



## DERLEME / REVIEW

### AFLATOKSİNLER : TAYİN YÖNTEMLERİ ÜZERİNE

Bülent ERGUN<sup>1</sup>, Göksel ALTIOKKA<sup>2</sup>, Zeki ATKOŞAR<sup>2</sup>

#### ÖZ

Aflatoksinler tüm canlı organizmalarda karsinojenite, teratojenite ve mutajeniteye neden olan ve çoğunlukla *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen toksik metabolitlerdir. Bu etkilerinden dolayı besin maddelerindeki tayinleri önem taşımaktadır. Bu derlemede aflatoksin miktar tayinlerine yönelik ve analitik açıdan önemli olan bazı çalışmalar sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aflatoksin, Aflatoksin miktar tayini, Besin kontaminasyonu.

### AFLATOXINS : ON THE ESTIMATION METHOD

#### ABSTRACT

Aflatoxins cause carcinogenicity, teratogenicity and mutagenicity in living organism and are produced usually from *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* as toxic metabolite. For this reason its quantitation in food substance is important. In this review some quantitative determination studies which important from point of analytical view are presented.

**Key words:** Aflatoxins, Quantitative determination of aflatoxin, Food contamination.

<sup>1</sup> Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı 26470 ESKİŞEHİR  
**E-posta:** bergun@anadolu.edu.tr, **Fax:** (222)3350750

<sup>2</sup> Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı 26470 ESKİŞEHİR

## 1. GİRİŞ

Küflenmiş besinlerin sindirimi ile ilişkili pek çok hastalık rapor edilmektedir. Araştırmalar bu hastalıkların pek çoğuna mikotoksinlerin neden olduğunu göstermektedir. Aflatoksinler, okratoksinler, fumonisinler ve zearalenon en çok tanınan mikotoksinlerdendir. Bu maddeler insan ve hayvan besinlerinde küf üremesi sırasında oluşan toksik metabolitlerdir. Aflatoksinler de çoğunlukla *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* tarafından üretilen toksik metabolitler grubunu oluşturur. Halen 18 aflatoksin tipi tanımlanmıştır. Bunlardan B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, ve G<sub>2</sub> olarak adlandırılmış olanlar en yaygınlarıdır ve değişen oranlarda bir arada bulunurlar. Bunların arasında en baskını ve tehlikelisi B<sub>1</sub> tipidir. Bu küfler tarla ürünlerini kontamine edebilirler ve depolanma sırasında da oluşabilirler. Koşullar uygun olduğunda bu organizmaların bazıları toksik metabolitler üretirler. Aflatoksinlerin akut ve kronik toksisitelerinde türler arası, bireyler arası ve cinsiyete göre önemli farklılıklar gözlenmektedir (Girgin vd., 2001). İnsan organizması için kanserojen etkisine sahip olduğu bildirilen bu tür bileşiklerin saptanmaları ve tayinleri önem kazanmıştır. Bu mikroorganizmalarca kirlenmiş tarım ürünleri beslenme zinciri ile insanlara kadar ulaşır zarar verebilirler.

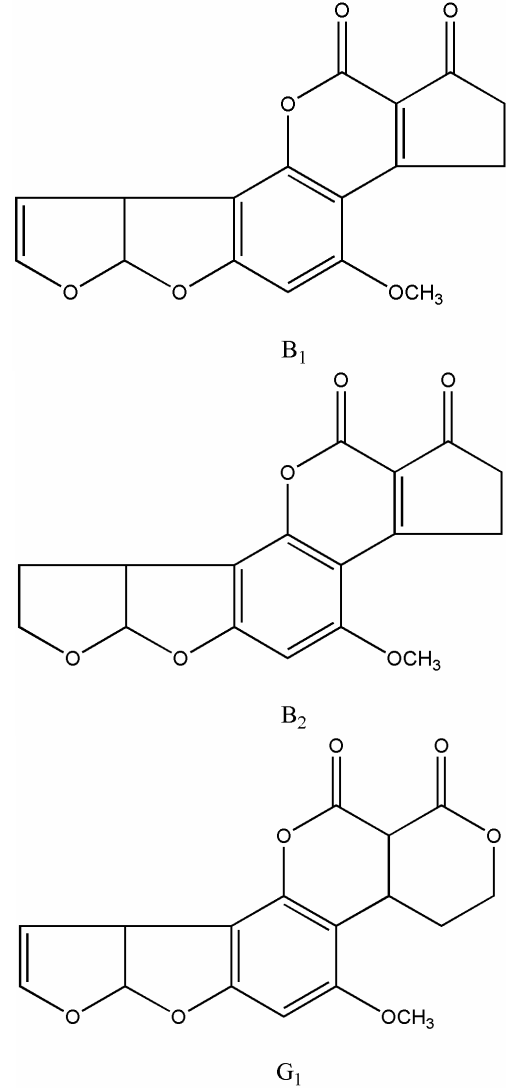
Tablo.1.Bazı gıdalar için Türk Gıda Kodeksi tarafından kabul edilen limitler\*

