

Şarapta Mikoflora ve Mikotoksinler

Prof. Dr. Bahri Patır • Arş. Gör. Dr. Pelin Demir



ÖZGÜR
YAYINLARI

Şarapta Mikoflora ve Mikotoksinler

Prof. Dr. Bahri Patır

Arş. Gör. Dr. Pelin Demir



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgur yayinlari.com

✉ info@ozgur yayinlari.com

Şarapta Mikoflora ve Mikotoksinler

Prof. Dr. Bahri Patır • Arş. Gör. Dr. Pelin Demir

Language: Turkish

Publication Date: 2025

Cover paint by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-5646-75-0

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub822>

OPEN ACCESS



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Patır, B., Demir, P. (2025). *Şarapta Mikoflora ve Mikotoksinler*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub822>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgur yayinlari.com/>



Önsöz

Bu kitapta; şarabın mikolojik güvenliğini değerlendirmek amacıyla, şaraplarda bulunabilen küf türleri ile üretilen mikotoksinler üzerine yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Şarap, üzüm şirasının fermentasyonu ile elde edilen alkollü bir içecektir. Türk Standardları Enstitüsü şarabı, “sadece taze üzüm veya şıradan fermentasyon yöntemi ile elde edilen alkollü içecek” olarak tanımlanmaktadır. Üzümlerin bileşimi ile şarap kalitesi arasında yakın bir ilişki vardır. Üzümlerin bileşimleri ise, üzümlerin yetiştiği coğrafyaya ve çeşide göre değişir. Arkeolojik kazılar, ilk asmanın anavatanının İran, Gürcistan ve Türkiye olduğunu göstermektedir. Şarap yapımının başlangıcı bilinmemekle birlikte, tarihinin 7000 yıl öncesine kadar dayandığı tahmin edilmektedir. Bilimsel kaynaklarda, ilk şarabın bilinçli olarak değil, tesadüfi olarak keşfedildiği belirtilmektedir. Tarihte şarap üretiminin Hititler, Lidyahılar ve diğer medeniyetlerde yaygınlaştığı bilinmektedir. Uluslararası Üzüm ve Şarap Ofisi (OIV)’nin verilerine göre dünya şarap üretiminde Fransa lider konumdadır. Fransa’yı İtalya, İspanya ve Romanya takip etmektedir. Çin ise, Asya kıtasının en büyük şarap üreticisidir. Ülke düzeyinde İspanya, 945 kha bağ alanı ile şaraplık üzüm üretiminde dünya lideridir. İspanya’yı Fransa, Çin, İtalya takip etmektedir. Türkiye, 2023 yılında

tahmini 410 bin hektarlık bağ alanıyla dünyanın beşinci büyük bağ alanına sahiptir. Ancak Türkiye, son on yılda bağ yüzeyinin neredeyse %20'sini kaybederek negatif bir eğilim kaydetmiştir.

Gıda ürünlerinde mikolojik kontaminasyon, gıda endüstrisinde tüketici sağlığı açısından etkileri olan yaygın bir sorundur. Kırmızı şarap, özellikle dolaşım sistemi için sağlık yararları olan alkollü bir içecek olarak kabul edilir. Ancak, sağlığı geliştirici özelliklerine rağmen, aynı zamanda bazı mantar (küf) türlerinin “mikotoksin” denilen toksik maddeleri ürettiği bilinmektedir. Genellikle çoğu zaman göze çarpmayan küfler doğada her yerde bulunurlar. Bu karmaşık organizmalar gelişmeleri için uygun ortam sağlanana kadar, aylarca hatta yıllarca fark edilmeden canlılıklarını sürdürebilirler. Bu canlıları tam olarak anlayabilmek için çok sayıda araştırma yapılmış olsa da, ekosistem içindeki etkileşimleri hakkında hala açıklığa kavuşturulması gereken çok şey vardır. Ne bitki ne de hayvan olarak sınıflandırılmayan küfler, besin döngüsünde stratejik bir rol oynayarak, organik maddeyi inorganik maddeye dönüştürerek mükemmel ayrıştırıcılar olarak hizmet ederler. Klorofil veya fotosentetik işlev eksikliğinden dolayı küfler enerjilerini ve besinlerini bu mekanizma yoluyla kazanırlar. Bu ayrışma meydana geldikten sonra, inorganik moleküller diğer organizmaların anabolik yollarına girebilir. Şaraplarda çeşitli küflerin çoğalması, önemli ekonomik kayıplarla birlikte verim ve kalitede azalmaya yol açar.

Mikotoksijenik küf cinsleri esas olarak *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* tarafından temsil edilir. Ancak *Alternaria*, *Botrytis*, *Byssosclamyces* da diğerleri arasında gıda kirleticileri veya patojenler arasında yer almaktadır. *Aspergillus* cinsinin üyeleri çok çeşitlidir ve dünyanın her yerinde bulunurlar. Ancak büyük ölçüde subtropikal ve sıcak iklimleri işgal ederler ve genellikle de besin döngüsü

için büyük öneme sahip saprofitler olarak kabul edilirler. Yüksek sıcaklıklarda ve d    k su aktivitelerinde (aw) gelişmeleri, uygun koşullar altında sınırlı parazitlenme ile çeşitli mahsullerin kolonizasyonuna katılmalarını sağlar. Birçok toksin üreten tür bu cinse aittir. Penicillium cinsi genellikle diğer cinslere göre daha geniş bir sıcaklık aralığında çoğalır ve mikotoksin üretebilir. Bu cinsin  yeleri genellikle ürünün hasat öncesi kontaminasyonundan ziyade depolama ile ilişkilendirilir ve ılıman iklimlerde daha çok görülür. Fusarium türleri çok çeşitli habitatlara adapte olmuş büyük ve karmaşık bir cinstir. Dünya çapında dağılım gösterirler ve bitki patojenleri olarak görev yaparlar. Bitki kalıntılarını parçalayan saprofit bir yaşam tarzıyla yaşarlar. Bazı türler yaygın toksin üreticileridir ve hasat öncesi dönemde mahsulleri kontamine ederler.

Mikotoksin terimi, k f anlamına gelen Yunanca “mycos” ve zehir anlamına gelen Latince “toxicum” kelimelerinden türetilmiştir. İnsanlar ve onları yiyen hayvanlar için zararlı olan mikotoksinler, çeşitli k f türlerinin d    k molekül ağırlıklı sekunder metabolitleridir. Yani mikotoksinler, mantarın gelişmesini sağlayan normal metabolizmada hiçbir rolleri yok gibi görünmektedir. 1960’ların sonlarından beri incelenmelerine rağmen, mikotoksinlerin tam işlevi hala bir gizemdir. Bağdaki k f hastalıkları, üzümün kalitesini d    r r ve sonuç olarak elde edilen  arabın aromasını, tadını ve rengini bozar. Bu duysal etkiye ek olarak, üzümlerde filamentli küflerin oluşması sonucunda; aflatoksinler, okratoksin A (OTA), fumonisin B2, patulin, deoksinivalenol (DON), T-2 ve HT-2 ile sitrinin gibi mikotoksinlerin oluşmasına neden olur. Mikotoksinlerden, özellikle aflatoksinler (AFT’ler) ve okratoksin A (OTA) insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Aflatoksinler g  l  kanserojenlerdir ve hepatit B virüsüyle birlikte, çoğunlukla

sanayileşmemiş tropikal ülkelerde olmak üzere yılda binlerce insanın ölümünden sorumludur. AFT'ler, *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* tarafından üretilen, genellikle gıda ve yemlerde bulunan ve dünya çapında çiftlik hayvanları, evcil hayvanlar ve insanlarda aflatoksikozis gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Okratoksin A, üzüm ve şaraplarda yaygın olarak incelenen bir mikotoksindir ve endüstri için etkin bir endişe kaynağıdır. Okratoksin A'nın şarapta mikolojik kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, yasal düzenlemelerle maksimum seviyenin belirlendiği tek mikotoksindir. Bu toksin, olası bir insan kanserojenidir ve Doğu Avrupa'da insanlarda idrar yolu kanseri ve böbrek hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, toksinin gıda zincirine girmesini önlemek ve şaraptaki seviyelerini azaltmak/ortadan kaldırmak amacıyla önemli teknolojik işlemler uygulanmaktadır. Genel olarak kırmızı şaraplarda Okratoksin A içeriği, roze ve beyaz şaraplara göre daha yüksektir. *Fusarium* toksinlerinin, eklem hastalığı, endemik artrit, toksik aleukia ve özofageal kanser gibi hastalıklarda bir rolü olduğu düşünülmektedir. Mikotoksinlerin düzeylerinin sürekli olarak izlenmesi ve kontamine ürünlerin insan ve hayvan gıda zincirlerinden çıkarılması hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle gıdalardaki mikotoksin seviyeleri mümkün olduğunca düşük olmalı, ideal olarak hiç olmamalıdır.

İçindekiler

Önsöz	iii
1. Giriş	1
2. Mikotoksijenik küfler	7
Aspergillus cinsi	10
Penicillium cinsi	11
Fusarium cinsi	11
Alternaria cinsi	12
Botrytis cinsi	13
Byssoschlamys cinsi	14
3. Küf Mikotoksinleri	17
Aflatoksin	19
Okratoksinler	22
Fumonisinler	38
Deoksinivalenol- deoxynivalenol (DON)	42
T-2 ve HT-2 toksinleri	43
Patulin	44
Kaynaklar	47

1. Giriş

Şarap, üzümdeki şekerin fermente edilmesiyle elde edilen, tarihin en eski zamanlarına dayanan, dinamik, sürekli değişen bir alkollü içecektir. Özellikle resveratrol, quercetin ve flavonol gibi polifenolik bileşiklerin yüksek içeriğinden dolayı, güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkilere sahip, sağlığa faydalı bir ürün olarak kabul edilmektedir (Anesi & ark., 2015; Artero & ark., 2015; Giovino & ark., 2015; Giacosa & ark., 2016). Akdeniz diyetinin bir parçası olarak orta düzeyde kırmızı şarap tüketimi tavsiye edilmektedir. Şarap tüketiminin, kronik durumlar ve kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan risk ve ölüm oranlarının azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Halk sağlığı kuruluşları, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi çerçevesinde, kadınlar için günde 150 mL ve erkekler için 300 mL miktarında düzenli, orta düzeyde şarap tüketimini tavsiye etmektedir (Lichtenstein & ark., 2006; Gepner & ark., 2015; Bonaccio & ark., 2016; DeSalvo & ark., 2016). Ancak sağlığa yararlı özelliklerine rağmen, şarap aynı zamanda toksik madde kaynağı da olabilir (Kochman, Jakubczyk & Janda, 2021).

Dünya şarap tüketiminin 2023 yılında 237 milyon hektolitreye olduğu belirtilmektedir (OIV, 2024). Bu kısmen ılımlı tüketimiyle ilişkili sağlık yararları için teşvik edilmiştir

(Fernandez-Mar & ark., 2012). Ancak, insan diyetindeki mikotoksin kalıntılarının oluşturduğu potansiyel sağlık riskleri hakkındaki artan kamu kaygısı, şarap kalitesi ve güvenliği konusundaki endişeyi artırmıştır. Okratoksin A (OTA), Avrupa Birliği'nde şarap için yasal sınırları olan tek mikotoksindir. Şaraplardaki OTA için "Maksimum Kalıntı Limiti" (Maximum Residue Limit) (MRL) 2006'dan beri $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ olarak belirlenmiştir (EU, 2006). Buna karşın şaraplarda aflatoksinler ve okratoksin B için uygulanan bir Avrupa Birliği mevzuatı yoktur (Di Stefano & ark., 2015b). Ancak, çeşitli gıda maddelerinde aflatoksinler için Avrupa Komisyonu Tüzüğü (AB) No 165/2010' da MRL değerleri şöyledir; AFB1 için $2\text{--}12 \mu\text{g}/\text{kg}$ ve dört ana aflatoksinin (AFB1, B2, G1 ve G2) toplamı için, emtia türüne bağlı olarak $4\text{--}15 \mu\text{g}/\text{kg}$ ' dır (EU, 2010).

Asmanın olduğu, üzümün üretildiği her yerde şarap yapılmış ve üretim teknikleri geliştirilmiştir. Şarap, bağdaki üzümlerden başlanarak ve doğru üretim teknikleri uygulanarak oluşturulur. Üzümlerin değerlendirilmesinde şarap üretimi büyük önem taşır. Önemli şarap üreticisi olan birçok ülkede, bağ ekonomisinin temeli üzümün şarap olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır (Aktan & Kalkan, 2000). Dünyanın beşinci büyük bağ alanına sahip olmasına rağmen, Türkiye'de şarap üretimi beklenen düzeyde değildir (Er, 2010; OIV, 2024).

Şarap, kullanılan üzüm çeşidine ve uygulanan üretim tekniklerine bağlı olarak kırmızı, beyaz ve pembe olarak gruplandırılır. Üretilmek istenen şarap çeşidine göre farklı üretim süreçlerine tabi tutulur. Bu nedenle şaraplar renk, bileşim ve tat özellikleri açısından farklılık gösterir. Şaraptaki kalite kriterleri 3'e ayrılır: duyuşal, fiziksel-kimyasal ve mikrobiyolojik. Mantar (küf) varlığı mikrobiyolojik kalite kriterleri içinde değerlendirilir. Kırmızı şarabın benzersiz özelliklerine dayanarak, üretim sürecinde mikolojik gıda

güvenliğini belirleyen bir dizi kritik nokta tanımlanabilir. Şarap yapım aşamaları; küfün sekonder metabolitlerinin içeriğinin izlenmesi, bağın coğrafi konumu, kullanılan tarımsal kimyasallar, hasat edilen üzümlerin saklama koşulları, maserasyon, sedimentasyon ve fermentasyon süreçlerine bağlı olarak asma yetiştiriciliğini ve mikrobiyel popülasyonları içerir. Bu konuları şarabın aktarılması ve muhafazası takip eder. Şarap üretim aşamalarında mikotoksin kontaminasyonunun kaynakları farklı olabilmekte, ayrıca özellikle kırmızı şarap üretim aşamaları da kontaminasyon düzeyini etkileyebilmektedir (Belda & ark., 2017; Dachery & ark., 2017; Gil-Serna & ark., 2018; Silva & ark., 2019; Kochman, Jakubczyk & Janda, 2021).

Birçok küf türü gıdaları da içeren uygun ortamlarda ürerken, insanlar, hayvanlar ve kuşlar için toksik olan ve *mikotoksinler* olarak bilinen metabolitleri üretirler. Mikotoksinler, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Ancak, protein yapısında veya enterik toksinler değildir. Çoğu karsinojen olan mikotoksinler uçucu olmayan, nispeten düşük moleküler ağırlıklı, sekonder metabolitler olarak bilinmektedir. Mikotoksinler; teratojenik, mutajenik, nefrotoksik, immünotoksik ve kanserojen etkileri nedeniyle özellikle insan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri vardır ve akut zehirlenmelerin yanı sıra uzun süre düşük doza maruz kalma durumunda birçok kronik hastalıklara da neden olabilirler (Chunmei & ark.,2013; Marin & ark., 2013). Tüketildiklerinde hepatokarsinoma (karaciğer kanseri) gibi vücudun değişik dokularında kansere sebebiyet verebilir. Bazıları organlarda (karaciğer, böbrek) toksisiteye yol açar. Yine, enfektif küfler saçkıran, ayak mantarı gibi hastalıklara ya da küf sporlarının solunması halinde insanlarda alerjik reaksiyonlara yol açabilir (Bills & Gloer, 2016; Çiftçioğlu, 2016).

Mikotoksinleri içeren gıdaların tüketilmesi *mikotoksikozis*'c (mikozis-mycoses) neden olur. Mikotoksin alımına bağlı olarak şekillenen klinik tablonun tanımlanması oldukça güçtür. Bir veya daha fazla semptomla karakterize bir durumdur. Mikotoksikozda görülen semptomların şiddeti, etkileri, görülen hastalık türleri, genel olarak maruz kalınan mikotoksin türü ve miktarı, birden fazla mikotoksinin varlığının yanısıra vücut ağırlığı, fiziksel ve beslenme durumu gibi kişisel özelliklere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (Steyn & Stander,1999). Son yıllarda birçok ülkede, hatta gelişmiş ülkelerde, insanlarda mikotoksikozis sıklığı kayıt altına alınmamıştır. Bunun nedeni, birçok gıdada bulunuşu yasal olarak düzenleniyor veya değerlendiriliyor olmasıdır. Ancak, günümüzde bazı gelişmekte olan ülkelerde insidensi kayıt altına alınmaktadır (Brase & ark.,2009; Barreira, Alvito &Almeida, 2010). Mikotoksinler, üzüm ve şarap da dahil olmak üzere bir çok gıdada düzenli olarak bulunurlar ve gıda güvenliğinde önemli rol oynarlar (Serra, Braga & Venâncio,2005; Andersen & ark., 2015).

Mikotoksin üretebilen küfler tahıllar, kurutulmuş meyveler, kuruyemişler ve baharatlar gibi çok sayıda gıda maddesinde gelişir. Küf oluşumu; hasattan önce veya hasattan sonra, muhafaza sırasında, genellikle sıcak, nemli ve nemli koşullar altında gıdanın üzerinde/ içinde meydana gelebilir. Mikotoksinlerin çoğu kimyasal olarak stabildir ve gıda işlemede aktif kalırlar. Yüzlerce farklı mikotoksin tanımlanmıştır. Ancak insan sağlığı ve hayvancılık açısından endişe yaratan en yaygın olarak gözlemlenen mikotoksinler arasında; *aflatoksinler*, *okratoksin A*, *patulin*, *fumonisinler*, *zearalenon* ve *nivalenol/deoksinivalenol* yer alır. Mikotoksinler, hasattan önce ve sonra mahsullerde küf enfeksiyonu sonucu besin zincirinde ortaya çıkar. Mikotoksinlere maruz kalma, ya doğrudan enfekte gıdaların tüketilmesiyle, ya da dolaylı olarak

kontamine yemlerle beslenen hayvanlardan, özellikle de sütle gerçekleşebilir (WHO,2023).

Literatür bilgilerine göre, küf türleri tarafından üretilen 500’den fazla çeşit mikotoksin olduğu bilinmektedir (Köppen & ark., 2010). Mikotoksinlerin kimyasal yapıları oldukça karmaşık ve çeşitli olup, fonksiyonları açıkça belirlenememiştir (Roseanu & ark.,2010). Ancak bu toksinlerin aynı ortamda bulunan diğer mikroorganizmaları yok etmede rol oynadığı ve parazitik küflerin konakçı dokularını istila etmelerine yardımcı oldukları düşünülmektedir. Toksin üretimi genel olarak, küf türünün gelişme hızı ile doğrudan bağlantılıdır (Brase & ark., 2009; Çiftçioglu, 2016).

Küflerin insanlarda ve hayvanlarda hastalıklara, hatta sporadik veya kitlesel ölümlere neden olabildiğine dair ilk bilgiler M.Ö.’ye kadar uzanmaktadır. Mikotoksikozun bilinen ilk vakası, 14. ve 16. yüzyıllar arasında Orta Çağ Avrupa’sında görülen Kutsal Ateş veya St.Anthony’s Fire, Aziz Antonius Humması olarak da bilinen *Ergotizm*’ dir. Binlerce insanın ölümüne neden olan hastalık, *Claviceps purpurea* ile enfekte çavdardan yapılan ekmeğin tüketimi sonucu meydana gelmiştir.

