

Küflerin Etken Olduğu Ekzojen Allerjik Alveolite Bağlı Hasta Bina Sendromu Olguları

O. ÖZYARAL*, Y. KESKİN**, F. ERKAN***, O. HAYRAN**

* T.C. Sağlık Bakanlığının Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Konularında Hizmet İçi Eğitim Kapasitesinin Güçlendirilmesi Programı, Uzman Eğitimci, ANKARA

** Marmara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi,

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran ve alınan öyküleri doğrultusunda çeşitli allerjenlere karşı hassasiyetleri incelenmiş bulunan hastaların evlerinde bir dizi mikolojik analiz yapılmıştır. Klinik olarak solunum güçlüğü şikayetleri bulunan üç ev kadınının kan serumlarında çeşitli küflere, termofilik aktinomiçet ve kuş antijenlerine karşı özgül IgG antikorlar aranmıştır. Ekzojen allerjik alveolit (EAA) tanısı almış bulunan hastaların *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans* ile *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerine karşı kan serumlarında özgül antikorla-

rı pozitif saptanmıştır. Yapılan analizler sonucunda, ev içi ortamı küf florası ile hastaların duyarlılık kazanmış oldukları küfler arasında %75 oranında doğrudan bir ilişki olduğu görülmüştür. Küfler tarafından sarılmış bu evlerde yaşamakta olan ev kadınlarında ortaya çıkmış bulunan olgular "hasta bina sendromu (HBS)" olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dematiaceous (esmer) küfler, Ekzojen allerjik alveolit (EAA), Hasta bina sendromu, Melanin, Özgül IgG antikorları, Toksikomikoz.

Cases of Sick Building Syndrome Due to Mold Induced Exogenous Allergic Alveolitis

In this study, several mycological analyses made in the houses of the sick people whose sensitivity against allergens was examined in line with the people and their histories who applied to Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Department of Pulmonary Disease. Clinically, in the blood serums of three housewives, who have complaints about respiration difficulties, specific IgG antibody against several mold, thermophilic actinomycetes and bird antigens were examined. It is found out that the specific antibodies aga-

inst *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Aspergillus* spp. and *Penicillium* spp. are positive in the people who are diagnosed with exogenous allergic alveolitis. As a result of the analysis it is found out that there is a 75% direct relation between in-house molds flora and the molds that the sick person gained sensitivity.

Key Words: Dematiaceous (dark) fungi, Exogenous allergic alveolitis (EAA), Melanin, Sick building syndrome, Specific IgG antibody, Toxicomycose.

Yazışma Adresi: Dr. F. ERKAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık pnömoniti ya da diğer bir tanımlamayla ekzojen allerjik alveolit (EAA), solunum yollarında meydana gelen iltihabi bir olgudur. EAA olguları, genellikle kişilerin içerisinde buldukları ortam atmosferinde bulunan ve sağlık zararlısı olarak tanımlanan mikroorganizmaları da içeren organik materyalin solunması sonucu kendini göstermektedir^[1]. Hava kaynaklı küflerin ve özellikle de bunların içinde ilk sırayı işgal eden *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Ulocladium* ve *Phoma* türlerinin EAA nedeni olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir^[1]. Bu küfler, sistematik açıdan esmer küfler Dematiaceae aile formunun birer üyesidir^[2]. Bu suşların tamamı buldukları ortama salgılandıkları ve bir virülans faktörü olduğu gösterilmiş olan renk maddesi melanin ya da dihidrokşi naftalen melanin (DHN) ile karakterizedir^[3]. Ayrıca, küfler tarafından sarılmış bir binaya “hasta” ve bu duruma da “hasta bina” tanımlaması yapılmaktadır^[4]. Hasta bir binada yaşanması ve bağlı olarak ortam havasının solunması sonucu kişilerde istenmeyen çeşitli tipte bazı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Kişinin kendisi ile ilintili herhangi bir hastalığı olmaksızın içerisinde bulunduğu kapalı alan atmosferi kirleticilerini solumasından ötürü ortaya çıkan son derece karmaşık ve etkenin tanımlanması oldukça zor olan bu olgu bileşenine “hasta bina sendromu (HBS)” denilmektedir^[4,5]. Bu amaçla hastalıkları tanımlanmış olan ve EAA tanısı almış bulunan hastaların evlerinin iç ve dış mimari özellikleri analiz edilmiş, iç ortam atmosferine ait kirletici faktör olarak saptanmış bulunan küf istilası ile kişilerin hastalıkları arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 42, 56 ve 68 yaşlarındaki üç kadın hastanın klinik anamnezleri alınıp, radyolojik ve laboratuvar analizleri yapıp sonuçlar alındıktan sonra EAA tanısı konmuştur. Bu hastaların kan serumları, özgül IgG varlığının araştırılabilmesi için Almanya Bochum “Berufsgenossenschaftliches Forschungs Institut (BGFA)”tan şef Prof. Dr. Baur’a gönderilmiştir. Serumlar adı geçen bu enstitüde *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* ve *Aureobasidium* küf cinsleri ile ter-