Aflatoksin Tipi	Besin	Maksimum limit(mg/kg)
B <sub>1</sub>	Baharatlar	0.005
B <sub>1</sub>	Hububatlar	0.002
B <sub>1</sub>	Hububat unları	0.002
B <sub>1</sub>	Tüm Besin Maddeleri	0.005
M <sub>1</sub>	Peynir	0.00025
M <sub>1</sub>	Süt ve Süt Ürünleri	0.00005
M <sub>1</sub>	Bebek Mamaları ve Devam Formülleri	0.00002
B <sub>1</sub> +B <sub>2</sub> +G <sub>1</sub> +G <sub>2</sub>	Bebek Gıdaları ve Hazır Karışımlar	0.00001
B <sub>1</sub> +B <sub>2</sub> +G <sub>1</sub> +G <sub>2</sub>	Tüm Gıda Maddeleri	0.01

\*16.11.1997 Tarihli, 23172 Sayılı Resmi Gazete, Ek:14.

Aflatoksin düzeyinin düşük olması riski azaltan bir faktör değildir. Bunlarla kirlenmiş besinlerin sıkça ve sürekli alınması durumunda karaciğerde birikerek etkili duruma gelebilir. Dünya çapında bir sorun olarak günümüzde karşımıza çıkan bu "besin kirlenmesi" konusunda çok yoğun ve geniş kapsamlı çalışmalar gündemdedir. Uluslararası ithalat ve ihracatlar açısından bakıldığında bu tür maddelerin belirli limitler arasında bulunması gerekliliği konunun önemini daha da arttırmaktadır. Pek çok

ülkenin yasalarında, besinlerde bulunabilecek maksimum aflatoksin değerleri belirtilmiştir. Bazı besinlerde bulunabilecek aflatoksinler için Türk Gıda Kodeksi tarafından kabul edilen limitler Tablo. 1 'de verilmiştir. Son yıllarda tüm dünyada laboratuvarların akredite olması konusunda çabalar ve zorlamalar bulunmaktadır. Bu nedenlerden dolayı mikotoksinlerin analitik analizleri önem kazanmakta ve sorunlara yönelik çözümler araştırılmaktadır. Bu derlemede çeşitli besin maddelerindeki aflatoksin tayini için uygulanan analitik yöntemler sunulmaktadır.