Hastalıkta yüksek ateş, ellerde, kollarda, ayaklarda, bacaklarda, el ve ayak parmaklarında nekroz ve kangren ile karakterize edilmiş, fakat hastalığın nedeni bilinmemiştir. Hastalığın bir ergot alkaloidinden kaynaklandığı, ancak 19. yüzyılda ortaya konulmuştur. Ergotizm vakaları 9. ve 18. yüzyıllar arasında yaygın olmakla birlikte, ilk olarak 1925’te Amerika Birleşik Devletleri’nde, 1926-1927’de İngiltere’de, 1928’de Rusya’da ve 1978 yılında Etiyopya’da görülmüştür (Van Egmond,1989; Hopmans,1997). Yine, mikotoksikozis’e 17. yüzyılda Japonya’da birkaç toksijenik *Penicillium* türü ile enfekte olmuş pirinçin tüketimi sonucu “sarı pirinç hastalığı”; 20. yüzyılın başlarında Rusya’da

toksijenik *Fusarium* türleri ile bulaşmış tahıl tüketimi sonucu gelişen “*Alimentary Toxic Aleukia* (ATA)” hastalığı örnek olarak verilebilir. Ayrıca, 1960’larda İngiltere’de, *Aspergillus flavus*’un gelişip aflatoksin oluşturduğu yer fıstığı yemi ile besleme sonrasında gelişen karaciğer nekrozundan binlerce hindinin ölmesi vakasındaki gibi, son yıllarda hayvanlar ve kuşlarda çeşitli olaylar bildirilmiştir (Çiftçioğlu, 2016).

2. Mikotoksijenik küfler

İpliksi küfler üzüm bağları için büyük bir tehdittir. Küf kirliliği üzüm kalitesinde ve bağ veriminde düşüşe neden olur ve elde edilen şarabın organoleptik özelliklerini olumsuz yönde etkiler (Welke,2019). Mikotoksijenik küfler üzüm bağlarında yaygın olarak bulunur ve ürettikleri mikotoksinlerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde büyük etkisi vardır. İnsan tüketimine uygun bazı ürünlerin maksimum mikotoksin seviyeleri kesin olarak yasal düzenlemelere tabidir.

Mantar (küf) tanımı, ilk defa 1822 yılında CJ. Person tarafından yapılmış ve sirke üretimi sırasında şarap yüzeyinde bulunan mikroskopik organizmayı *Mycoderma mesentericum* olarak isimlendirmiştir. Pasteur 1868 yılında bu organizmanın alkolün asetik aside dönüştürülmesi ile bağlantılı olduğunu kanıtlamış ve *Mycoderma aceti* olarak isimlendirmiştir. Daha sonraları,1898 yılında Martinus Beijerinck bakterinin ismini *Acetobacter aceti* olarak değiştirmiştir (Heperkan, 2016 b).

Birçok cinse ait toksijenik küf türleri ve suşlarının mikotoksin ürettikleri bilinmektedir. Küfler, spor üreten, genellikle eşeyli veya eşeysiz olarak çoğalabilen ve kitin veya selüloz içeren bir hücre duvarına sahip ökaryotik

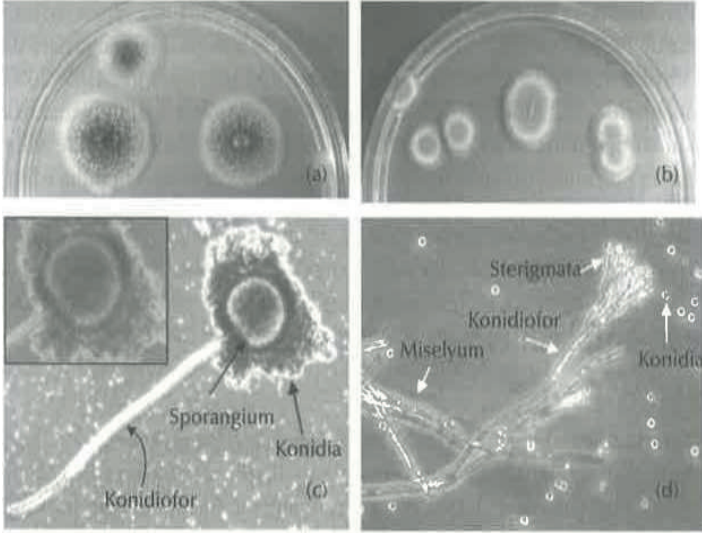
organizmalardır. Küfler 10 ila 40 °C arasında, 3-8'lik geniş bir pH aralığında ve 0,7'nin üzerinde su aktivitesinde (aw) ve bazen kuru bir ortamda çoğalabilirler (Didwania & Joshi, 2013; Aneja & Mehrotra, 2015). En sık bozulmaya neden olanlar *Mucor*, *Rhizopus*, *Botrytis*, *Penicillium* ve *Aspergillus* türleridir. Meyveler ve sebzeler küf bozulmalarına karşı son derece duyarlıdır. Örneğin, *Botrytis* türleri üzüm, ahududu, çilek, kivi, armut, şeftali, erik, kiraz gibi meyveler ile havuç, marul bezelye ve fasulye gibi sebzelerin bozulmasına neden olurken, *Mucor* ve *Rhizopus* türleri elma, çilek, vb. gıdaları etkilemektedir (Kışla, 2016).

Mikotoksin üreten küfler, rüzgar ve hava akımları ile taşınarak atmosferin çeşitli katmanları dahil olmak üzere her yerde bulunabilir. Bu da; küf sporlarının bitki, gıda ve yemlerin yanı sıra hava, su, toprak gibi yollarla da bulaşabileceğini göstermektedir. Bu sporlar çoğalabilir ve gelişebilir. Gelişme aşamasının sonunda mikotoksinler miselyumları içinde sentezlenebilir. Mikotoksin kontaminasyon seviyesi, iklim koşullarına, ürün türüne ve coğrafi konuma bağlı olarak mevsimden mevsime ve yıldan yıla değişebilir (Concon, 1988; Steyn & Stander, 1999; Abid & ark., 2003).

Mikotoksinler farklı küf türleri tarafından sentezlenebildiği gibi, bir küf türü de aynı anda farklı mikotoksinler sentezleyebilmektedir. Örneğin, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus*, ikisi de “aflatoksin” üretir. *Penicillium expansum* türü, üzümlerde patulin ve sitrinin sentezinden sorumludur. Bu sebeple mikotoksinleri sentezlendikleri küf cins veya türlerine göre sınıflandırmak mümkün değildir. Toksijenik türler toksijenik olmayan türlerden yalnızca morfolojik özellikleri yoluyla ayırt edilemezler (Şekil 1). Bunun için, küfün uygun koşullarda üretilmesi ve materyalin mikotoksin varlığı veya yokluğu yönünden test edilmesi gereklidir. Bu özellikler gıda üretiminde kullanılan değişik

cinslere ait küf türleri açısından önemlidir (Çiftçiöğlu, 2016; Sajid & ark., 2019; Li & ark.,2020).

Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), birçok temel gıda da dahil olmak üzere dünyadaki gıda mahsullerinin yaklaşık %25'inin mikotoksin ile kontamine olduğunu tahmin etmektedir (Eskola & ark., 2020). Diğer gıda ürünleri gibi şaraplık üzümler de çeşitli küf türleri tarafından kirlenebilmektedir (Ayofemi Olalekan Adeyeye, 2020). Bu kirlenme, yalnızca şarabın kalitesini değiştirmek gibi ekonomik kayıplara yol açmaz. Aynı zamanda şarapta ve diğer ürünlerde tüketicinin sağlık güvenliği açısından risk oluşturan mikotoksinleri de üretebilir. Bu durum; çeşitli çevresel faktörlerin yanı sıra, uygun olmayan hasat, muhafaza ve üretim işlemlerinden kaynaklanmaktadır (Neme & Mohammed, 2017).



Şekil 1. Küflerin fotoğrafı. (a) Aspergillus niger ve (b) Penicillium citrinum'un agarlı besiyerinde gelişimi. (c) Aspergillus niger ve (d) Penicillium citrinum'un (d) ışık mikroskobu fotoğrafları (x400 büyütme). (Kaynak: Çiftçiöğlu, 2016)

2.1. *Aspergillus* cinsi

Aspergillus oldukça yaygındır ve gıdalarda önemli türleri bulunur. Bu grubun üyeleri septalı hif, konidia veya eşeysiz sporlara sahip olup bazıları siyah renklidir. Çoğu kserofiliktir (düşük a_w 'de gelişir) ve tahıllarda gelişip bozulmaya yol açar. Gıdaların örneğin reçel, jambon, fındık fıstık, meyve ve sebzelerin bozulmasında (çürümeye) etkindir. Bazı türlerin suşları mikotoksin oluşturur (ör. *Aspergillus flavus* aflatoksin üretir). Bazı türlerin suşları da gıdalarda ve gıda katkı maddelerinin üretiminde yer alır. *Aspergillus oryzae* q-amilaz ile nişastayı hidrolize ederek “sake” üretiminde kullanılır. Yine, *Aspergillus niger* sukrozdan sitrik asit üretiminde ve B-galaktozidaz gibi enzimlerin üretiminde kullanılır (Heperkan, 2016a).

Aspergillus türlerinin izole edilemeyeceği az sayıda gıda (emtia) ve hammadde vardır. Aflatoksin üretimi ile ilişkili küfler; *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve *Aspergillus nomius*'tur. Bu küfler toprakta yaygın olarak bulunur ve genellikle bitkisel materyallerin çürümesine katkıda bulunurlar. OTA'nın üretimi ise esas olarak *Aspergillus carbonarius* ve *Aspergillus niger* veya *nigri* cinsi türler ile ilişkilidir ve bunların aynı zamanda “Fumonisin”, “Sterigmatosistin”, “Siklopiazonik asit” ve “Patulin” ürettiği de rapor edilmiştir (Jacobsen, Coppock & Mostrom, 2007; Plascencia-Jatomea & ark., 2014).

Aflatoksijenik türler için genel üreme koşulları, %80-85 veya daha fazla bağıl nem içeriği ile optimum 25-37°C olmak üzere 13-42°C arasındaki sıcaklıktır. *Aspergillus flavus*'un üremesi ve toksin üretebilmesi için sırasıyla minimum 0,80 ve 0,82 su aktivitesi (a_w); *Aspergillus parasiticus*'un üremesi ve toksin üretebilmesi için ise minimum 0,84 ve 0,87 a_w gereklidir (Sweeney & Dobson, 1998; Murphy & ark., 2006).

Şarapta, mikotoksin oluşum riskini azaltmak için, üzümün minimum hasarla toplanması, hızlı işlenmesi ve şaraphanede iyi sanitasyon uygulamaları OA'nın en aza indirilmesine yardımcı olur. Şaraplaştırma, üzümün preslenmesi ve üzüm katıların, üzüm proteinlerini ve kullanılmış mayayı uzaklaştıran berraklaştırma adımları da OA'nın önemli bir kısmını giderebilir. Kurutulmuş asma meyvesi üretimi için, meyvelerin zarar görmesini önlemek, hızlı kurutma ve koyu renkli meyveleri çıkarmak için son temizleme ve sınıflandırma işlemleri, bitmiş ürünlerdeki genel OA seviyelerini azaltabilir (Hocking & ark., 2007; Benaziz & ark.,2021).

2.2. *Penicillium* cinsi

Penicillium cinsine ait toksijenik türler ve suşların şaraplık üzüm ve türevleri üzerinde geliştiği ve *aflatoksin*, *patulin*, *okratoksin* gibi çeşitli mikotoksinler ürettiği bilinmektedir. Değişik türlerin bazı toksijenik tipleri ve ürettikleri toksinler şöyledir: *Penicillium viridicatum* “okratoksin” üretir. *Penicillium patulum* “patulin” üretir. *Penicillium roqueforti* “roquefortin”, *Claviceps purpurea* ise “ergot alkaloidleri” üretir (Çiftçioglu, 2016). *Penicillium expansum* türünün üzümde patulin ve sitrinin sentezinden başlıca sorumlu olduğu bilinmektedir (Sajid & ark., 2019; Li & ark.,2020). Ostry & ark.,(2018), tarafından üzümde *Penicillium expansum* mikrofungusları izole edilmiş ve bunun *sitrinin* ve yüksek miktarda *patulin* üretme yeteneği doğrulanmıştır. Ayrıca, asmalarda “patulin” mikotoksin üreten *Penicillium griseofulvum* türü de keşfedilmiştir (Valente & ark.,2020; Felšöciová & Kačániová, 2021).

2.3. *Fusarium* cinsi

Fusarium’ un pek çok türü; turuncgil meyvelerinde, patates ve tahıllarda çürüme ile ilişkilidir. Pamuksu yapıda,

hifleri septalı ve konidiaları orak şeklindedir. “Fumonisin”, “zearalenon”, “trikotesen” ve “deoksinivalenol” (DON) mikotoksinlerini üretirler. Türler: *Fusarium verticillioides*, *Fusarium graminearum* ve *Fusarium proliferatum*’ dur. *Fusarium* türleri minimum pH 1,8’ de gelişebilirler.

Fusarium türlerinin dağılımı ve direnci çevre koşullarına, coğrafi bölge özelliklerine ve izole edildikleri bitki türlerine göre değişmektedir. Avrupa’da *Fusarium graminearum* ve *Fusarium subglutinans*’ın genellikle kuzey ve nemli bölgelerde, *Fusarium verticillioides*’in ise daha sıcak ve kuru bölgelerde baskın olarak bulunduğu bildirilmiştir (Dorn & ark.,2009). *Fusarium verticillioides* optimum gelişmesini 22,5-27,5 °C arasında göstermektedir. Küf gelişimi için minimum a_w değeri 0,87’dir. *Fusarium verticillioides*’in 0,85-0,86 a_w değerlerinde toksin üretmediği belirlenmiştir. *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides* ile benzer özellikler göstermektedir. Bu tür, 0,97- 0,92 a_w değerleri arasında toksin üretebilir ve 25-30 °C arasında gelişme gösterir (Sweeney & Dobson, 1998).

2.4. *Alternaria* cinsi

Alternaria türleri toprakta yaygın olarak bulunan patojen ve saprofitik küflerdir. Hem nemli hem de yarı kurak bölgelerde yaygındırlar ve tarlada yetişen bitkileri enfekte edebilirler. *Alternaria* cinsine ait türler, septalı hif ve koyu renkli spor veya konidiaya sahiptirler. Bu türler düşük sıcaklıkta gelişirler. Dolayısıyla genellikle buzdolabında ve muhafaza sırasında oluşan bozulmayla ilişkilendirilirler (Ostri, 2008). *Alternaria* cinsi, hasat zamanında şaraplık üzüm mycobiota’ sının ana bileşenidir. Birçok *Alternaria* türünün toksik ikincil metabolitler olan “*Alternaria* mikotoksinlerini” ürettiği bilinmektedir (Rotem, 1994; Serra, Braga & Venâncio,2005; Prendes & ark., 2015; Tančinová & ark., 2015). *Alternaria* cinsi içerisinde

Alternaria citri, önemli bir tür olup, en düşük üreyebildiği a_w değeri 0,84' dür (Sivri, 2016).

Siyah küf cinsi olan *Alternaria* Ness ise her yerde bulunur ve çeşitli saprofitik, endofitik ve patojenik türleri içerir. *Alternaria* Ness cinsine ait türlerin çoğu, genellikle tarlada çeşitli gıda ürünlerinin bozulmasına veya hasat sonrası çürümeye neden olur. İnsan sağlığı için risk oluşturduğu düşünülen başlıca *Alternaria* bileşikler; “Alternariol” (AOH), “Alternariol Monometil Eter” (AME), “Tenuazonik Asit” (TeA), “Tentoksin” (TEN) ve “Altenuen” (ALT) dir (EFSA, 2011). Ancak gıdayla ilgili *Alternaria* türleri çok daha fazla metabolit üretebilmektedir (Ostry, 2008; Logricco, Moretti & Solfrizzo, 2009). Alternia cinsine ait küfleri saptamak amacıyla, Slovakya’ da yapılan bir çalışmada (Tančinová & ark.,2016), küçük ve orta ölçekli çeşitli bağcılık bölgelerinden, 2011,2012 ve 2013 yıllarında beyaz ve kırmızı üzüm çeşitlerinden elde edilen 47 örnekten toplam olarak 6063 suş izole edilmiştir. Bu suşların; “Altenuen”, “Alternariol” ve “Alternariol monometileter” mikotoksinlerini ürettikleri tespit edilmiştir. İleri araştırmalarda bu mikotoksinlerin üzüm, şıra, şarap ve diğer üzüm ürünlerindeki varlığının takip edilmesi gerektiği önerilmiştir. *Alternaria* cinsi, hasat zamanında şaraplık üzüm mycobiota’ sının ana bileşenidir (Serra, Braga & Venâncio,2005; Prendes & ark., 2015; Tančinová & ark., 2015).

2.5. *Botrytis* cinsi

Botrytis cinerea, 1400’den fazla bitki türünü enfekte eden polifag bir küftür (Elad & ark., 2016). Etken, dünya çapında 200’den fazla mahsulde “gri küf”e neden olan nekrotrofik yaşam tarzına sahip, havayla taşınan bir bitki patojenidir. Bu küf, yalnızca canlı konakçı dokuyu enfekte eden ve kolonize eden biyotrofik küflerin aksine (Mendgen & Hahn,

2002), besin maddelerinin kolonizasyonu ve emiliminden önce, bitki dokusunu çürüten enzimler salgılar ve kökleri, sürgünleri, yaprakları, çiçekleri ve meyveleri enfekte eder. Domates, kivi, gül, çilek, sofralık üzüm ve şaraplık üzümler de dahil olmak üzere birçok önemli ürün bu küften etkilenmektedir (Droby & Lichter, 2004; van Kan, 2005; Williamson & ark., 2007). Bu küfün şarap kalitesi üzerinde potansiyel bir etkisinin olduğu belirtilmektedir. Patojen, hem üzüm verimini hem de şarabın kalitesini önemli ölçüde etkiler ve bağcılıkta önemli ekonomik kayıplara neden olur (Elmer & Michailides 2004). Küf iki grup toksin üretir: “Seskitergen botryanlar” ve “poliketidler botcininler” (Botcs). Çok sayıda “botryane” analogu vardır. Bunlardan “botrydial” (BOT) en büyük miktarlarda üretilen analogdur (Colmenares & ark., 2002; Tani & ark., 2005; Collado, Sanchez & Hanson, 2007; Pinedo & ark., 2008).

2.6. *Byssoschlamys* cinsi

Byssoschlamys cinsi birçok türe sahipken, ekonomik açıdan önemli iki tür içerir. Bunlar *Byssoschlamys nivea* ve *Byssoschlamys fulva*'dır. *Byssoschlamys* türleri, ısıya dayanıklı olan ve 85°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda önemli sürelerde hayatta kalabilen *askosporlar* üretir (Beuchat & Rice, 1979; Splittstoesser, 1987). Bunlar, ısıya dayanıklı olmalarının yanı sıra, çok düşük oksijen gerilimi altında da gelişebilmekte (Taniwaki, 1995) ve pektinolitik enzimler oluşturabilmektedir. Bu üç fizyolojik özelliğin birleşimi, *Byssoschlamys* türlerini pastörize ve konserve meyvelerde çok önemli bozulmaya neden olan küfler haline getirmektedir (Samson & ark., 2009). Toksik bir ikincil metabolit olan *Patulin*; *Byssoschlamys nivea* ve *Byssoschlamys fulva* tarafından üretilmektedir (Jackson & Dombrink-Kurtzman, 2006).

Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (Eziashi & ark., 2010), Nijerya' da raphia bitkisinden elde edilen şişelenmiş

pastörize raphia palm şaraplarının (BRPW) bozulmasına neden olan *Byssoschlamys* türleri ile mayaların termal yıkım sıcaklıkları belirlenmiştir. Çalışmada, taze raphia palm şarabının pastörizasyon sıcaklığının 70-80°C arasında olduğu, bu sıcaklıkta *Byssoschlamys nivea*'nin hala canlı kaldığı tespit edilmiştir. Adı geçen araştırmada, *Byssoschlamys nivea*'nin 90°C'de 15 dakika, *Byssoschlamys zollerniae*'nin 90°C'de 5 dakika, maya türlerinin ise 90°C'de 10 dakikada elimine olduğu gözlemlenmiştir.

Mikotoksijenik küfler ve ürettikleri mikotoksinler Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Mikotoksijenik küfler ve ürettikleri mikotoksinler

Filamentli küfler	Mikotoksinler
Aspergillus	
<i>A.carbonarius</i> , <i>A. westerdijkiae</i> , <i>A. niger</i>	Ochratoxin A
<i>A.niger</i>	Fumonisin B2 ve B4
<i>A.parasiticus</i>	Aflatoxin B1, B2, G1, G2
<i>A.flavus</i>	Aflatoksin üretimi suşa bağlıdır
Alternaria	
<i>A.alternata</i>	Altenuen, Alternariol ve Alternariol monometileter
<i>A.arborescens</i>	
<i>A.infectoria</i>	
<i>A.tenuissima</i>	
Botrytis	
<i>B.cinerea</i>	Botryanes Botcinins (Botcs)
Byssoschlamys	
<i>B.fulva</i> , <i>B.nivea</i>	Patulin

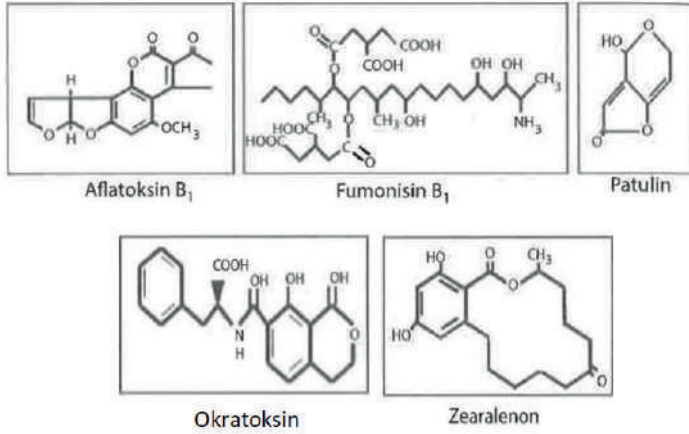
<i>Fusarium</i>	
<i>F.cerealis</i>	Nivalenol
<i>F.graminearum</i> , <i>F.culmorum</i>	Deoxynivalenol, Nivalenol
<i>F.equiseti</i>	Zearalenone
<i>F.poa</i>	Nivalenol
<i>F.sporotrichioides</i>	T-2 toxin
<i>F.verticillioides</i> (<i>F. moniliforme</i>), <i>F. globosum</i> , <i>F.nygami</i> , <i>F. proliferatum</i>	Fumonisin B1
<i>Penicillium</i>	
<i>P.expansum</i>	Patulin
<i>P.verrucosum</i> , <i>P. nordicum</i>	Ochratoxin A

3. K f Mikotoksinleri

Gıdalarda bulunan mikotoksinler; *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Claviceps* ve *Alternaria* cinsleri başta olmak üzere bazı patojenik ve bozulma yapan küfler tarafından üretilen, insan ve hayvanlar için toksik ikincil metabolitlerdir. Bu mikotoksinlerin en önemlileri, *Aspergillus* türleri tarafından üretilen aflatoksinler; hem *Aspergillus* hem de *Penicillium* tarafından üretilen OTA; *Fusarium* türleri tarafından üretilen trikotesenler (tip A: T2 ve HT-2 toksini ve tip B: deoksinivalenol), zearalenon, fumonisin B1 ve B2' dir (Sugita-Konishi & ark.,2012; Chunmei & ark., 2013; Gruber-Dorninger & ark., 2017; Knutsen & ark., 2017; Rai, Das & Tripathi, 2020).

şarapta mikotoksin oluşumu, 1996 yılında şarapta potansiyel bir insan kanserojen bileşiği olan OTA'nın ilk tespitinden bu yana bir endişe kaynağı olmuştur (Zimmerli & Dick, 1996). O zamandan bu yana, şarapta OTA oluşumunu belirlemek için dünya çapında çalışmalar yürütülmüş ve sonuç olarak şarapta bu toksinin oluşma riskini azaltmak için OTA yönetim stratejileri belirlenmiştir (Hocking & ark., 2007; Gil-Serna & ark., 2018; Paterson & ark., 2018). Belirtildiği gibi, toksijenik küflerin farklı tür ve suşları tarafından üretilen çok sayıda mikotoksin bulunmaktadır. Ancak, bunların çoğu henüz tanımlanmamıştır. Bazı toksinler daha

önce belirlenmiş ve sınıflandırılmıştır. Birden fazla kimyasal tip vardır (Şekil 2). Buna en iyi örnek aflatoksindir. Bunun 2 ana tipi; B₁, B₂, G₁, G₂ ve M₁' dir. Bunların her birinin de birkaç alt tipi bulunmaktadır. Aflatoksin B₁ en etkili tip olarak dikkate alınmaktadır (Çiftçiöğlu, 2016).



Şekil 2. Bazı mikotoksinlerin kimyasal yapısı

Birçok ülke, gıdadaki mikotoksinlerin kontrolüne yönelik düzenlemeler oluşturmuştur (Venâncio & Paterson, 2007) ve şarapla ilgili mikotoksinlere ilişkin çok sayıda toksikolojik bilgi bulunmaktadır (Liu & Wu, 2010; Paterson & Lima, 2010b). Şaraptaki en önemli mikotoksin OTA'dır (Varga & Kozakiewicz, 2006; Amézqueta & ark., 2009). Şarap tüketimi, önemli bir OTA kaynağıdır (Coronel & ark., 2012) ve Avrupa diyetinde ikinci en sık görülen kaynaktır (Miraglia & Brera, 2002). Küflerin gelişimi ve mikotoksin üretimi Tablo 2' de gösterilmiştir (Çiftçiöğlu, 2016).

Tablo 2. Mikotoksijenik küflerin gelişimi ve mikotoksin üretimi

Küf	Mikotoksin	Optimum Sıcaklık (°C)	Optimum Su Aktivitesi (a _w)
<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A.parasiticus</i>	Aflatoksin	33	0,99
<i>Aspergillus ochraceus</i>	Okratoksin	30	0,98
<i>Penicillium verucosum</i>	Okratoksin	25	0,90-0,98
<i>Aspergillus carbonarius</i>	Okratoksin	15-20	0,85-0,90
<i>Fusarium verticilloides</i>	Fumonisin	10-30	0,93
<i>Fusarium verticilloides</i> ----- -----	Deoksynivalenol- DON	11	0,90
<i>Fusarium graminearum</i>	Zearalenon	25-30	0,98
<i>Penicillium expansum</i>	Patulin	0-25	0,95-0,99

3.1. Aflatoksin

Aflatoksinler çeşitli tarım ürünlerinin doğal kirleticileri olarak kabul edilir. En belirgin kirlenme mısır, fıstık, pamuk tohumu ve en sık kirlenen diğer tahıl ürünlerinde görülmüştür. Beslenme, insanların ve hayvanların bu mikotoksinlere maruz kalmasının başlıca yoludur. Uygun sıcaklık ve nem koşulları altında, bu küfler belirli gıda ve yemlerde gelişir ve bu metabolitlerin üretilmesine neden olur. Aflatoksinle bulaş gıda ve yemlerin tüketilmesi hastalığa neden olabilir. Aflatoksin üretme kabiliyetine sahip küfler, “aflatoksijenik küfler” olarak tanımlanır (Jelinek, Pohland & Wood,1989; Gourama & Bullerman, 1995; WHO, 2023).

Aflatoksinlerin kanserojen, mutajenik ve teratojenik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Aflatoksinler organizmanın temel fonksiyonlarını etkileyerek gelişmeyi durdururlar. Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere çeşitli organlarda kanser oluşumuna neden olurlar. Aflatoksinlerin yapısını oluşturan kumarin, DNA ve RNA mekanizmasını bozarak gelişmeyi engeller. Akut, yani birdenbire alınan yüksek toksin düzeyleri nedeniyle oluşan aflatoksin zehirlenmesi vakaları pek sık görülmez. Birçok hayvan türünde akut zehirlenmenin klinik belirtileri; iştahsızlık, kilo kaybı, kontrol eksikliği, sinirsel anormallikler, konvülsiyonlar ve ölümdür (Quintela ve ark., 2013).

Aflatoksinler, esas olarak *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* (Deiner & ark., 1987; Kutrzman, Horn & Hesseltine, 1987; Williams & ark., 2004) ve daha az ölçüde *A. nominus*, *A. tamarii* (Goto & ark., 1997; Moss, 1998) ve *A. pseudotamarii* (Ito & ark., 2001) tarafından üretilen son derece toksik bir ikincil metabolit grubudur. Uygun bir mikrobiyolojik besiyerinde *Aspergillus flavus* suşları 33°C’de, pH 5,0 ve a_w 0,99 değerlerinde optimum düzeyde aflatoksin üretme yeteneğine sahiptir (Çiftçioglu, 2016).

Yaklaşık 20 tür aflatoksin vardır. Ancak çeşitliliğe rağmen, gıdalarda bulunan ana aflatoksinler aflatoksin B1 (AFB1), aflatoksin B2 (AFB2), aflatoksin G1 (AFG1), aflatoksin G2 (AFG2), aflatoksin M1 ve aflatoksin M2’dir. Kimyasal yapıları çok benzerdir ve bir furan ve lakton halkasıyla ilişkili bir kumarin çekirdeğine sahip oldukları için “furanokümarinler” olarak sınıflandırılırlar. Ancak, aflatoksin B1 (AFB1), test edilen tüm hayvan türlerinde toksisite gösteren ve LD₅₀ değerlerinin 0,3 ila 9,0 mg/kg vücut ağırlığı arasında olan en baskın ve en toksik formudur (JECFA, 1999). Ayrıca bağışıklığı baskılayıcı durumu nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) bir organı olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)

tarafından, insan kanserojeni olarak Grup 1’de gösterilmiştir (Busby & Wogan,1984; IARC,1993; Kensler & ark.,2011; Hamid & ark.,2013).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla şaraplarda aflatoksinlerin varlığı ortaya konmuştur (Pérez-Ortega & ark.,2012; Di Stefano & ark.,2015a; Di Stefano & ark.,2015b). Di Stefano & ark., (2015b), İtalya’nın Sicilya kentindeki beş şarap üretim bölgesinden elde ettikleri 30 tatlı şarapta aflatoksin oluşumunu incelemişlerdir. Analiz edilen şarapların %23’ünde AFB1 tespit edilmiştir. Ancak şarapların sırasıyla %21, %40 ve %37’sinde AFG1, AFB2 ve AFG2 de bulunmuştur. Tespit edilen ortalama konsantrasyonlar AFB1, AFG1, AFB2 ve AFG2 için sırasıyla 0,025, 0,043, 0,015 ve 0,027 $\mu\text{g/L}$ olmuştur. Diğer bir çalışmada (Pérez-Ortega & ark.,2012), İspanya’nın farklı bölgelerinde üretilen 24 kırmızı şarapta aflatoksin analizi yapılmış ve en sık tespit edilen aflatoksin AFB2 olmuştur. Kontamine şarap örnekleri analiz edilenlerin %87,5’ine ulaşmış ve AFB2 seviyeleri 1,25 ila 25,73 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmiştir. Yine, Nistor & ark.,(2019) tarafından, Romanya şaraplarında AFB1 ve AFG1 için en yüksek konsantrasyonlar 26,68 ila 33,68 $\mu\text{g/kg}$ arasında tespit edilmiştir. Aflatoksinler ve aflatoksin üreten suşlar ayrıca Lübnan ve Tunus’taki üzümelerde ve üzüm sırasında da saptanmıştır. Lübnan’da 2005 yılında 27 bağdan toplanan üzümlerden üretilen 47 şıra örneğinin %40’ında 0,01 ila 0,46 $\mu\text{g/L}$ arasında değişen konsantrasyonlarda AFB1 tespit edilmiştir (el Khoury & ark.,2008). Tunus’ ta ise sofralık üzümlerden elde edilen 100 *Aspergillus* izolatın %23’ünün *Aspergillus flavus*’ olduğu ve bu türün %39’unun da kültür ortamında 21 ila 54 $\mu\text{g/g}$ arasında AFB1 ürettiği saptanmıştır (Fredj, Chebil & Mliki,2009). Yakın gelecekte öngörülen iklim değişiklikleri bu senaryoyu önemli ölçüde değiştirebilir ve mikotoksijenik küflerin kuzeye doğru coğrafi göçler

yaşamısına neden olabilir. Bazı yazarlara göre, aflatoksin üreten termotolerant *Aspergillus* için sıcaklıklar daha uygun hale geleceğinden, kuzeydeki gıdalarda başlıca mikotoksin olarak OTA'nın yerini aflatoksin alacağı bildirilmektedir (Paterson & Lima, 2010a; Paterson & Lima, 2017). Sıcaklıkla ilgili olarak, mikotoksijenik *A. parasiticus*'da aflatoksin B üretim oranı, aflatoksin G üretimine kıyasla, daha yüksek sıcaklıklarda daha fazla olmaktadır (ICMSF, 1996).

Aflatoksin içeren gıda ve yemlerin büyük sağlık riskleri oluşturması, çeşitli gıda ve yemlerde bu mikotoksinin sürekli olarak kontrol edilmesini gerekli kılmıştır. İlk olarak, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve FAO (Gıda ve Tarım Teşkilatı) gibi kuruluşlar, gıdalarda tolere edilebilen toplam aflatoksin miktarını 30 ppb olarak belirlemiş ve bu miktardan fazla aflatoksin içeren gıdaların ithal edilmemesi gerektiğine karar vermişlerdir. Bu sınır değerler zaman içinde düşürülmüştür (WHO, 2007; WHO, 2008). Avrupa Komisyonu ise, gıdalardaki AFB1 için maksimum seviyeyi 2 ng/g olarak belirlemiştir (Stroka & Anklam, 2002). Bugün Türkiye'de yürürlükte olan “Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği” (RG, 2023) ile kurutulmuş meyveler (tek bileşen olarak) veya bunların işlenmiş ürünleri (kuru incir hariç) son tüketici için piyasaya arz edilenler veya gıda bileşeni olarak kullanılanlar için “aflatoksin B1” miktarı en çok 8 µg/kg, “toplam aflatoksin” miktarı ise en çok 10 µg/kg ile sınırlandırılmıştır. Aflatoksinler, özellikle B1 güçlü hepatotoksik karakterlerinden dolayı incelenmektedir.

3.2. Okratoksinler

Okratoksinler, 1960'ların ortalarında Güney Afrika'da küfler tarafından oluşturulan yeni toksik metabolitleri tanımlamak için yürütülen bir laboratuvar çalışmasında keşfedildi. İlk olarak 1965'te *Aspergillus ochraceus*'tan izole edildiler ve “ochratoxin” adı verildi (Malir & ark., 2016).

Okratoksinler, L-fenilalanin'e bağlı izokumarin türevidir ve yakından ilişkili olan ve biyosentetik kökenli poliketidler olarak adlandırılan pentaketidlerden oluşur (Searcy & ark.,1969). Okratoksin'ler, kimyasal yapı olarak benzer olan 7 farklı türü olan mantar metabolitleridir (Deshpande, 2002).

3.2.1. Okratoksin A (OTA)

Okratoksinlerin gıdalarda en sık görülen ve en toksik tipi Okratoksin A (OTA)'dır. OTA nefrotoksik, immunotoksik, teratojenik ve genotoksik özelliklere sahip kanserojen bir bileşiktir. Ayrıca bileşiğin Balkan yarımadasının merkezindeki kırsal bölgelerde rastlanan, öldürücü bir böbrek hastalığı olan “*Balkan Endemik Nefropatisi* (BEN)’den ve “*Üriner Bölge Tümörleri*”nden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (Battilani, Giorni & Pietri,2003; Jackson & Al-Taher,2008). OTA, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 1993 yılında potansiyel insan kanserojeni olarak kabul edilmiştir (IARC,1993). Potansiyel bir mikolojik risk oluşturan en yüksek OTA kontaminasyonu seviyeleri tahıllar, mısır, üzüm, üzüm suyu, şarap, kahve, kakao ve kurutulmuş meyvelerde bulunur (Piotrowska & Masek,2015; Tao & ark.,2018). Üzümlerde baskın OTA üreten küfler *Aspergillus* cinsindendir (Leong, Hocking & Scott, 2006a; Rousseaux & ark., 2014; Dachery & ark.,2016). Özellikle de *Aspergillus carbonarius* ve *Aspergillus niger* en önemli baskın türlerdir (Frisvad & ark., 2007). Ancak, muhtemelen *Aspergillus tubingensis*' de OTA üretmektedir (Visconti & ark.,2008). OTA, genellikle in vitro olarak *Aspergillus carbonarius* tarafından, *Aspergillus niger*' den daha yüksek miktarlarda üretilir. Ancak *Aspergillus niger*' in bazı suşları *Aspergillus carbonarius*' tan daha yüksek üreticiler olabilir (Perrone & ark., 2006). *Aspergillus tubingensis* daha düşük OTA üreticisidir. Ancak, bazı suşları *Aspergillus carbonarius*' tan

daha yüksek OTA üretebilir. Dolayısıyla, farklı koşulların kullanılması, bu türlerin suşlarının göreceli olarak OTA üretimini etkileyebilir.

OTA, renksiz, suda az çözünen, kristal toz halinde, polar organik çözücüde ve seyreltilmiş sulu bikarbonat çözeltisinde çözünebilir bir bileşiktir. Suda çözünürlüğü ise azdır. Yüksek ısıya karşı dirençli iken ışık ve oksijene karşı dirençsizdir. Bu gibi etkilere maruz kaldığında yapısı bozulur (Xiao & ark.,1995; Valenta,1998). Şarap üretiminde, OTA içerikli üzüm kullanımı, küf ile kontamine ekipmanların kullanımı veya iyi hijyen uygulamalarına sahip üretim tekniklerinin kullanılmaması, sıcaklık, nem ve muhafaza koşullarına bağlı olarak şarapta OTA kontaminasyonu artmaktadır. Kodeks Alimentarius Komisyonu (The Codex Alimentarius Commission-CAC), OTA açısından en riskli gıda kaynağının üzümler ve şaraplar olduğunu bildirmektedir. Genel olarak OTA içeriğinin, kırmızı şaraplarda roze ve beyaz şaraplara göre daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu rapor edilmiştir (Lasram & ark.,2008; Battilani & Silva, 2010).