mofilik aktinomiçet ve kuş özgül antijenlerine karşı özgül IgG antikörleri araştırılmıştır. Hastalar ev kadınıdır ve zamanlarının en az 18-20 saat gibi oldukça büyük bir kısmını, bazı günler ise 24 saatin tamamını evde geçirdiklerini bildirmişlerdir^[6].

Hasta Kişilerin Ev Ortamlarının Mikolojik Analizi

Ev içi ortamına ait küf florasını saptamak amacıyla mikolojik amaçlı besiyerleri kullanılmıştır. Ev içerisinde bulunan kapalı mekana ait bütün bölümlerden hava, toz ve sürüntü örnekleri alınmıştır. İç ortam atmosferi hava örnekleme Merck hava örnekleme cihazı ile iki kez üst üste tekrarlanarak ve bunun yanı sıra “settling plate” yöntemi ile yapılmıştır. Ayrıca, evlerde gözle görülen bir küflenmenin olduğu, duvar ve eşya üzerinden selobant yardımıyla alınan örneklerden laktofenol pamuk mavisi ile hazırlanan preparatlar mikroskopta doğrudan incelenmiştir^[6-8].

BULGULAR

Kronik solunum güçlüğü ve baş ağrısı şikayetleri bulunan hastaların Almanya/BGFA Bochum’da kan serumlarında incelenmiş bulunan *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. ile *Alternaria alternata* ve *Aureobasidium pullulans* özgül antijenlerine karşı gelişen özgül IgG antikörleri pozitif, termofilik aktinomiçet ve kuş özgül antijenlerine karşı ise negatif olarak saptandığı bildirilmiştir. Yapılan mikolojik analizler sonucu elde edilen ev içi ortamı küf florası Tablo 1’de gösterilmiştir. Ev içi ortamında yakalanan konidyal yapılara ait saptanan en düşük ve en yüksek değerler ölçülmüştür. Buna göre ortamda risk faktörü olarak gösterilen konidyal yapı ortalama olarak birinci evde 7.9×10^6 , ikinci evde 3.2×10^5 ve üçüncü evde ise 4.1×10^5 kob/m³ olarak saptanmıştır^[6-8]. Yapılan çalışmalarda, hastalara ait her üç evin iç ortamında yoğun ve hissedilebilir ağır bir küf kokusunun varlığı dikkat çekmiş bulunmaktadır^[6]. Hastaların yaşamlarını sürdürdükleri evlerin coğrafi konumları ile iç ve dış mimari özellikleri incelendiğinde, evlerin eski yapılar olmasının yanı sıra mimari özelliklerinin zayıf olduğu izlenimi doğmuş, binaların sağlıklı bir yapılanma sergilemediği gözlemlenmiştir.

Tablo 1’de izlenen, hasta evlerinde saptanmış bulunan esmer küflerin iç ortam atmosferi-

Tablo 1. Ekzojen allerjik alveolit tanısı almış hastaların evlerinden ayrımı yapılan küf suşları.

