

## Hava Kaynaklı Küflerin Toksinleri

Ayşegül Yoltaş<sup>1</sup>, Alev Haliki-Uztan<sup>1</sup>

### Giriş

Ev, okul, işyeri gibi çevrelerdeki kimyasal ve biyolojik ajanların potansiyel tehlikeleri hakkında bilgi sahibi olunmasıyla iç alanlarda mikotoksin ve mikotoksin üreticisi küflerin varlığının araştırılması büyük önem kazanmıştır. Son yıllarda hava kaynaklı küfler ve biyolojik kontaminatların potansiyel sağlık etkileri IAQ (International Air Quality) araştırmalarında ciddi bir şekilde göz önünde tutulan bir faktördür (1, 2). İç alan havasında bulunan funguslar insan sağlığını alerjik, infeksiyöz ve toksik yollar ile etkilemektedirler (3).

Medya ve halkın iç alanlarda bulunan küflere karşı ilgisinin artmasıyla endüstriyel hijyen uzmanları daha çok aranır hale gelmişlerdir. Endüstriyel hijyen uzmanlarından ortamlardaki küf varlığının incelenmesi ve bunlardan kurtulma yöntemleri hakkında öneri vermeleri istenmektedir. Bu öneriler yapıldığında "eğer küf kontaminasyonu ortadan kaldırılsa ciddi sağlık sorunları ortaya çıkabilir" gibi bir kanı oluşur. Toksik küfler hakkındaki haberler giderek mikotoksin üreticisi olduğu bilinen belirli küf türlerine karşı ilgi ve endişeyi de artırmıştır. Bu konuda özellikle *Stachybotrys chartarum* en çok ilgi çeken tür olmuştur. Küf ve mikotoksinler için belirli maruz kalma standartları bulunmadığından endüstriyel hijyen uzmanları iç çevrelerdeki küflerle ilişkili sağlık etkileri ve bu küflere maruz kalma potansiyeli hakkında geniş bilgiye sahip olmalıdır (2, 3).

Mikotoksinlerin solunması konusundaki nicel risk yargılarının tam olarak oluşturulabilmesi için gerekli bilgilerde büyük eksikler bulunmaktadır. Mikotoksinlerin hayvanlara injeksiyonunu içeren çok sayıda kaynak bulunmasına rağmen mikotoksinlerin solunması hakkında yapılmış çok az çalışma vardır. Buna ek olarak, yapılmış inhalasyon toksisitesi çalışmaları arasında bazı uyumsuzluklar da gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda mikotoksinlerin solunarak alınmasının diğer maruz kalma yollarına nazaran daha riskli olduğu söylenmekte bazıları ise mikotoksinlerin solunmasına bu kadar önem verilmemektedir (3).

---

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim dalı. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: [alev.haliki@ege.edu.tr](mailto:alev.haliki@ege.edu.tr)

## Rutubetli Binalarda Bulunan Funguslar

Fungusların çoğu oldukça geniş bir sıcaklık aralığında metabolik olarak aktiftir, fakat optimum büyüme için yüksek nem seviyelerine ihtiyaç duyarlar. Küf büyümesini destekleyen en düşük nem oranı %75 civarındır fakat *Stachybotrys*'in ihtiyaç duyduğu nem oranı %93 civarındır ve optimum büyüme 25°C'de gerçekleşir. Hava sıcaklığının artması ve substratın besin durumunun değişmesi nem isteğini azaltabilir. Topraklanmış yüzeyler ya da hassas boya ya da kâğıtla kaplı yüzeylerde küf gelişimi için ise nemlilik şart değildir. Yüksek nem, küf büyümesini teşvik etmenin yanı sıra nemin kendisi de akarları ve ozon seviyesini etkilemesi nedeniyle hasta bina sendromu (SBS) hastalıklarına yol açabilmektedir. Nem hasarı, bu ko-faktörlerden herhangi biri ve bina-ilişkili hastalıkların arasındaki bağ tam olarak açık değildir. Örneğin havadaki toz zerrecikleri içinde bulunan akarların alerjik ajanlar oldukları ve küflerle ilişkilendirilen üst solunum yolu semptomlarına yol açabildikleri bilinmektedir. Su hasarı görmüş binalarda küflerin yanı sıra gram-negatif bakteriler, endotoksinler ve mycobacteria da bulunmaktadır. Küflü binalarda mikrobiyal kontaminasyonun tekrarlayan su baskınları ya da durgun su havuzları ile ilişkili olduğu da görülmüştür (4).

Rutubetli binalarda bulunan küflerin izolasyonu üzerine yapılan çalışmalar sonucu en sık izole edilen türlerin *Penicillium* (%96), *Cladosporium* (%89), *Ulocladium* (%62), *Geomyces pannorum* (%57), ve *Sistronema brinkmannii* (%51) olduğu saptanmıştır. Araştırılan ikametgâhların %94'ünden 66 tür filamentli fungi ve maya izole edilmiştir. *Stachybotrys*'in ortamda bulunma oranı %12,8 örneklerde görülme sıklığı ise %4,5 olmasına rağmen diğer bütün küflerden çok daha büyük risk ve önem taşımaktadır. *Stachybotrys*'in binalardaki gelişiminde aynı duvarın üzerinde *Penicillium* ve *Aspergillus versicolor* ve ikincil olarak *Cladosporium* gelişimi izlenmiştir (4).

*Stachybotrys chartarum* iç alanlarda bulunan mikotoksin üreticisi küflerin en önemlilerindedir. Bu fungusun kötü şöhreti trikotesen üreticisi olmasından kaynaklanmaktadır. Satratoksinin de dahil olduğu trikotesenler sitotoksik bileşiklerdir. *S.chartarum*'un trikotesenlerin yanında bazı immunosupresif bileşikler de ürettiği bilinmektedir. *S.chartarum* dışında benzer toksinleri oluşturma kapasitesine sahip olan ve iç alanlarda görülen diğer *Stachybotrys* türleri *S. cylindrospora* ve *S. echinata*'dır. İnsanlarda görülen ilk stachybotrytoksikoz kontamine saman taşıyan işçilerin *Stachybotrys* sporlarını soluması sonucunda oluşmuştur (1). *Stachybotrys* özellikle boru sistemleri, alçı taşı, cam elyafı ilaveli duvar kâğıdı ve alüminyum folyo üzerinde görülmektedir. Su tarafından hasar görmüş evlerin %30'unda *Stachybotrys*'e rastlanmıştır. Aynı şekilde beraberinde *Fusarium* türlerinin oluşturduğu mikotoksinler de ortamdaki yakalanabilmektedir (4).

Çürüyen yapraklar üzerinde bulunan phylloplane funguslar selülozik bina materyalleri üzerinde de kolonize olabilir. *Alternaria*, *Cladosporium*, *Bipolaris* ve *Arthrinium*'un bazı türlerinin mikotoksin üreticisi olduğu bilinmektedir. Binanın içi ve dışı arasındaki hava alış-verişi nedeniyle bu funguslar genelde iç alan havasında ortalama seviyelerde bulunurlar. Bazı türlerin ise alerjen oldukları ve iç alanlarda aktif bir biçimde büyümeleri sonucu problemler oluşturdukları da iyi bilinmektedir. *Chaetomium* ve *Phoma* gibi diğer selüloz indirgeyici genur da toksin üretebilmektedir (1).