3.2.1.1. Şaraplarda Okratoksin A

Okratoksin A esas olarak *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsi küfler tarafından üretilir. İnsanların günlük diyetlerinde aldıkları OTA'nın %10-15'i şaraptan gelebilir (Chunmei & ark.,2013). Şaraptaki maksimum OTA düzeyine ilişkin düzenleyici limit $2 \mu\text{g/L}$ dir. Tolere edilebilir haftalık OTA alımı $0,12 \mu\text{g/kg}$ vücut ağırlığı olarak bildirilmektedir (Kochman, Jakubczyk & Janda,2021).

İlk rapordan bu yana, bu mikotoksin (OTA) dünya çapında birçok ülkede farklı şaraplarda tanımlanmıştır. Genellikle şarabın kalitesini etkileyen küflerin sentezlediği mikotoksinlerden olan OTA, şaraplarda en çok çalışılan, en yaygın olarak rapor edilen ve konsantrasyonları yasal olarak

belirlenen tek maddedir. Okratoksinlerin kontaminasyonu, şarap yapımı sürecinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir (Ortiz-Villeda & ark.,2021). OTA, üzüm ve şarapta yaygın olarak bulunabilirken, üzümlerin patojen mikroorganizmalar tarafından kontamine olması veya meyve dokusunda oluşabilecek fiziksel/kimyasal bir etki sonucunda gelişme göstermektedir. Kontaminasyon esas olarak doğal yoldan mahsullerin küflerin ikincil metabolitleri tarafından enfekte edilmesiyle veya gıda ürünlerinin toplanması, depolanması, taşınması ve imalatıyla ilgili teknolojik süreçler sırasında meydana gelir (Gil & ark.,2016; Degen,2017; Agriopoulou, Stamatelopoulou & Varzakas,2020).

Yapılan bazı araştırmalara göre OTA kontaminasyonu üzümler henüz asmadayken, küf enfeksiyonlarının daha aktif olduğu olgunlaşma döneminde meydana gelmektedir (Ratola & ark.,2005; Freire & ark.,2018a). *A.carbonarius*, *A.ochraceus*, *A.niger*, *P.verrucosum* ve *P.nordicum* üzümlerde bu toksinin üretilmesinden sorumlu olan ana küf türleridir. Ancak, *Aspergillus* türleri daha sık görülmektedir (Amézqueta & ark.,2012; Freire & ark.,2018b). Üzüm hasadı işlemi, özellikle kullanılan alet ve kapların temizliğinin yetersiz olduğu durumlarda mikotoksijenik küflerin bulaşması açısından kritik öneme sahiptir. Yine, üzümlerin şarap imalathanesine nakliyesi ve depolama sırasında veya personelin dikkatsiz kullanımı nedeniyle de kontaminasyon meydana gelebilir. Çünkü bu meyvelerin kabuğu incedir ve kolayca yaralanabilir. Bu da mikotoksijenik küf türlerinin kolonizasyonuna ve gelişmesine izin verir (Leggieri & ark.,2014). Üzümlerin ezilerek suyunun çıkarılması aşamasında, eğer üzüm OTA içeriyorsa (kabuğunda ve/veya küspesinde), toksin şıraya geçmektedir (Lasram & ark.,2008). Yapılan araştırmalarda (Silva & ark.,2019; Torović & ark.,2020), 2014 yılından sonra şaraplarda

OTA'nın arttığı bildirilmektedir. Bu durum, iklim değişikliğinin sonuçlarından biri olarak belirtiliyor.

Şarap üretimi, şarap türüne göre farklılık gösterebilen birkaç adımı içerir. Ancak, şarap yapımındaki temel işlemler büyük ölçüde aynıdır. Dünyada ve Ülkemizde üretilen şaraplarda OTA'nın varlığı, miktarı ve insidensi üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Fransa'da yapılan bir çalışmada (Sage & ark., 2002), üzüm ve sırada OTA üreten küf türleri ve OTA araştırılmış ve bunun sonucunda 11 üzüm çeşidinden 59 filamentöz küf ve iki maya türü izole edilmiştir. Bu 11 örnekten 6'sının *Aspergillus carbonarius* gibi potansiyel okratoksijenik türlerle kontamine olduğu belirlenmiştir. İn vitro deneylerde *Aspergillus carbonarius*'un OTA ürettiği saptanmış ve 11 üzüm çeşidinden 8'inde ise OTA tespit edilmiştir. Böylece şaraptaki OTA kontaminasyonu ile şarabın yapıldığı üzümlerin OTA üreten türlerle kontaminasyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer çalışmada (Kochman, Jakubczyk & Janda, 2021) İspanya, Fransa ve Polonya kaynaklı hem konvansiyonel, hem de organik bağcılıktan alınan 19 şarap örneğinde OTA seviyeleri immünoenzimatik analiz (ELISA) kullanılarak belirlenmiştir. Araştırmada, OTA seviyelerinin geçerli limiti (2 µg/L) aştığı, Polonya şaraplarında ortalama kontaminasyon düzeyi 6,629 µg/L, İspanyol şaraplarında 6,848 µg/L ve Fransa şaraplarında 6,711 µg/L değerlerinde bulunmuştur. En yüksek OTA içeriği (6,941 µg/L) İspanya şarabında gözlenirken, en düşük OTA içeriği (6,176 µg/L) Fransız şarabında belirlenmiştir. Benzer şekilde Kanada'da Soleas, Yan & Goldberg,(2001) tarafından yapılan bir çalışmada, değişik ülkelerden toplanan 942 şarap örneğinde OTA araştırılmıştır. Çalışmada, örneklerden yalnızca 2'sinde 0,1 ile 0,2 µg/L arasında OTA bulunmuş, kırmızı şarapların beyaz şaraplardan daha yüksek miktarlarda OTA içerdığı, Güney Avrupa ülkelerinden alınan şarap örneklerinde,

Kuzey Avrupa ülkelerinden alınan örneklerle kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda OTA tespit edilmiştir.

Bir diğer araştırmada (Torović & ark.,2020), Hırvatistan'da 2011-2016 yılları arasında elde edilen 113 şişe Fruška Gora şarabı OTA varlığı yönünden analiz edilmiştir. İncelenen örneklerin yarısından fazlasının (%52,2) ölçülebilir miktarlarda ($0,02 \mu\text{g/L}$ ' nin üzerinde) OTA içerdiği tespit edilmiştir. Değerlendirmede, kırmızı şarapların en az %64'ünde eser miktarda OTA bulunurken, beyaz ve roze şaraplarda sırasıyla %42,6 ve %36,4 oranlarında olmak üzere daha düşük seviyelerde OTA belirlenmiştir. Araştırmada, OTA'nın varlığı hasat yılına ilişkin olarak belirgin biçimde farklılık gösterdiği, dolayısıyla en yüksek düzeyde kontaminasyona sahip örneklerin, 2014 ve 2015 hasatlarından alınan örnekler (sırasıyla %71,0 ve %86,7) olduğu belirtilmiştir. Yine, çoğunluğu 1988-2004 yılları arasında üretilen ve İtalya'nın 19 farklı bölgesinden toplanan 1166 şarap örneği (773 kırmızı şarap, 290 beyaz, 75 roze ve 28 tatlı şarap) OTA açısından incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar hasat yılı, üretimin coğrafi alanı ve şarap türüne göre rapor edilmiştir. Araştırmada, en yüksek kontaminasyon seviyesi ($7,50 \text{ ng/mL}$) kırmızı şaraplarda belirlenmiştir (Brera & ark.,2008). Yine, İspanyol menşeli kırmızı ve beyaz şaraplar ($n = 160$) OTA yönünden analiz edilmiştir. Tespit edilebilir OTA, kırmızı şaraplarda %18,3, beyaz şaraplarda ise %10 oranında bulunmuştur. Ayrıca, 10 normal kırmızı şarabın ikisinde $0,68$ ve $4,24 \mu\text{g l}^{-1}$ aralığında OTA bulunurken, 10 normal beyaz şarabın hiçbirinde OTA tespit edilememiştir (Belli &ark.,2004).

Bir diğer araştırmada (Soufleros, Tricard & Bouloumpasi, 2003), Yunan şaraplarında OTA miktarı saptanmıştır. Araştırmada elde edilen 28 kuru (sek) şarap (14 kırmızı, 13 beyaz, 1 roze) ve 7 tatlı şarap (üç kırmızı, dört beyaz) örneği incelenmiştir. Sonuçta; okratoksin A seviyesinin $<0,02$ ila $3,2$

ng mL⁻¹ arasında değiştiği, tatlı şarapların kuru şaraplardan daha yüksek OTA içerdiği bulunmuştur. Dolayısıyla, şarapların büyük çoğunluğunda, tüketici sağlığı için ciddi bir risk oluşturmayan nispeten düşük konsantrasyonlarda (0,02–0,5 ng mL⁻¹) OTA tespit edilmiştir. Visconti, Pascale & Centonze, (1999) ise, yaptıkları çalışmada elde ettikleri 56 adet şarap örneğinde (38 adet kırmızı, 8 adet roze, 9 adet beyaz ve 1 adet tatlı şarap) OTA miktarının <0,01 ila 7,6 ng/mL arasında değiştiği, bulunmuştur. Yukarıda adı geçen çalışmalarda kırmızı şarapların, roze ve beyaz şaraplardan daha fazla OTA ile kontamine olduğu saptanmıştır. Buna karşın, yapılan bazı çalışmalarda (Lopez de Cerain & ark.,2002; Stefanaki & ark., 2003), beyaz ve kırmızı şaraplar arasında çok az farkın bulunduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan şaraplarda OTA üzerine araştırmalar da mevcuttur. Bu konuda Altıokka & ark.,(2009) tarafından, Türkiye'nin değişik bölgelerinden toplanan 25 şarap örneğinde OTA'nın varlığı ve miktarı araştırılmıştır. Test edilen şarapların OTA içerikleri 0,25-7,96 µg/L aralığında, ortalama konsantrasyonu ise 2,55 µg/L olarak bulunmuştur. Kırmızı ve beyaz şaraplarda OTA düzeyleri ortalama olarak sırasıyla 2,85 µg/L ve 0,87 µg/L değerlerinde tespit edilmiştir. Dolayısıyla kırmızı şarapların beyaz şaraplara göre daha yüksek OTA içerdiği belirlenmiştir. Araştırmada, bulunan değerlerin önemli bir kısmının EC'nin belirlediği yasal limitin üzerinde olduğu görülmüştür. Benzer diğer bir çalışmada (Anlı & ark.,2005), 2001 ve 2002 yılları arasında Türkiye'nin değişik bölgelerinden elde edilen 47 şarap örneğinde OTA ortalama olarak 0,02-2,23µg/kg değerleri arasında saptanmıştır. Araştırmada, kırmızı şarapların beyaz ve pembe şaraplardan daha fazla OTA içerdiği belirtilmiştir. Sonuçlar, bölgelere göre değerlendirildiğinde ise; Trakya ve Ege' den elde edilen şarap örneklerinin, diğer bölgelere göre daha fazla oranda OTA içerdiği tespit edilmiştir. Var

& Kabak,(2007) ise, Türkiye'nin farklı bölgelerinden elde ettikleri toplam 95 şarap örneğini (48'i Avrupa ve Amerika'dan ithal edilmiş) OTA yönünden incelemişlerdir. Sonuçta; Trakya bölgesinden alınan 44 şarap örneğinde ortalama 0,158 ng/mL, Ege bölgesinden alınan 28 şarap örneğinde ortalama 0,060 ng/mL, Orta Anadolu bölgesinden alınan 15 şarap örneğinde ortalama 0,027 ng/mL ve Doğu Anadolu bölgesinden alınan 8 şarap örneğinde ortalama 0,027 ng/mL OTA tespit edilmiştir.

3.2.1.2. Şarap Yapımı Sürecinde Okratoksin A Konsantrasyonunda Meydana Gelen Değişimler

Daha önce belirtildiği gibi, OTA kontaminasyonu üzümde gelişen toksin üretebilen okratoksijenik küf türlerinden kaynaklanır. Üzümlerde bulunan bu mikotoksinlerin büyük çoğunluğu ayıklama aşamasında katı maddelerle birlikte ortamdan uzaklaştırılır ve yalnızca küçük bir kısmı şaraba geçer (Fernandes & ark.,2007; Ponsone & ark.,2009; Lewis,2016). Şarap üretim aşamasının her adımında OTA içeriğinde artış veya azalış meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalarda, şarap yapımı sırasında ~~uzaklaştırılan~~ OTA miktarının; üzüm çeşidi, şarap türü, maya ve berraklaştırıcı maddelerin kullanımı gibi birçok faktörden etkilendiği ortaya konmuştur. Konuyla ilgili olarak, hasattan başlamak üzere şarap üretim basamaklarındaki OTA miktarları incelenmiştir. Şarap yapımının ilk adımı olan üzümün ezilme işlemi sonrasında, ezilmiş üzümler, maserasyonun gerçekleştiği tanklara aktarılmaktadır (Grazioli, Fumi & Silva,2006). OTA doğal olarak posada mevcut olsa da, üzümün en kirli dokusu meyve kabukları olduğundan, ezme işleminden sonra OTA kabuktan şıraya geçerek toksin içeriğini bu aşamada önemli ölçüde artırmaktadır (Battilani & Pietri,2002; Lasram & ark.,2008). Yapılan bir araştırmada (Freire & ark.,2020), kırmızı şaraplarda maserasyon işlemi

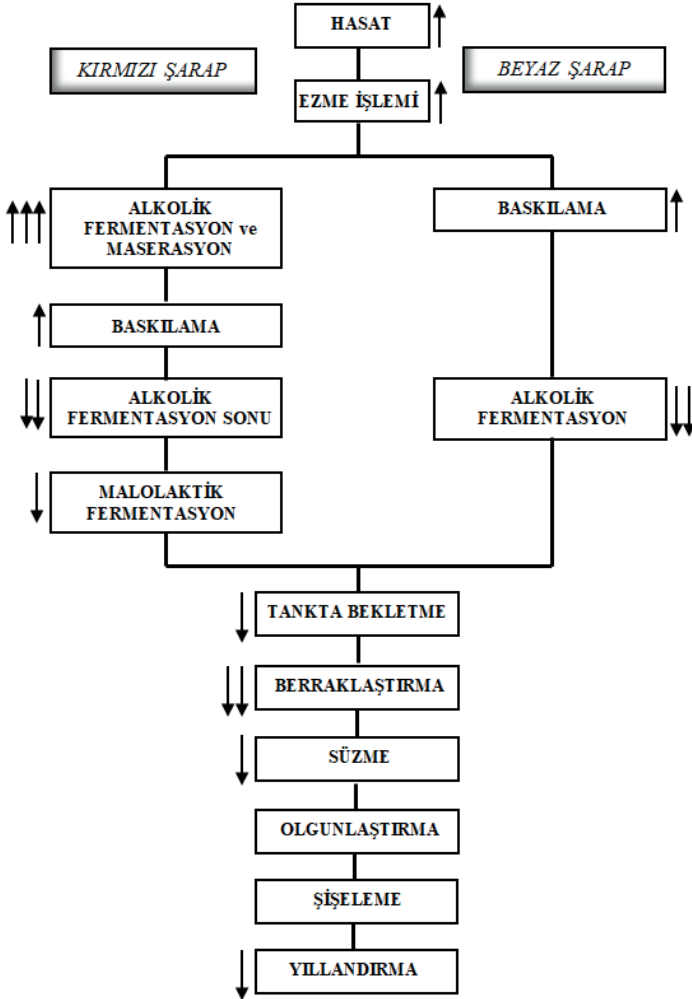
sırasında, üzüm kabukları ile şıra arasındaki uzun süreli temas nedeniyle, OTA içeriğinin yaklaşık %20 oranında arttığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla çoğu durumda, kırmızı şaraplarda, beyaz şaraplara kıyasla daha yüksek toksin içeriği gözlemlenir. Bu yalnızca hasat sırasında daha fazla kirlenmeye değil, aynı zamanda şarap yapımı sürecine ve en önemlisi kırmızı şarapların üretiminde gerekli olan maserasyon aşamasına bağlıdır ve bu sırada şarapta en fazla toksin salınımı gerçekleşir (Visconti & ark.,2008; Quintela & ark.,2013). Öte yandan, roze ve beyaz şaraplarda maserasyon işleminin olmaması, bu tür şaraplarda OTA düzeyinin düşük kalmasının sebebidir (Dachery & ark.,2017). Benzer olarak, yapılan bazı araştırmalar (Battilani, Magan & Logrieco, 2006), OTA konsantrasyonunda kırmızıdan, roze ve beyaz şaraplara doğru bir azalma olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, şarap bilimindeki uygulamalar beyaz ve kırmızı şaraplarda oldukça farklıdır ve bu da OTA içeriğini önemli ölçüde değiştirmektedir.

Şarap yapım sürecinde OTA'nın azalmasına sebep olan faktörlerden biri malolaktik fermentasyondur. Laktik asit bakterilerinin (LAB) etkisiyle gelişen malolaktik fermentasyonu sırasında OTA konsantrasyonunun %10 ile %43 arasında azaldığı bildirilmiştir (Quintela & ark.,2013). Bu konuyu destekler mahiyette olan bir çalışmada (Lataste & ark.,2004) ise, alkolik fermentasyon sırasında izole edilen *A.carbonarius* sporlarının OTA üretmediği tespit edilmiştir.

OTA'nın azalmasına neden olan bir diğer durum saklama sürecidir. Kontamine olmuş şarabın bir süre saklanması, OTA konsantrasyonunun giderek azalmasına neden olur (Leong,2005). Yapılan bir çalışmada (Lasram & ark.,2008), 5 ay boyunca saklanan şaraplarda OTA içeriğinde %54'lük bir azalma görülmüştür. Yine, oda sıcaklığında 55 ve 80 gün saklanan kırmızı şaraplardaki OTA konsantrasyonları sırasıyla %8 ve %10'luk düşüşler

göstermiştir (Moruno & ark.,2005). Depolama ve drenaj sonrasında şaraptaki OTA miktarındaki azalmanın, tortuyu oluşturan posa, kabuk ve maya kalıntılarından, ölü bakteriler ile katı parçacıkların çökmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Lasram & ark.,2008). Ayrıca, OTA içeriğinin daha fazla azalmasına sebep olarak, şarap sedimentasyon süreci gösterilmiştir (Fernandes & ark.,2003; Abrunhosa, Fernandes & Venâncio,2005). Dachery & ark.,(2017) da, üretim süresince OTA seviyesinin kırmızı ve beyaz şaraplar için sırasıyla %66 ve %44 oranında azaldığını saptamışlardır. Netice olarak, ilgili çalışmalardan elde edilen veriler, şarap yapım aşamalarında OTA seviyesinin genellikle azaldığını göstermiştir. Son zamanlarda, azalmanın 1/3'ünün OTA'nın bozulması veya fermentasyon aşamasında değişikliğe maruz kalarak mikotoksinlere dönüşmesiyle ilgili olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (Freire & ark.,2019).

