

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 147-155, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 147-155, 1990

## Farmasötik Preparatlardan Şurupların Küf Mantarlarıyla Kontaminasyon Olasılıklarının Araştırılması

Oğuz ÖZYARAL(\*)

Candan BOZOK JOHANSSON(\*\*)

**Özet:** *Bu çalışmamızda imalatçı firmalardan 100 adet açılmamış şurup örneği ile evlerde kısmen kullanılmış olan 48 adet şurup örneği üzerinde mikolojik analizler yapılmıştır. Her iki grup örneğin tamamının mikolojik açıdan kontamine oldukları saptanmıştır.*

*Çalışmada, kullanılmış şurup örneklerinden toplam 173 adet ve açılmamış örneklerden de toplam 365 adet küf suşu izole edilmiştir.*

### The Investigation of Mold Contamination Potentials of Pharmaceutical Syrups

**Summary:** *Mycological analyses were carried out in our study, on 100 unopened packages of syrup samples obtained directly from producers and 48 partly consumed syrup samples from houses. Both group samples were found to be contaminated with molds.*

*It was found that, a total of 365 mould strains from unopened and 173 mould strains from opened packages of syrup samples were isolated.*

Başvuru Tarihi : 25.4.1989

Kabul Tarihi : 4.10.1989

(\*) Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim dalı; araştırma görevlisi; Haydarpaşa-Istanbul.

(\*\*) Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Haydarpaşa-Istanbul

## GİRİŞ

**Y**üksek şeker içeriğine sahip bir farmasötik ürün olan şuruplar, gerek imalatı, gerekse kullanılmaları esnasında, mikroorganizmalar tarafından istila edilebilirler. Bazı farmasötik ürünlerin ve ilaç yardımcı maddelerinin, depolarda bekletilmeleri esnasında depo küfleri tarafından istila edildikleri, ayrıca evlerde ambalajları açılmış tablet örneklerinin küf mantarları ile kontamine olabildikleri, daha önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6). Yapılan diğer bazı çalışmalarda, evlerde uzun süre bekletilen farmasötik ürünlerin, ev tozları ile kontamine oldukları ve küf kontaminasyonunun olasılıkları üzerine yapılan çalışmalarda ev tozu küf florasının, farmasötik ürünleri mikrobiyolojik açıdan anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır (4, 5, 7). Ayrıca bu mikrobiyolojik kirlenmelerin bir nedeni de şuruplara çözücü olarak ilave edilen su ve/veya droglardan hazırlanmış taze masere ve usareler olabilmektedir. Özellikle bitkilerden elde edilen bu usareler, bitki ve meyvaları kontamine eden *Alternaria*, *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Monilia* gibi küf mantarları ile taze maya ve bakteriler tarafından kontamine olabilirler (8, 9, 10). Doğal kaynaklı hammaddelerin temizlenmeden ve doğadan direkt olarak üzerlerinde gelen mikrop florasından

arındırılmadan kullanılmaları her zaman büyük problemler yaratmıştır (1, 3, 6, 7, 11).

Bu çalışmamızda, evlerde kısmen kullanılmış ve imalattan alınmış henüz açılmamış piyasa preparatı şuruplar üzerinde çalışılmış; her iki grup preparattaki küf kontaminasyonları incelenmiş ve mikolojik kirlenmenin nedenleri saptanmaya çalışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli imalatçı firmalardan temin edilen ve depolarda en az 6 ay ile 1 yıl sürelerde bekletilmiş, 100 adet açılmamış özel ambalajındaki örnek ile, evlerden toplanmış kısmen kullanılmış 48 adet şurup örneği mikolojik analize alınmıştır. Mikolojik analizler için Malt ekstreli agar, Czapek Dox agar, Patates dekstroz agar, rose bengal kloramfenikollü agar besiyerleri kullanılmıştır (12, 13, 14). Petri kutularındaki mikolojik besiyerlerine örneklerden doğrudan doğruya ve fizyolojik tuzlu suda hazırlanan  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  lik dilasyonlarından üçer seri ekim yapılmıştır. Petri kutularındaki besiyerlerine yapılan ekimlerden sonra 7-10 gün süre ile etüvde küf mantarlarının inkübasyonu için  $22^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmişlerdir. Gelişen küf mantarlarının ayırım ve tanıları ile *Ascomycete* cinsi *Eupenicillium*'lar ve yakın cins *penicillium* anamorfları,