## İç Alan Çevrelerinde Mikotoksinler

### Funguslar İçin Örnek Toplama

Günümüzde, iç alanlarda mikotoksinlere potansiyel maruziyeti ölçmek için tercih edilen metot fungal büyümenin toplanarak tanınması ve mikotoksin üreticisi küflerin tespit edilmesidir. Aktif büyümenin olduğu binalarda yüzey ve hava örneklerinde bulunan çeşitli fungus türlerinin ve bunların yaygınlığının saptanması ile tanınan türlerin mikotoksin üretme potansiyeli ile ortamdaki mikotoksin varlığı konusunda bir fikir edinilebilir. Pek çok vakada dikkate alınan ilk soru iç alanlarda aktif küf büyümesinin olup olmadığıdır. Bazı durumlarda genus düzeyinde tanılama yeterli olsa da sağlık ilişkileri ile korelasyonun saptanmaya çalışılmasında tayinde tür düzeyine inilmelidir. Bu durum özellikle pek çok farklı tür toksin üretme yeteneğine sahip olan *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri için geçerlidir (5).

İç alanlardan örnek alma prosedürü doğru bir kanıya varılabilmesi için çeşitli örnek tiplerini içermelidir. Görünen küf büyümesinin olduğu alanlardan bina materyalini analize göndererek ya da tape-lift yöntemi ile direkt olarak örnek alınabilir. Örneklemeye problemi alanlar, problemsiz alanlar ve dış alan havasından hava örneklerini içermelidir. Kültüre edilebilir ve kültüre edilemeyen metodlar farklı hassasiyet ve kapasiteye sahiptir. Her iki metot da problemi genel olarak belirlese de en güvenilir açıklama iki metodun beraber olarak kullanılması ile elde edilir. Kültüre edilebilir metotlar Andersen N6, Biotest RCS, SAS, EM Science MAS 100 ve katı besiyeri içeren petrilere hava çekerek havadaki fungal sporları toplayan diğer örnekleyicileri içerir. Hava örneği çekilen petrilere daha sonra inkübe edilerek ortamda gelişen fungusların tanınması yapılır.

Bu yöntemin en büyük avantajı titiz ve doğru bir şekilde tanılama yapılmasına izin vermesidir. Bu da özellikle *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri için ve potansiyel olarak toksijenik küfler olan *Paecilomyces*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Phoma*, *Acremonium* ve *Wallemia* türleri için çok önemlidir. Zefon Air-O-Cell, Burkard, Allergenco, BioSIS, cyclex-d ve diğer kültüre edilemeyen ya da 'spore-trap' örnekleyiciler düşük seviyelerde bulunan *Stachybotrys* sporlarının hassas bir şekilde tespit edilmesinde mükemmel bir yeteneğe sahiptirler ve bu nedenle oldukça kullanışlıdır. Gerekli olduğu durumlarda hızlı analiz sağlarlar ve genus kategorisinde çeşitli spor tiplerinin seviye ve oranlarını uygun ve doğru bir şekilde saptayabilirler. Tanılamada spesifite konusunda yetersiz kalsalar da kültürlerde büyüemeyen ya da yeterli derecede yarışamayan spor türlerinin tespit edilmesini sağlarlar. Ayrıca tüm hava kaynaklı biyolojik elemanların (polen, epitelyum hücreleri, böcek parçaları, fiber glass) toplanmasını sağlarlar (5).

### Mikotoksin Analizi

IAQ'da standart iç alan havasında mevcut fungusların örneklenerek tanınması olmasına rağmen mikotoksinlerin direkt ya da indirekt analizi de mümkündür. İç alan havasından toplanan izolatlar toksin üretme kapasiteleri açısından incelenebilir ancak toksin üretimi mekanizması ortam, sıcaklık ve diğer mikroorganizmalarla rekabet gibi çevresel koşullarla ilişkili olduğundan deneysel koşullarda toksin varlığı ya da yokluğu iç alan havasındaki toksin oluşumunu doğrulamaz.

Bina materyalinde mikotoksin varlığının araştırılması da mümkündür fakat geçmiş materyal ve karışık türlerin oluşturduğu bileşiklerin karışması nedeniyle daha komplike bir işlemdir. Mikotoksin analizinde en sınırlayıcı faktör funguslar tarafından üretilen toksinlerin çok çeşitli olması ve henüz karakterize edilememiş toksinlerin varlığıdır. Toksikolojik testler bir karşılaştırma standardına göre yapılmaktadır, bu nedenle bilinmeyen mikotoksinlerin profili çıkarılmış mikotoksinlerin her biri ile beraber yürütülmesi gereklidir. Bu da analitik masrafları çok artırdığından sınırlayıcı bir etmendir (6).

Binalardaki fungal büyümenin tespit edilmesinde uçucu maddeler ya da mikroorganizmalar tarafından metabolizmalarının yan ürünleri olarak üretilerek havaya karışan MVOC'lerin örneklenmesi de kullanılabilir. Bunların çoğu alkoller, aldehitler, ketonlar ve mikotoksin olmayan diğer bileşiklerdir ve insan sağlığı üzerindeki etkilerinin çok az olduğu düşünülmektedir. Uçucu mikrobiyal organik bileşiklerin (MVOC) baş ağrısı, gözlerde yanma ve sulanma, boğaz ve burun mukozasında tahrişe sebep olduğu bilinmektedir. MVOC'nin funguslar tarafından üretimi özellikle mikroorganizmal iç alan kirliliklerinde önem taşımaktadır, fakat fungal metabolitlerin görülme sıklığı üzerine çok çalışma bulunmamaktadır. MVOC testi diğer geleneksel testlerin sonuçlarının yetersiz olması durumunda uygulanabilecek ek bir parametredir fakat maliyetinin yüksek olması ve spesifiteden mahrum olması nedeniyle rutin araştırmalarda kullanımı çok fazla değildir (6).

### **Laboratuar Çalışmalarında Uçucu Maddeler ve Mikotoksinlerin Analizi**

Çürümüş organik maddeler ve gübre ile çalışılan fabrikalarda bulunan hava kaynaklı fungal kontaminantlar ve bunların mikotoksin üretme kapasiteleri ile ilgili bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada iki yıllık bir zaman aralığında Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim ayları olmak üzere toplam sekiz örnekleme periyodu belirlenmiştir. Örnekler bir kompost fabrikasından Sartorius MD8 air sampler ile por çapı 0.8 µm olan selüloz-nitrat membran filtre kullanımı ile alınmıştır. Örnekleme yükleme alanı, kompostun yığılı olduğu alan ve yerin 1,5 m altında bulunan depolama alanı olmak üzere üç noktadan alınmıştır. Hava örnekleri (her noktadan altı örnek) 10<sup>-4</sup>'e kadar seyreltilmiş ve 100 ppm kloramfenikol içeren Dichloran Gliserol 18% Agar üzerine alınmıştır. Saptama limiti 10<sup>0</sup>'lık seyreltme için 2 x 10<sup>2</sup> cfu/m<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir. Mezofilik fungusların izolasyon ve sayımı için petriyeler 22°C'de altı gün; termotolerant türler için ise 37°C'de üç gün inkübe edilmiştir (7).