Bu bölümün daha iyi anlaşılması için, beyaz ve kırmızı şaraplarda yapım süreciyle ilgili ayrıntılar Şekil 3'de gösterilmiştir (Gil-Serna & ark.,2018).



Şekil 3. Şarap yapım safhaları. (Oklar, Ochratoxin A (OTA) içeriğinin artış veya azalmasını göstermektedir (Gil-Serna & ark.,2018)

3.2.1.3. Şarap Yapım Sürecinde Okratoksin A'nın Giderilmesi

Konu ile ilgili olarak, şaraptaki mikotoksinlerin, özellikle OTA konsantrasyonunun azaltılması veya ortadan kaldırılmasına ilişkin olarak şaraba kimyasal berraklaştırıcı maddeler uygulanmaktadır. Bu konuda kullanılan maddelerin etkisini ortaya koymak amacıyla, farklı konsantrasyonlar ve muhafaza süreleri ele alınarak incelenmiştir. Şöyle ki; konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (Castellari & ark.,2001), aktif karbon, silika jel, potasyum kazeinat, yumurta albümini ve jelatin dahil çeşitli berraklaştırıcı maddelerin OTA'yı giderme yetenekleri değerlendirilmiştir. Sonuçta, potasyum kazeinat ve aktif karbonun, şaraptaki OTA'yı uzaklaştırmak için kullanılabilecek en iyi berraklaştırıcı maddeler olduğu saptanmıştır. Araştırmada, potasyum kazeinat, 150 g/hL miktarında kullanıldığında OTA'nın %82 oranında giderildiği görülmüştür.

Semillon ve Şiraz üzüm salkımlarının, *Aspergillus carbonarius*'un aşılınmasıyla yapılan deneysel bir çalışmada (Leong & ark.,2006b), şaraplanmanın çeşitli aşamalarında OTA içeriği analiz edilmiştir. Semillon şırası pektinolitik enzimlerle muamele edilmiş ve preslemeden sonra bentonit maddesi uygulanmıştır. Şarabın 10-14 ay süreyle saklanması, beyaz ve kırmızı şaraplarda OTA konsantrasyonunda sırasıyla %22 ve %29'luk bir düşüşe neden olmuştur. Makro şarap üretimi sürecinde jelatin ile berraklaştırmanın ardından toksin içeriğinde yaklaşık %58 oranında bir azalma olduğuna dair kanıt mevcuttur. Yine, oenological carbon ve bentonit gibi diğer berraklaştırıcı ajanların şaraptaki OTA konsantrasyonunu azalttığı belirlenmiştir (Gambutti & ark.,2005; Leong & ark.,2006a). Ancak, jelatin ve bentonit karışımı kullanıldığında OTA konsantrasyonunda önemli bir azalmanın olmadığı görülmüştür (Lasram & ark.,2008). Bu durumda; berraklaştırıcı madde

konsantrasyonu, şarap bileşenlerinin kimyasal yapısı, OTA konsantrasyonu ve şarapta bulunan diğer elementlerin adsorpsiyon kapasitesi dikkate alınarak uygulama yapılması önerilmiştir. Ülkemizde bu konuda yapılan bir çalışmada (Var, Kabak & Erginkaya,2008), hem kontamine fosfat tamponlu salinde (PBS), hem de beyaz şarapta aktif karbon (AC) ve sodyum bentonitin çeşitli zaman ve farklı konsantrasyonlarda inkübasyondan sonra OTA'nın miktarı incelenmiştir. İnkübasyon sonunda OTA'da; AC'nin çok düşük konsantrasyonlarında bile hem PBS'de, hem de şarapta önemli bir azalma görülmüştür. OTA'da meydana gelen azalma, uygulanan inkübasyon süresiyle birlikte kullanılan hem AC, hem de toksin konsantrasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Buna karşılık, bentonit ile muamelenin, OTA seviyelerinde oldukça küçük azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer araştırmada (Kurtbay & ark., 2008) ise, şarapta OTA'nın uzaklaştırılmasında KSF-montmorillonite (KSF) ve chitosan bead (CB)' nin etkili olduğu ve % 60–100 oranında başarı sağlandığı belirlenmiştir.

İnsanlar üzerinde hastalık yapıcı özelliğe sahip olmasından ötürü uluslararası komisyonlar tarafından OTA'nın birçok gıdada kabul edilebilir limitleri belirlenmiştir. Buna göre, OTA için maksimum miktarlar; üzümünden yapılan şaraplarda $2 \mu\text{g/kg}$, üzüm sularında $2 \mu\text{g/kg}$ ve kurutulmuş üzümlerde $10 \mu\text{g/kg}$ ' dir (EU,2007). Dünya Sağlık Örgütü, Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) ise, OTA için geçici olarak tolere edilebilir bir haftalık alımı 112 ng/kg/vücut ağırlığı olarak tespit etmiştir. Bugün Türkiye'de yürürlükte olan "Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği" ne göre, şaraplar ile üzüm bazlı ürünlerde bulunabilecek ençok OTA miktarları Tablo 3' de gösterilmiştir (RG,2023).

Tablo 3. Şaraplar ile üzüm bazlı ürünlerde okratoksin A için maksimum limitler

Okratoksin A	Maksimum Limit ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Açıklamalar
Şarap ve meyve şarabı	2,0	Yarı köpüren ve köpüren şarap dahil, likör şarabı ve hacmen alkol miktarı en az %15 olan şarap hariç. Maksimum limit, 2005 hasadından itibaren üretilen ürünler için geçerlidir
Aromatize şarap, aromatize şarap bazlı içki ve aromatize şarap kokteyli	2,0	Maksimum limit, 2005 hasadından itibaren üretilen ürünler için geçerlidir. Bu içecekler için geçerli olan maksimum OTA limiti, bitmiş üründe bulunan şarap ve/veya üzüm şırası oranının fonksiyonudur.
Üzüm suyu, konsantreden üretilen üzüm suyu, konsantre üzüm suyu, üzüm nektarı, üzüm şırası ve konsantreden üretilen üzüm şırası. Son tüketici için piyasaya arz edilenler	2,0	Konsantre üzüm suyu veya konsantre üzüm şırası için maksimum limit, konsantreden üretilen meyve suyu veya şıra için geçerlidir. Maksimum limit, 2005 hasadından itibaren üretilen ürünler için geçerlidir.

OTA'nın verilen limit değerlerin üzerinde tüketimine maruz kalındığında insanlarda zarar veren hedef organlar; karaciğer ve böbrek iken vücutta, karsinojenik (kanserojen), immunosupresif (bağışıklık sistemine etki eden toksik), genotoksik (DNA üzerine etki eden) ve hepatotoksik gibi

toksisite etkileri gözlemlenebilmektedir (Pfohl-Leszkowicz & Manderville,2007; Malir & ark.,2019; Welke, 2019).

3.2.2. Diğer Okratoksinler (Modifiye Okratoksinler)

Şarap yapım sürecinde OTA konsantrasyonlarındaki azalma aynı zamanda toksinin bozunması veya dönüşümüyle de bağlantılıdır (Freire & ark.,2020). Modifiye okratoksinler, genellikle ana mikotoksin için test yapılırken keşfedilmemiş OTA metabolitleridir. Şaraplarda; okratoksin B, okratoksin A metil ester, okratoksin B metil ester, okratoksin A etil ester, okratoksin B etil ester, okratoksin α , okratoksin β , OTA metil ester, OTA etil amid ve OTA glikoz esteri gibi mikotoksinler de rapor edilmiştir (el Khoury & Atoui,2010; Berthiller & ark.,2013). Bu maddelerin şaraptaki varlıkları, insan sağlığı için potansiyel risk oluşturabilir. Bu konuda, Ortiz-Villeda & ark.,2021, OTA'nın en yüksek toksisiteye sahip okratoksin olduğunu, ancak diğer mikotoksinlerle birlikte karışım halindeki türevlerinin de potansiyel olarak insan sağlığı için ciddi bir tehlike oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Gerçekten de, bahsi geçen bu formlar sinerjistik ve/veya sağlıkla ilgili etkilere sahip olabilirler (Freire & ark.,2020). Dahası, hem insan hem de hayvan metabolizması modifiye okratoksinleri OTA'ya dönüştürebilir ve biyoyararlanımı etkileyebilir. Bu da diğer büyük bir endişe kaynağıdır (Freire & Sant'Ana,2018).

Şarabın alkollü ve asidik yapısı, karboksilik asidin OTA'da etanolik bir estere dönüşmesine izin verir (Zimmerli & Dick,1996). Ayrıca matrisin (ürünün) asidik koşulları, OTA molekülü amino grubunun iyonizasyonunu destekleyebilir. Bununla birlikte asitler esterleşme reaksiyonlarına (metil ve etil gruplarının eklenmesi) etki edebilir. Ayrıca alkolik fermentasyon işlemi sırasında mevcut mayalar tarafından üretilen enzimler OTA'yı değiştirebilir. Örneğin,

Saccharomyces cerevisiae' nin OTA'nın hidrolizi üzerinde etkili olabilen glukozidaz, pektinaz ve ksilanaz ürettiği gösterilmiştir (Freire & ark.,2019).

Şaraplarda OTA ile okratoksin C'nin (OTC) birlikte ortaya çıktığına ilişkin ilk rapor 1996 yılında yayımlanmış ve okratoksin C miktarının, OTA konsantrasyonunun yaklaşık %10'u kadar olduğu tahmin edilmiştir (Zimmerli & Dick,1996). Daha sonra 2010 yılında İspanya'dan alınan 20 kırmızı şarap örneğinin %100'ünde düşük seviyelerde de olsa birlikte OTA ve okratoksin B(OTB) içerdiği, ancak hiçbirinin mevzuatın izin verdiği maksimum OTA seviyesini aşmadığı bildirilmiştir. Araştırmada ek olarak, numunelerin %60'ında OTA, OTB ve OTC ve MeOTA içerdiği tespit edilmiştir (Remiro & ark.,2010).

Yine, İspanya'ya ait 51 kırmızı şarapta OTA, OTB, MeOTA, MeOTB, OTC ve EtOTB rapor edilmiştir. Örneklerin %71'inde OTC varlığı tespit edilmiş ve analiz edilen örneklerin %18'inde 6 okratoksin aynı anda saptanmıştır (Remiro & ark.,2012). Bu da, önceki çalışmalarda şaraplarda tespit edilen OTA ve OTB seviyeleriyle ilgili verileri doğrulamaktadır. Başka bir araştırmada (Remiro & ark.,2013) ise, Akdeniz'de üretilen şarapların tamamının OTB, %89,6'sının OTC, %62,5'inin MeOTA, %83,3'ünün MeOTB ve %83'ünün EtOTB ile kontamine olduğu bildirilmiştir. Örneklerin %100'ünde iki mikotoksinin, %44,8'inde ise altı okratoksinin bir arada bulunduğu belirlenmiştir. Şarapta OTC varlığının temel olarak OTA'nın hidrolizinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Bu nedenle şaraptan okratoksin alımı, yalnızca OTA analizi ile değerlendirildiğinde hafife alınabilir.

3.3. Fumonisinler

Fumonisinler, genel olarak *Fusarium* spp. tarafından üretilen genellikle mısır ve mısır ürünlerinde bulunan mikotoksinlerdir (Smith, 2012). Fumonisin kontaminasyonu ilk olarak 1988 yılında Güney Afrika'nın Transkei Bölgesi'nde tüketilen mısırdan izole edilen *Fusarium verticilloides* (eski adıyla *Fusarium moniliforme* Sheldon MRC 826) izolatlarında tespit edilmiştir (Gelderblom & ark.,1988). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilk olarak İtalya'daki şıra örneklerinde (Logrieco & ark.,2009) ve ardından şarapta (Logrieco & ark.,2010; Mogensen & ark.,2010a) tespit edilmiştir. Potansiyel olarak kanserojen olduğu da bilinen fumonisin grubu dünya çapında üzüm ve üzüm ürünlerinde tanımlandıktan sonra büyük ilgi görmüştür. Fumonisin B2 (FB2)'nin, üzüm ve şarap üretimi açısından en önemli fumonisin olduğu saptanmıştır (Mogensen & ark.,2010b; Varga & ark.,2010; Perrone & ark.,2013; Qi & ark.,2016; Ostry & ark.,2017).

Avustralya da dahil olmak üzere 13 farklı ülkeden 77 şarabın incelendiği bir çalışmada (Mogensen & ark.,2010a), bu şaraplardan 18'inin (%23) fumonisin B2 ile kontamine olduğu ve besiyerinde FB2 ürettiği belirlenmiştir. Bu örneklerden 16'sı kırmızı, 1'i beyaz ve 1'i porto şarabıdır. Çalışma sonucunda FB2 kontaminasyonunun 1-25 µg/L düzeyinde olduğu saptanmıştır. Tespit edilen miktarın şarap stiline ve menşe ülkeye bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir. Çeşitli gıda maddelerinde izin verilen FB2 ve diğer iki fumonisin (FB1 ve FB3) miktarını belirten düzenlemeler mevcuttur (van Egmond & ark.,2007). Ancak, muhtemelen bulunan düşük konsantrasyondan (0,4-25 µg/L) dolayı şarap bu listeye dahil edilmemiştir.

Son zamanlarda, endüstriyel açıdan önemli olan bazı *A.niger* suşlarının, OTA'ya ek olarak, fumonisin B2

(FB2) ürettiği bildirilmiştir (Frisvad & ark.,2007). Daha sonra, kahve çekirdeklerinden ve kuru üzümlerden elde edilen *A.niger* suşlarının FB2 ile birlikte FB4 de ürettiği gösterilmiştir (Mogensen & ark.,2009; Noonim & ark.,2009). Logrieco, Moretti & Solfrizzo,2009, üzümlerden elde edilen bazı *A.niger* suşlarının FB2 ürettiğini ve 2 sıra örneğinde FB2'nin bulunduğunu bildirmişler ve bu türün kolonize ettiği üzüm ve üzüm türevli ürünlerin potansiyel mikotoksikolojik riskine dikkat çekmişlerdir. Fumonisinler, kanser teşvik edici aktiviteye sahip mikotoksinler olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve bir dizi hayvan ve insan hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Marasas,2001).

Yakın zamanda üzümlerde *Aspergillus niger*' in FB2 ve FB4 üretme yeteneği bildirildikten sonra, bu iki fumonisinin şarapta oluşumu, İtalya'nın çeşitli bölgelerinde üretilen 51 pazar örneğinde (45 kırmızı, 5 beyaz ve 1 roze şarap) LC/MS/MS ile araştırılmıştır. Dokuz kırmızı şarap örneğinin 0,4 ila 2,4 ng/mL arasında değişen seviyelerde fumonisin B2 içerdiği bulunmuştur. Test edilen örneklerin hiçbirinde FB4 tespit edilememiştir. Araştırma, şarapta doğal FB2 oluşumuna ilişkin ilk rapor olup, düşük seviyeler olmasına rağmen şarap tüketicisi için FB2 maruziyetinin potansiyel bir riski olduğu vurgulanmıştır (Logrieco & ark.,2010).

Şarap imalatçıları, berraklaştırıcı maddeleri çeşitli amaçlar için kullanırlar (Quintela & ark.,2013). Bu nedenle, şarap endüstrisi tarafından önerilen dozaj dahilinde fumonisinlerin uzaklaştırılması için bu maddelerin araştırılması, ticari kullanım için önem arz etmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada (Carrasco-Sanchez & ark.,2017), model bir şarap çözeltisinden ve bir kırmızı şaraptan (Cabernet Sauvignon) fumonisinlerin uzaklaştırılması, polimerik bileşikler kullanılarak incelenmiştir. Araştırmada, çeşitli polimer konsantrasyonları (1, 5 ve 10 mg mL⁻¹) ve temas süreleri (2, 8 ve 24 saat)

test edilmiş ve tüm polimerlerin fumonisin giderme kapasitelerinin olduğu saptanmıştır. Özellikle, FB1 ve FB2' de sırasıyla %71 ve %95 oranında bir azalma meydana geldiği bulunmuştur. Ancak bu ajanların beyaz şaraptan fumonisinlerin uzaklaştırılmasında uygulanması henüz araştırılmamıştır. Ayrıca Lewis (2016), FB2 eklenmiş *Vitis rotundifolia* üzümlerinden alınan şıra örneklerini kullanarak, şarap oluşumu sırasında fumonisinlerin giderilmesini incelemiştir. Araştırmada, üzümlerinde ve şıra örneklerinde FB2'nin başlangıç konsantrasyonuna bağlı olarak %70-80'i katı maddelerle birlikte uzaklaştığı saptanmıştır. Ek olarak, şarap örneklerinin soğuk stabilizasyonunun FB2'de küçük de olsa bir azalmaya yol açtığı görülmüştür.

Fumonisinler, bazı gıda ürünlerinde ve belirli gıda işleme koşulları altında hidrolize olmaya yatkındırlar (Jackson & ark.,1996a; Jackson & ark.,1996b; Lewis,2016). Depolama, herhangi bir şarap üretim sürecinin genel bir gereksinimidir. Ancak, şarabın depolanması sırasında FB2'nin potansiyel hidrolizini araştırma çalışmaları yapılmamıştır. Fumonisinlerin hidrolize ürünlerinin toksisitesi henüz tam olarak değerlendirilmemiş olsa da (Seiferlein & ark.,2007), bazı çalışmalar bu ürünlerin de ana bileşimler kadar sitotoksik olabileceğini göstermiştir (Hartl & Humpf,2000). Bu nedenle, fumonisinlerin şarap tüketicileri için oluşturduğu gerçek sağlık riskini tanımlamak için depolamadan sonra şarapta FB2'nin hidroliz ürünlerinin varlığının araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Güneydoğu ABD'de ticari olarak satılan muscadine şaraplarından elde edilen tüm örneklerin FB2 toksini ile kontamine olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, bu şaraplarda gözlemlenen toksin seviyeleri, FAO/WHO tarafından belirlenen 70 kg'lık bir yetişkin için 2 µg/kg vücut ağırlığı/gün maksimum günlük tolere edilebilir alım miktarının altında kalmıştır (Lewis,2016).

Konu ile ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada Perera & ark.(2022), beyaz şarabın oluşturulması sırasında, üzüm örneklerinde bulunan fumonisinlerin %90'ının uzaklaştırılmasıyla sonuçlandığı ve yalnızca %3'ünün şaraba geçtiği ortaya konmuştur. Araştırmada, diğer küf mikotoksinleriyle ilgili önceki raporlara benzer şekilde, fumonisinlerin çoğunluğunun şarabın oluşumu sırasında ayrılan katı maddelerle uzaklaştırıldığı vurgulanmıştır. Ayrıca, kırmızı üzümlerden şarap yapımı, kırmızı ve beyaz üzümlerin işlenmesindeki farklılıklar nedeniyle şaraba daha fazla fumonisinin geçmesine yol açabileceği belirtilmiştir. Stabilite deneyinden elde edilen veriler irdelendiğinde, depolama sırasında fumonisinlerin şarapta kaldığını ve bu nedenle şarabın belirli süre saklanması, fumonisin kontaminasyonunu ortadan kaldırmanın etkili bir yol olmadığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada berraklaştırıcı maddelerin kullanımına ilişkin gözlemler, aktif kömür ve kalsiyum bentonitin önerilen dozda kullanıldığında beyaz şaraptaki FB2'nin %80'den fazlasını giderdiğini göstermiştir. Fumonisinlerle ilişkili sağlık riski göz önüne alındığında, toksin üretim potansiyeli yüksek bağ lokasyonlarında *Aspergillus* kontaminasyonunun izlenmesi, bu mikotoksinin üzümden şaraba geçişini azaltmak ve dolayısıyla insan sağlığına yönelik riski en aza indirmek için faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Portekiz' de, şaraplar zerine yapılan bir çalışmada (Abrunhosa, Calado & Venancio,2011) ise, *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus ibericus* ve *Aspergillus niger*' in kültür ortamında fumonisin oluşturma yetenekleri belirlenmiştir. Bu çalışmada kültür ortamında *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus ibericus*' un FB2 meydana getirmediği saptanmıştır. Ancak *Aspergillus niger* suşlarının 0,003-6,0 mg/kg konsantrasyonlarında FB2 meydana getirdiği tespit edilmiştir.

