

9184

T.C.
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

EVLERDE AMBALAJLARI AÇILMIŞ
TABLET VE ŞURUP ÖRNEKLERİNİN
MANTARLARLA KONTAMİNASYONU İLE
EV TOZU KÜFLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Ecz.OĞUZ ÖZYARAL

DANIŞMAN:

Prof.Dr.Candan Bozok Johansson
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

İstanbul - 1989

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji bilimini bana sevdiren 1981 yılından beri birlikte çalıştığım kıymetli hocam Sayın Prof.Dr.Candan Bozok Johansson'a bana bugüne kadar göstermiş olduğu yakın ilgi ve destekten dolayı, her zaman mikolojik alanda yaptığımız çalışmaları destekliyen, yol gösteren ve bizlerden manevi desteğini hiçbir zaman eksiltmeyen İstanbul Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden kıymetli hocam Sayın Prof.Dr.Özdem Anđ'a, Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Emel Tümbay'a ve Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Prof.Dr.Nuran Yuluđ ile Prof.Dr.Şemsettin Ustaçelebi'ye teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin yazı ve basım işlerinde derin ilgilerini gösteren Ertaş Yazı Merkezi ile Eczacı Haldun Kurtuluş'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
A. YAŞADIĞIMIZ ÇEVREDE KÜFLER VE KÜF ALLERJİSİ	3
B. İLAÇLARI VE İLAÇ ENDÜSTRİSİNİ ETKİLEYEN	16
MANTARLAR	
GEREÇ VE YÖNTEM	23
GEREÇLER	23
BESİYERLERİ	24
YÖNTEM	26
BULGULAR	31
TARTIŞMA	47
SONUÇ	59
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	64

GİRİŞ

Son yıllarda dünyanın hemen her yerinde havadaki küf mantarı miktarı ölçümü ve tanısı ile ilgili olarak yüzlerce araştırma yapılmıştır. Mevsimler, yerleşim bölgeleri, yükseklik, günün saatleri, çevre, iklim şartları küflerin atmosferdeki dağılım ve miktarını etkileyen başlıca faktörlerdir. Doğal materyal üzerinde küf mantarlarının konidyasının gelişebilmesi için 0.75'lik bir su aktivitesi yeterli olabilmektedir(3,7,14,19,20).

Dış ortamda bulunan toprak kaynaklı olan A.nidulans ve Cladosporiumlarla; elma, portakal gibi meyva bahçelerindeki ağaçların kontaminantı olan P.italicum, P.expansum, yağmursuları ile önce toprağa geçerek; ayrıca diğer kaynaklara ait olan örneğin hayvan dışkıları üzerinde bulunan küf mantarlarından A.clavatus ise tozlara karışarak rüzgar ve hava akımları ile ev içine taşınırlar. Evlerde rutubetli banyo, mutfak, dolap içleri, duvar, banyo perdeleri, yatak ve kanepeler ile kullanılmayan gereksiz hurda eşyanın aralarına girerek yerleşirler(1,28,33). Bu şekilde evlere taşınan küf cinslerinin başında Cladosporium, Rhizopus ve Mucor türleri ile Alternaria gelmektedir. Bu mantarlara ait konidyalar ev içi ortamında havadaki toz partiküllerinin içinde asılı kalırlarsa ve 1 m³ havada 10⁶ oranında bulunurlarsa özellikle duyarlı kişilerde de toksik reaksiyonlara, hastalıklara, allerjilere ve çeşitli mantar hastalıklarına neden olabilirler(2,18,28,31,38,42,45,48). Ayrıca bu küfler evlerimizde

açıkta duran hemen bütün besin maddelerini kontamine ederler. Bu şekilde küflerle kontamine olmuş besin maddelerinin tüketilmesi de insan ve hayvanda çeşitli mikoz ve/veya mikotoksinlere neden olabilmektedir.

