

FİRAVUNUN LANETİ KÜF: *STACHYBOTRYS CHARTARUM***İlknur KALELİ****Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, (bkaleli@netscape.net)**

Mantarlar doğada her yerde bulunabilen mikro-organizmalardır. Yaklaşık 100.000'nin üzerinde mantar türü doğada bulunmaktadır. Havadan, sudan, topraktan, bitkilerden ve hemen hemen her türlü yüzeyden mantar izole edilebilir (1). Fakat onların birkaç yüz tanesi hastalık oluşturabilir. Mantarların sayısı ve türü, coğrafik konuma, iklime, mevsime ve gün içindeki zamana bağlı olarak değişir. *Penicillium*, *Rhizopus*, *Cladosporium*, *Alternaria* ve *Aspergillus* türleri doğada yaygın bulunan başlıca küflerdir (2). Küf tarımsal olarak üretilen önemli bir kontaminant olarak kabul edilir. Küflü maddelere temas eden, bunlardan yiyecek hazırlayan tarım ve fabrika işçileri küflerle karşı karşıyadır.

Küf iç ve dış çevrenin doğal yapısında olmasına rağmen bu küflerin tipi, sayısı, biyolojik özellikleri, insan ve hayvan sağlığını etkiler. Bina içinde bulunan küflerin neden olduğu birçok hastalık tanımlanmıştır. Bunlar pulmoner, immünolojik, nörolojik, onkolojik hastalıklardır. Nemli evlerde yaşayan çocuklar baş ağrısı, göz iritasyonu, epistaksis, nazal ve sinüs konjesyonu, soğuk algınlığı ve grip benzeri semptomlar, öksürük ve jeneralize gastro-intestinal yakınmalardan şikayet ederler (3). Nemin etkilediği okullardaki çocuklarda astım prevalansının arttığı bildirilmiştir.

Zararlı mantarlar ve onların ürünleri vücut yüzeyi ile ilişki içindedir. Duyarlı kişilerin sudan zarar görmüş binalarda üreyen küflere maruz kaldıklarında hastalanabilecekleri uzunca süreden beri varsayılmaktadır. Bu bağlamda en çok işaret edilen mantar *Stachybotrys chartarum*, eski adıyla *Stachybotrys atra* veya *Stachybotrys alternans*'tir.

Önceleri saprofit olarak kabul edilen *Stachybotrys* at ve diğer hayvanlar ve insanlarda oluşturduğu hastalıklardan dolayı günümüzde patojen olarak düşünülmektedir. *Stachybotrys* ile oluşan atlardaki epidemide, insanlarda özellikle elle hayvan yemi hazırlayanlarda ve küflü saman ile yakın ilişkili içinde olanlarda dermatolojik ve solunum semptomları oluşmuştur (4). *Stachybotrys*'in primer hastalık belirtileri temas bölgelerinde dermatit olarak görülmüştür. Lezyonlar hiperemiden kabuklu eksudaya ve nekroza kadar ilerler, sonunda rezolüsyon görülür. Gönüllülerin derisine uygulandığında aynı lokal ve sistemik belirtiler saptanmıştır. Solunumsal semptomlar konjesyon, öksürük, rinit gibi benign semptomlardan alveolitis, bronşektazi, pulmoner fibrozise kadar değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Cleveland'da bebeklerde idiyopatik pulmoner hemoraji ile ilgisi bildirildikten sonra bu mantara karşı kamuoyunun ilgisi artmıştır (5). Daha sonra ABD'de Houston'da pulmoner hemosiderosisli bir çocukta *S. chartarum* izole edilmiştir. Ayrıca bir çok araştırmacı sudan hasar görmüş binalardaki hastalıklarla *Stachybotrys* türlerinin ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. *Stachybotrys chartarum* su hasarı görmüş binalarda, duvar kağıdında, alçı duvar kaplamalarından izole edilebilir. Florida'da sudan hasar görmüş binaya yeni taşınanlarda birkaç hafta içerisinde mukozal iritasyon, yorgunluk, göğüs sıkışması gibi semptomların görüldüğü bildirilmiştir (6). Burada binanın küfler ile sarıldığı ve böylece binada yaşayanların da hastalandığı anlaşılmıştır. Bu durum 'hasta bina sendromu' olarak adlandırılmıştır. Hasta bina sendromuna *S. chartarum* ve *Aspergillus versicolor*'un toksinlerinin solunmasının neden olduğu bildirilmiştir (1). *Stachybotrys*'in insan ve hayvanlardaki hastalıklarla ilişkisine rağmen bilim adamları *Stachybotrys*'in infeksiyöz bir küf olduğuna dair kesin kanıt bulamamışlardır. Çünkü hastalık gelişimi tam bir Koch postulatını işaret etmemektedir.