3.4. Deoksinivalenol- deoxynivalenol (DON)

Deoksinivalenol (DON), *Fusarium* cinsi küfler tarafından, özellikle *Fusarium graminearum*, *Fusarium culmorum* ve *Fusarium cerealis* tarafından üretilen, trikotesen ailesinden bir toksindir. Bunlar toprakta yaşayan küflerdir ve bu nedenle kontaminasyon ürünün gelişmesi sırasında bile meydana gelebilir. Trikotesenler yapısal varyasyonlarına göre dört tipe (A-D) sınıflandırılır. Yapısal karmaşıklık ve belirli bir pozisyondaki ikame edicilerin varlığı, bunların artan toksisitesi ile ilişkilendirilebilir. Dünya çapında en yaygın mikotoksinlerden biri olan DON, diğer trikotesen türleri kadar toksik olmayan B tipi trikotesenlere aittir (Wu & ark.,2013; Liew & Mohd-Redzwan,2018; Villafana, Ramdass & Rampersad,2019; Proctor, McCormick & Guti'errez, 2020). Deoksinivalenol protein, DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Hücrelerde inflamatuvar süreçleri ve oksidatif stresi indükler. DON'a akut maruz kalma, şiddetli kusma, ishal, ateşin eşlik ettiği ağrı ve baş dönmesi, iştahsızlık ile kilo kaybı gibi sindirim semptomlarına yol açabilir (Knutsen & ark.,2017; Liew & Mohd-Redzwan,2018). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), kronik maruz kalma riskini en aza indirmek amacıyla DON için tolere edilebilir günlük alımı (TDI) 1 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirlemiştir (Knutsen & ark.,2017).

Yapılan bir çalışmada (Kochman, Jakubczyk & Janda,2021) İspanya, Fransa ve Polonya kaynaklı hem konvansiyonel hem de organik bağcılıktan alınan 19 şarap örneğinde DON seviyeleri immünoenzimatik analizler (ELISA) kullanılarak belirlenmiştir. Araştırmada, DON seviyelerinin geçerli limitleri aştığı, kontaminasyon seviyelerinin menşee ülkeyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Örneklerdeki DON kontaminasyonu, şarap örneklerinin %100'ünde belirlenen sınırın (0,75 mg/L) (EFSA, 2013) üzerinde bulunmuştur. Araştırmada, Polonya'da yetiştirilen

şaraplardaki ortalama DON konsantrasyonu 1,696 mg/L, İspanya'dan gelen şaraplarda 1,827 mg/L ve Fransa'dan gelen şaraplarda 1,681 mg/L olarak bulunmuştur. En yüksek içerik (1,930 mg/L) İspanya'dan gelen bir şarapta belirlenmiştir.

3.5. T-2 ve HT-2 toksinleri

T-2 ve HT-2 toksinleri (ikincisi, T-2 toksininin deasetillenmiş bir formudur), diğer trikotesen türlerine göre daha toksik kabul edilen A tipi trikotesenlere ait mikotoksinlerdir (Liew & Mohd-Redzwan, 2018). Başta *Fusarium poae*, *Fusarium moniliforme* ve *Fusarium sporotrichioides* olmak üzere *Fusarium* suşları tarafından üretilirler (Adhikari & ark., 2017). İnsan ve hayvan sağlığı için önemli bir tehdit olarak tanımlanmışlardır. Etki mekanizmaları esas olarak protein sentezi inhibisyonuna ve oksidatif hücre hasarına dayanır. Bunu nükleik asit sentezinin bozulması ve bunun sonucunda apoptoz şekillenir (Pinton & Oswald, 2014). Kontamine ürünlerin tüketimi; kusma, anoreksi, kanserojenik, hematotoksisite ve nörotoksisite dahil olmak üzere çeşitli olumsuz etkilere neden olabilir. T-2 toksini, en yüksek toksisiteye sahiptir. Düşük dozda uzun süre T-2 toksinine maruz kalmak bağışıklık fonksiyonuna etki edebilir (Adhikari & ark., 2017). Dahası, T-2'nin mukoza zarları ve cilt için son derece toksik olduğu bildirilmiştir (Cano-Sancho & ark., 2011). Maruz kalma yolları arasında temas, transdermal, yutma ve soluma yer alır (Dai & ark., 2019). Gıda ürünlerindeki T-2 ve HT-2 toksinlerinin maksimum düzeyi için herhangi bir sınır belirlenmemiştir.

Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (Kochman, Jakubczyk & Janda, 2021) İspanya, Fransa ve Polonya kaynaklı hem konvansiyonel hem de organik bağcılıktan alınan 19 şarap örneğinde T-2 ve HT-2 toksinlerinin seviyeleri immünoenzimatik analizler (ELISA) kullanılarak

belirlenmiştir. Araştırmada, T-2 ve HT-2 toksin seviyelerinin önerilen limitleri aştığı ve bu toksinlerin pH ile negatif bir korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır. Polonya şaraplarındaki toplam T-2 ve HT-2 toksinlerinin ortalama konsantrasyonu 3,284 $\mu\text{g/L}$, İspanyol şaraplarında 3,264 $\mu\text{g/L}$ ve Fransız şaraplarında 3,388 $\mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur. En yüksek içerik (4,129 $\mu\text{g/L}$) Polonya'dan alınan bir şarapta, en düşük içerik ise Fransız şarabında (2,520 $\mu\text{g/L}$) gözlemlenmiştir. Araştırmada şarabın kaynağı ile kontaminasyonu arasında bir korelasyon görülmemiştir.

3.6. Patulin

Patulin, 1940'lı yıllarda antibiyotik olarak keşfedilmiştir. Bakteri ve küflerde işe yaradığı gözlemlense de bitki ve hayvanlar için toksik ve doymamış lakton yapısı sebebiyle de kanserojen bir madde olduğu keşfedilmiştir (Dickens & Jones, 1961; Enomoto & Saito, 1972). Patulin pastörizasyon sıcaklıklarına (örneğin 90 °C' de 10 saniye) oldukça dayanıklı olduğundan, pastörizasyondan önce yüksek seviyede patulin içeren meyve sularında bu işlemin, patulin seviyesini düşürmede etkili bir uygulama olmadığı belirtilmiştir (Moss, 2008). Türk Gıda Kodeksi (RG, 2017) tarafından “distile alkollü içkiler, elma şarabı ile elmadan üretilen veya elma suyu içeren diğer fermente içkiler” için en yüksek “patulin” miktarı 50 mcg/kg olarak belirlenmiştir. Bu toksin *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Byssochlamys* başta olmak üzere, çeşitli küf türleri tarafından yapılırsa da başlıca üreticisi *Penicillium expansum* olmak üzere *Byssochlamys fulva* ve *Byssochlamys nivea*'dır (Delage & ark., 2003).

Fas'ta yaygın olarak tüketilen üzüm şarabı ile şarap yapımında kullanılan üzümlerin sitrinin, patulin ve aflatoksin üreten küflerin kontaminasyon derecesiyle ilgili çok az sayıda çalışmanın mevcut olduğu bildirilmektedir (Benaziz & ark., 2021). Konuyla ilgili olarak, Şili'de yapılan

bir çalışmada (Diaz, Yanez & Latorre 2011), *P.expansum*'un patulin üreten bir suşu ile kontamine üzümlerden üretilen Cabernet Sauvignon şaralarında patulin tespit edilmiştir. Ancak, patulin konsantrasyonu fermentasyon sırasında %67,3 ila %83,3 oranında azalmıştır. Araştırmada, üzümlerde *P.expansum*'un izolasyon sıklığı nispeten düşük bulunmuştur. Bu nedenle, fermentasyon sırasında üretilen patulin'in hızla bozunması göz önüne alındığında, şişelenmiş şarapta patulin kontaminasyonu riskinin önemsiz olduğu vurgulanmıştır. Diğer bir araştırmada (Ostry & ark.,2018) ise, üzüm sırasında patulin'in belirlenmesi için doğrulanmış bir UPLC-MS/MS yöntemi kullanılmıştır. Sonuçta, üzüm sırasında ve toksijenite test örneklerinde patulin için kantifikasyon limiti 100 ng/g olarak tespit edilmiştir. Şarap örneklerinde ise, patulin'in belirlenmesi için HPLC-UV-VIS yöntemi uygulanmış ve 23 şarap örneğinin tamamındaki konsantrasyonlar belirtilen limitin (<10 ng/g) altında bulunmuştur. Araştırmada, üzüm-şarap zincirinde patulin'e diyet yoluyla maruz kalmanın potansiyel bir risk taşıyabileceği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

- Abid, S., Hassen, W., Achour, A., Skhiri, H., Maarufi, K., Ellouz, F. & ark. (2003). Ochratoxin A and human chronic nephropathy in Tunisia: is the situation endemic? *Human Experimental Toxicoloji*, 22,77-84.
- Abrunhosa, L., Calado, T. & Venancio, A. (2011). Incidence of Fumonisin B2 Production by *Aspergillus niger* in Portuguese Wine Regions, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59,7514-7518.
- Abrunhosa, L., Fernandes, A. & Venâncio, A. (2005). Ochratoxin Aremoval during the main steps of wine making. In Proceedings of the 7 Encontro de Qu'ımica dos Alimentos, Viseu, Portugal, 13-16 April 2005; ESAV- IPV/SPQ.
- Adhikari, M., Negi, B., Kaushik, N., Adhikari, A., Al-Khedhairi, A. A., Kaushik, N.K., & ark. (2017). T-2 mycotoxin: Toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*, 8(20),33933-33952.
- Agriopoulou, S., Stamatelopoulou, E., & Varzakas, T. (2020). Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: Prevention and detoxification in foods.*Foods*, 28;9(2),137.
- Aktan, N. & Kalkan, H. (2000). Şarap Teknolojisi, Kavaklıdere Eğitim Yayınları No:4, Rekmay Ltd. Şti., Ankara. ss. 38-539.

- Altıokka, G., Can, O.N., Atkoşar, Z. & Aboul-Encin, H.Y. (2009). Determination of ochratoxin A in Turkish wines. *Journal of Food and Drug Analysis*, 17,467-473.
- Amézqueta, S., González-Peñas, E., Murillo-Arbizu, M. & López de Cerain, A. (2009). Ochratoxin A decontamination: A review. *Food Control*, 20, 326–333.
- Amezqueta, S., Schorr-Galindo, S., Murillo-Arbizu, M., Gonzalez-Peñas, E., De Cerain, A.L. & Guiraud, J. (2012). OTA-producing fungi in foodstuffs: A review. *Food Control*, 26, 259–268.
- Andersen, B., Nielsen, K. F., Fernández Pinto, V. & Patriarca, A. 2015. Characterization of *Alternaria* strains from Argentinean blueberry, tomato, walnuts and wheat. *International Journal of Food Microbiology*, 196, 1-10.
- Aneja, K.R. & Mehrotra, R.S. (2015). An Introduction to Mycology. New Age International Publisher, New Delhi, 780 p.
- Anesi, A., Stocchero, M., Dal Santo, S., Commisso, M., Zenoni, S., Ceoldo, S. & ark. (2015). Towards a scientific interpretation of the terroir concept: Plasticity of the grape berry metabolome. *BMC Plant Biology*, 15.
- Anlı, E., Cabuk, B., Vural, N. & Baspınar, E. (2005). Ochratoxin A in Turkish wines. *Journal of Food Biochemistry*, 29,611-623.
- Artero, A., Artero, A., Tarín, J. J. & Cano, A. (2015). The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 80(1), 3–13.
- Ayofemi Olalekan Adeyeye, S. (2020). Aflatoxigenic fungi and mycotoxins in food: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(5),709-721.
- Barreira,M.J., Alvito,P.C.&Almeida,C.M.M. (2010). Occurrence of patulin in apple-based-foods in Portugal. *Food Chemistry* 121, 653–658.
- Battilani, P. & Pietri, A.(2002). Ochratoxin A in grapes and wine. *Eur.J.Plant Pathol.*,108, 639–643.

- Battilani, P. & Silva, A. (2010). Controlling ochratoxin A in the vineyard and winery, In: Reynolds, A.G., (ed.), *Managing Wine Quality-Viticulture and Wine Quality*. Volume 1, Woodhead Publishing: Boca Raton, FL, USA, pp.515–546.
- Battilani, P., Giorni, P. & Pietri, A. (2003). Epidemiology of toxin-producing fungi and Ochratoxin A occurrence in grape. *European Journal of Plant Pathology*, 109, 715–722.
- Battilani, P., Magan, N., Logrieco, A. (2006). European research on ochratoxin A in grapes and wine. *Int. J. Food Microbiol.*, 11, 2–4.
- Belda, I., Zarraonaindia, I., Perisin, M., Palacios, A., & Accedo, A. (2017). From vineyard soil to wine fermentation: Microbiome approximations to explain the “terroir” concept. *Frontiers in Microbiology*, 8, 821.
- Belli, N., Marín, S., Duaigues, A., Ramos, A.J. & Sanchis, V. (2004). Ochratoxin A in wines, musts and grape juices from Spain. *J. Sci. Food Agric.*, 84, 591–594.
- Benaziz, M., Hajji, L., Jadouali, S., Nait’ Mbark, H., Hajjaj, H., Ainane, A. & ark. (2021). Mycotoxigenic fungi of wine grape in Meknes vineyards (Morocco). *Archives*, 2, 566–575.
- Berthiller, F., Crews, C., Dall’Asta, C., Sacger, S.D., Haesaert, G., Karlovsky, P. & ark. (2013). Masked mycotoxins: A review. *Mol. Nutr. Food Res.*, 57, 165–186.
- Beuchat, L.R. & Rice, S.L. (1979). *Byssoschlamys* spp. and processed fruits. *Adv. Food Res.*, 25, 237–288.
- Bills, G.F. & Gloer, J.B. (2016). Biologically active secondary metabolites from the fungi. *Microbiology Spectrum*, 4(6).
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Persichillo, M., De Curtis, A., Donati, M.B. & ark. (2016). Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(4), 400–407.

- Brace, S., Encinas, A., Keck, J. & Nising, C.F. (2009), Chemistry and Biology of Mycotoxins and Related Fungal Metabolites. *Chemical Reviews*, 109 (9), 3903–3990.
- Brera, C., Debegnach, F., Minardi, V., Prantera, E., Pannunzi, E., Falco & ark. (2008). Ochratoxin A contamination in Italian wine samples and evaluation of the exposure in the Italian population. *J. Agric. Food Chem.*, 56,10611–10618.
- Busby,W.F.&Wogan,G.N. (1984). Aflatoxin, In: Scarle,C.E. (ed.), *Chemical Carcinogens*; ACS Monograph 182, Second ed., Vol. 2, American Chemical Society, Washington DC, USA, pp.945–1136.
- Cano-Sancho G., Valle-Algarra F.M., Jiménez M., Burdaspal P., Legarda T.M., Ramos A.J. & ark. (2011). Presence of trichothecenes and co-occurrence in cereal-based food from Catalonia (Spain). *Food Control*, 22,490–495.
- Carrasco-Sanchez,V., Kreitman, G.Y., Folch-Cano, C., Elias, R.J. & Laurie, V.F. (2017). Removal of fumonisin B1 and B2 from model solutions and red wine using polymeric substances. *Food Chemistry*, 224, 207–211.
- Castellari,M., Versari,A., Fabiani,A., Parpinello, G.P. & Galassi, S. (2001). Removal of ochratoxin A in red wines by means of adsorption treatments with commercial fining agents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (8), 3917–3921.
- Chunmei, J., Junling, S., Qi'an, H. & Yanlin, L. (2013). Occurrence of toxin-producing fungi in intact and rotten table and wine grapes and related influencing factors. *Food Control*, 31(1), 5–13.
- Collado, I.G., Sanchez, A.J.M. & Hanson, J.R. (2007). Fungal terpene metabolites: biosynthetic relationships and the control of the phytopathogenic fungus *Botrytis cinerea*. *Nat. Prod. Rep.*, 24, 674–686.

- Colmenares, A.J., Aleu, J., Duran-Patron, R., Collado, I.G. & Hernandez-Galan, R. (2002). The putative role of botrydial and related metabolites in the infection mechanism of *Botrytis cinerea*. *J.Chem. Ecol.*, 28, 997–1005.
- Concon, J.M. (1988). Mold and Mycotoxin Contamination of Food Products, In: *Food Toxicology. Part B: Contaminants and Additives*. Marcel Dekker Inc, New York, pp.677-770.
- Coronel, M.B., Marín, S., Cano-Sancho, G., Ramos, A.J. & Sanchis, V. (2012). Exposure assessment to ochratoxin A in Catalonia (Spain) based on the consumption of cereals, nuts, coffee, wine, and beer. *Food Additives & Contaminants Part A Chemistry, Analysis Control Exposure Risk Assessment*, 29(6), 979–993.
- Çiftçiöğlu, G. (2016). Fırsatçı patojen bakteriler, küfler ve mikotoksinler, virüsler, parazitler, balık ve çift kabuklu toksinleri - Bölüm 28. İçinde: Heperkan, D. (çeviri ed.), *Temel Gıda Mikrobiyolojisi*. Ray,B. & Bhunia,A. (eds.), *Fundamental Food Microbiology*. 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara, ss.387-406.
- Dachery, B., Manfroi, V., Berleze, K.J. & Welke, J.E. (2016). Occurrence of ochratoxin A in grapes, juices and wines and risk assessment related to this mycotoxin exposure. *Ciencia Rural*, 46, 176–183.
- Dachery, B., Veras, F.F., Dal Magro, L., Manfroi, V. & Welke, J.E. (2017). Exposure risk assessment to ochratoxin A through consumption of juice and wine considering the effect of steam extraction time and vinification stages. *Food Chem. Toxicol.*, 2017, 109, 237–244.
- Dai, C., Xiao, X., Sun, F., Zhang, Y., Hoyer, D., Shen & ark. (2019). T-2 toxin neurotoxicity: Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Archives of Toxicology*, 93(11),3041–3056.