Penicilliumların alt bölümü Fascicula-ta'lar ile bazı yakın türler'in (Lanata, Funiculosa) yeni taksonomik gruplara yerleştirilmeleri, Talaromyces cinsinin ayırımı, anamorf ve telemorf Aspergillusların ayırımı literatürde bildirildiği şekilde yapılmıştır (10, 12, 13, 14, 15, 16). Penicillium anamorfları ile Eupenicillium veya Talaromyces telemorflar birbirleriyle yakından ilişkilidir (10, 14, 15). Ayrıca Aspergillus anamorfları ile Eurotium ve A. glaucus grubu (Emericella) ve Deuteromycetes Paecilomyces cinsi anamorfları ile Ascomycetes sınıfından Byssochlamys cinsi telemorfları yakın ilişki içindedirler (10, 14, 15). Bu telemorf ve anamorf karakterdeki küf mantarlarının tanıları literatürde bildirildiği şekilde yapılmıştır (10, 12, 13, 14, 15, 16).

### BULGULAR

48 adet açılmış ve evlerde kullanılmış şurup örneği üzerinde yapılan mikolojik analizler sonucunda 173 adet küf suşunun ayırımı ve tanıları yapılmıştır. 106 adet Penicillium ve yakın cinslerine ait suşların Deuteromycetes ve Ascomycetes sınıfı küf mantarlarına ait olduğu ve total miktarın %61'ini kapsadığı, aynı şekilde anamorf ve telemorf karakterdeki Aspergillus ve yakın cinslerinin 35 adetle %20 oranında buldukları saptanmıştır. Bu grup materyalde Cladosporium türleri 17 adet ile kontamina-

floranın %10'unu işgal etmektedirler. Bu grupta ayırımı yapılan ve tanıları konulan küf mantarları, Tablo 1'de; oransal dağılımları ise Tablo 2'de görülmektedir.

100 adet, imalatçısından alınmış, özel ambalajındaki açılmamış şurup örneği üzerinde yapılan mikolojik analizlerden toplam 365 adet küf suşunun ayırımı yapılmış ve tanıları konulmuştur. Tablo 3'te, tanıları konulan küf suşları görülmektedir. Total kontaminant florada anamorf ve telemorf karakterdeki 84 adet küf suşu Aspergillus ve yakın cinslerine %23 oranında, 62 adet Penicillium'ların 24 adedi Eupenicillium'lar ile 38 adedi Talaromyces cinsi telemorf Penicillium'lara ve 138 adet Penicillium ve yakın cinsleri 200 adet olarak ve %55 oranında ve 37 adet ile Cladosporiumlar %10 oranında bulunmuşlardır. Ayrıca 44 adet suş diğer küf mantarlarından ve kontaminant floradaki yeri %12'dir. Tablo 4'te, kullanılmamış şurup örneklerindeki küf cinslerinin oransal dağılımı görülmektedir.

Eupenicillium ve Talaromyces cinslerine ait Penicillium yakın cinsleri telemorfik özellikleriyle anamorfları olan Penicillium'lardan ve Emericella, Eurotium gibi telemorf karakterdeki Aspergillusların anamorfları olan Deuteromycetes sınıfına ait Aspergillus'lardan ve aynı şekilde Ascomycetes sınıfına ait telemorf Byssochla-

**Tablo 1:** 48 adet açılmış ve evlerde kullanılmış şurup örneği üzerinde yapılan mikolojik analizler sonucu izole edilen ve tanıları yapılan küf suşları.