Stachybotrys chartarum sporları, *Aspergillus* sporlarının aksine, kolayca havada dağılmaz. Çünkü *S. chartarum* sporları genellikle küme halindedir ve kuru "slime" ile kaplanmıştır. Parçalandığında ya da toza yapıştığında havada dağılabilir. Genellikle küflerin gelişmesi için yaklaşık %75'lik bir bağıl nem gerekli olurken, *S. chartarum* üremesi için %93 nem ve 25° C sıcaklık gereklidir (7). Mantar kışın canlı kalabilir ve sporları yıllarca canlılıklarını devam ettirebilir (8). Diğer birçok küf gibi diğer mantarların varlığında yaşayabilir. Genel inanişe aykırı olarak *S. chartarum* iç ve dışarının havasında yaygın olarak bulunan bir küf değildir. Organizma genellikle saman, hasır, bitki döküntüsü, ölü bitki kökleri, kağıt hamuru, kumaş, gibi selülozdan zengin yerlerde bulunur (8).

Küfler binanın içerisine hava sirkülasyonu, organizmalarla, cansız materyallerin yüzeylerine yapışarak taşınır. Besin kaynağı, sıcaklık, nem küflerin üremesi için uygun hale geldiğinde çoğalırlar. Rutubetli binalarda en sık izole edilen mantarlar sırasıyla *Penicillium* %96, *Cladosporium* %89, *Ulocladium* %62, *Geomyces pannorum* %57, *Sistronema brinkmanni* %51 olarak bulunmuştur (9). *Stachybotrys chartarum* iç çevrede konutların %13'ünde saptanmıştır. Selüloz bazlı agar tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda ise sudan hasar görmüş binalarda oran %30'a kadar çıkmıştır (10). Topraklı ve boyalı kağıt kaplı yüzeylerde nem olmadan da küf üremesine rastlanabilir. *Stachybotrys* aynı zamanda boru izolasyon malzemelerinden alçı, cam elyafı duvar kağıdından, alüminyum folyolardan da izole edilebilir. *Stachybotrys* selülozlu ortamı sever, fakat selüloz aynı zamanda *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* üremesini de artırır (11).

Birçok mantar geniş sıcaklık aralığında metabolik olarak aktif olmasına rağmen yüksek ve bağıl nem optimal üreme için gereklidir. Çeşitli çalışmalar subjektif yakınmalar ile nemli çevre arasındaki ilişkiyi desteklese de hastalık ve çevresel faktörler (su hasarı gibi) arasındaki ilişki açık değildir.

Stachybotrys, *Chaetomium* ve *Aspergillus*'ün da dahil olduğu birçok mantar toksin üretiminden dolayı özel öneme sahiptir. *Stachybotrys chartarum* belirli koşullar altında kuvvetli mikotoksin üreten filamentöz bir mantardır. Mikotoksinler çok eski zamanlardan beri besin zehirlenmeleriyle ilişkili bulunmuştur. Koşullar mantar üremesine ve toksin üretimine uygun olduğunda üretilir. Mikotoksin üretimi, nem, pH, üreme ortamı ve üreme ısısına bağlıdır. Hayvan ve insanlarda mikotoksinlerin neden olduğu hastalıklara mikotoksikoz denir. Fakat insanlarda hastalık etkileri hayvanlardaki kadar iyi tanımlanamamıştır. Mikotoksinlerin kimyasal yapısındaki çeşitlilik klinik septomların değişik olmasına neden olur. Sağlık ve ekonomiye etkisinden dolayı mikotoksikoz, tarımla ilgilenenler yiyecek ve çevre bilimcileri sağlık profesyonelleri tarafından yoğun olarak ilgilenilmektedir.