A. YAŞADIĞIMIZ ÇEVREDE KÜFLER VE KÜF ALLERJİSİ

Besin kaynağı olarak kullanılan organik maddelerin bulunduğu her yerde mantarlar mevcuttur. Mantarlar omnivorous (her çeşit besin maddesi yiyen) ve ubiquitous (her yerde bulunabilen) tür. Toprak ve su küf mantarları için iki önemli rezervuardır. Toprak kaynaklı (geofungi) küfler yaprak, bitki artıkları, hayvan leş ve artıkları gibi maddeler üzerinde yerleşerek çoğalabilirler. Küfler toprak, su, hayvan, insan vs. gibi farklı çevresel koşullarda gelişimlerini sürdürür, büyür, ürer ve spor üretirler. Üretilen sporlar toprak, su, hayvan, insan, bitki üzerinde iken hava ile temas halinde bulunurlar ve böylece hava kaynaklı küfler oluşur. Hava kaynaklı küf sporlarının atmosferdeki dağılımlarında iklim şartları önemlidir. Küf sporları havada her zaman mevcuttur fakat miktarlarında atmosferik olaylara bağlı olarak değişiklik görülmektedir. Kış aylarında hava kaynaklı küflerin sayısı en düşük düzeydedir. Ayrıca havadaki küf sporlarının miktarı mevsimlere, yerleşim bölgelerine, yüksekliğe, günün saatlerine, çevre (çiftlik, deniz kıyısı) ve iklim şartlarına (temperatür, gün ışığı, nem, yağmur, kar, rüzgar) bağlı olarak değişiklik gösterir.

İnsanda solunum sisteminin allerjik hastalıklarının nedeni olan ve hava ile yayılan konidyal mantarlar, mantarlar aleminde Deuteromycotina alt-bölümündedirler. Allerjik hastalıkların başlıca etkeni Cladosporium, Alternaria, Penicillium ve Aspergillus türlerinin havada asılı kalan sporlarıdır. Bu dört cins ile yapılan çalışmalar bunların allerji yapıcı etkileri olduğunu göstermiştir(2,27,28,33,35,38,39,42,45,48). Cladosporium ve Epicoccum'un konidyaları hasat zamanı ve ürünün harmanlanması esnasında havadaki küf spuru miktarının artmasına sebep olur. Bulutlar halindeki küf sporları rüzgar

yardımla çok uzak bölgelere taşınabilirler ve duyarlı kişilerde allerjik durumlar yaratabilirler.

Hava kaynaklı mantar sporları değişik tiplerde bulunabilirler. Bazıları patojen (ör. Coccidioides immitis), bazıları toksik (ör. Asp. flavus), bazıları zararsız olabilirler. Fakat bu konuda sözü edilen mantarların çoğu allerjik olarak kabul edilen mantarlardır. Senenin tüm aylarında bu allerjenik mantarların hepsi olmasa da, çoğu havada mevcuttur. Şiddetli kar, yağmur veya oldukça soğuk havalarda spor miktarında bir azalma görülebilir. Alternaria ve Cladosporium türlerinin sporlarının havadaki miktarında özellikle Mayıs ayında bir artış görülür ve Temmuz, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarına kadar bu artış devam eder(19). Hava kaynaklı konidyal mantarlar için toprak çok iyi bir kaynaktır. Hava kaynaklı mantarlar evlere taşınabilirler (ör. küflü banyolar vs.). Bunlar, insan ve hayvanlar tarafından bulunduğu takdirde toksik reaksiyonlara, hastalıklara, allerjilere veya diğer mantar hastalıklarına yol açarlar. Sonra tekrar toprağa düşerler ve siklus böylece devam eder.