Küfler	Izole Edildiği Örnek Sayısı	Küfler	Izole Edildiği Örnek Sayısı
<i>Alternaria alternata</i>	1	<i>Mucor plumbeus</i>	1
<i>Aspergillus candidus</i>	1	<i>Penicillium capsulatum</i>	1
<i>A.chevalieri</i> var. <i>intermedius</i>	3	<i>P.chermesium</i>	1
<i>A.fumigatus</i>	2	<i>P.chrysogenum</i>	15
<i>A.fumigatus</i> var. <i>elipticus</i>	1	<i>P.cireonigrum</i>	1
<i>A.flavus</i> var. <i>columnaris</i>	1	<i>P.frequentans</i>	6
<i>A.nidulans</i> ( <i>Emericella</i> )	2	<i>P.funiculosum</i>	4
<i>A.niger</i>	7	<i>P.flaucum</i>	1
<i>A.penicilloides</i>	1	<i>P.griseofulvum</i>	2
<i>A.phoenicus</i>	1	<i>P.herquei</i>	3
<i>A.ochraceus</i>	5	<i>P.raciborskii</i>	6
<i>A.ornatus</i>	1	<i>P.rugulosum</i>	2
<i>A.oryzae</i>	2	<i>P.variable</i>	6
<i>A.versicolor</i>	8	<i>P.verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>	7
<i>Byssochlamys fulva</i>	1	<i>P.verrucosum</i> var. <i>corymbiferum</i>	4
<i>B.nivea</i>	1	<i>P.verrucosum</i> var. <i>melanochlorum</i>	4
<i>Cladosporium cladosporides</i>	5	<i>P.verrucosum</i> var. <i>verrucosum</i>	2
<i>C.chlorocephalum</i>	1	Phoma	1
<i>C.cucumerinum</i>	1	<i>Rhizopus oryzae</i>	2
<i>C.echinulatum</i>	2	<i>R.stolonifer</i>	3
<i>C.iridis</i>	1	<i>Talaromyces byssachlamyoides</i>	4
<i>C.oxysporum</i>	2	<i>T.emersonii</i>	6
<i>C.sphaerospermum</i>	5	<i>T.flavus</i>	1
<i>Eupenicillium anatolicum</i>	1	<i>T.flavus</i> var. <i>flavus</i>	2
<i>E.baarnense</i>	2	<i>T.helicus</i> var. <i>helicus</i>	5
<i>E.cinnamopurpureum</i>	2	<i>T.helicus</i> var. <i>major</i>	1
<i>E.inusitatum</i>	1	<i>T.intermedius</i>	4
<i>E.lapidosum</i>	3	<i>T.luteus</i>	5
<i>E.ornatum</i>	1	<i>Termomyces stellatus</i>	1
<i>E.tularensis</i>	1	<i>Trichothecium roseum</i>	3
<i>Hansfordia pulvinata</i>	1	<i>Ulocladium chartarium</i>	2

TOPLAM

173

**Tablo 2:** Mikolojik analizleri yapılmış, kullanılmış şurup örneklerinden izole edilen suşların küf cinslerine göre dağılımı

Küf Suşu	Adet	%
Penicillium ve yakın cinsler	106	61
Aspergillus ve yakın cinsler	35	20
Cladosporium türleri	17	10
Diğer cins ve türler	15	9
<b>TOPLAM</b>	<b>173</b>	<b>100</b>

mys'ların, anamorfları olan Paecilomyces'lerden ayırmaları için önce izole edilen suşların mikroskopik olarak anamorf Aspergillus, Penicillium veya Paecilomyces gibi cinslerden herhangi birine ait olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra bu suşların teleomorfik karakterde olup olmadıkları, literatürde bildirildiği şekilde incelenmiş ve tür ayırmaları yapılmıştır.

### TARTIŞMA

Bu çalışmamızın sonuçlarında görüldüğü gibi şurup örneklerinden major depo küfü olarak bilinen *A. glaucus* grubu, *A. flavus*, *A. niger*, *P. cyclopium*, *P. verrucosum* gibi mantarlarla, geniş çaplı bir toprak küfü olan *Cladosporium*lara sıkça rastlanmıştır(8). *A. glaucus* grubundan *A. chevalieri* var. *intermedius*, *A. chevaliei*, *A. repens* gibi suşlar izole edilmiştir. Ayrıca *P. chrysogenum*, *P. verrucosum* grubu küf mantarları, meyva ve meyva usarelerinde sıkça

rastlanan kontaminantlardır (9). 48 adet açılmış örneğin 15'inde *P. chrysogenum*'a, 17'sinde *P. verrucosum* grubu (7 adet *P. verr. var. cyclopium*, 4 adet *P. verr. var. corymbiferum*, 4 adet *P. verr. var. melanochlorum*, 2 adet *P. verr. var. verrucosum*) küf mantarlarına rastlanmıştır; bu da yaklaşık olarak üç örnekten birinde bu iki cins küf mantarından birinin varlığını göstermektedir. Açılmamış şurup örneklerindeki 9 adet *P. expansum*, 27 adet *P. chrysogenum*, 42 adet *P. verrucosum* grubu (2 adet varyete *corymbiferum*, 20 adet varyete *cyclopium*, 4 adet varyete *melanochlorum*, 16 adet varyete *verrucosum*) ile toplam 78 suş, bize her iki grupta da imalatta kullanılan meyva usarelerinin veya ilave edilen tatlandırıcıların temizleme işlemine tabi tutulmadıklarını açıklamaktadır. Açılmamış şuruplardaki mantar kontaminasyonu, bu çalışmamızda açılmış şurup örneklerine oranla cins olarak daha fazla