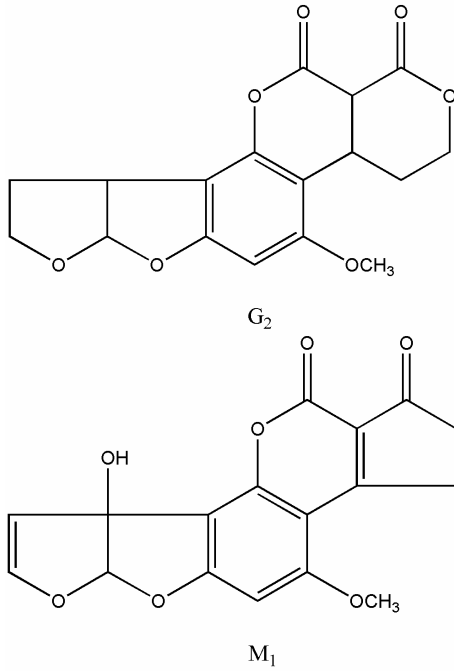


Şekil 1. Aflatoksinlerin Kimyasal Yapıları

## 2. AFLATOKSİNLERİN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Aflatoksinler mikotoksin etkisi gösteren ikincil fungal metabolit grupları ile yakından ilişkilidir. Verdikleri floresans renklerine bağlı olarak farklı gruplara ayrılırlar. Her iki grupta sıklıkla görülen bileşiklerden B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> mavi, G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub> ise yeşil floresans verirler. Aflatoksin B<sub>1</sub> küflü otlarla beslenen hayvanların sütüne geçerek kazeinle birleşir ve aflatoksin M<sub>1</sub> adı verilen bir metabolit oluşturur.

Adı geçen aflatoksinlerin kimyasal yapıları Şekil 1. de verilmiştir.



Şekil 1 Aflatoxinlerin Kimyasal Yapıları (Devam)

Aflatoxin B<sub>1</sub>, kristal yapıda olup mavi floresans verir. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> kapalı formülüne uymaktadır. Açık formülü [2,3,6a α, 9a α -tetrahidro-4-metoksisiklopenta[c]furo[3', 2': 4, 5] furo[2,3-h] [1] benzopiran-1, 11-dion] olarak verilmektedir. Erime noktası 268-269 °C dir.

Aflatoxin B<sub>2</sub>, aflatoxin B<sub>1</sub>'in 8,9-dihidro türevidir, kristal yapıda ve mavi floresans gösterir. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> kapalı formülüne sahip olup, açık formülü [2,3,6aα, 8,9,9aα -hegzahidro-4-metoksisiklopenta[c]furo[3', 2':4, 5] furo[2,3-h] [1] benzopiran-1, 11-dion] olarak verilmektedir. Erime noktası 286-289 °C dir.

Aflatoxin G<sub>1</sub>, kristal yapıda ve yeşil floresansa sahiptir. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> kapalı formülü ile gösterilir. Açık formülü [3,4,7aα, 10aα - tetrahidro-5-metoksi - 1H, 12H-furo[3', 2': 4, 5] furo[2,3-h] pirano [3,4-c]- [1] benzopiran-1,12 -dion] olarak verilmektedir. Erime noktası 244-246 °C dir.

Aflatoxin G<sub>2</sub>, aflatoxin G<sub>1</sub>'in 9,10- dihidro türevidir, kristal yapıda ve yeşil floresanlıdır. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub> kapalı formülü ile gösterilir. Açık formülü [3,4,7aα, 9, 10, 10aα - hegzahidro-5-metoksi - 1H, 12H-furo[3', 2': 4, 5] furo[2,3-h] pirano [3,4-c]- [1] benzopirano-1,12 -dion] olarak verilmektedir. Erime noktası 237-240 °C dir.

Aflatoxin M<sub>1</sub>, aflatoxin B<sub>1</sub> metabolitlerinden olup kristal yapıda, mavi-mor floresans gösterir. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> kapalı formülüne sahip olup, açık formülü [2,3,6a,9a-Tetrahidro-9a-hidroksi-4-metoksisiklopenta-[c]-furo[3',2': 4, 5] furo [2,3-h] [1]benzopiran-1,11-diano ] olarak verilmektedir. Erime noktası 299-300 °C dir, dekompoze olur.