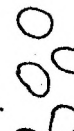
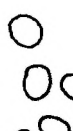


A. nidulans grubunun üyelerinin başlıca toprak orijini olduğu, normal ve subtropikal topraklarda yaşadığı bilinmektedir(36). Diğer taraftan A.clavatus grubunun üyeleri genellikle çeşitli hayvan dışkıları üzerinde gelişirler, onların topraktaki mevcudiyetleri ancak bazı substratların birleşmesinin sonucudur. Odanın havasındaki aerosporların giriş yolları havalandırma sistemleri, nemlendirici cihazlar, evcil hayvanlar ve diğer substratlardır. Evlerdeki süs bitkilerinin toprakları A.fumigatus gibi patojen ve allerji yapan türler için önemli bir rezervuardır(34). Trichophyton türleri gibi keratinofilik mantarların topraktan izolasyonu için özel teknik ve besiyerlerine gereksinim vardır(19,23,34). Yüksek bitkileri kontamine eden türler yağmur sularıyla toprağa karışabilir; örneğin P.expansum ve P.italicum gibi türler meyva ve limon türlerini kontamine ederler(34,35). Ayrıca Wallemia se-

bi osmofilik karakterdedir, bu nedenle toprakta yaşama şansı çok düşüktür. Bu tip küfler sadece yüksek miktarda şekerli ve tuzlu ürünlerde, örneğin reçel ve tuzlanmış ette bulunurlar(34). Bu tip mantarlar toprak ve topraktan çıkarılan ürünler üzerinde gelişebilme yeteneği kazanmışlardır(34,35,36,37,39,41). Bazı durumlarda toprak bu küfler için ilk gelişim ve yayılım ortamıdır. Konidyal durumlarından dolayı insanda alerji yaptığı saptanmış küfler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Konidyaları ile insanda solunum sisteminin allerjik hastalıklarının başlıca nedeni olan hava kaynaklı mantarlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Oda içindeki küfler genellikle su aktivitesi 1.00 olan standart bir agar besiyeri kullanılarak yakalanırlar. Kuruluğa dirençli Kserofilik mantarların oda havasında ve yatak tozu içinde bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir(10,26,28,33,38). A.glaucus, A.penicilloides ve W.sebi en çok bulunanlardır(28,33). Kserofilik mantarların en önemlisi sayılan Eurotium halophilicum'a doğada az rastlanmasına rağmen bu mantarın ev tozunda bol miktarda bulunduğu saptanmıştır(1,19). Kserofilik mantar florası ev tozu allerjileri ile sıkı ilişkide olan ev tozu kene'lerinin (örneğin Dermatophagoides pteronyssinus (Acarida : Pyroglyphidae)'un ekolojisi üzerinde önemli rol oynarlar(28,30,32,33). Kserofilik mantarların ev tozu kene popülasyonunun gelişimini stimule ettiği Iustgraaf tarafından gösterilmiştir(32,33). Allerjen mantarların potansiyel substratlarına ilişkin olarak temperatur de önemli bir faktördür.

Fungal spora en sık 1000 m'de rastlandığı bildirilmiştir. Havada, bulutların içinde ve her tip iklim koşullarında şaşırtıcı bir şekilde yüksek oranlarda bunlara rastlanmıştır(43). Cladosporium, Alternaria, Fusarium, Helminthosporium vb. küfler, mayalar evrensel dominantlar olarak kabul edilir. Bu mantarlar hemen her zaman mevsimsel olarak ortaya