**Tablo 3:** Açılmamış 100 adet piyasa preparatı şurup örneği üzerinde yapılan mikolojik analizler sonucu izole edilen ve tanıları yapılan küf suşları

Küfler	Izole Edildiği Örnek Sayısı	Küfler	Izole Edildiği Örnek Sayısı
<i>Alternaria alternata</i>	4	<i>P.capsulatum</i>	2
<i>Aspergillus candidus</i>	3	<i>P.citreonigrum</i>	2
<i>A.chevalieri</i>	2	<i>P.chermesium</i>	2
<i>A.chevalieri</i> var. <i>intermedius</i>	8	<i>P.chrysogenum</i>	27
<i>A.flavus</i>	3	<i>P.expansum</i>	9
<i>A.flavus</i> var. <i>columnaris</i>	3	<i>P.funiculosum</i>	5
<i>A.fumigatus</i>	1	<i>P.frequentans</i>	2
<i>A.fumigatus</i> var. <i>elipticus</i>	3	<i>P.glaucum</i>	1
<i>A.nidulans</i> (=Emericella <i>nidulans</i> )	3	<i>P.granulatum</i>	2
<i>A.niger</i>	3	<i>P.griseofulvum</i>	2
<i>A.niger</i> gr.	2	<i>P.herquei</i>	5
<i>A.ochraceus</i>	11	<i>P.nalgiovense</i>	5
<i>A.ornatus</i>	1	<i>P.paraherquei</i>	1
<i>A.oryzae</i>	2	<i>P.raciborskii</i>	10
<i>A.penicilloides</i>	7	<i>P.rugulosum</i>	4
<i>A.repens</i> (=Eurotium <i>repens</i> )	6	<i>P.variable</i>	7
<i>A.phoenicus</i>	3	<i>P.verruculosum</i>	11
<i>A.versicolor</i>	23	<i>P.verrucosum</i> var. <i>corymbiferum</i>	2
<i>Aureobasidium pullulans</i>	1	<i>P.verr.</i> var. <i>cyclopium</i>	20
<i>Byssoschlamys fulva</i>	1	<i>P.verr.</i> var. <i>melanochlorum</i>	4
<i>B.nivea</i>	1	<i>P.verr.</i> var. <i>verrucosum</i>	16
<i>Cladosporium cladosporides</i>	11	Phoma	10
<i>Cla.chlorocephalum</i>	2	<i>Rhizopus stolonofes</i>	1
<i>Cla.cucumerium</i>	1	<i>Scopulariopsis brevicoulis</i>	1
<i>Cla.echinulatum</i>	9	<i>Talaromyces byssoschlamydoides</i>	7
<i>Cla.iridis</i>	2	<i>T.emersonii</i>	6
<i>Cla.oxysporum</i>	2	<i>T.flavus</i>	6
<i>Cla.sphaerospermum</i>	10	<i>T.flavus</i> var. <i>flavus</i>	1
<i>Conithyrium</i> sp.	2	<i>T.helicus</i>	4
<i>Epicoccum</i>	5	<i>T.helicus</i> var. <i>helicus</i>	7
<i>Eupenicillium euglacum</i>	2	<i>T.helicus</i> var. <i>major</i>	3
<i>E.baarnense</i>	4	<i>T.intermedius</i>	5
<i>E.cinnamopurpureum</i>	3	<i>T.luteus</i>	3
<i>E.inustitatum</i>	1	<i>Thermomyces stellatus</i>	1
<i>E.lapidosum</i>	11	<i>Trichoderma viride</i>	8
<i>E.ochrosalmoneum</i>	1	<i>Trichothecium roseum</i>	3
<i>E.catenatum</i>	2	<i>Ulocladium botrytis</i>	2
<i>Hansfordia pulvinata</i>	1	<i>Ulocladium chartarium</i>	2
<i>Monascus ruber</i>	1	<b>TOPLAM</b>	<b>365</b>

**Tablo 4:** Mikolojik analizleri yapılmış, kullanılmamış şurup örneklerine ait küf cinslerinin dağılımı

Küf Suşu	Adet	%
Penicillium ve yakın cinsler	200	55
Aspergillus ve yakın cinsler	84	23
Cladosporium türleri	37	10
Diğer cins ve türler	44	12
<b>TOPLAM</b>	<b>365</b>	<b>100</b>

bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni, açılmamış şuruplardaki konidyal mantarların uzun süreli depolama koşullarında gelişimlerini tamamlamaları ve çoğalmalarıdır. Bilindiği gibi depo küfleri, depolama süreleri uzadıkça gelişimlerini tamamlarlar. Altı ay ile bir yıl sürelerde bekletilmiş örneklerdeki kontaminasyon, ilk aylardaki kontaminasyona oranla daha yüksek olarak belirtilmektedir (8, 20).