### 3. YÖNTEMLER

Genel anlamda mikotoksinler için uygulanan test prosedürleri ve analizler çoğunlukla örnekleme yolu ile yapılmaktadır. Bu şekilde elde edilen analiz sonuçlarının değişkenlikleri de farklılıklar göstermektedir. Örnekleme planlarının doğru yapılmamasına bağlı olarak analiz sonuçlarının farklı bulunmaları nedeniyle mikotoksin miktarları %100 kesinlikle bulunamamaktadır. Ayrıca bazı iyi sonuçlar reddedilebilir ya da kötü sonuçlar doğru imiş gibi kabul edilebilir. Bu tür farklı kaynaklardan sağlanan numunelerle yapılan analizlerde örnekleme doğru yapılması ve analiz yöntemlerinin de doğru seçilmesi gerekir. HPLC ve TLC yöntemleri bu analiz hatalarını azaltma bakımından sıklıkla başvurulan yöntemlerdir (Seitz, 1975; Whitaker, 2003; Stroka ve Anklam 2002 ). Son yıllarda gelişen teknolojiye bağlı olarak kapiller elektroforez yöntemleri de kullanılmaya başlanılmıştır (Pena vd. 2002). Ayrıca elektrokimyasal akış enjeksiyonu yöntemlerinin uygulanabilirliği de araştırılmaktadır. Ortamda bulunan protein ve lipidlerin tayinler üzerinde olası girişim etkilerinin incelenmesi de göz önüne alınması gereken bir durumdur. Taşıyıcı elektrolitlerin değiştirilmesi ve akış hızlarının ayarlanması ile bu etkiler ortadan kaldırılabilmektedir (Siontorou vd. 2000). Elektrokimyasal detektör kullanılarak yapılan bir HPLC çalışmasında elde edilen sonuçların TLC ile karşılaştırılarak, her iki yöntemin birbiriyle uyum içerisinde olduğu belirtilmektedir (Holax vd. 1997; Elizaldegonzalez vd. 1998).

Diğer analitik yöntemlere göre üstünlüğünden dolayı floresans detektörlü HPLC yöntemi, AFL tayinlerinde çok kullanılan ve kabul edilebilen bir yöntem haline gelmiştir. Normal ve ters faz kromatografik tarzların her ikisi de kullanılabilmesine karşın, ters-faz HPLC yöntemleri çok sıklıkla kullanılmaktadır (Pnalaks ve Scott, 1977; Jaimez vd. 2000). Aflatoxin B<sub>1</sub> ve aflatoxin B<sub>1</sub>-oksim karışımı için geliştirilen bir HPLC yönteminde ise UV ve floresans detektör kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir (Rastogi vd. 2001).

HPTLC yöntemi mısırlardaki aflatoxin tayinleri için de kullanılmıştır. Araştırmacılar bu yöntemin diğer HPLC yöntemlerine göre daha hızlı ve ekonomik olduğunu vurgulamaktadırlar (Bradburn vd. 1990). HPLC ve HPTLC yöntemlerinin üstünlüklerinin birleştirilmesi ile oluşturulan ve overpressured-layer kromatografisi (OPLC) adı verilen bir yöntemin de son yıllarda kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Bu yöntemde bileşenler önce densitometrik olarak ayrılıp toplanmakta sonra otomatik olarak HPLC kolonlarına gönderilmektedir (Papp vd. 2002).

Aflatoxinlerin floresans özelliklerinin artırılması amacıyla yapılan bir çalışmada, mobil faza siklodekstrinler eklenerek elde edilen sinyallerin değişimi incelenmiştir. Özellikle Aflatoxin B<sub>1</sub> ve

Aflatoksin G<sub>1</sub> için bu eklemelerin sinyalleri önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir.  $\beta$ -siklodekstrin eklenmesi sonucunda Aflatoksin B<sub>1</sub> için 11.6 kat, Aflatoksin G<sub>1</sub> için 10.2 kat, suksinil- $\beta$ -siklodekstrin eklenmesi ile de Aflatoksin B<sub>1</sub> için 27.5 kat, Aflatoksin G<sub>1</sub> için de 13.9 kat artış olduğu bulunmuştur. Sinyallerin belirgin ölçüde artmasının, tayin sınırlarının da 0.0005  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeyine kadar düşmesine neden olduğu bildirilmektedir (Chiavaro vd. 2001).

#### 4. UYGULAMALAR

Kit halinde kullanılan ELISA sistemi ile HPLC yöntemi birlikte kullanılmış ve 178 besin maddesi analiz edilmiştir. İki yöntem ile elde edilen sonuçlar arasında fıstık, fıstık ürünleri, yer fıstığı ve fıstık yağı için yüksek korelasyon (>0.96) elde edilmiş, tahıl ürünlerinde ise daha düşük korelasyonlar elde edilmiştir. İncelenen fıstık ve ürünlerinden 5 tanesinde 40-276  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeyinde ,73 yer fıstığı örneğinin sadece 1 'inde 61 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , işlenmiş tahıl ürünlerinin 3 'ün de 6-10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeyinde aflatoksin saptanmıştır ( Azer ve Cooper 1991).