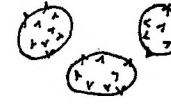
<i>Penicillium brevicompactum</i>	2,5 - 3,5 x 2 - 2,5	Globose Subglobose		Düzensiz zincirler aspergilluslarda olduğu gibi phialidelerden çıkarlar.	Toprak, çürük sebze, gübrelar, tahıllar, tekstil bitkilerde
<i>P. expansum</i>	3 - 3,5 x 2,5 - 3	Subglobose ve elips		Sıkı ve düzensiz zincirler phialidelerden çıkar.	Çürük elma ve armutta
<i>P. frequentans</i>	3 - 3,5	Globose Subglobose		Uzun kollar halinde phialidelerden çıkarlar.	Aşım derecede yaygın. Toprak, çürük ve gübrede hayvan dışkıсында tahıllarda yiyeceklerde; kâğıt ve kâğıt hamurunda, boyada
<i>P. verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i> (= <i>P. aurantiogriseum</i> = <i>P. cyclopium</i>)	3 - 4	Globose Subglobose		Yalancı zincirler halinde phialidelerden çıkar...	Çok yaygındır. kuru tahıl baklıgillerde ve besin maddelerinde
<i>P. verrucosum</i> var. <i>viridicatum</i>	3 - 4	Globose ve subglobose		Gaymı muntazam zincirlerle phialidelerden çıkar.	Tahıllar ve işlenmiş ürünlerde.
<i>Trichothecium roseum</i>	12-23 x 8-10	Elips ve silindirik		retrogressive blastik olgular, zincirler halinde	Kozmopolit; çürük sebzeler toprak, mısır taneleri ve sütlülmüş unlu ürünlerde
<i>Wailemia sebi</i>	2,5 - 3,5	Globose ve subglobose		Zincirler halinde basauxic konidifertardan çıkar.	Kozmopolit; gıda küfü, reçel, ekmek, kek, tuzlanmış et, süt ürünleri, meyve; toprak, gübre, tekstil.

A. glaucus (*A. repens*,
teleomorph *Eurotium*
herbariorum)

5 - 6,5

Globose
Subglobose

Kolonlar halinde phialidelerden
çıkarak.



Düşük nem içeriğine sahip
depolarda saklanan çürük
bitkisel materyal, tohumlar
tahıllar, yüksek oranda şeker
içeren gıdalarda, et ve yünde

A. versicolor

2 - 3,5

Globose

Gevşek kolonlar halinde phialidelerden
çıkaraklar.



Depolanmış arpa, saman
pamuk, peynirde; işlenmiş
ette, çeşitli tip toprak
örneklerinde

Aureobasidium
pullulans

1° konidya
9-11 x 4-5,5

Elips ve ovoid
1° konidya elips



1° phialidelerden çıkan konidya
tek ve gruplar halinde

Depolanmış çürük şeftali
ve portakalda; boyada,
odun ve kağıtta; toprakta
her yerde yenilen ve
işilen herşeyde

2° konidya
4-6 x 2-3

2° konidya; silindirik
ve sferoid



2° Konidyanın gelişmesi ile

Klamidosporlar
(Konidya?)
7,5-16 x 3,5 x 7

klamidosporlar

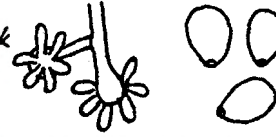
1° yumuşak, küçük koloniler içindeki
konidya; thallic oluşum ile
misellerden oluşan klamidosporlar;
zincirler halinde

Botrytis cinerea

8-14 x 6-9
mikrokonidya
2,5 x 3

Obovoid;
mikrokonidya
globose

Serbest dallardan aynı anda
bölünerek ortaya çıkan holoblastik
oluşum, zincirler halinde
Mikrokonidya phialidelerden
çıkan damlalar halinde



Toprakta; depolanmış
meyva ve sebzelerde

Cladosporium
cladosporides

3-11 x 2-5

Elips ve
limon şeklinde



Gerçek zincirler halinde
birinden bir diğerinin doğmasıyla
oluşmuş (acropetal)
holoblastik oluşumlar

Hemen hemen herşeyde,
toprakta, tekstilde,
gıda küfü depolanmış
tahılda

C. macrocarpum

9-28 x 5-13

Elips

C. cladosporides gibi
sadece zincirler daha
kısadır



Bitki ve bitki artıklarında;
toprakta; boyada ve tekstilde;
besin maddelerinde

C. sphaerospermum

3 - 4,5

Globose
Subglobose



C. cladosporides gibi

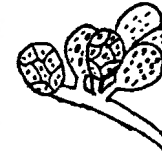
2° Birçok tip bitkiyi
sarar; toprak, boyada,
tekstillerde