Çalışma materyalini sağlamak için gidilen ilaç imalatçısı bazı firmalarda, farmasötik ürünün hazırlanması esnasında hijyen kurallarına yeterli derecede uyulmadığı gözlenmiştir. Evlerden toplanmış örneklerdeki problemlerin başında, açılmış ürünlerin bazılarının kullanım sürelerinin geçmiş olmasına rağmen kullanıldıkları saptanmıştır. Kullanım sürelerinin geçmiş olması nedeniyle çeşitli problemlerin ortaya çıkması, beklenen bir gerçektir. Bunun yanısıra aynı örneklerin bir kısmının kapaklarının da bulunmayışı,

güneşten, ısı ve rutubetten korunmalarını gibi faktörler hızla mikrobiyal bozunmaya yardımcı olmaktadır.

Şuruplara karışan bu mikolojik kontaminantlar, uygun sıcaklık ve besleyici bulduklarında sekonder metabolitleri olan mikotoksinlerini yapabilirler (17). Çalışmalarımızdan izole edilen *A. flavus* grubundan *A. flavus* ve *A. flavus* var. *columnaria* suşları Aflatoksin, 12 adet *A. ochraceus* ve 27 adet *P. verrucosum* var. *cyclopium* ochratoxin, 54 adet *Cladosporium* *Alimentary Toxic Aleukia*, 9 adet *P. expansum* ve 27 adet *P. verrucosum* var. *cyclopium* *patulin*, ayrıca *P. verrucosum* var. *cyclopium* *penicillic* asit, 16 adet *A. glaucus* gr. küf mantarı, bunun da 6 adedi *A. chevalieri*, 8 adedi *A. chevalieri* var. *intermedius*, 7 adet *flavus* grubu, bunun 4 adedi *A. flavus*, 3 adedi *A. flavus* var. *columnaris*'tir; 5 adet *A. nidulans*, 31 adet *A. versicolor* suşu *sterigmatocystin* ve *derivelere* olan mikotoksinlerin üreticisi olabilirler. Mitotoksinlerin intestinal sisteme girmeleri halinde

sürengen hazımsızlık ve zehirlenme nedeni oldukları bildirilmiştir (10, 18).

İzole edilen suşların büyük bir kısmı konidyal mantar olarak çok uzun süre insan organizmasında canlı kalır ve itrah edilemezler. Bu durum kişide allerjik reaksiyonlara neden olur (19, 20). Organizmadan itrah edilemeyen mikotoksinler karaciğer, dalak, böbrek gibi organlarda birikerek kanserojen etki gösterebilirler. Bu nedendir ki, şurupların imalinde ve kullanılmalarında aşağıdaki tedbirlerin alınması gerekir:

1) İmalatta kullanılan hammaddeler bir temizleme işlemine tabi tutulmalı ve ayrı uygun depolama koşullarına sahip depolarda saklanmalıdır.

2) Aletler ve kullanılan su steril edilmeli, hijyen kurallarına uyularak aseptik şartlarda çalışmalıdır.

3) Kullanıma girmeden önce, cam şişeler ve kapakları uygun yöntemlerle steril edilmeli ve aseptik şartlarda doldurulmalıdır.

4) Kullanım esnasında oluşabilecek muhtemel bir kontaminasyonu engellemek için formülasyona en uygun koruyucu cinsi ve miktarı seçilmeli; yukarıdaki şartlara uygun hazırlanmış şuruplara ilave edilmelidir. DAB 7, PHB esterlerinin %0.1 - 0.15'lik konsantrasyonlarını küf kontaminasyonuna karşı koruyucu olarak vermiştir.

5) Şurupların imalattan sonra ve evlerdeki kullanımında, mutlaka serin

ve ışıktan uzak bir yerde saklanması gerekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda buzdolabı sıcaklığının (+4°C) da küf mantarlarının üremesini geciktirdiği saptanmıştır (3, 8).