Saf kültür kullanımı ile farklı fungal türlerin MVOC ve mikotoksin üretme kapasiteleri araştırılmıştır. MVOC üretiminin araştırılmasında organizmalar içerisinde yeast extract, sükroz, karboksi-metil selüloz gibi çeşitli supplementler bulunan Yeast Extract Sucrose Agar (YES), Compost Extract Agar (CEA) ve doğal substrat olarak kompost üzerinde büyütülmüştür. Mikotoksin üretimi için kullanılan besiyerleri CYA, MEA, Oatmeal Agar (OA) ve Compost Extract Agar (CEA)'dır ve mikotoksin analizi HPLC-DAD ile yapılmıştır (7).

Çalışma sonucunda tespit edilen türler *P. variable* ve *P. verruculosum*, *P. crustosum*, *P. cyclopium*, *P. glabrum*, *P. roqueforti*, *A. nidulans*, *A. fumigatus*, *A. candidus*, *A. niger*, *E. nidulans* ve *Rhizopus oligosporus*'tur ve en yoğun görüldükleri mevsim bahar mevsimidir. Yaz mevsiminde tespit edilen tek termotolerant tür *Paecilomyces varioti*'dir (7).

## Hava Kaynaklı Toksin Üreticisi Küflerin Sağlığa Etkileri

### Organik Toz Sendromu (ODTS)

Mikotoksinlere inhalasyon yolu ile maruz kalma ilk olarak oldukça yüksek seviyelerde hava kaynaklı küfe maruz kalan tarım işçilerinde görülmüştür. ODTS olarak adlandırılan bu akut toksikolojik hastalık potansiyel olarak çeşitli bakteriyel ve fungal toksinlerle ilişkilendirilmiştir (1).

### "NIFIES" ve 'Hasta Bina Sendromu' (SBS)

Küflere maruz kalmanın oluşturduğu sağlık etkileri bilinse de bu hastalıkları oluşturan spesifik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hava kaynaklı küfler potansiyel alerjen ya da enfeksiyöz ajanlar olarak özel bir ilgi görmüşlerdir. Fakat semptomların küf kontamineli binalarda yaşayan kişilerin binaya girmesi ile başlayıp binayı terk etmesi ile son bulması alerjik mekanizmanın yanı sıra toksik bir mekanizmanın da varlığını göstermektedir. SBS özellikle ofis binalarında çalışanlarda görülen açıklanamamış semptomların incelenmesinden sonra "su sızıntısı ve yoğunlaşma (condensation) sonucu bina materyalinin mikrobiyal olarak kontamine olmasından ileri gelen bina-ilişkili hastalıklar" olarak tanımlanmıştır. İlk olarak SBS olarak adlandırılan bu hastalık tanımlamak için daha spesifik bir terim olan "non-enfeksiyöz fungal iç alan maruz kalma sendromu – non-infectious fungal indoor exposure syndrome" (NIFIES) kullanılmaya başlanmıştır.

Semptomlar göz, burun ve boğazda enflamasyon, iritasyon, öksürük ve göğüs darlığı gibi solunum semptomları, halsizlik, papular rash kızarıklıklar ve kısa süreli hafıza kaybı ve konsantrasyon problemleri gibi neurocognitive semptomları içermektedir.

Antibiyotik, antihistaminik ve astım ilaçlarının kullanılması mikotoksinlerin enfeksiyöz ve bulaşıcı olmamaları ve ölçülebilir immün yanıt ortaya çıkarmamaları nedeniyle etkisiz olmuştur. Mikotoksin kaynağının küf küf kontamineli ortamdan remediasyon ile ortadan kaldırılmasından sonra hastalık belirtileri görülen kişilerin kısa bir süre içerisinde tamamen iyileştiği görülmüştür (1).

Hasta binalarda binaya ilişkin hastalıkların oluşumunda *Stachybotrys*'in ciddi sorunlar yarattığı izlenmektedir. Mevsimlere bağlı olarak sene içerisinde pencerelerin açık olduğu süreç içerisinde *Cladosporium*, *Alternaria* *Aureobasidium* türleri dış ortam havasında bulunan türlerle karşılaştırılabilir. Böyle dönemlerde iç ortamlarda toprak kaynaklı suşlar ile *Penicillium* türlerinin oranında artış izlenir. Toksik mantarlardan *P. viridicatum*, *Trichoderma viride*, *P. decumbens* ve *A. versicolor* önem kazanır. Ev tozlarında, bir odada gerçekleştirilen aktivitelere bağlı olarak iç ortam atmosferinde bulunan küf ve maya miktarında artış görülür (1).

### Maruz Kalma Yolu

Bina sakinleri mikotoksinlerden temel olarak inhalasyon yolu ile etkilenirler. Küçük boyutlarda (2-10 mikron) olan küf sporları akciğer ve kan arasındaki oksijen alış-verişinin olduğu alveollere kadar solunabilirler ve böylece toksin içeren sporlar kana karışır. Fakat toksikoloji, mikotoksinlerin tüm vücuda yayılma mekanizması ve

semptomları seçici olarak oluşturmaları tam olarak anlaşılammıştır. Henüz bu ajanların insan vücudunda varlığını gösteren bir biyolojik markör bulunmamaktadır (1).

## Hayvanlar Üzerinde Yapılan İnhalasyon Çalışmaları

Mikotoksin ve mikotoksin üreticisi küflerin sporlarının solunması üzerine hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlardaki etkilerin anlaşılması için model olarak kullanılır. Bu çalışmalar aynı zamanda değişik bileşiklerin toksik etkilerinin karşılaştırılması için bir mekanizma oluştururlar. Hayvan yemi ve gıdalarda bulunan mikotoksinler ile ilgili çok fazla literatür bulunmaktadır. İnsan ve hayvanlarda mikotoksinlerin alınmasında temel rota sindirim sistemi olduğundan hayvanlar üzerindeki toksisite çalışmalarının büyük çoğunluğu sindirim sistemi üzerine yapılmaktadır. Mikotoksin veya toksin üreticisi küflerin solunum yolu ile alınmasını inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların bazıları maruz kalmayı ölçmemektedir. Creasia ve ark. (1987, 1990) tarafından yayımlanan çalışmalar mikotoksinlerin solunması ile oluşan mikotoksin-ilişkili hastalıkların biyolojik olarak akla yatkın olduğundan bahsetmektedir. Hatta sonuçlar mikotoksinlerin inhalasyon ile alındığı takdirde injeksiyona nazaran daha toksik olduklarını göstermektedir (3).