Epicoccum purpuracens

15 - 25





Globose ve
pyriform

Holoblastik, fertil hiflerin
bir köşesinde veya ortasında
oluşmuş, tek ve kümeler halinde



2° çürük bitkiler, toprak,
mısır, arpa, yulaf, buğday
fasulye, kağıt, tekstilde

TABLO I. İnsanda Konidyasının Dolaylı Allerji Yaptığı Bilinen Küf Mantarları ve Konidyal Özellikleri

Küf Mantarı	Konidyanın Büyüklüğü (lxw) µm	Konidyal Şekil	Konidyanın besiyerindeki durumu ve şekli	Doğal bulunuşu
<i>Alternaria alternata</i>	18 - 83 17 - 18	Silindirik saplı Obpyrişorm	Her biri bir diğ erinden çıkmış fertil hücreler (porogenous) zincirler halindedir.	Her tip ve ölmüş bitkisel materyalde ağıdalarda, toprak ve tekstil üzerinde
<i>Aspergillus candidus</i>	2,5 - 4	Globose Subglobose	 Genç kültürde fertil vesiküller üzerindeki phialidelerden zincirler veya küçük başlar halinde çıkar	Depolanmış tohumlar tahıllar ve tahıl ürünleri (küflü tahıllar) Tropikal ve subtropikal bölgelerdeki ılık toprakta
<i>A. flavus</i>	3 - 6	Globose Subglobose üzerleri dikenli	Kolonlar halinde phialidelerden çıkar (yalancı zincirler)	Küflü mısır, tahıllar, yağlı tohumlar, yem, yer fıstığı çürümüş sebze, bitki, süt ve süt ürünleri, besin maddeleri
<i>A. fumigatus</i>	2 - 3,5	Globose Subglobose	 Kolonlar halinde phialidelerden çıkar	Organik materyal üzerinde √ (40°C de) ılık ve sıcak toprakta, tahıllarda
<i>A. nidulans</i>	2,5 - 4	Globose	Kısa kolonlar halinde phialidelerden çık ar.	Özellikle sıcak ve ılık toprakta, çürümekte olan bitki ve sebzelerde
<i>A. niger</i>	3,5 - 5	Globose Subglobose Gürz şeklinde	 Gevşek kolonlar halinde phialidelerden çıkar	Çok çeşitli maddeler üzerinde ve dünya üzerinde geniş bir yayılışa sahiptir. Yem, ✓ ✓ kir lenmiş meyve ve sebzelerde, süt ürünlerinde tekstil ve ılıman toprakta
<i>A. ochraceus</i>	2,5 - 3	Globose Subglobose	Birbirine yakın kolonlar halinde phialidelerden çık ar.	Tahıllar, toprak tuzlu yiyecekler.
<i>A. penicilloides</i>	3 - 3,5 4 - 5	Elips ve fişki şeklinde	 Kolonlar halinde phialidelerden çık ar.	Besin maddeleri, kseroofilik yayılışlı (Ev tozu küfü)

çıkarlar. Bu mantarların ev içi konsantrasyonu dış ortamdaki konsantrasyonlarına bağlıdır. Diğer evrensel dominantlar olan Aspergillus ve Penicilliumlar genellikle mevsimlere bağlı olmaksızın ortaya çıkarlar, ev içi havasında bulunabilirler. Bazı küfler sisli havaları tercih ederler, bazıları soğuk iklimlerde, bazıları ise çöllerde sıcak kayalar üzerinde gelişirler(14,19,20,43). Küf ve iklim arasındaki ilişki karmaşıktır.

TABLO 2

Konidyaları İle İnsanda Solunum Sisteminin Allerjik Hastalıklarının Başlıca Nedeni Olan Hava Kaynaklı Mantarlar

<u>*Cladosporium</u>	Rhizopus	Cephalosporium
<u>Alternaria</u>	Mucor	Chaetomium
<u>Aspergillus</u>	*Epicoccum	Trichoderma
<u>Penicillium</u>	Stemphylium	Streptomyces
Helmintosporium	Curvularia	Candida
Phoma	Fusarium	Chyrtococcus
Nigrospora	<u>Scopulariopsis</u>	Rhodotorula

*Hasat zamanı ürünün harmanlanması esnasında havadaki küf miktarının artmasına neden olurlar. Bulutlar halinde çok uzak bölgelere taşınırlar ve duyarlı kişilerde allerjik durumlar yaratırlar.