Küfler	Ev	Küfler	Ev
Aspergillus cinsi ve yakın akrabaları		Dematiaceous hyphomycetes	
<i>A. candidus</i>	3	<i>Alternaria alternata*</i>	1, 2, 3
<i>A. chevalieri</i> var. <i>intermedius*</i>	d-h 2	<i>A. citri*</i>	1, 2, 3
<i>A. flavus</i>	1, 2, 3	<i>Aureobasidium pullulans*</i>	1, 2, 3
<i>A. fumigatus</i>	1, 2	<i>Cladosporium cladosporides*</i>	1, 2, 3
<i>A. niger*</i>	d-h 1, 2, 3	<i>C. macrocarpum*</i>	2, 3
<i>A. oryzae</i>	3	<i>C. sphaerospermum*</i>	1, 2, 3
<i>A. parasiticus</i>	2	<i>Moniliella suaveolens*</i>	2, 3
<i>A. penicilloides</i>	1	<i>Phoma*</i>	2
<i>A. tamarii</i>	2	<i>Ulocladium botrytis*</i>	1
<i>A. versicolor</i>	1, 2, 3	<i>Ulocladium chartarium*</i>	2, 3
<i>Neosartorya fisheri</i>	1	<i>Verticillium lecanii*</i>	2, 3
Penicillium cinsi ve yakın akrabaları		Diğerleri	
<i>P. chrysogenum</i>	3	<i>Acremonium charticola</i>	2
<i>P. corylophilum</i>	3	<i>Chrysonilia sitophyla</i>	1, 3
<i>P. digitatum</i>	1, 3	<i>Digodascus geotrichum</i>	1
<i>P. frequentans</i>	1, 2, 3	<i>Geotrichum candidum</i>	2
<i>P. nalgiovense</i>	1	<i>Mucor racemosus</i>	1
<i>P. paraherquei</i>	2, 3	<i>Rhizopus stolonifer</i>	2, 3
<i>P. rugulosum</i>	3	<i>Scopulariopsis fusca</i>	2
<i>P. variable</i>	1	<i>Stachybotrys chartarum*</i>	d-h 1
<i>P. verrucosum</i> var. <i>corymbiferum</i>	1, 2, 3	<i>Trichoderma harzianum*</i>	d-h ? 2, 3
<i>P. verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>	1, 2, 3	<i>Trichoderma viride*</i>	d-h ? 2, 3
<i>P. verrucosum</i> var. <i>melanochlorum</i>	3		
<i>P. verrucosum</i> var. <i>verrucosum</i>	1, 2, 3		

* Esmer küfler.

ne ait florada görülme sıklığı ilk evde %26.1, ikinci evde %32.1 ve üçüncü evde %25.8 ile oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Bütün bu değerlendirmeler ele alındığında çalışmalarımızda birinci evde ayrımı yapılan 23 suşun 8 (%34.8)'i, ikinci evde ayrımı yapılan 27 suşun 13 (%48.1)'ü, üçüncü evde ise ayrımı yapılmış bulunan 31 suşun 12 (%38.7)'si esmer mantar olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ayrımı yapılan suşların EAA etkeni oldukları bilinmektedir. İstenmeyen ve beklenmedik asemptomatik klinik tablolar HBS'nin karışık ve karmaşık oluşumunun bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir^[1,4,5]. Elde edilen veriler incelendiğinde 11 *Aspergil-*

lus suşunun ikisinin ve ayrıca diğerleri arasında yer alan *Stachybotrys chartarum* ile iki *Trichoderma* türünün de esmer olarak tanımlandığını göz önünde bulundurulursa ortam florasını oluşturan küflerin %35.5'inin melanin üretici türlere ait olduğu görülmektedir. Esmer küflerden herhangi birine karşı hassasiyet oluşması durumunda diğerlerine karşı derhal çapraz bir hassasiyet gelişimi kazanılmaktadır. Bu tip durumlarda ortaya çıkan klinik olgular çok daha ağır seyretmekte ve tedavi süreleri de uzamaktadır. Melanin üreticisi olan bu küfler, akciğerlerin derin dokularında birikerek toksikomikoz vakalarına neden olabilmektedir. Burada küfün kendisi ve/veya toksinleri ile solunum sisteminin mukoz membranlarının teması sonucu ortaya çıkan toksikomikoz olgusuna