Bir trikotesen olan T- 2 toksini kimyasal savaşlarda kullanılabilecek bir bileşik olduğundan akut toksisitesi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 1986'da Mars, Gine domuzları üzerinde bir araştırma yapmış ve toksinin solunarak alınması durumunda semiletal dozun 4mg/kg olduğunu saptamıştır. Mars aynı zamanda toksinin akut inhalasyon ile alınması ve subkütanöz olarak alınmasının vücut üzerindeki etkilerinin aynı olduğunu da göstermiştir. Oysa daha sonra Creasia tarafından Gine domuzları üzerinde yapılan bir diğer çalışmada T- 2 toksininin aerosol olarak alınması durumunda semiletal doz 0.4mg/kg olarak bulunmuştur. Sonuçların bu şekilde çatışmasının nedeni inhalasyon süresinin farklılığına bağlanmıştır. Mars Gine domuzlarını 15- 75 dakika aralıklı periyodlar boyunca T-2 toksinine maruz bırakmış ve aralık süresi arttıkça toksisitede bir düşüş gözlemlemiştir. Creasia ise Gine domuzlarını 10- 30 dakika aralıksız olarak T- 2 toksinine maruz bırakmıştır. Creasia tarafından yapılan başka bir çalışmada kobaylarda olduğu gibi farelerin de T- 2 toksini inhalasyonuna (LD50 = 0.94 mg/kg) hassas olduğu görülmüştür (3).

Aflatoksinler injeksiyon yolu ile alındığında karsinojenik olduklarından ve potansiyel karaciğer toksini olduklarından kapsamlı çalışmaların odak noktası olmuşlardır. İnsan ve hayvan tüketiminde kullanılan ürünlerin pek çoğunda bulunabilmektedirler. Hayvanlar üzerinde saflaştırılmış AFB1'in akut inhalasyonu (120 dakika) üzerine çalışmalar yapılmış ve AFB1 inhalasyonunun kobaylarda karaciğerde DNA hasarı, kobay ve farelerde immün sistemde baskılanma ve akciğer problemlerine sebep olduğu anlaşılmıştır. Bir yıl boyunca her gün düzenli olarak aerosol haline getirilmiş AFB1'e maruz bırakılan farelerde lenfatik leukemia insidansında %38'lik bir artış gözlenmiştir (3).

Bu çalışmalar sınırlı ve yetersiz olsa da bazı genel eğilimlerin oluşması için yeterlidir. Toksisitenin maruz kalma süresi ile de alakalı olduğu ve total dozun daha kısa sürede verildiği vakalarda toksisitenin daha yüksek olduğu da görülmüştür.

Bu olay T- 2 toksininin solunum yolunda daha etkili biçimde temizlenmesi veya T- 2 toksininin uzun maruz kalma aralıkları ile ilişkili olarak havada daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için akciğer tarafından metabolize edilmesi ile alakalı olabilir. Mikotoksinlerin solunması pulmoner ödem ya da akciğerde ciddi histopatolojik değişikliklere yol açmamıştır, fakat diğer organ sistemlerinin ikincil olarak inhalasyondan etkilendiği görülmüştür. Akciğerde pulmoner ödem gibi etkilerin görülmemesinin sebebinin, toksinin akciğer tarafından hızla absorblanarak diğer organlara taşınması olabileceği düşünülmektedir (3).

Hayvanlar üzerinde yapılan mikotoksin inhalasyon çalışmaları yüksek maruz kalma seviyelerinde oluşan akut etkileri ölçmek üzerine kurulmuştur. Bu deneysel uygulamalar ve beraberinde gelen etkiler havada bulunan küflerin mikotoksinlerinin kronik olarak solunduğu durumları açıklamaktadır. Fakat belirli total bir dozun daha uzun sürelerde organizmalara verilmesi ile toksisitenin düştüğünü gösteren veriler düşük konsantrasyona maruz kalma sonucu oluşan etkilerin fizyolojik mekanizmalarca azaltılabileceğinin belirtisidir. Bu sonuçlar mikotoksin etkilerinin bir eşik değerine sahip olduğunu göstermektedir (3).

Bu tür çalışmalar belirli bir toksinin farklı hayvanların, farklı dozlar ya da farklı maruz kalma aralıklarında toksine karşı yanıtlarının saptanması için yararlıdır. Bunun yanı sıra bu çalışmalar mikotoksinlere küf sporlarının solunması yolu ile maruz kalma durumlarının incelenmesi açısından da önem taşımaktadır. Saf mikotoksin aerosolünün aksine küf sporları, toksik etkilerin oluşturulması için inhibitör ya da sinerjist olarak davranan kimyasallardan oluşmuş kompleks bir yapıdır. Buna ek olarak küf sporlarının aerodinamik özellikleri yapay olarak yaratılmış mikotoksin aerosollerinden farklıdır. Bu olay solunum sisteminde farklı bırakılma modellerine sebep olur yani alınan toksinin miktarı ve konumu toksisite üzerinde etkili olur (3).

Mikotoksinlerin spor inhalasyonu ile alınmasının etkilerinin daha iyi anlaşılması için Nikulin farelere intranasal olarak PBS (phosphate-buffered saline) içinde bulunan  $10^6$  *S.chartarum* sporu enjekte etmiştir. Çalışmada *S. chartarum*'un iki straini kullanılmıştır. Bunlardan biri yüksek toksisiteye sahip S.72; diğeri de daha az toksik olan S.29'dur (toksisite sitotoksisite testleri ile belirlenmiştir.). Kontrol olarak sadece PBS injeksiyonu da yapılmıştır. S.72 straini satratoksin içermektedir. Sporların verildiği tüm farelerde akciğer inflamasyonu görülmüştür fakat iki strainin inflamasyona değişimlerinde belirgin bir farklılık gözlenmiştir. S.29 sporları enjekte edilmiş farelerde görülen inflamasyon S.72'nin sebep olduğu inflamasyona nazaran belirgin bir biçimde ılımlıdır. Ayrıca nekrotik değişiklikler sadece S.72 sporları enjekte edilmiş hayvanlarda gözlenmiştir (3).

Yine başka bir çalışmada farelere  $10^3$ -  $10^6$  S.29 ve S.72 sporları intranasal olarak enjekte edilmiştir. Bu işlem 3 hafta boyunca haftada iki kez olmak üzere tekrarlanmıştır. İntranasal dozun artmasına ( $10^3$  az toksik strain olan S. 29 sporunun enjekte edilmesinden  $10^5$  daha toksik strain olan S. 72 sporunun enjekte edilmesine kadar) bağlı olarak pulmoner inflamasyonda "-" den "+++" ya kadar bir artış gözlenmiştir.  $10^5$  az toksik strain olan S.29 sporunun injeksiyonu ve  $10^3$  daha toksik strain olan S.72 sporunun injeksiyonu akciğerde aynı şiddette inflamasyona sebep olmuştur.  $10^3$  S.29 sporu enjekte edilen farelerde inflamasyon gözlenmemiştir. Hematolojik parametreler kontrol grubu ve mikotoksine maruz bırakılan hayvan grubunda benzer çıkmıştır. Oysa saf mikotoksinler ile yapılan çalışmalarda histolojik değişiklikler sadece toksin uygulanan hayvanlarda ortaya çıkmıştır (3).

İnhalasyon çalışmaları ile elde edilen bu sonuçlar mikotoksinlerin nakil aracı ve alınımlarının önemini vurgulamaktadır. Deneylerde kullanılan hayvan sayısının yetersiz olması, uygulama tekniği olan enjeksiyonun fizyolojik bir yöntem olmaması, histolojik yanıtın öznel olarak derecelendirilmesi nedeniyle bu sonuçların gerçek solunuma vakalarına uygunluğu sınırlıdır. Sonuçta yüksek miktarda küf barındıran alanlarda yaşayan insanların mikotoksinlere solunum yolu ile maruz kalmasının yüksek sayıda sporun intranasal inokulasyonu ile yeteri kadar anlaşılamayacağı belirtilmiştir (3).