Küf ürünlerinin neden olduğu toksisite dört kategoriye ayrılır (1): Akut, 2) Kronik, 3) Mutajenik ve 4) Teratojenik.

Akut toksisite böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Bazı küf ürünleri protein sentezine etki ederler. Etkiler deri hassasiyetinden nekroza immün yetmezliğe kadar değişebilir. Diğer küf ürünleri nörotoksinler, motor fonksiyonlarda değişikliğe ve beyin hasarına neden olabilirler. Karaciğer kanseri bazı mikotoksinlerin tüketilmesiyle ilişkili olabilir.

Stachybotrys chartarum tarafından üretilen mikotoksinlerin toksik etkileri ilk olarak 1920'lerde Rusya'daki salgından bildirilmiştir. Araştırmacılar bu mantarla kontamine olmuş samanları yiyen atlar ve sığırlarda ciddi morbitite ve mortalite bildirmişlerdir. *Stachybotrys chartarum* tarafından üretilen trikotesenler üç grupta incelenebilir:

a) Basit trikotesenler: trikodermal trikodermin ve verrukarol; b) Trikooverroid trikooverrol ve trikooverrin; c) Makrosiklik trikotesen verrukarin B ve J, roridin D, E, satrotoksin F,G ve H, isosakrotoksin F, G ve H (12). *Stachybotrys chartarum* kültürleri tarafından üretilen makrosiklik trikotesenler görüldüğünde, satrotoksin G ve H ile roridin E her zaman saptanabilir. Makrosiklik trikotesen ailesi ökoryotlarda kuvvetli protein sentezi inhibitörüdür. Satrotoksin ve diğer trikotesenler apoptozise neden olur. Trikotesenler deri iritasyonu, anoreksiya, kusma, diyare, immünsüpresyon, hemoraji, konfüzyon ve ölüme kadar değişen çeşitli klinik durumlara neden olabilirler (1). Trikotesenler güneş ışığına, ultraviyoleye, X ray, 120° C'ye kadar sıcaklığa ve asitlere karşı dirençlidirler (13). Alkali ile harap edilebilirler. Bu nedenle binaların küflerden arındırılması için alkali kullanılabilir. Trikotesenlerden özellikle T₂ toksine toksik ve immünsüpresif etkilerinden dolayı üzerinde çok çalışılmıştır. Diğer trikotesenler DAS, vomitoksin ve fusarenonx RNA ve DNA sentezini bloke ederek hızlı bölünen hücrelerde karakteristik radyometrik lezyonlar oluştururlar. Hayvan modellerinde immunglobulin sentezini, antikör yanıtını, kompleman aktivitesini ve hücresel yanıtı azaltırlar. Trikotesen sitokin üretimini değiştirir. Trikotesenler *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Herpes simplex virus*, *Candida* ve *Cryptococcus* infeksiyonlarına karşı direnci düşürürler. *Stachybotrys chartarum* dışında diğer trikotesen üreten önemli küfler ise *Fusarium*, *Myrothecium verrucaria* ve *Myrothecium roridum*'dır.

Stachybotrys tarafından üretilen toksin reaksiyonunun hastalıkta en önemli faktör olduğu düşünülmüştür. Alerjik reaksiyonlar ve infeksiyonlar *Stachybotrys* ile ilişkili hastalıkta minör mekanizmaları içerir. Deri kontağı ve inhalasyon majör bulaşma yollarıdır.