Yer fıstıkları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada aflatoksin G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub> floresan detektörle, aflatoksin B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> ise UV detektör kullanılarak tayin edilmişlerdir. 5 ng/g düzeyine kadar saptama yapılabildiği belirtilmektedir (Pons ve Franz 1978). Fıstık yağı içerisindeki aflatoksin tayini için de silika-gel kolon ve floresan detektör kullanılarak 4 aflatoksin tayin edilmiştir. Toplam aflatoksin derişimleri 1 ng/g, B<sub>1</sub> için 0.25 ng/g, B<sub>2</sub> için 0.2 ng/g, G<sub>1</sub> için 0.5 ng/g, G<sub>2</sub> için ise 0.2 ng/g olarak bulunduğu bildirilmektedir (Francis vd. 1982).

Besinlerdeki aflatoksin tayinleri için otomatik HPLC yöntemleri de geliştirilmiştir. Aflatoksin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> ve G<sub>2</sub> gibi metabolitler için yapılan çalışmalarda fındık , fıstık , bunların ürünleri ve kurutulmuş meyveler gibi çeşitli besin maddeleri kullanılmıştır. Bu maddelerdeki Aflatoksinlerin ekstraksiyonu, filtrasyonu, ekstraktın seyreltilmesi, karıştırılması, kirlenen kolonun temizlenmesi, aflatoksinlerin elüsyonu, ve saptanması gibi işlem basamakları otomatik olarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, manuel olarak çalışan bir başka HPLC sistemi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Otomatik sistemdeki bağıl standart sapma değerleri diğerine göre daha düşük, geri kazanım ise daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar otomatik hale getirilmiş yöntemlerin rutin analizler için daha uygun olduğunu belirtmektedirler ( Niedwedzky vd. 1994; Gunda ve Günter 1994).

Hurmalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise meyvelerin olgunlaşma sürecindeki Aflatoksin ve aflatoksijenik *Aspergillus* sp ve laktik asit bakterilerinin miktarları incelenmiştir. Olgunlaşmanın ilk basamaklarında mikrobik sayımların çok yüksek, yenilebilir meyve şekline dönüş aşamasında ise giderek önemli ölçüde azalma

olduğu, son yenilebilir halde ise herhangi bir aflatoksin ve aflatoksijenik *Aspergillus* sp saptanamadığı belirtilmektedir (Shenasi vd. 2002).

Süt ve süt ürünleri üzerinde yapılan bir çalışmada, Aflatoksin metabolitleri ile bulaşma sıklığının %87.3 değerine vardığı, sıvı sütlerde 28-164 ng/L, süt ürünlerinde 65-1012 ng/L aralığında Aflatoksin metabolitlerine rastlandığı belirtilmektedir. Bu oranların Avrupa Toplulukları Kodeksi'ndeki limitleri aştığı ifade edilerek, mandıralarda kullanılan sığır yemlerindeki aflatoksin miktarının da kontrol altında tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (Rastogi vd. 2003). Türkiye'de yapılan bir çalışmada farklı marketlerden sağlanan peynir çeşitlerinde aflatoksin M<sub>1</sub> tayinleri yapılmıştır. 400 numunenin 110 tanesine yasal limitleri aşan değerler bulunmuştur (Sarımeh-metoğlu vd. 2004).

İşlenmiş yeşil kahve çekirdeklerinde aflatoksijenik ve okratoksijenik etkilerin araştırılmasında, örneklerin %96'sında *aspergillus*, % 42'sinde ise *Penicillium* türleri ile kirlenme olduğu saptanmıştır. % 1 lik sodyum hipoklorit ile dezenfeksiyondan sonra bu değerlerin % 42 ve % 24'e düştüğü gözlenmiştir (Batista vd. 2003).