## Vaka Raporları

Vaka raporlarının çevresel bir ajanın araştırılmasında kullanılması doğru olmasa da bir araştırmanın geliştirilmesi gerektiğini gösteren faktörlerin belirlenmesinde kullanılabilirler. İnsanlarda küflerin inhalasyonu ile mikotoksin bağlantılı hastalıkların arasındaki bir ilişki olduğunu gösteren birkaç durum raporu bulunmaktadır. İç alanlarda mikotoksinlere maruz kalma üzerine yapılmış çok az çalışma olduğundan tarımsal maruz kalmalarla ilgili durum raporları önem kazanmaktadır. Tarımsal solunma seviyeleri çok yüksek olsa da bu çalışmalardan elde edilen veriler iç alanlarda mikotoksinlere maruz kalma ile ilişkili olabilmektedir (2, 3).

Stachybotritoksikoz üzerine yapılan bir çalışmada Forgacs 1940'lı yıllarda Sovyetler Birliğinde yaşanan *Stachybotrys*'e maruz kalma vakaları hakkındaki bilgileri derlemiştir. *Stachybotry* sporlarına maruz kalan kişilerin çoğu kontamine hayvan yemi ile temas sonucu hastalanmıştır fakat bazı kişiler yakıt olarak kontamine saman kullandıktan sonra hastalanmışlardır. Hayvanlardaki hastalık salgınlarını araştıran bazı bilim adamları *Stachybotrys* ile doğal ya da yapay olarak kontamine olmuş samanlar ile temas sonucu oluşan toksisiteyi de araştırmışlardır. Diğer küflerle kontamine olmuş samanlar toksikoza yol açmamıştır.

Toksinlere maruz kalmanın temas ve inhalasyon ile gerçekleştiği düşünülmüştür. Semptomlar özellikle skrotum ve axiller bölgede, daha nadir olarak da el ve diğer vücut bölgelerinde dermatit, boğaz ağrısı, burun kanaması, öksürük, burunda kaşıntı ve yanma ve göğüste kan birikmesi ve tıkanıklıktır. Bazı hastalarda vücut sıcaklığı artmış ve bazılarında lökopeniyi takiben lökositoz görülmüştür. Maruz kalmanın kesildiği durumlarda hastalar hızlı bir şekilde iyileşmiş fakat tekrar maruz kaldıklarında hastalık daha ciddi bir şekilde tekrar ortaya çıkmıştır (3).

Croft tarafından 1986'da hazırlanan bir raporda bir ailenin tüm üyelerinde soğuk algınlığı belirtileri, boğaz ağrısı, diyare, baş ağrısı, yorgunluk, dermatit, saç dökülmesi ve genel halsizlik gibi semptomlar gözlenmiştir. Bu şikayetler ailenin yaşadığı evin odalarından birinin tavanındaki HVAC sisteminde yoğun küf büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Alınan hava örneği kültüre edilmemiştir fakat sporların *S. chartarum*'a ait olduğu bulunmuştur ve evden alınan materyallerde trikotesen varlığı tespit edilmiştir. Küf kontaminasyonu ortadan kaldırıldığında semptomlar kesilmiştir. Semptomlar *S. chartarum* ile ilişkilendirilmiş olsa da bu semptomlara yol açabilecek başka bir küf ya da bioaerosol olabileceği göz ardı edilmemiştir (3).

1987'de Brinton bir kolej derneği partisinden sonra epidemik bir ateşli hastalık meydana geldiğini ve partinin düzenlendiği odanın tabanının küflenmiş saman ile kaplı olduğunu bildirmiştir. Bu vakada odanın havasında bulunan toz partikülleri



görüşü engelleyecek kadar çoktur. Partiye katılan 67 kişinin 55'inde parti sonrasında ateş, ürperti, öksürük, nefes darlığı, göğüs ve sırt ağrıları gözlenmiştir. Hastalık riski partide harcanan zamanın artmasına bağlı olarak artmıştır. Serolojik testler sonucu herhangi bir viral ya da alerjik durum bulunamamıştır. Parti sonrasında küflü samanın bulunduğu ortamdan ayrılan tüm kişiler tamamen iyileşmiştir (3).

1994 yılında sekiz saat boyunca buğday ekimi ile uğraşan bir çiftçi ve eşinde akut solunum semptomları oluşmuştur. DiPaolo, çiftçi ve eşinin çalıştığı buğday tohumlarını incelediğinde tohumların *Aspergillus ochraceus* ile kontamine olduğunu ve Okratoksin içerdiğini tespit etmiştir. Çiftçinin eşi aynı zamanda bu vakadan sonra akut böbrek yetmezliği yaşamış bunun potansiyel sebebi de kontamine buğday tozunun solunması olarak düşünülmüştür. Ortam kontamine tahıllardan arındırıldıktan sonra hızla iyileşmiştir. Olayın anlaşılabilmesi için birkaç deney hayvanı Okratoksin içeren küflü buğdayların bulunduğu bir ortamda tutulmuş ve solunum sonrasında organlarda bazı problemlerden görülmüştür. Fakat bu çalışmada havada ya da tanelerde bulunan Okratoksin miktarı belirlenmemiş ve kontrol hayvanları kullanılmamıştır (3).

Hayvancılıkla uğraşan ve küflü mısır küspesi gibi küf içeriği oldukça yüksek yemler kullanan çiftçiler oldukça yüksek miktarda küf sporu solumaktadırlar. Emanuel bu şekilde yoğun küf sporu soluyan çiftçiler üzerinde yaptığı bir araştırmada çiftçilerde küf sporlarının solunmasından sonra akciğerlerde interstitial hastalıklarla sonuçlanan ateş, ürperti, kuru öksürük ve mukoz membranda inflamasyon gibi belirtiler gözlemiştir. Araştırmada görev alanlar belirtilerin sebebi olarak alerjiyi göz ardı etmişlerdir. Bunun sebebi çiftçilerin antijenlere cevap vermemesi ve küf sporlarına düşük seviyelerde maruz kaldıklarında semptomların gözlenmemesidir. Vakalardan birinde akciğer biyopsisinden beş fungus izole edilmiştir; fakat mikotoksin varlığı araştırılmamıştır. İzole edilen beş fungustan biri potansiyel toksin üreticisi olan *Fusarium* genusu, bir diğeri ise yine mikotoksin-üreticisi olan *Penicillium* genusu üyesidir. Hiçbir biyopside bakteri varlığına rastlanmamıştır. Akciğer histolojisi terminal bronşöller, alveoller ve interstitial hücrelerde akut amulti-fokal süreç varlığını ortaya koymuştur. Emanuel bu semptom ve işaretlerin sebebinin mikotoksin üreticisi fungus sporlarının yüksek miktarlarda solunması olabileceği üzerinde durmuştur (3).