Stachybotriyozun kesin moleküler mekanizmaları belli değildir. Hayvan modelleri stachybotriyoz'un pato-biyolojisini anlamak için kullanılmaktadır. Farelerde toksijenik sporların intranasal olarak verilmesi trombosit sayısında düşüğe, lökosit ve eritrosit sayısında artışa neden olmuştur. *Stachybotrys chartarum*'a karşı IgG antikörleri saptanmamıştır. Ayrıca alveollerde inflamatuvar değişiklik ve hemoraji görülmüştür (14). *Stachybotrys chartarum*'un hemolize neden olan stakhilizin ürettiği bildirilmiştir (15). Son zamanlarda tanımlanan stakilisin kan damarlarında dilatasyona neden olduğu ve solucanlarda letal etki yaptığı gözlenmiştir. Araştırmacılar erişkinlerdeki kanlı burun akıntısı ve bebeklerdeki pulmoner hemorajiye *S. chartarum* sporları tarafından salınan stakhilizine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Rutubete bağlı hastalıklar içerideki küflerle ilişkilendirilse de çalışma ve gözlemler stakibotritoksikoz veya pulmoner hemorajiyi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Çevresel faktörler her zaman tam anlaşılabilir. Bu küflere maruz kalan herkesin hastalanmaması, genetik faktör, genetik yatkınlık gibi bazı predispozan faktörlerin burada etkili olabileceğini düşündürmüştür. *Stachybotrys chartarum*'un neden olduğu hastalıklar sağlık ve ekonomi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Yapılacak daha fazla ve kapsamlı çalışmalar ekoloji ve konak-patojen ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olacak ve böylece hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynayacaktır.

Kaynaklar

1. Hossain MA, Ahmed MS, Ghannoum MA. Attributes of *Stachybotrys chartarum* and its association with human disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 200-208.
2. Miller JD, Laflamme AM, Sobol Y, Lafontaine P, Greenalgh R. Fungi and fungal products in some Canadian houses. *International Biodeterioration and Biodegradation* 1988; 24:103-120.
3. Mahmoudi M, Gershwin ME. Sick building syndrome. III. *Stachybotrys chartarum*. *J Asthma* 2003; 37:191-198.
4. Drobotko VG. Stachybotryotoxicosis, a new disease of horses and humans. *Am Rev Soviet Med* 1945; 2:238-242.
5. Montana E, Etzel RA, Allan T, Horgan TE, Dearborn DG. Enviromental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics* 1997;99:E1-E8.
6. Hodgson MJ, Morey P, Leung WY, et al. Building associated pulmonary disease from exposure to *Stachybotrys chartarum* and *Aspergillus versicolor*. *J Occup Environ Med* 1998; 40:241-249.
7. Grant C, Hunter CA, Flannigan B, Bravery AF. The moisture requirements of moulds isolated from domestic buildings. *International Biodeterioration and Biodegradation* 1989; 25:259-284.
8. Forgacs J. Stachybotryotoxicosis. In: Kadsı S, Ajl SJ, eds. *Microbial Toxins*. Vol. 8. New York: Academic Pres, 1972: 95-128.
9. Hunter Ca, Grant C, Flannigan B, Bravery AF. Mold in buildings: the air spora of domestic dwelling. *International Biodeterioretion and Biodegradation* 1988; 24:81-101.
10. Etzel R, Rylander R. Indoor mold and children's health. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl 3): 463.
11. Karunasena E, Markham N, Brasel T, Cooley JD, Straus DC. Evaluation of fungal growth on cellulose-containing and inorganic ceiling tile. *Mycopathologia* 2001;150: 91-95.
12. Jarvis BB. *Stachybotrys chartarum*: a fungus for our time. *Phytochemistry* 2003; 64:53-60.
13. Kuhn DM, Ghannoum MA. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotris chartarum*: Infectious disease perspective. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:144-172.
14. Nikulin M, Reijula K, Jarvis BB, Vijalainen P, Hinttikka EL. Effects of intranasal exposure to spores of *Stachybotrys atra* in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35:182-188.
15. Özyaral O. İnsanlığın başbelası bir küf: *Stachybotrys chartarum*. *Hastane Dergisi* 2004; 5: 84-90.