EAA tanımlaması yapılmaktadır^[9-11]. Bu çalışmamızda, EAA'lı hastaların evlerinden ayrılmı yapılan esmer küflerden *A. alternata* (*A. tenuis*) ve *A. pullulans* suşlarına karşı duyarlı oldukları, hastaların kan serumunda spesifik IgG'lerin incelenmesi ile saptanmıştır. *Aspergillus*'lardan *A. niger* ve *A. glaucus* cins gruplarına ait küfler esmer mantarlar olarak tanımlanan suni olarak oluşturulmuş bulunan bu *Dematiaceous hypomycetaceae* aile formu içerisinde değerlendirilmektedir. Araştırmamızda her iki evde saptanmış bulunan *S. chartarum*'un kendi başına herhangi bir solunan kapalı ortam atmosferinde yer alması başlı başına sorunlar yaratmaktadır^[12]. İnsanlığın baş belası olarak tanımlanan bu küf çok ciddi sağlık sorunları yaratmakta, klinik tablolar ölümle sonuçlanabilmektedir. Kapalı bir mekana ait atmosferde yapılan incelemelerde 1 m³ havada koloni oluşturan küf konidya/spor ve/veya üremeye neden olabilen herhangi bir organel sayısı 10⁶ civarında olduğunda ve kişiler uzun sürelerle bu havayı soluduklarında akciğerlerinde çeşitli tipte allerjik reaksiyonların ortaya çıkacağı bildirilmiştir. Elde edilen değerler incelendiğinde birinci evde bu sayının 10⁶'ya ulaşmış olduğu görülmektedir. Diğer evlerde yapılan sayımın 10⁵ civarında kaldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca, asla unutulmaması ve üzerinde durulması gereken bir diğer husus da bu hastaların ev kadını olmalarıdır. Hastaların devamlı yaşam alanları olan ev ortamında bu suşların bulunması ve kişilerin bahsi edilen bu küflere ait organ yapılarını uzun sürelerle solumaları EAA olgusunu ortaya çıkarmıştır. EAA olgusu bugün artık bilindiği üzere etkeni gösterilmek kaydı ile HBS'yi tanımlayan bir semptomatik olgu olarak kabul edilmektedir. Hastaların alınan öykülerinde süregelen baş ağrısı, solunumda güçlük, isteksizlik ve kısa süreli, son altı aylık dönemde yaşamda bir kronik yorgunluk halinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Genel olarak bu tip şikayetleri olan hastaların yaşam alanlarının sorgulanması ve daha sonra hekim tarafından tedaviye geçilmesi önerilmektedir. Ortaya çıkan klinik bu tabloların normal olarak birçok sebepleyici etmeni olabilmektedir. Alınan iyi bir anamnez esnasında yaşam alanına yönelik yöneltilen sorularla temel bilgiler edinilmeye çalışılmalıdır. Bilindiği gibi HBS olarak tanımlanan olgularda hasta kişilerin hastalıkları ile yaşamlarını sürdürmekte ol-

dukları binalar arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir^[4,5,13]. Bu nedenle çalışmamızda da olduğu gibi şüpheli görülen olgularda öncelikle binanın hasta olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Elde edilen bulgular ve yapılan gözlemler sonucunda evlerin iç ortam atmosferinde sağlık zararlısı olarak tanımlanabilecek ve solunan havanın kalitesini etkilemekte olan birtakım kirleticilerin olduğu anlaşılmıştır. Bu kirletici sağlık zararlılarının başında Tablo 1'de izlenen küflerin varlığı gelmektedir. Bunun dışında toz, yemek, yağ, tekstil malzemesi, rutubet, küf, boya ve birtakım malzemelerin iç ortama saldıdığı kokuların karışımı ağır bir solunum güçlüğü yaratan atmosferin varlığı ev içi ortamlarda hissedilmiştir. Küflerin solunan havada asılı partiküllerinin bulunmasının yanı sıra buldukları ortama salgıladıkları kendilerine özgü kokularıdır. Gerek mikroorganizmaların salgıladıkları mikrobiyal uçucu organik bileşikler (MUOB) gerekse ortamdaki diğer malzemelerin saldıkları diğer uçucu organik bileşikler (UOB)'in oluşturduğu kokunun varlığı solunan havanın kalitesi üzerine etki etmektedir^[13]. Yaşanılan ya da içerisinde bulunan bir kapalı alan atmosferinin bu tip MUOB ve/veya UOB tarafından işgal edilmiş olması ve kişi/kişilerin uzun süre yaşanılan ortam havasına karışmaya devam eden bu yapıları solumaları sonucu kötü koku sendromu olarak tanımlanan bir başka sendrom ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkış şekli ve yaşam alanlarının kalitesi ile doğrudan ilgisinin bulunmasından ötürü HBS içerisinde yer alan bu yeni klinik olgu için kakosmi sendromu tanımlaması yapılmaktadır^[13]. Ayrıca, yaşanan binaların iç ortam havasının yetersizliği, kişiler üzerinde psikolojik ve fizyolojik faktörlerin bir karışımı olarak binada bulunma, hatta daha geniş bir yaklaşımla ortamda yaşama isteğini reddetme şeklinde ortaya çıkmaktadır. Semptomlar nedeni belirsiz atipik bir isteksizlik, bezginlik ve kronik yorgunluk hali ile ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmalarımızda hastaların sorgulanmaları sırasında verdikleri cevaplar da bu yönde olmuştur. HBS'nin bir parçası olarak tanımlanan ve kabul gören bu karmaşık tablo için ayrıca sıkıcı bina sendromu tanımlaması yapılmaktadır. EAA HBS'yi belirleyen hastalık tabloları arasında yer almaktadır. Gerek iç gerekse dış ortam atmosferine ait solunan havanın 1 m³'ünde asılı bulunan konidyal mantar sayısı