ODTS için yapılan medikal konsültasyonda küflere maruz kalma değerlendirilmiştir. Referans çiftlikler seçilmiş, küflü materyal ile temasın olmadığı normal çiftçilik zamanları ve küflü materyal ile temasın olduğu zamanlarda çiftçilerden örnekler alınmıştır. Örnek alınan 17 çiftçinin 16'sında ODTS saptanmıştır. Ortalama spor konsantrasyonu ODTS vakaları için  $1.3 \times 10^{10}$  ve karşılaştırılan diğer çiftçiler için  $1.2 \times 10^8$  civarında bulunmuştur. ODTS vakaları küf sporlarına tek bir gün içerisinde aşırı derecede maruz kalınmasına bağlanmıştır. Spor tipi ile hastalık arasında bağlantı kurulamamıştır. Sonuçlar mikroorganizmalara ait hücre duvarı komponentlerinin toksik semptomlara yol açarak immün reaksiyonları tetiklemesi hipotezini destekler niteliktedir (3).

Bütün olarak bakıldığında durum raporları klinik olarak önem taşıyan sağlık problemlerinin ancak yüksek seviyelerde bioaerosol solunumu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Histolojik raporlar *Stachybotrys* kontamineli samanla direkt temasın sağlık problemlerine yol açtığını göstermektedir. Bu ekstrem maruz kalma durumlarının iç alanlarda yüzeysel küf büyümesi ile alakalı olma ihtimali oldukça azdır. Hava kaynaklı küflere yüzeysel kontaminasyon yolu ile maruz kalma

kolonizasyon derecesi, havalandırmanın etkinliğine bağlıdır ve sporların kontamine alandan sakinlere bulaşması için bir yolak gerekmektedir (3).

Bu durum raporlarındaki sağlık etkilerinin mikotoksin, endotoksin ya da her ikisini birden barındıran bioaerosoller sonucu oluşabileceği düşünülmüş fakat sağlık problemlerinin endotoksinlerle bağlantılı olması çok olası görülmemiştir. Bu raporlarda açığa çıkan diğer bir önemli nokta ise fungus sporlarını barındıran ortamdaki kaçınıldığı takdirde sağlık problemlerinin ortadan kalkmasıdır (3).

## **Epidemiyolojik Araştırmalar**

İç alan havasında bulunan mikotoksinlerin solunması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar üzerine çok az sayıda epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalardan bazıları mikotoksinlerin solunmasının sağlık üzerinde çeşitli etkileri olduğunu savunurken bazıları ise mikotoksinlerin solunması ve sağlık etkileri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yeterli veri bulunmadığını savunmaktadır (3).

Johanning 1996'da yüksek derece nemli ve gözle görünür küf büyümesi olan problemlili bir binada yaşayan 53 kişinin bildirdikleri semptomlar, kan testleri ve immünolojik testlerini herhangi bir şikâyet görülmeyen bir binada yaşayan 21 kişinin (kontrol olarak) sonuçları ile karşılaştırmıştır. Bu 53 vaka daha sonra kişilerin binada çalıştıkları bölgelere göre çeşitli gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar zemin katta (0. kat) çalışanlar (n = 7), bodrum katında (-1. kat) çalışanlar (n = 33) ve binanın bodrum katının da altında (-2. kat) çalışanlar (n = 9) şeklindedir. - 2. kat su basması, yoğun küf büyümesi ve küflerden arındırma gibi çeşitli işlemlerden geçmiştir. Kontrol grubu ve test grubu üzerinde kan testleri, serum kimyası, immünolojik testler, lenfosit sayımı ve fonksiyonu gibi testler yapılmıştır. Alınan hava örneği sonuçları hava kaynaklı spor sayısının tüm katlarda birbirine yakın olduğunu göstermiştir fakat -2. kat yani yoğun küf büyümesinin görüldüğü katta tüm diğer katlara nazaran daha yüksek sayıda küf sporuna rastlanmıştır. Aynı zamanda yapılan testler sonucu bina havasında satratoksin H'nin de dahil olduğu birkaç mikotoksin saptanmıştır. Bina çalışanları arasında en çok şikâyet bildiren kişiler -2. kat çalışanlarıdır.

Çalışmayı yapan yazarlar ellerindeki tüm verileri değerlendirerek toksin oluşturan küflerin sporlarına yüksek seviyelerde maruz kalmanın immun yetersizliğe sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışma hastalar tarafından bildirilen semptomları içerdiğinden hastaların semptomları abartabileceği düşünülmeli ve bu nedenle belirtilen semptomların hastalığın insidansını güvenilir bir şekilde gösterebilmesi için semptomlar objektif olarak doğrulanmalıdır. Bu raporda da küfe maruz kalma derecesi sadece hastalar tarafından bildirilen semptomlara göre değil aynı zamanda küf kontaminasyonunun varlığı ve miktarına dayalı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen en önemli bulgu bildirilen raporlar ile bina geçmişi (su basması, küflenme sorunu yaşanmış olması, nemlilik) arasında bir ilişki olmasıdır (3).

Mikotoksinlerin iç alan havasında bulunması *S. chartarum* kontaminasyonunun görüldüğü evlerde yaşayan çocuklarda bir takım hastalık belirtilerinin gözlenmesinden sonra daha çok dikkat çekmiştir. 1994'te Cleveland, Ohio'da yoğun bakım gerektiren ciddi solunum rahatsızlıklarının görülmesinden sonra 8 infant idiyomatik pulmoner hemoraji (IPH) ve hemosiderosis vakası bildirilmiştir. Etkilenen çocukların %50'sinde çocuklar eve döndükten sonra semptomlar yinelemektedir. Bu

vakaların araştırılmasından sonra *S. chartarum* varlığı ile ilişkili oldukları saptanmıştır. IPH için daha önceden belirlenen risk faktörleri ise sigara, pestisidlere maruz kalma ve aile geçmişinde hemoptysis vakalarının yaşanmış olmasıdır (3).

Hava kaynaklı *Stachybotrys* varlığının test edilmesinde hava örneği toplama ve daha sonra bu örneklerin analizini içeren bir metot kullanılmıştır ve inceleme sonucunda örneklerde *S.chartarum* saptanmıştır. Hava kaynaklı canlı küf konsantrasyonun belirlenmesinde CAMNEA metodu kullanılmıştır. Örnekler nükleopor filtreler üzerinde toplanmış, seyreltikten sonra uygun besiyeri içeren petriyerler içerisinde büyütülmüştür. Kültürler incelendikten sonra izole edilen genusların *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Stachybotrys* genuslarının üyeleri ve diğer birkaç genus üyesi türler oldukları saptanmıştır. Şüpheli küf büyümesinin görüldüğü alanlardan yüzey örnekleri alınmış, seyreltmeden sonra uygun besiyerine ekilmiştir. Koloniler sayılmış ve sonuçlar cfu/g olarak kaydedilmiştir (3).