- Degen, G.H. (2017). Mycotoxins in food: Occurrence, importance and health risk. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 60(7), 745–756.
- Deiner, U.L., Cole, R.J., Sanders, T.H., Payne, G.A., Lee, L.S. & Kich,M.A.(1987). Epidemiology of aflatoxin formation by *Aspergillus flavus*. *Annu.Rev.Phytopathol.*, 25, 240–270.
- Delage, N., d’Harlingue, A., Ceccaldi, C. B. & Bompeix, G. (2003). Occurance of Mycotoxins in Fruit Juices and Wine. *Food Control*, 14, 225- 227.
- DeSalvo, K.B., Olson, R. & Casavale, K.O. (2016). Dietary guidelines for Americans. *Journal of the American Medical Association*, 315(5), 457-458.
- Deshpande, S.S. (2002). *Handbook of Food Toxicology*. 1st edition, Marcel Dekker, Inc.,270 Madison Avenue, New York, NY,10016, USA, 920 p.
- Di Stefano, V., Avellone, G., Pitonzo, R., Capocchiano, V.G., Mazza, A., Cicero, N. & ark.(2015a). Natural co-occurrence of ochratoxin A, ochratoxin B and aflatoxins in Sicilian red wines. *Food Addit.Contam.*, Part A, 32,1343–1351.
- Di Stefano, V., Pitonzo, R., Avellone, G., Di Fiore, A., Monte, L., Zofia A. & ark. (2015b). Determination of aflatoxins and ochratoxins in Sicilian sweet wines by High-Performance Liquid Chromatography with fluorometric detection and immunoaffinity. *Food Anal. Methods*, 8, 569–577.
- Diaz, G.A., Yanez, L. & Latorre B.A. (2011). Low Occurrence of Patulin-Producing Strains of *Penicillium* in Grapes and Patulin Degradation during Winemaking in Chile. *American Journal of Enology and Viticulture*, 62,542-546.
- Dickens, F. & Jones, H.E.H. (1961). Carcinogenic Activity of A Series of Reactive Lactones and Related Subétances. *Brit.J. Cancer.*, 15,85-100.

- Didwania, N. & Joshi, M., (2013). Mycotoxins: A critical review on occurrence and significance. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5,1014-1019.
- Dorn, B., Forrer, H., Schürch, S. & Vogelgsang, S. (2009). *Fusarium* species complex on maize in Switzerland: occurrence, prevalence, impact and mycotoxins in commercial hybrids under natural infection. *Eur.J.Plant. Pathol.*,125, 51-61.
- Droby, S. & Lichter, A, (2004). Post-harvest *Botrytis* infection: etiology, development and management. In: Elad Y, Williamson B, Tudzynski P & Delen N, (eds). *Botrytis: Biology, Pathology and Control*. Dordrecht Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 349-367.
- el Khoury, A. & Atoui, A. (2010).Ochratoxin A: General overview and actual molecular status.*Toxins*,2,461–493.
- el Khoury, A. Rizk, T. Lteif, R. Azouri, H., Delia, M.L. & Lebrihi, A. (2008). Fungal contamination and Aflatoxin B1 and Ochratoxin A in Lebanese wine–grapes and musts. *Food Chem. Toxicol.*, 46, 2244–2250.
- Elad, Y., Pertot, I., Cotes Prado, .M.A. & Stewart, A. (2016). Plant Hosts of *Botrytis* spp., In: *Botrytis-the Fungus, the Pathogen and its Management in Agricultural Systems*. Fillinger,S. & Elad,Y., (eds), Springer, Switzerland, pp.413–486.
- Elmer, P.A.G. & Michailides, T.J. (2004). Epidemiology of *Botrytis cinerea* in orchard and vine crops, In: *Botrytis: Biology, Pathology and Control*. Elad, Y., Williamson, B., Tudzynski, P. & Delen,N.(eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, pp. 243-272.
- Enomoto, M. & Saito, M. (1972). Carcinogens Produced by Fungi. *Ann.Rev,Microbiol.*, 26, 279-312.
- Er, A. (2010). *Üzüm ve Şarap-İmparatorluktan Cumhuriyete*. National Geographic Türkiye, Aralık 2010, Doğuş Dergi Grubu, İstanbul,182s.

- Eskola, M., Kos, G., Elliott, C.T., Hajšlová, J., Mayar, S. & Krska, R. (2020). Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited ‘FAO estimate’ of 25%. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(16), 2773-2789.
- European Commission (EC). (2007). EC Comission of Regulation No: 1881/2006 (Ammended by 1126/2007).
- European Food Safety Authority (EFSA). (2011). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food. *EFSA Journal*, 9(10),2407.
- European Food Safety Authority (EFSA). (2013). Statement on the risks for public health related to a possible increase of the maximum level of deoxynivalenol for certain semi-processed cereal products-EFSA Panel on contaminants in the food chain. *EFSA Journal*, 11(12),3490.
- European Union (EU). (2006). Commission Regulation EC No 1881/2006 Setting Maximum Levels for Certain Contaminants in Foodstuffs. *Official Journal of the European Union*, L 364, 5-24.
- European Union (EU). (2010). Commission Regulation 165/2010 amending Regulation (EC) No. 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards aflatoxins. *O.J.Eur. Union*, L50, 0008.
- Eziashi,E.I., Omamor,I.B., Airede,C.E. Udozen, C.V. & Chidi,N. (2010). Heat resistance of genus *Byssoschlamys* isolated from bottled raphia palm wine. *Journal of Yeast and Fungal Research*, 1(8),142-145.
- Felšöciová, S. & Kačániová, M. (2021). Microfungi of grapes from Small Carpathian region in Slovakia. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 478-482.
- Fernandes,A., Ratola,N., Cerdeira,A., Alves,A. & Ven^ancio,A. (2007). Changes in ochratoxin A concentration during

- winemaking. *American Journal of Enology and Viticulture*, 58, 92–96.
- Fernandes,A., Venâncio, A., Moura, F. & Garrido, J. (2003). Cerdeira, A. Fate of ochratoxin A during a vinification trial. *Aspects of Applied Biology*, 68, 73–80.
- Fernandez-Mar, M.I., Mateos, R., García-Parrilla, M.C., Puertas, B. & Cantos-Villar, E. (2012). Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chem.*,130,797–813.
- Fredj, S.M.B., Chebil, S. & Mliki, A. (2009). Isolation and characterization of ochratoxin A and aflatoxin B1 producing fungi infecting grapevines cultivated in Tunisia. *Afr.J.Microbiol.Res.*, 3, 523-527.
- Freire, L. & Sant'Ana, A.S. (2018). Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food Chem. Toxicol.*, 111,189–205.
- Freire, L., Braga,P.A.C., Furtado,M.M., Delafiori,J., Dias-Audibert, F.L., Pereira, G.E. & ark.(2020). From grape to wine: Fate of ochratoxin A during red, rose, and white winemaking process and the presence of ochratoxin derivatives in the final products. *Food Control*,113,107167.
- Freire, L., Furtado, M.M., Guerreiro, T.M., da Graça, J.S., da Silva, B.S., Oliveira, D.N. & ark.(2019). The presence of ochratoxin A does not influence *Saccharomyces cerevisiae* growth kinetics but leads to the formation of modified ochratoxins.*Food Chem.Toxicol.*, 133,110756.
- Freire, L., Guerreiro, T.M., Caramês, E.T.S., Lopes, L.S., Orlando, E.A., Pereira, G.E. & ark. (2018a). Influence of Maturation Stages in Different Varieties of Wine Grapes (*Vitis vinifera*) on the Production of Ochratoxin A and Its Modified Forms by *Aspergillus carbonarius* and *Aspergillus niger*. *J.Agric.Food Chem.*, 66, 8824–8831.

- Freire,L., Guerreiro, T.M., Pia, A.K., Lima, E.O., Oliveira, D.N., Melo, C.F. & ark. (2018b). A quantitative study on growth variability and production of ochratoxin A and its derivatives by *A. carbonarius* and *A. niger* in grape-based medium. *Sci. Rep.*, 8, 1–11.
- Frisvad, J.C., Larsen, T.O., De Vries, R., Meijer, M., Houbaken, J., Cabañes, F.J. & ark. (2007). Secondary metabolite profiling, growth profiles and other tools for species recognition and important *Aspergillus* mycotoxins. *Studies in Mycology*, 59, 31–37.
- Gambut, A., Strollo, D., Genovese, A., Ugliano, M., Ritieni, A. & Moio, L. (2005). Influence of enological practices on ochratoxin A concentration in wine. *Am.J.Enol. Vitic.*,56,155–162.
- Gelderblom, W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.H.O., Thiel, P.G., Horak, R.M., Vleggar & ark. (1988). Fumonisin-Novel Mycotoxins with Cancer-Promoting Activity Produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology*,54,1806-1811.
- Gepner, Y., Golan, R., Harman-Boehm, I., Henkin, Y., Schwarzfuchs, D., Shelef, I. & ark., (2015). Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 163(8), 569–579.
- Giacosa, A., Barale, R., Bavaresco, L., Faliva, M.A., Gerbi, V., La Vecchia, C., & ark.(2016). Mediterranean way of drinking and longevity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(4), 635-640.
- Gil, L., Ruiz, P., Font, G. & Manyes, L. (2016). An overview of the applications of hazards analysis and critical control point (HACCP) system to mycotoxins. *Revista de Toxicología*,33, 50-55.

- Gil-Serna,J., Vázquez,C., González-Jaen,M.T. & Patiño,B. (2018).Wine contamination with ochratoxins: a review. *Beverages*, 4(1),6.
- Giovinazzo, G. & Grieco, F. (2015). Functional properties of grape and wine polyphenols. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(4), 454-462.
- Goto, T., Ito, Y., Peterson, S.W. & Wicklow, D., (1997). Mycotoxin producing ability of *Aspergillus tamarii*. *Mycotoxins*, 44, 17-20.
- Gourama, H. & Bullerman, L.B., (1995). *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*, aflatoxigenic fungi of concern in foods and feeds. *J.Food Prot.*, 58, 1395-1404.
- Grazioli, B., Fumi, M.D. & Silva, A.(2006). The role of processing on ochratoxin A content in Italian must and wine: A study on naturally contaminated grapes. *Int. J. Food Microbiol.*,111, 93–96.
- Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V. & Berthiller, F. (2017). Emerging mycotoxins: Beyond traditionally determined food contaminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(33), 7052–7070.
- Hamid, A.S., Tesfamariam, I.G., Zhang, Y. & Zhang, Z.G. (2013). Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention. *Oncol. Lett.*, 5, 1087–1092.
- Hartl, M. & Humpf, H.U. (2000).Toxicity assessment of fumonisins using the brine shrimp (*Artemia salina*) bioassay. *Food and Chemical Toxicology*, 38 (12), 1097–1102.
- Heperkan,D.(2016a). Gıdalardaki baskın mikroorganizmaların özellikleri. Bölüm 2. İçinde: Heperkan, D. (çeviri ed.), *Temel Gıda Mikrobiyolojisi*. Ray,B. & Bhunia,A. (eds.), *Fundamental Food Microbiology*. 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara, ss.11-31.

- Heperkan, D.(2016b). Tarihçe ve gıda mikrobiyolojisinde gelişmeler. Bölüm 1. İçinde: Heperkan, D. (çeviri ed.), *Temel Gıda Mikrobiyolojisi*. Ray,B. & Bhunia,A. (eds.), *Fundamental Food Microbiology*. 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara, ss.3-10.
- Hocking, A.D., Leong, S. I. L., Kazi, B.A., Emmett, R.W. & Scott, ES. (2007). Fungi and mycotoxins in vineyards and grape products. *International Journal of Food Microbiology*, 119(1-2), 84–88.
- Hopmans, E.C. (1997). Patulin: a mycotoxin in apples. *Perishables Handling Quarterly*, 91,5-6.
- International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF). (1996). Toxigenic fungi: *Aspergillus*, In: *Microorganisms in Foods 5: Characteristics of Microbial Pathogens*. Kluwer Academic, London, UK, pp.347–381.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1993). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, Volume 56, IARC Press, Lyon.
- Ito, Y., Peterson, S.W., Wicklow, D. & Goto, T. (2001). *Aspergillus pseudotamarii*, a new aflatoxin producing species in *Aspergillus* section *flavi*. *Mycol.Res.*,105, 233–239.
- Jackson, L.S. & Al-Taher, F. (2008). Factors affecting mycotoxin productions in fruits, Chapter 4, In: Barkai-Golan, R.& Paster, N. (eds.), *Mycotoxins in Fruits and Vegetables*. Academic Press, UK, pp.75-104.
- Jackson, L.S. & Dombrink-Kurtzman, M.A. (2006). Patulin, In: Sapers, G.M., Gorny, J.R. & Yousef, A.E. (eds). *Microbiology of fruits and Vegetables*. GRC Press, Boca Raton Fl. pp.281-311.

- Jackson, L.S., Hlywka, JJ, Senthil, KR. & Bullerman, L.B.(1996 a). Effects of thermal processing on the stability of fumonisin B2 in an aqueous system. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44 (8), 1984-1987.
- Jackson,L.S., Hlywka, JJ, Senthil, KR., Bullerman,LB & Musser,SM. (1996b). Effects of time, temperature, and pH on the stability of fumonisin B1 in an aqueous model system. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44 (3), 906-912.
- Jacobsen, B.J., Coppock, R.W. & Mostrom, M.S. (2007). Mycotoxins and Mycotoxicoses (Extension Publication EBO174). Montana State University, Bozeman, MT.
- JECFA. (1999). Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Forty-Ninth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series. 1999, Volume 884. (16/10/2024 tarihinde <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42142> adresinden ulaşılmıştır).
- Jelinek, C.F., Pohland, A.E. & Wood, G.E. (1989). Worldwide occurrence of mycotoxins in foods and feeds (an update). *J.Assoc. off.Anal.Chem.*, 72, 223-230.
- Kensler, T.W., Roebuck, B.D., Wogan, G.N. & Groopman, J.D. (2011). Aflatoxin: A 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol.Sci.*, 120, 28-48.
- Kışla, D.(2016). Gıdaların mikroorganizmalar ile bozulmasında önemli faktörler. İçinde: Heperkan, D. (çeviri ed.), *Temel Gıda Mikrobiyolojisi*. Ray,B. & Bhunia, A., (eds.), *Fundamental Food Microbiology*. 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara, ss. 245-253.
- Knutsen, H.K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S. & ark. (2017). Risks to human and animal health related to the presence of

- deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA Journal*, 15(9), Article e04718.
- Kochman, J., Jakubczyk, K. & Janda, K. (2021). Mycotoxins in red wine: Occurrence and risk assessment. *Food Control*, 129,108229.
- Köppen, R., Koch, M., Siegel, D., Merkel, S., Maul, R. & Nehls, I. (2010), Determination of mycotoxins in foods: current state of analytical methods and limitations, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 86,1595-1612.
- Kurtbay,H.M., Bekçi,Z., Merdivan,M. & Yurdakoc,K. (2008). Reduction of ochratoxin A levels in red wine by bentonite, modified bentonites, and chitosan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(7),2541-2545.
- Kutrzman,C.P., Horn,B.W. & Hesseltine, C.W. (1987). *Aspergillus nominus*, a new aflatoxin-producing species related to *Aspergillus flavus* and *Aspergillus tamarii*. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 53, 147–158.
- Lasram, S., Mani, A., Zaied, C., Chebil, S., Abid, S., Bacha, H. & ark.(2008). Evolution of ochratoxin A content during red and rose vinification. *J.Sci.Food Agric.*,88,1696-1703.
- Lataste, C., Guérin, L., Molot, B., Solanet, D., Berger, J.-L. & Cottureau, P.(2004). Évolution de la contamination en ochratoxine A: Du vignoble Français au vin. *Le Progrès Agric.Vitic.*,121, 57-64.
- Leggieri, M.C., Mitchell, D., Aldred, D., Battilani, P. & Magan, N. (2014). Hydro-and thermotimes for conidial germination kinetics of the ochratoxigenic species *Aspergillus carbonarius* in vitro, on grape skin and grape flesh. *Fungal Biol.*,118, 996–1003.
- Leong, S.L. (2005). Black *Aspergillus* Species: Implications for Ochratoxin A in Australian Grapes and Wine. Ph.D. thesis, e University of Adelaide, Urrbrae, SA, Australia.
- Leong, S.L., Hocking, A.D. & Scott, E.S. (2006a). Effects of water activity and temperature on the survival of

- Aspergillus carbonarius spores in vitro. Letters in Applied Microbiology, 42, 326–330.
- Leong, S.L., Hocking, A.D. & Scott, E.S. (2006b). The effect of juice clarification, static or rotary fermentation and fining on ochratoxin A in wine. *Australian Journal of Grape and Wine Research*, 12(3), 245–251.
- Leong, S.L., Hocking, A.D., Pitt, J. I., Kazi, B. A., Emmett, R. W., & Scott, E. S. (2006a). Australian research on ochratoxigenic fungi and ochratoxin A. *International Journal of Food Microbiology*, 111, 10–17.
- Leong, S.L., Hocking, A.D., Varelis, P., Giannikopoulos, G. & Scott, E.S. (2006b). Fate of ochratoxin A during vinification of semillon and shiraz grapes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (17), 6460–6464.
- Lewis, D.C. (2016). Assessment of Fumonisin B2 Contamination in Muscadaine Wine and Grape Juice as A Major Risk Factor to Human Health. Ph.D. thesis, University of Florida, Gainesville, FL, USA.
- Li, B., Chen, Y., Zhang, Z., Qin, G., Chen, T. & Tian, S. (2020). Molecular basis and regulation of pathogenicity and patulin biosynthesis in *Penicillium expansum*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 3416–3438.
- Lichtenstein, A.H., Appel L.J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H.A. & ark. (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Circulation*, 114(1), 82–96.
- Liew, W.P.P. & Mohd-Redzwan, S. (2018). Mycotoxin: Its impact on gut health and microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 26(8), 60.
- Liu, Y. & Wu, F. (2010). Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 118, 818–824.
- Logrieco A, Ferracane R, Haidukowsky M, Cozzi G, Visconti A & Ritieni A. (2009). Fumonisin B2 production by

- Aspergillus niger* from grapes and natural occurrence in must. *Food Additives and Contaminants*, 26,1495-1500.
- Logrieco, A., Ferracane, R., Visconti, A. & Ritieni, A. (2010). Natural occurrence of fumonisin B2 in red wine from Italy. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 27 (8), 1136–1141.
- Logrieco, A., Moretti, A. & Solfrizzo, M. (2009). Alternaria toxins and plant diseases: an overview of origin, occurrence and risks. *World Mycotoxin Journal*, 2 (2), 129-140.
- Lopez de Cerain, A., Gonzáles-Penas, E., Jiménez, A.M. & Bello, J. (2002). Contribution to the study of ochratoxin A in Spanish wines. *Food Addit. Contam.*,19,1058-1064.
- Malir, F., Louda, M., Ostry, V., Toman, J., Ali, N., Grosse, Y. & ark. (2019). Analyses of biomarkers of exposure to nephrotoxic mycotoxins in a cohort of patients with renal tumours. *Mycotoxin Res.*, 35, 391–403.
- Malir, F., Ostry, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Malir, J. & Toman, J. (2016). Ochratoxin A: 50 Years of Research. *Toxins*, 8, 12-15.
- Marasas, W.F.O. (2001). Discovery and occurrence of the fumonisins. A historical perspective. *Environmental Health Perspectives* 109 (suppl. 2), 239-243.
- Marin, S., Ramos, A. J., Cano-Sancho, G. & Sanchis, V. (2013). Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 60, 218–237.
- Mendgen, K. & Hahn, M. (2002). Plant infection and the establishment of fungal biotrophy. *Trends in Plant Science*,7, 352-6.
- Miraglia, M. & Brera, C. (2002). Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU member states. Reports on Tasks for Scientific Cooperation, January,1–153.(16/10/2024 tarihinde <https://>

ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_ochratoxin_task_3-2-7_en.pdf adresinden ulaşılmıştır).