Yer fıstıkları üzerindeki bir araştırmada da ELISA ve HPLC yöntemleri kullanılarak aflatoksin metabolitlerinin tayini gerçekleştirilmiştir. Ayrıca elektron fırlatıcı bir kütle spektrometresi yardımıyla da aflatoksin varlığı desteklenmiştir. aflatoksin metabolitlerinin 2.5-5 ng/g düzeyinde olduğu saptanmıştır (Blesa vd. 2003).

Tahıl, tahıl ürünleri, kabuklu yemişler, baharatlar, kurutulmuş meyveler ve meşrubatlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 28 örnekte 0.14-81.64  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arasında aflatoksin, 11 örnekte 0.20—4.91 $\mu\text{g}/\text{kg}$  arasında okratoksin, 13 örnekte 0.18-6.81  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arasında zearalenon, 4 örnekte ise 86.43-182.94  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arasında deoksinivalenol bulunmuştur (Abdulkadar vd. 2004).

İnsan idrarında aflatoksin M<sub>1</sub> ve aflatoksin B<sub>1</sub> in major metabolitlerinin saptanması için ekstraksiyon işlemlerine gerek göstermeyen HPLC yöntemleri de geliştirilmiştir. Biyolojik sıvı basit bir seyreltme ve santrifüjleme işleminden sonra doğrudan kromatografik sisteme enjekte edilmiştir. 2.5 ng/L Aflatoksin M<sub>1</sub> düzeyine kadar saptama yapılabildiği bildirilmiştir (Simon vd. 1998). Bu alanda yapılan bir başka çalışmada ise, insan idrar örneklerinde aflatoksinlerin tayinleri sonucunda saptama limitleri B<sub>1</sub> için 29 pg/ml, B<sub>2</sub> için 20 pg/ml, G<sub>1</sub> için 24 pg/ml ve G<sub>2</sub> için 21 pg/ml olarak bulunmuştur (Anders vd. 1993). Endüstriyel alandaki uygulamalardan birisi de doğal atıklardan besin ürünleri üreten bir fabrikada çalışan işçilerin idrarlarında aflatoksin varlığının araştırılmasıdır. Fluoresan detektör kullanılan bu çalışmada aflatoksinler için 4-40 pg/ml aralığında aflatoksin değerleri bulunmuştur (Kussak ve Nilsson 1998).

Hayvan yemlerinde çeşitli mikotoksinlerin, tayinlerini için geliştirilen bir HPLC yönteminde ise saptama sınırları, Aflatoksin B<sub>1</sub> için 0.144-0.197 µg/kg, Aflatoksin B<sub>2</sub> için 0.048-0.058 µg/kg, Aflatoksin G<sub>1</sub> için 0.256-0.334 µg/kg, Aflatoksin G<sub>2</sub> için 0.208-0.271 µg/kg, okratoksin A için 1.031-6.349 µg/kg, ve zearalenon için de 25.525-76.775 µg/kg olduğu bildirilmektedir (Dunne vd. 1993 ). Ayrıca okratoksin A için buğday, mısır, kırmızı biber, peynir ve şarap örneklerinde yapılan bir çalışmada ise saptama ve tayin sınırlarının sırasıyla 0.1 ng.ml<sup>-1</sup> ve 3.3 ng.ml<sup>-1</sup> düzeylerine inilebildiği belirtilmektedir (Aboul-Enein vd. 2002).

## 5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Aflatoksinlerden gelebilecek tehlikelerin başlangıçta önlenmesi gerekir. Bu önlemin başarısı sadece besinlerin iyi depolanması, saklanması ve ambalajlanmasının bu riskleri en aza indirmesi ile orantılıdır. Aflatoksinlerin üremesine yol açan bileşikler belli bir nem ve sıcaklığa gereksinim duyarlar. İyi kurutulmamış ve nemli ortama maruz kalmış besinlerin içerisinde aflatoksin türü maddelere rastlama olasılığı yüksektir. Besinlerin içerisindeki mikotoksin miktarları besinler açısından bir kalite kriteridir. Ancak besinler üzerinde küf oluşması her zaman aflatoksin varlığını göstermez. Çünkü bu tür maddelerin oluşmasında nem, sıcaklık, ürünün havalandırma koşulları yanında genetik özellikler de önemli bir faktördür. Besinlerin üretiminden tüketimine kadar olan her aşamada aflatoksin varlığının araştırılması besin güvenliği açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle analitik yöntemlerin geliştirilerek, saptama sınırlarının ve duyarlılıkların iyileştirilmesi ve yöntemlerin valide edilmesi gerekmektedir.