Retrospektif anketlerin kullanıldığı epidemiyolojik araştırmalar ve evlerin incelenmesi bu vakalardaki risk faktörlerinin evde su hasarı varlığı, cinsiyet, evde sigara içilmesi ve evde *S.chartarum* kontaminasyonunun bulunması olduğunu tespit etmiştir. Daha sonra IPH vakalarının görüldüğü evler ve kontrol evlerde trikotesen varlığı fark edilmiştir. Çevresel değişkenler raporu spesifik olarak *S.chartarum*'dan bahsetmese de bu tür çevresel risk faktörlerinin pulmoner hemorajiye sebep olabileceği belirtilmiştir. Fakat çalışma ile ilgili Vaka ve kontrollerin belirgin bir biçimde farklı ırk ve cinsiyette olmaları, hastalığın görüldüğü grup üyelerinin normal doğum ağırlığına sahip olma olasılıklarının daha az olması gibi bazı problemler mevcuttur.

Bunlara ek olarak, aynı evde yaşayan diğer kişilerde funguslara maruz kalmasına rağmen onlarda da hastalık belirtilerinin arttığına dair bir kanıt yoktur. 1998'de Etzel ve ark. vaka- kontrol çalışmalarına yeni analizler eklemiştir. *S.chartarum*'un ortalama konsantrasyonunda 10 birimlik değişiklik için eşleşmiş olasılık oranı  $9.83(CI = 1.08 - 3 \times 10^6)$  olarak belirtilmiştir. IPH'nin görüldüğü evlerde *S.chartarum* yüzey konsantrasyonunun da yüksek olduğu tespit edilmiştir (IPH görülen evlerde  $20 \times 10^6$ , kontrol evlerde  $7.0 \times 10^3$ ). Etzel yaptığı araştırmalar ile *S.chartarum* ya da diğer toksin üreticisi küflerin bulunduğu evlerde yaşayan çocuklarda IPH görülme riskinin büyük olduğu sonucuna ulaşmıştır (3).

Su hasarının kaynağı, miktarı ve süresi, küf büyümesinin derecesi ve varsayılan bulaşma yolları bildirilmediğinden çalışma sonucunu yorumlamak daha da zor bir hal almıştır. Çalışma, "agresif" teknikler kullanılarak yapıldığından ve örnekleme IPH'nin rapor edilmesinden uzun süre sonra gerçekleştirildiğinden örnekleme sonuçları *S.chartarum* ve diğer hava kaynaklı küflere maruz kalma koşulları (miktarı) hakkında tam olarak bilgi verememektedir. Yüzey örneği konsantrasyonları arasında farkların önemini yorumlanması zordur; çünkü sporların serbest bırakılması sıcaklık, nemlilik, ışık ve hava hareketlerine bağlıdır ve küf büyümesinden şüphelenilen belirli bir bölgeden alınan yüzey örneği tüm evin yüzey kontaminasyonunu tam olarak temsil edemeyecektir.

Bunun yanı sıra organizmaların izolasyonu toksin seviyesini göstermemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda IPH görülen çocukların *S.chartarum* ve diğer toksin üreticisi küflerle kontamine olmuş evlerde yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. IPH ile *S.chartarum* ya da hava kaynaklı diğer toksin üreticisi

küflerin toksinlerine maruz kalma arasındaki ilişkinin ne şekilde olduğu tam olarak kanıtlanamamıştır. Fakat bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (3).

1999'da Cleaveland'deki araştırmalar üzerine yeni bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 1993- 1997 arasında rapor edilen, 12 ölüm vakasının da dahil olduğu toplam 37 vaka (çocuklarda) incelenmiş; ayrıca bu beş yıl boyunca A.B.D.'de görülen toplam 138 vakadan da bahsedilmiştir. Vakaların %11'inde gelişimsel gecikme veya geç olgunlaşma (büyüme), %22'sinde ani hastalık nöbetleri, %19'unda diğer infeksiyonların (*Pneumocystis carinii* pneumonisi gibi) ve hemoglobini'li hemoliz varlığı tespit edilmiştir. Hasta çocukların yaşadığı evlerden izole edilen küflerin satratoksin G ve H ürettiği tespit edilmiştir.

Bu evlerden aynı zamanda trichodermol, trichodermin ve griseofulvin üreticisi olan *Memnoriella echinata* (daha sonradan *S.echinata* olarak sınıflandırılmıştır) ve *Cladosporium* türleri de izole edilmiştir. Remediasyon sonrasında semptomlarda azalma görülmüştür fakat tüm bu bulgulara rağmen çalışmayı yapanların vakaların teşhisini yetersiz bulmaları ve vakaların kaynaklarını çelişkili bulmaları nedeniyle *S.chartarum* ve çocuk IPH'ı arasındaki ilişki yine tam olarak kanıtlanamamıştır (3).

Sonraki vakalarda da benzer problemler görülmüştür. Knapp ve ark. ve Flappan ve ark. pulmoner hemoraji ve şok görülen bir çocuk ile ilgili araştırmalar yapmışlardır. Çocuk biberonla beslenmiştir ve ailesi sigara içicisidir. Çocukta aneminin yanı sıra renal, hepatik ve endokrin anormallikler görülmüştür. Çocuğun uyuduğu oda ve çevresinde ve evdeki duvar kâğıtlarında *Stachybotrys*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria* gibi mikotoksin üreticisi küfler ve roridin L- 2, roridin E ve satratoksin H gibi mikotoksinlerin varlığı tespit edilmiştir (3).

1998'de Hodgson ve ark. Florida'da bulunan bir mahkemenin duvarlarında görülen yoğun küf büyümesinin çalışanlara etkisini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada mahkeme çalışanları (24 kişi) ve küf büyümesinin gözlenmediği başka binalarda çalışan kişilerin (kontrol grubu, 26 kişi) anket sonuçları, akciğer fonksiyon testleri, kan testleri ve immünolojik testlerin sonuçları değerlendirilmiştir. Vaka-kontrol denekleri tam pulmoner fonksiyon testi ve nörofizyolojik testlerden geçirilmiştir. Şikâyetin görüldüğü binadan hava ve bina materyali örnekleri toplanmıştır fakat kontrol binalardan bina materyali örneği alınmamıştır. Mahkemenin tavanından alınan örneklerden satratoksin G ve H izole edilmiş ve *Stachybotrys chartarum*, *Aspergillus versicolor* ve *Aspergillus glaucus* türlerine rastlanmıştır. *S.chartarum* binanın materyalinden, duvar ve tavandan alınan örneklerden de izole edilmiştir. Mahkeme çalışanları ve elde edilen sonuçlar arasında iki pozitif ilişki olduğu görülmüştür.

Bunlar; (1) anket araştırmasına göre ILD semptomlarının mahkeme çalışanlarında daha çok görülmektedir. (2) mahkeme çalışanlarında hırıltı dışındaki diğer bireysel semptomlar ve grup semptom kategorileri daha yüksek oranda görülmektedir. Sağlık (akciğer fonksiyonu) ya da maruz kalma (immun testler) ölçümü sonuçları maruz kalma ile sağlık etkileri arasında bir ilişki olduğunu kanıtlayamamıştır. Binada küf remediasyonu yapıldığından bu çalışmanın sonuçları ile ilgili bazı önyargılar oluşmuştur. Buna ek olarak bu çalışmaya katılan ve herhangi bir şikâyeti olmayan kişilerin sayısı çok fazla değildir. Çünkü deneklerin seçimi bina çalışanlarına bu çalışmanın amacını anlatan bir muhtıra gönderilmesi ile yapılmıştır.