Küf allerjisine etki eden iklim faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Doğal iklim faktörleri böylelikle küfleri her tarafa dağıtırlar.

İklimin küf allerjisini belirlemedeki etkisi Tablo 4'de gösterilmiştir.

TABLO 3
Küf Allerjisine Etki Eden İklim Faktörleri

DOĞAL İKLİMLER

Basit Faktörler

barometrik basınç

bağıl nem

temperatür

rüzgar

pozitif iyonlar

yağış

sis

atmosferik küf tipi

atmosferik küf miktarı

lokal ve nonlokal vejetasyon

Çeşitli Faktörler

sıcak rüzgar (vücut ısısı üzerinde)

soğuk rüzgar

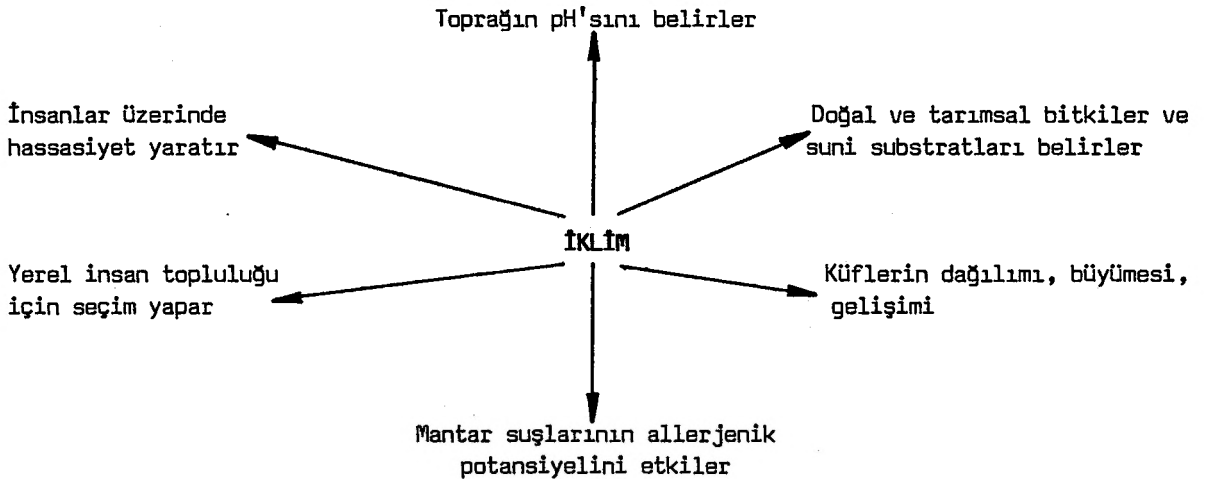
barometrik basınç ve bağıl nem; temperatür ve bağıl nem; ani değişiklikler

SUNİ OLARAK YARATILAN ISI FAKTÖRLERİ

Ev içi soğutucular (nemlendiriciler, havalandırıcılar)

Trafikten ve topraktan, yollardan kaynaklanan atmosferik toz, tarımsal bölgelerden gelen küf substratları, toz ve sporeleri içeren ısıtma kanalları, boruları nemli temeller, duvarlar, duş perdeleri