## 6. KAYNAKÇA

- Abdulkadar, A.H.W., Al-Ali, A.A., Al-Kildi, A.M. ve Al-Jedah, J.H. (2004). Mycotoxins in food products available in Qatar. *Food Control* 15, 543-548.
- Aboul-Enein, H.Y., Kutluk, Ö.B., Altıokka, G. ve Tunçel, M. (2002). A Modified HPLC method for the determination of ochratoxin A by fluorescence detection. *Biomed. Chromatogr.* 16, 470-474.
- Anders, K., Barbro, A. Ve Kurt, A. (1993). Automated sample clean-up with solid-phase extraction for the determination of aflatoxins in urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 616, 235-241.
- Azer, M. ve Cooper, C. Determination of aflatoxins in food using HPLC and a commercial ELISA system. *J. Food Prot.* 54(4), 291-294.
- Batista, L.R., Chalfoun, S. M., Prado, G., Schwan, R.F. ve Wheals, A. E. (2003). Toxigenic fungi associated with processed (green) coffee beans (*Coffea arabica* L.). *Int. J. Food Microbiol.* 85, 293-300.
- Blesa, J., Soriano, J.M., Molto, J.C., Marin, R. ve Manes, J. (2003). Determination of aflatoxins in peanuts by matrix solid-phase dispersion and liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.* 1011i 49-54.
- Bradburn, N., Coker, R.D. ve Jewers, K. (1990). A comparative study of phenyl bonded-phase, CB and Romer clean-up procedures for determining aflatoxin levels in maize by bidirectional HPTLC. *Chromatographia* 29 (3-4), 177-181.
- Chiavaro, E., Dall'Asta, C., Galaverna, G., Biancardi, A., Gambarelli, E., Dossena, A. ve Marchelli, R. (2001). New reversed-phase liquid chromatographic method to detect aflatoxins in food and feed with cyclodextrins as fluorescence enhancers added to the eluent. *J. Chromatogr. A.* 937, 31-40.
- Dunne, C., Meaney, M., Smyth, M. ve Th.Tuinstra L.G.M. (1993). Multimycotoxin detection and clean-up method for aflatoxins, ochratoxin and zearalenone in animal feed ingredients using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 629, 229-235.
- Elizaldegonzalez, M. P., Mattusch, J. ve Wennrich, R. (1998). Stability and determination of aflatoxins by HPLC with amperometric detection. *J. Chromatogr. A.* 828, 439-444.
- Francis, O. J., Lipinski, L. J., Gaul, J. A. ve Campbell, A. D., (1982). High pressure liquid chromatographic determination of aflatoxins in peanut butter using a silica-gel packed flow cell for fluorescence detection. *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.* 65, 672-676.
- Girgin, G., Başaran, N. ve Şahin, G. (2001). Dünyada ve Türkiyede insan sağlığını tehdit eden mikotoksinler. *Türk Hij. Den. Biol. Dergi.* 58 (3), 97-118.