- Mogensen, J.M., Larsen, T.O. & Nielsen, K.F. (2010a). Widespread occurrence of the mycotoxin fumonisin *b* (2) in wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(8), 4853–4857.
- Mogensen, J.M., Nielsen, K. F., Samson, R. A., Frisvad, J. C. & Thrane, U. (2009). Effect of temperature and water activity on the production of fumonisins by *Aspergillus niger* and different *Fusarium* species. *BMC Microbiology*, 9(1), 281–312.
- Mogensen, M.F., Frisvad, J.C., Thrane, U. & Nielsen, K.F. (2010b). Production of Fumonisin B2 and B4 by *Aspergillus niger* on Grapes and Raisins, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 27 (58), 954-958.
- Moruno, E.G., Sanlorenzo, C., Boccaccino, B. & Di Stefano, R. (2005). Treatment with yeast to reduce the concentration of ochratoxin A in red wine. *Am.J.Enol. Vitic.*, 56, 73-76.
- Moss, M. (1998). Recent studies of mycotoxins. *J.Appl. Microbiol.*, 84(1), 62-76.
- Moss, M.O. (2008). Fungi, quality and safety issues in fresh fruits and vegetables. *Journal of Applied Microbiology*, 104, 1239-1243.
- Murphy, P.A., Hendrich, S., Landgren, C. & Bryant, C.M. (2006). Food Mycotoxins: An Update. *Journal of Food Science*, 71, 51-65.
- Neme, K. & Mohammed, A. (2017). Mycotoxin occurrence in grains and the role of postharvest management as a mitigation strategies. A review. *Food Control*, 78, 412-425.
- Nistor, A.M., Cotan, S.D., Cotea, V.V. & Niculaua, N. (2019). Analysis of aflatoxins in rustically wines from eastern Romania using the direct real time method

- (DART). In Proceedings of the 41st World Congress of Vine and Wine. BIOWeb of Conferences, Punta del Este, Uruguay, 19–23 November 2019; Volume 12.
- Noonim, P., Mahakarnchanakul, W., Nielsen, K.F., Frisvad, J.C. & Samson, R.A. (2009). Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger* in Thai coffee beans. *Food Additives and Contaminants*, 26:94-100.
- Ortiz-Villeda,B., Lobos,O., Aguilar-Zuniga,K. & Carrasco-Sánchez, V. (2021). Ochratoxins in Wines: A Review of Their Occurrence in the Last Decade, Toxicity, and Exposure Risk in Humans. *Toxins*, 13, 478.
- Ostry, V. (2008). Alternaria mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs. *World Mycotoxin Journal*, 1(2),175-188.
- Ostry, V., Malir, F., Cumova, M., Kyrova, V., Toman, J., Grosse, Y. & ark.(2018). Investigation of patulin and citrinin in grape must and wine from grapes naturally contaminated by strains of *Penicillium expansum*. *Food and Chemical Toxicology*, 118,805-811.
- Ostry,V., Malir,F., Toman,J. & Grosse,Y. (2017). Mycotoxins as human carcinogens-the IARC monographs classification. *Mycotoxin Research*, 33(1),65–73.
- Paterson, R.R.M. & Lima, N. (2010a). How will climate change affect mycotoxins in food? *Food Research International*, 43, 1902–1914.
- Paterson, R.R.M. & Lima, N. (2010b).Toxicology of mycotoxins. *EXS*, 100, 31–63.
- Paterson, R.R.M. & Lima, N. (2017). Thermophilic fungi to dominate aflatoxigenic/mycotoxigenic fungi on food under global warming. *Int. J. Environ. Res.*, 14, 199.
- Paterson, R.R.M., Ven^ancio, A., Lima,N., Guilloux-B'énatier, M. & Rousseaux,S. (2018). Predominant mycotoxins, mycotoxigenic fungi and climate change

- related to wine. *Food Research International*, 103, 478–491.
- Perera,D., Prenzler,P.D., Savocchia,S. & Steel,C.C. (2022). Fate of Fumonisin B2 (FB2) during Vinification and Wine Storage: Fining Agents for the Removal of FB2 in Wine. *Australian Journal of Grape and Wine Research*, Article ID 9765810, 12 pages.
- Pérez-Ortega, P., Gilbert-López, B., García-Reyes, J.F., Ramos-Martos, N. & Molina-Díaz, A. (2012). Generic sample treatment method for simultaneous determination of multiclass pesticides and mycotoxins in wines by liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr.*,1249, 32–40.
- Perrone, G., De Girolamo,A., Sarigiannis,Y., Haidukowski,M.E. & Visconti,A. (2013). Occurrence of ochratoxin A, fumonisin B2 and black aspergilli in raisins from western Greece regions in relation to environmental and geographical factors. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(7),1339–1347.
- Perrone, G., Mule, G., Susca, A., Battilani, P., Pietri, A. & Logrieco, A. (2006). Ochratoxin A production and amplified fragment length polymorphism analysis of *Aspergillus carbonarius*, *Aspergillus tubingensis*, and *Aspergillus niger* strains isolated from grapes in Italy. *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 680–685.
- Pfohl-Leszkowicz, A. & Manderville, R.A. (2007). Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol.Nutr.Food Res.*, 51, 61–99.
- Pinedo, C., Wang, C.-M., Pradier, J.-M., Dalmais, B., Choquer, M., Le Pecheur, P. & ark.(2008). Sesquiterpene synthase from the botrydial biosynthetic gene cluster of the phytopathogen *Botrytis cinerea*. *ACS Chem. Biol.*, 3, 791–801.

- Pinton P. & Oswald I.P. (2014). Effect of deoxynivalenol and other Type B trichothecenes on the intestine: A review. *Toxins*, 6,1615–1643.
- Piotrowska, M. & Masek, A. (2015). *Saccharomyces cerevisiae* cell wall components as tools for ochratoxin A decontamination. *Toxins*, 7(4), 1151–1162.
- Plascencia-Jatomea,M. Susana,M., Gómez,Y. & Velez-Haro, J.M. (2014). *Aspergillus* spp. (Black Mold), Chapter 8, In: Bautista-Banos,S. (ed), *Postharvest Decay-Control Strategies*. Academic Press, 267-286.
- Ponsone, M.L., Chiotta, M. L., Combina, M., Dalcero, A.M. & Chulze, S.N. (2009). Fate of ochratoxin A content in Argentinian red wine during a pilot scale vinification. *Revista Argentina de Microbiologia*, 41(4), 245–250.
- Prendes, L.P., Merín, M.G., Andreoni, M.A., Ramirez, M. & Morata de Ambrosini, V.I. (2015). Mycobiota and toxicogenic *Alternaria* spp. strains in Malbec wine grapes from DOC San Rafael, Mendoza, Argentina. *Food Control*, 57, 122- 128.
- Proctor, R.H., McCormick, S.P. & Gutiérrez, S. (2020). Genetic bases for variation in structure and biological activity of trichothecene toxins produced by diverse fungi. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(12), 5185–5199.
- Qi, T.F., Renaud, J.B., McDowell, T., Seifert, K.A., Yeung, K.K.C. & Sumarah, M.W. (2016). Diversity of mycotoxin producing black *Aspergilli* in Canadian vineyards. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(7),1583-1589.
- Quintela,S., Villaran, M.C., López de Armentia, I. & Elejalde, E. (2013). Ochratoxin A removal in wine: a review. *Food Control*, 30(2), 439–445.
- Rai, A., Das, M. & Tripathi, A. (2020). Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, Zearalenone. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2710–2729.

- Ratola, N., Abade, E., Simoes, T., Venâncio, A. & Alves, A. (2005). Evolution of ochratoxin A content from must to wine in Port Wine microvinification. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 382(2), 405–411.
- Remiro, R., González-Peñas, E., Lizarraga, E. & de Cerain, A.L. (2012). Quantification of ochratoxin A and five analogs in Navarra red wines. *Food Control*, 27,(1), 139–145.
- Remiro, R., Ibáñez-Vea, M., González-Peñas, E. & Lizarraga, E. (2010). Validation of a liquid chromatography method for the simultaneous quantification of ochratoxin A and its analogues in red wines. *J. Chromatogr.*, 1217, 8249–8256.
- Remiro, R., Irigoyen, A., González-Peñas, E., Lizarraga, E. & de Cerain, A.L. (2013). Levels of ochratoxins in Mediterranean red wines. *Food Control*, 32, 63–68.
- Resmi Gazete (RG). (2017). *Türk Gıda Kodeksi Distile Alkollü İçkiler Tebliği*. (Tebliğ No: 2016/55), Sayı:30014.
- Resmi Gazete (RG). (2023). *Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği*. Başbakanlık, Resmi Gazete, Sayı 32360, Ankara.
- Roscanu, A., Jecu, L., Badca, M. & Evans, R., W. (2010), Mycotoxins: An overview on their quantification methods, *Rom. J. Biochem.*, 47(1), 79–86.
- Rotem, J. (1994). *The genus Alternaria: Biology, Epidemiology, and Pathogenicity*. St. Paul, MN: The American Phytopathological Society, USA, 326 p.
- Rousseaux, S., Diguta, C.F., Radoi-Matei, F., Alexandre, H. & Guilloux Bénatier, M. (2014). Non-Botrytis grape-rotting fungi responsible for earthy and moldy off-flavors and mycotoxins. *Food Microbiology*, 38, 104–121.
- Sage, L., Krivobok, S., Delbos, E., Seicgle-Murandi, F. & Creppy, E.E., (2002). Fungal flora and ochratoxin A production in grapes and musts from France. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 50, 1306–1311.

- Sajid, M., Mehmood, S., Yuan, Y. & Yue, T. (2019). Mycotoxin patulin in food matrices: occurrence and its biological degradation strategies. *Drug metabolism reviews*, 51(1), 105-120.
- Samson, R.A, Houbroken, J, Varga, J, & Frisvad, J.C (2009). Polyphasic taxonomy of the heat resistant ascomycete genus *Byssoschlamys* and its *Paecilomyces* anamorphic. *Personia*, 22, 14-27.
- Searcy J.W, Davis N.D & Diener L. (1969). Biosynthesis of Ochratoxin A. *J Appl Microbiol*, 18, 622-627.
- Seiferlein, M., Humpf, H.U., Voss. K.A. & ark., (2007). Hydrolyzed fumonisins HFB1 and HFB2 are acylated in vitro and in vivo by ceramide synthase to form cytotoxic N-acyl-metabolites. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(9), 1120-1130.
- Serra, R., Braga, A. & Venâncio, A. (2005). Mycotoxinproducing and other fungi isolated from grapes for wine production, with particular emphasis on ochratoxin A. *Research in Microbiology*, 156 (4), 515-521.
- Silva, L.J., Rodrigues, A.P., Pereira, A.M., Lino, C.M. & Pena, A. (2019). Ochratoxin A in the Portuguese Wine Market, Occurrence and Risk Assessment. *Food Addit. Contam.*, 12, 145-149.
- Sivri D. (2016). Düşük su aktivitesi ve kurutma ile kontrol. Bölüm 35. İçinde: Heperkan, D. (çeviri ed.), *Temel Gıda Mikrobiyolojisi*. Ray, B. & Bhunia, A. (eds.), *Fundamental Food Microbiology*. 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti., Ankara, ss.467-474.
- Smith, G.W. (2012). Fumonisin. *Veterinary Toxicology*, 1206-1219.
- Soleas, G.J., Yan, J. & Goldberg, D.M. (2001). Assay of ochratoxin A in wine and beer by HPLC photodiode array and gas chromatography mass selective detection. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 49(6), 2733-2740.

- Soufleros, E.H., Tricard, C. & Bouloumpasi, E.C.(2003). Occurrence of ochratoxin A in Greek wines. *J.Sci.Food Agric.*,83, 173–179.
- Splitstoeser, D.F. (1987). Fruits and fruit products, In: Beuchat L.R. (cd), *Food and Beverage Mycology*. 2nd ed., Van Nostrand Reinhold, NewYork, USA, pp.101-128.
- Stefanaki, I., Foufa, E., Tsatsou-Dritsa, A. & Dais, P.J. (2003). Ochratoxin A concentrations in Greek domestic wines and dried vine fruits. *Food Addit.Contam.*,20,74–83.
- Steyn PS. & Stander MA. (1999). Mycotoxins with special reference to the carcinogenic mycotoxins: Aflatoxins, ochratoxins and fumonisins. In: Ballantyne, B., Marrs, T.C., Syversen, T.L.M. (Eds). *General and Applied Toxicology*. 2nd Edition. United Kingdom: Macmillan Reference Ltd, 2145-76.
- Stroka, J. & Anklam, E. (2002). New strategies for the screening and determination of aflatoxins and the detection of aflatoxin producing moulds in foods and feeds. *Trends Anal.Chem.*, 21,90–95.
- Sugita-Konishi, Y., Kamata, Y., Sato, T., Yoshinari, T. & Saito, S. (2012). Exposure and risk assessment for ochratoxin A and fumonisins in Japan, *Food Additives and Contaminants*, Part A, 1-10.
- Sweeney, M.J. & Dobson, A.D.W. (1998). Mycotoxin production by *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium* species. *Int.J.Food Microbiol.*, 43,141-158.
- Tančinová, D., Mašková, Z., Rybárik, L.,Felšöciová, S. & Císarová, M. (2016). Colonization of grapes berries by alternaria sp. and their ability to produce mycotoxins. *Potravinarstvo*, 10(1), 7-13.
- Tančinová, D., Rybárik, L., Mašková, Z., Felšöciová, S. & Císarová, M. (2015). Endogenel colonization of grapes berries. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 4(1), 69-73.

- Tani, H., Koshino, H., Sakuno, E. & Nakajima, H. (2005). Botcinins A, B, C, and D, metabolites produced by Botrytis cinerea, and their antifungal activity against Magnaporthe grisea, a pathogen of rice blast disease. *J. Nat. Prod.*, 68, 1768–1772.
- Taniwaki, M.H. (1995). Growth and Mycotoxin Production by Fungi under Modified Atmospheres. PhD thesis, Kensington, NSW: University of New South Wales, Australia.
- Tao, Y., Xie, S., Xu, F., Liu, A., Wang, Y., Chen, D. & ark. (2018). Ochratoxin A: Toxicity, oxidative stress and metabolism. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 112, 320–331.
- The International Organisation of Vine and Wine (OIV). (2024). State of the World Vine and Wine Sector in 2023. International Organisation of Vine and Wine. 21 p.
- Torović, L., Lakatoš, I., Majkić, T. & Beara, I. (2020). Risk to public health related to the presence of ochratoxin A in wines from Fruška Gora. *LWT*, 129, 109537.
- Valenta, H. (1998). Chromatographic methods for the determination of ochratoxin A in animal and human tissues and fluids. *Journal of Chromatography A*, 815, 75-92.
- Valente, S., Cometto, A., Piombo, E., Meloni, G.R., Ballester, A. R., González-Candelas, L. & ark., (2020). Elaborated regulation of griseofulvin biosynthesis in Penicillium griseofulvum and its role on conidiation and virulence. *International Journal of Food Microbiology*, 328, 108687.
- van Egmond, H.P. (1989). Aflatoxin M1: Occurrence, toxicity, regulation, In: Van Egmond, H.P.(ed.), *Mycotoxins in Dairy Products*. Elsevier Applied Science, London, pp.11-55.

- van Egmond, H.P., Schothorst, R.C. & Jonker, M.A. (2007). Regulations relating to mycotoxins in food, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 389(1), 147-157.
- van Kan, J.A.L. (2005). Infection strategies of *Botrytis cinerea*. *Acta Horticulturae*, 669, 77-90.
- Var, I. & Kabak, B. (2007). Occurrence of ochratoxin A in Turkish wines. *Microchemical Journal*, 86, 241-247.
- Var, I., Kabak, B. & Erginkaya, Z. (2008). Reduction in ochratoxin A levels in white wine, following treatment with activated carbon and sodium bentonite. *Food Control*, 19(6), 592-598.
- Varga, J. & Kozakiewicz, Z. (2006). Ochratoxin A in grapes and grape-derived products. *Trends in Food Science & Technology*, 17, 72-81.
- Varga, J., Kocsubé, S., Suri, K. Szigeti, Gy., Szekeres, A., Varga, M. & ark. (2010). Fumonisin contamination and fumonisin producing black *Aspergilli* in dried vine fruits of different origin. *International Journal of Food Microbiology*, 143(3), 143-149.
- Venâncio, A. & Paterson, R. (2007). The challenge of mycotoxins, In: McElhatton, A. & Marshall, R.J. (eds.). *Food Safety - A Practical and Case Study Approach*. Springer, New York, pp.24-47.
- Villafana, R., Ramdass, A. & Rampersad, S. (2019). Selection of *Fusarium trichothecene* toxin genes for molecular detection depends on TRI gene cluster organization and gene function. *Toxins*, 11(1), 36.
- Visconti, A., Pascale, M. & Centonze, G. (1999). Determination of ochratoxin A in wine by means of immunoaffinity column clean-up and high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 864, 89-101.
- Visconti, A., Perrone, G., Cozzi, G. & Solfrizzo, M. (2008). Managing ochratoxin A risk in the grape-wine food chain. *Food Additives and Contaminants*, 25(2), 193-202.

- Welke J.E. (2019). Fungal and mycotoxin problems in grape juice and wine industries. *Current Opinion in Food Science*, 29,7-13.
- Williams, J.H., Phillips, T.D., Jolly, P.E., Stiles, J.K., Jolly, C.M. & Aggarwal, D. (2004). Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences and interventions. *Am.J.Clin.Nutr.*, 80, 1106-1122.
- Williamson, B, Tudzynski B, Tudzynski, P. & Van Kan JaL. (2007). *Botrytis cinerea*: the cause of grey mould disease. *Molecular Plant Pathology*, 8, 561-80.
- World Health Organization (WHO). (2008). Safety evaluation of certain food additives and contaminants-Aflatoxins. WHO Food Additives Series: 59, World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (WHO). (2023). Mycotoxins. (16/10/2024 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins> adresinden ulaşılmıştır).
- World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO/FAO). (2007). Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series, no. 947, Geneva, Switzerland.
- Wu,Q., Dohnal,V., Kuca,K., & Yuan,Z. (2013). Trichothecenes: Structure -Toxic activity relationships. *Current Drug Metabolism*, 14(6), 641-660.
- Xiao, H., Marquardt, R.R., Frochlich, A.A. & Ling, Y.Z., (1995). Synthesis and structural elucidation of analogs of ochratoxin A. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 43, 524-530.
- Zimmerli, B. & Dick, R. (1996). Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. *Food Additives & Contaminants*,13(6), 655-668.

Şarapta Mikoflora ve Mikotoksinler

Prof. Dr. Bahri Patır
Arş. Gör. Dr. Pelin Demir

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

ISBN 978-625-5646-75-0

9 786255 646750