Yazarlar problemlili binada çalışan kişilerde semptomların daha sık görülmesinin nedenini mikotoksinlerin uyarıcı etkisine bağlasalar da bu sonucun desteklenmesi yukarıda belirtilen sınırlamalar yüzünden zayıftır (3).

AFB1 içeren tarımsal ürünlerin hava kaynaklı tozlarına maruz kalan işçiler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Fıstık-işleme fabrikaları ve keten tohumu işleyen fabrikalarda çalışan ve haftada 45 saat 0.04'ten 2,5 g'a kadar AFB1'e maruz kalan işçiler üzerine yapılan iki çalışmada bu işçilerde solunum yolu tümörü insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada hayvan yemi işleyen bir fabrikada çalışanların günde 170 ng AFB1'e inhalasyon yolu ile maruz kalmaları sonucunda bu kişilerde karaciğer kanseri riskinin yüksek olduğu fakat akciğer kanseri riskinin çok yüksek olmadığı tespit edilmiştir. AFB1 inhalasyonu ve kanser arasındaki ilişkiden bahseden birkaç durum raporu da bulunmaktadır. Aflatoksin içeren tozlara maruz kalmanın bina çalışanları için oluşturduğu risk tam olarak bilinmemektedir. Fakat kf kontaminasyonun bulunduğu binalarda bir aflatoksin öncülü olan sterigmatosistin varlığı bilinmektedir (3).

SBS vakalarındaki yaygın sağlık problemlerinin kabul ve reddi bina sakinlerine uygulanan anket ve testlerin yetersizliği, çevresel incelemelerin eksik olarak yapılması ve örnek miktarlarının düşük olması nedeniyle kabul görmemiştir. Verdi Technology Associates (Verdi, NV) tarafından geliştirilen EplAQ (Epidemiyolojik i Alan Havası Kalitesi) araştırmacıların bina-ilişkili sağlık Őikyetlerinin yayılımı, kapsamı ve doğal yapısını hızlı ve objektif olarak saptamasını sağlar. EplAQ yazılımının kullanıldığı araştırmalar i alanlarda bulunan toksin oluşturucusu küflere maruz kalmanın SBS/INFIES ile direkt olarak ilişkili olduğunu bulmuştur (3).

## **Tartışma**

Saflaştırılmış mikotoksinler ile yapılan çalışmalar ile inhalasyon potansiyeli gösterilse de bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar mikotoksinlere inhalasyon yolu ile maruz kalmanın diğer yollara nazaran daha toksik olduğu konusunda Őüphelidir. Kf sporlarının intratrakeal olarak yerleştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar bu toksik kf sporlarının akciğerde inflamasyona sebep olduğunu göstermiştir. Fakat bu sonuçların insanlarda hava kaynaklı küflere ve bunların mikotoksinlerine maruz kalması durumuna uygulanabilirliği sınırlıdır. Bunun nedeni çalışmanın insanlar üzerinde yapılmasının imknsiz olması, insan ve hayvan fizyolojisindeki farklılıklar, uygulama yolunun yapay olması, uygulamada kullanılan spor sayısının çok yüksek olması ve hayvanlar tarafından verilen yanıtın öznel olmasıdır.

Durum raporları bioaerosollere veya hava kaynaklı küflere yüksek oranda ( $10^{10}$  spor/m<sup>3</sup>) maruz kalmanın akut klinik hastalıklar ile ilişkili olduğunu ve bu olayın nedeninin büyük ihtimalle mikotoksinler olduğunu göstermiştir. Bu vakalarla sürekli (kesin) olarak ilişkilendirilen bir kf genusundan bahsedilmese de yaygın görülen küflerden pek çoğunun mikotoksin ürettiği bilinmektedir (3).

i alan havasında bulunan mikotoksinlere maruz kalma ve bunların sağlık etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır ve genellikle bu ilişkiyi destekleyen kesin kanıtlar içermemektedir. Mikotoksinler ve mikotoksin üreticisi küflerle direkt temas veya bu küflerin sporlarının yüksek seviyelerde solunmasının hayvanlarda belirgin etkileri, insanlarda ise sağlık etkileri olduğu bilinse de Őu an var olan kaynaklar kf

kontamineli iç alan havasının solunmasının ölçülebilir sağlık problemleri ile sonuçlanacağı ile ilgili yeterli kanıt sağlayamamaktadır (3).

Toksijenik oldukları varsayılan türler ve bunlara iç alanlarda maruz kalmayı konu alan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. İnsanlarla benzer solunum sistemine sahip hayvan modellerinin kullanıldığı küf inhalasyon çalışmaları yapılmalı ve mikotoksin içeren küf partiküllerinin solunması ile oluşan toksik etkiler hakkında daha fazla bilgiye sahip olunmalıdır. Hayvanlar üzerine yapılan çalışma sonuçlarının insanlara için kabulü zordur. Bunun nedeni uygulama aracı, uygulama yolu ve kullanılan hayvan çeşitlerinin farklılığıdır.

Yapılan çalışmalar mikotoksin içeren küf partiküllerinin intratrakeal olarak yerleştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca çalışmalar fare, kobay ve Gine domuzu gibi solunum fizyolojisi insanlardan farklı olan hayvanlar üzerine yapıldığından elde edilen sonuçların insanlara uygulanması sınırlıdır. Domuzların akciğer fizyolojisi insanlarınkine benzerdir fakat domuzlar üzerine yapılan çalışmalar saf mikotoksinlerin solunması üzerinedir ve bu uygulama biçimi ile elde edilen sonuçlar mikotoksin barındıran küf partiküllerinin solunmasına nazaran farklıdır (3).

## Kaynaklar

1. Abbott, S.P., (2002), Mycotoxins and Indoor Molds, Indoor Environmental Connections, Vol. 3, Issue 4.
2. Fung, F., Hughson, W.G., (2003), Health Effect of Indoor Fungal Bioaerosol Exposure, Applied Occupational and Environmental Hygiene, 18: 535-544.
3. Robbins, C.A., Swenson, L.J., Nealley, M.L., Gots, R.E., Kelman, B.J., (2000), Health Effects of Mycotoxins in Indoor Air, Applied Occupational and Environmental Hygiene, 15(10): 773-784.
4. Kuhn, D.M., Ghannoum, M.A., (2003) Indoor Mold, Toxigenic Fungi, and *Stachybotrys chartarum*: Infectious Disease Perspective, Clinical Microbiology Reviews 16: 144-172.
5. Nielsen, K.F., (2003) Fungal Genetics and Biology 39: 103-117.
6. Tuomi, T., Reijula, K., Johnsson, T., Hemminki, K., Hintikka, E., Lindross, O., Kalso, S., Koukila-Kahkola, P., Mussalo-Rauhamaa, H., Haahtela, T., (2000), Applied and Environmental Microbiology, 66: 1899-1904.
7. Fischer, G., Müller, T., Schwalbe, R., Ostrowski, R., Dott, W., (2000), Exposure to Airborne Fungi, MVOC and Mycotoxins in Biowaste-handling Facilities, International Journal of Hygiene and Environmental Health, 203: 97-104.