples consumed in Samsun Province, Turkey. Kafkas Üni Vet Fak Derg 2010; 16: 513–516.
118. Şimşek, G. Sivas' ta tüketilen çiğ sütlerde aflatoksin M1 varlığı. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2017: 30.
119. Aksoy A, Sezer Ç. Kars İlinde Tüketime Sunulan Çiğ Süt ve Bazı Peynir Çeşitlerinde Aflatoksin M1 Varlığının Değerlendirilmesi. Kocatepe Vet. J 2019; 12(1): 39–44.
120. Baygeldi Y, Tanyıldız S. Elazığ'da Üretilen İnek Sütlerinde Aflatoksin M1 Düzeylerinin HPLC ile Araştırılması. Fırat Üniv Sağlık Bilim Vet Derg 2018; 32(3): 191-195.
121. Karadal F, Onmaz NE, Hızlısoy H, ve ark. Niğde ilindeki çiğ koyun, keçi ve inek sütlerinde aflatoksin M1 düzeyleri. Kocatepe Vet J 2018, 11(2), 119-125.
122. İşleyici Ö, Sancak YC, Sancak H, et al. Determination of Aflatoxin M1 Levels in Unpackaged Sold Raw Cow's Milk. Van Vet J 2015; 26(3): 151-155.
123. İşleyici Ö, Morul F, Sancak YC. Van'da tüketime sunulan UHT Sterilize inek sütlerinde aflatoksin M1 düzeyinin araştırılması. Yüz Yıl Üniv Vet Fak Derg 2012; 23(2), 65-69.
124. Atasever M, Adiguzel G, Atasever M, et al. Occurrence of Aflatoxin M1 in UHT Milk in Erzurum-Turkey. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2010; 16 (Suppl A), 119-122.
125. Kocasari SF. Occurrence of aflatoxin M1 in UHT milk and infant formula samples consumed in Burdur, Turkey. Environ Monit Assess 2014; 186(10), 6363–6368.
126. Tekinsen KK, Eken HS. Aflatoxin M1 levels in UHT milk and Kashar cheese consumed in Turkey. Food Chem Toxicol 2008; 46, 3287–3289.
127. Kızıl M, Demir P, Erkan S, ve ark. Elazığ ilinde satılan çiğ süt ve UHT sütlerde Aflatoksin M1 düzeyi. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2017, 10(2), 115-121.

128. Türkoğlu C, Keyvan E. Determination of aflatoxin M1 and ochratoxin A in raw, pasteurized and UHT milk in Turkey. *Acta Sci Vet* 2019; 47:1626.
129. Alatalı C. Pastörize Günlük Süt ve UHT Süt Örneklerinde Aflatoksin M1 Varlığı ve Düzeyinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2017: 36.
130. Çiğ Sütün Arzına Dair Tebliğ (Tebliğ No: 2017/20), T.C. Resmi Gazete, Tarih: 27.04.2017, Sayı: 30050
131. Pankaj SK, Shi H, Keener KM. A review of novel physical and chemical decontamination technologies for aflatoxin in food. *Trends Food Sci. Technol.* 2018; 71: 73-83.
132. Lewis RJS. Sax's dangerous properties of industrial materials (11th ed.). Hoboken, NJ: Wiley & Sons Inc. 2004.
133. Samarajeewa U, Sen AC, Cohen MD, et al. Detoxification of aflatoxins in foods and feeds by physical and chemical methods. *J Food Protect* 1990; 53:489–501.
134. Furtado RM, Pearson AM, Gray JI, Hogberg MG and Miller ER, Effects of cooking and/or processing upon levels of aflatoxins in meat from pig fed a contaminated diet. *J Food Sci* 46:1306–1308 (1981).
135. Stoloff L, Trucksess MW. Effect of boiling, frying, and baking on recovery of aflatoxin from naturally contaminated corn grits or cornmeal. *J Assoc Off Anal Chem* 1981; 64:678–680.
136. Simionato EMRS, Sylos CM. Effect of cooking on the levels of aflatoxin B1 and ochratoxin A in rice. *Braz J Food Technol* 2004; 7:167–171.
137. Park JW, Lee C, Kim YB. Fate of aflatoxin B1 during the cooking of Korean polished rice. *J Food Protect* 2005; 68: 1431–1434.
138. Park JW, Kim YB. Effect of pressure cooking on aflatoxin B1 in rice. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 2431–2435.
139. Purchase IFH, Steyn M, Rinsma R and Tusin RC, Reduction of the aflatoxin M content of milk by processing. *Food Cosmet Technol* 10:382–387 (1972).
140. Omeiza GK, Mwanza M, Enem SI, et al. Reducing Efficiencies of the Commonly Used Heat Treatment Methods and Fermentation Processes on Aflatoxin M1 in Naturally Contaminated Fresh Cow Milk. *Open J. Vet. Med.* 2018; 8: 134-145. <https://doi.org/10.4236/ojvm.2018.88013>

141. Shi H. Investigation of methods for reducing aflatoxin contamination in distillers grains (Doctoral dissertation, Purdue University) 2016.
142. Zhang Q, Xiong K, Tatsumi E, et al. Elimination of aflatoxin B1 in peanuts by acidic electrolyzed oxidizing water. *Food Control* 2012; 27; 16–20.
143. Xiong K, Liu HJ, Li LT. Product identification and safety evaluation of aflatoxin B1 decontaminated by electrolyzed oxidizing water. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 9770–9778.
144. Park BJ, Takatori K, Sugita-Konishi Y, et al. Degradation of mycotoxins using microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure. *Surface and Coatings Technol.* 2007; 201: 5733– 5737.
145. Basaran P, Basaran-Akgul N, Oksuz L. Elimination of *Aspergillus parasiticus* from nut surface with low pressure cold plasma (LPCP) treatment. *Food Microbiol* 2008, 25, 626–632.
146. Akdemir Ç, Altıntaş A. Ankara’da işlenen sütlerde aflatoksin-M1 varlığının ve düzeylerinin HPLC ile araştırılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2004; 51, 175-179.
147. Celik TH, Sarimehmetoglu B, Kuplulu O. Aflatoxin M1 contamination in pasteurised milk. *Veterinarski Arhiv* 2005; 75, 57-65.
148. Madalı B. Farklı Süt Türlerinin Aflatoksin M1 Düzeyi Açısından Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.* 2016: 89