- Gunda, N. ve Günter, L., (1994). Determination of aflatoxins in food by use of an automatic workstation. *J. Chromatogr. A.* 661, 175-180.
- Holax, W., Diprossimo, V. ve Malek, E. G., (1997). Reductive voltametric HPLC detection of aflatoxin. *J. Liquid Chromatogr. Related Techn.* 20, 1057-1065.
- Jaimez, J., Fente, C.A., Vazquez, B.I., Franco, C.M., Cepeda, A., Mahuzier, G. ve Prognon, P. (2000) Application of the assay of aflatoxins by liquid chromatography with fluorescence detection in food analysis. *J. Chromatogr. A.* 882(1-2), 1-10.
- Kussak. A. ve Nilsson, C. A. (1998). Determination of aflatoxin in human urine by immunoaffinity column clean-up and liquid chromatography. *Chemosphere.* 36, 1841-1848.
- Niedwetzki, G. ve Lach, G. ve Geschwill, K. (1994) Determination of aflatoxins in food by use of an automatic work station. *J. Chromatogr. A.* 661, 175-180.
- Panalaks, T. ve Scott, P. M. (1977). Sensitive silica-gel packed flow all for fluorimetric detection of aflatoxins by high pressure liquid chromatography. *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.* 60, 583-589.
- Papp, E., H-Otta, K., Zaray, G. ve Mincsovcics, E. (2002). Liquid chromatographic determinations of aflatoxins. *Microchemical Journal* 73, 39-46.
- Pena, R., Alcaraz, M.C., Arce, L., Rios, A. ve Valcarcel, M. (2002). Screening in feed samples using a flow system coupled to capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. A.* 967, 303-314.
- Pons. W. A. ve Franz, A. O.(1978). High pressure liquid chromatographic determination of aflatoxins in peanut products. *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.* 61, 793-800.
- Rastogi, S. Das, M. ve Khanna, S. K. (2001). Quantitative determination of aflatoxin B1-oxime by column liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. A.* 933, 91-97.
- Rastogi, S., Dwivedi, P.D., Khanna, S.K. ve Das, M. (2004). Detection of aflatoxin M1 contamination in milk and infant milk products from Indian markets by ELISA. *Food Control* 15, 287-290.
- Sarımeahmetoğlu, B., Kuplulu, T. ve Celik, H. (2004). Detection of aflatoxin M1 in cheese samples by ELISA. *Food Control.* 15, 45-49.
- Seitz, L. M. (1975). Comparison of methods for aflatoxin analysis by high pressure liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 104, 81-89.
- Shenasi, M., Aidoo, K. E. ve Candlish, A.A.G. (2002). Microflora of date fruits and production of aflatoxins at various stages of maturation. *Int. J. Food Microbiol.* 79, 113-119.
- Simon, P., Delsaut, P., Lafontaine, M., Morele, Y. ve Nicot, T. (1998). Automated column-switching high-performance liquid chromatography for the determination of aflatoxin M1. *J. Chromatogr. B.* 712, 95-104.
- Siontorou, C.G., Andreou, V.G., Nikolelis, D.P. ve Krull, U.J. (2000). Flow-injection monitoring of aflatoxin M-1 in cheese using filter-supported bilayer-lipid membranes with incorporated DNA. *Electroanalysis* 12(10), 747-751.
- Stroka, J. ve Anklam E. (2002). New strategies for the screening and determination of aflatoxins and detection of aflatoxin-producing moulds in food and feed. *Trends in Anal. Chem.* 21(2), 90-95.
- Whitaker, T.B. (2003). Standardisation of mycotoxin sampling procedures: an urgent necessity. *Food Control* 14, 233-237.



**Bülent ERGUN**, 1958 yılında Tatvan/Bitlis'te doğdu. İlk öğrenimini Tatvan'da, orta öğrenimini Eskişehir'de bitirdi. 1982 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak işe başladı. 1986 yılında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisansını bitirdi. 1992 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalında doktorasını tamamladı. 1989-1991 yılları arasında Münih Üniversitesi'nde Araştırmacı olarak görev yaptı. 1993 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında Yardımcı Doçentliğe atandı. 1993 yılında Burdur'da bedelli olarak askerlik görevini yaptı. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanlığı ve Fakülte Dekan Yardımcılığı görevlerini sürdürmektedir.



**Göksel ALTIOKKA**, 1961 yılında Balıkesir'in Susurluk ilçesinde doğdu. 1985 yılında Anadolu Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun oldu. 1990 yılında Eczacılık Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisansını, 1995 yılında da Doktorasını tamamladı. 2004 yılında Doçent unvanını aldı. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalında Doçent olarak görev yapmaktadır.



**Zeki ATKOŞAR**, 1954 yılında Eskişehir'de doğdu. 1976 yılında Eskişehir İ.T.İ.A. Kimya Mühendisliği Yüksek Okulundan mezun oldu. 1988 yılında Eczacılık Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisansını, 1994 yılında da Doktorasını tamamladı. 2002 yılında Doçent unvanını aldı. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalında Doçent olarak görev yapmaktadır.