TABLO 4
İklimin Küf Allerjisini Belirlemedeki Etkisi



Dünya çapında yapılan araştırmaların sonucu mantarların allerjen etkili olduklarını ortaya koymuştur(2,10,11,18,19,27,30,32,33,38,42,43,45,48,49). İklim ise bu allerjenleri taşıyan ve insanları hassaslaştıran kuvvettir. Minimum günlük temperaturun artmasıyla dış ortamdaki küf sayısının yanısıra, ev içi küf sayısında da hemen bir artış görülür(43). Ev içinde küf sayısının artma ve azalmasında diğer iklimsel faktörlerden çok günlük temperaturdeki minimum değişiklikler rol oynar. Meydana gelecek ani sıcaklık değişimleri ev içinde hava akımlarının oluşumuna neden olur ve böylelikle sporlar hava kaynaklı olurlar. Bu durum atopik kişiler için önemlidir. Çünkü havadaki aeroallerjen miktarındaki ani değişiklikler allerjik semptomlarda şiddetlenmelere neden olur. Gelişigüzel havalandırılan evlere doğal oluşan partiküller dolabilir ve böylece dış kaynaklı küf-sporları ev içi ortamına yayılırlar.

Parlak güneşli bir öğle sonrası, havadaki mantar sporları sayısını azaltmaya yarıyan yeter miktarda ultraviyole ışığı üretebilir. Böylece subtropikal iklimlerde yaşayan allerjik şahıslar için uygun bir ortam oluşur. Tropikal kuşakta ise aynı durumu söylemek pek mümkün değildir çünkü küf sporları bu ortama uymuşlardır. 56-60°C'lerde gelişebilen termofil mutantlar ve suşlar mevcuttur. Aynı zamanda bir yağmur fırtınası havadaki fungal sporları toplayıp aşağıya indirecektir ve sonuçta hassas kişiler için problemler oluşacaktır.

Baharda yükselen temperatur ile birlikte atmosferde küf sporları sayısı artar. Mantarlar genellikle nemin yüksek olduğu çürüyen yapraklar üzerinde bolca ürerler. Bundan dolayı hassas kişiler bahar ve sonbaharda bitkilerde çürümenin bol olduğu ağaçlı yerlerden uzak durmalıdırlar. Evlerin etrafında bulunan organik artıklar, yoğun yerleşim bölgeleri ve yüksek oranda gölgeli yerlerin fazlalığı küf sporları sayısını artırır(43). Ev içinde karanlık, nem ve tozun birikmesi spor sayısını artırır. Ev içindeki toz; çürümüş mobilyalar, oyuncaklar, halı ve kilimlerin kaldırılmasıyla ve yatakların

özel bir muhafaza ile kaplanması suretiyle kontrol edilebilir böylece yatak tozu içinde gelişebilecek küflerin yayılması önlenir. Küfleri tutan, şömine filtreleri, aircondition filtreleri düzenli olarak temizlenmelidir. Binalardaki bodrum katları ve çatılar gibi karanlık ve rutubetli birimler düzenli bir sıklıkla temizlenmelidir. Sık sık nemli ve ılık olan mutfak ve banyo gibi yerler iyice havalandırılmalı ve hipoklorit gibi bir dezenfektanla temizlenmelidir. Çamaşır yıkama ve kurutma makineleri odanın içindeki nemi arttırır. Buzdolabı ve dondurucular kendilerinin dışında nem yaratırlar, burada da kolaylıkla küfler ürer. Buzdolabında uzun süre bekletilen meyve ve sebzeler mantar gelişimi için iyi birer substrattırlar.

TABLO 5

a) Küf mantarlarının doğadaki yayılışı

omnivoros (her çeşit besin maddesini yiyen) ubiquitous (her yerde bulunabilen)

geofungi
(toprak kaynaklı küfler)

airborne fungi
(hava kaynaklı küfler)