6) Özellikle evlerde kullanım esnasında küf kontaminasyonunu engellemek için şurupların küçük şişelerde piyasaya sunulması, buzdolabında saklanması ve açıldıktan sonra kısa sürede kullanılması ve kullanılmayan miktarın yok edilmesi tavsiye edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Özyaral, O., Johnsson, B.C., "İlaç endüstrisinde çok kullanılan bir grup ilaç yardımcı maddesi ile bazı piyasa preparatları üzerine yapılan küf analizleri", *Türk Mikrobiyol. Cem. Yayın No: 10*, 85-97, 1986.
2. Özyaral, O., Johnsson, B.C., "Ambalajları açılmış ve evlerde kullanılmış tablet örneklerinde küf kontaminasyonunun incelenmesi", *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 17 (3-4), 172-179, 1987.
3. Özyaral, O., Johansson, B.C., "Bazı farmasötik ürünler ve ilaç yardımcı maddelerinin depo küfleri yönünden incelenmesi", *Kükem Derg.*, 10(1), 70-75, 1987.
4. Özyaral, O., Johansson, B.C., "İstanbul'da ev tozu küfleri üzerine çalışmalar, I. Yatak tozu küf florasının saptanması", *Mikrobiyol. Bült.*, 22, 51-60, 1988.
5. Özyaral, O., *Evlerde ambalajları açılmış tablet ve şurup örneklerinin mantarlarla konta-*



- nasyonu ile ev tozu küfleri arasındaki ilişki", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, Ertaş Matbaacılık, 1989.
6. Özyaral, O., *Bazı ilaç ve ilaç yardımcı maddelerinin küf mantarları yönünden incelenmesi*", Doktora tezi, İstanbul, 1986.
  7. Baird, R.M., Crowden, C.A., O'Farrel, S.M., Shooter, R.A., "Microbial contamination of pharmaceutical products in the home", *J.Hyg.*, 83(2), 277 (1979).
  8. Christensen, C.M., "Storage fungi", Beuchat, L.R. (ed), "*Food and Beverage Mycology*", Westport, Connecticut, Avi Publishing Comp., 173-190, 1978.
  9. Splittstoesser, D.F., "Fruits and fruit products", Beuchat, L.R. (ed.), "*Food and Beverage Mycology*", Westport, Connecticut, Avi Publishing Comp., 83-109, 1978.
  10. Pitt, J.I., Hocking, A.D., "*Fungi and food spoilage*", Academic Press, Sydney, Orlando, San Diego, New York, Jordan, Toronto, Montreal, Tokyo, 1985.
  11. Babik, I., "Microbial purity of medicines, 1. Requirements for microbial purity and the result of evaluation of microbiological quality of medicine", *Cesk.Farm.*, 26(8), 383, 1977.
  12. Raper, K.B., Fennel, D.I., "*The genus Aspergillus*", Robert E. Krieger Publishing Co. Inc., New York, 1977.
  13. Samson, R.A., Hockstra, E.S., van Dorschoot, C.A.N., "*Introduction to Food-borne fungi*", CBS, Baarn, 1981.
  14. Pitt, J.I., "*The genus Penicillium and its Teleomorphic States Eupenicillium and Talaromyces*", London, Academic Press, 1979.
  15. Samson, R.A., Stolk, A.C., Hadlok, R., "*Revision of the subsection fasciculata of Penicillium and some allied species*", CBS, Baarn, 1976.
  16. Stolk, A.C., Samson, R.A., "*The genus Talaromyces, Studies on Talaromyces and related genera II.*", CBS, Baarn, 1983.
  17. Gerald, C.L., Hudson, C.J., James, E.G., Thomas, E., "Aflatoxicogenic potential for dispersigillion sucrose substrates", *J. Assoc. off Anal. Chem.*, 63(3), 622, 1980.
  18. Beuchat, L.R., "*Food and Beverage Mycology*", Avi Publishing Company, INC, Westport, Connecticut, 1987.
  19. Cole, G.T., Samson, R.A., "The conidia", Al-Doory, Y., Damson, F.J., (eds.), "*Mouldy allergy*", Lea and Febiger, Philadelphia, 67-103, 1984.
  20. Hoffman, H.R., "Mould allergens", Al-Doory, Y., Damson, F.J. (eds.), "*Mouldy Allergy*", Lea and febiger, Philadelphia, 104-116, 1984.