10⁶'ya ulaştığında doğrudan sağlığı tehdit eder hale geçmektedir. Böyle bir ortam havasının solunması EAA dahil çeşitli tip allerjik reaksiyonlar ile solunum sistemine ait birtakım hastalık tablolarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Tanımlamaya çalıştığımız HBS ve bağlı olarak ortaya çıkan kakosmi ve sıkıcı bina sendromu olgularından kaçınmanın başlıca yolu düzenli ve disiplinli bir iç ortam planlamasından geçmektedir. Takip edilen hastaların ev içi düzenlemeleri sağlandığında sağlık sorunlarıyla ilgili olan yakınmalarında altı aylık bir süreçte derhal görülen bir düzelmeye, azalmanın olduğu izlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Greenberger PA. Mold-induced hypersensitivity pneumonitis. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:219-23.
- Ellis MG. Dematiaceous hypomycetes. 2nd ed. England: Commonwealth Mycological Institute, Kew Survey, 1980:608.
- Polak A. Melanin as a virulence factor in pathogenic fungi. *Mycoses* 1990;33:215-24.
- Özyaral O. Hasta bina sendromu. *Modern Hastane Yönetimi* 2003;7:1-13.
- Özyaral O. Hasta hastane sendromu. Günaydın M, Sünbül M (editörler). 3. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:37-73.
- Özyaral O, Keskin Y, Hayran O. Mimari Yapının Hasta Bina Sendromu Üzerine Etkileri. II. Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi Bildiri Kitabı, 18-21 Ocak 2006, Çankaya Belediyesi Çağdaş Sanatlar Merkezi. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:411-20.
- Özyaral O, Keskin Y, Erkan F ve ark. Ev İçi Ortamında Esmer Küfler (Dematiaceous hyphomycetes) Küfler ve Hasta Bina Sendromu. II. Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi Bildiri Kitabı, 18-21 Ocak 2006, Çankaya Belediyesi Çağdaş Sanatlar Merkezi. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:421-30.
- Özyaral O, Keskin Y, Erkan F ve ark. Hasta Bina Sendromu Olguları: Üç Hasta Ev Üç Hasta Ev Kadını. II. Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi Bildiri Kitabı, 18-21 Ocak 2006, Çankaya Belediyesi Çağdaş Sanatlar Merkezi. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:537-45.
- Özyaral O. İç ve dış ortamlardaki mantar allerjenleri. Yeğenoğlu Y, Erturan Z (editörler). 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Türk Mikrobiyol Cemiyeti Yayın No: 46 2003;94-107.
- Özyaral O. Mikotoksinlerin sağlık üzerine etkileri. Heperkan D, Dalkılıç G, Şenyuva H (editörler). Ulusal Mikotoksin Sempozyumu Kitabı. İstanbul: SİNCER, 2003:126-32.
- Özyaral O. Temas dermatiti küfler ve metabolizma ürünleri. Özbal Y, Koç N (editörler). 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Sempozyumu Dermatomikoz Etkenleri ve Dermatomikozlar, 3-4. Haziran 2004. Kayseri, Tutanaklar Kitabı, No: 48, Kayseri: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın 2004;109-26.
- Özyaral O. İnsanlığın baş belası bir küf: *Stachybotrys chartarum*. *Hospital News Hastane Dergisi* 2004;5:84-8.
- Özyaral O, Keskin Y. Kapalı alan atmosferinin sağlık üzerine etkileri: Kakosmi (kötü koku) sendromu. *Astım Allerji İmmünoloji* 2005;3:86-96.