b) Küflerin atmosferdeki dağılımını ve miktarını etkileyen faktörler

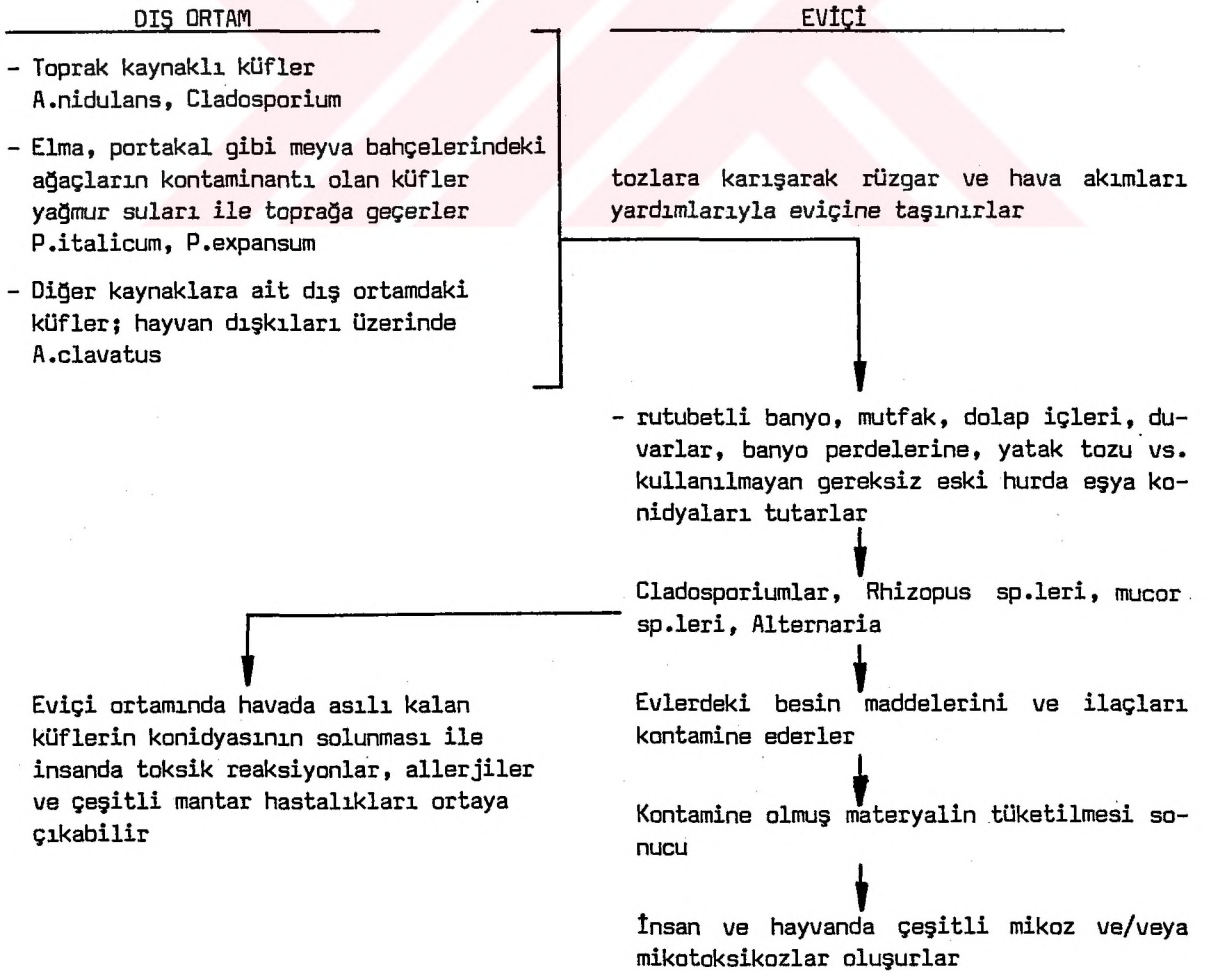
- Mevsimler (kış aylarında en düşük düzeydedir)
- Yerleşim bölgeleri (ova, orman, kumul arazi)
- Yükseklik (deniz seviyesi, dağ)
- Günün saatleri (sabah, öğle, akşam)
- Çevre (çiftlik, deniz kıyısı)
- İklim şartları (temperatür, güneşliği, nem, yağmur, kar, rüzgar)

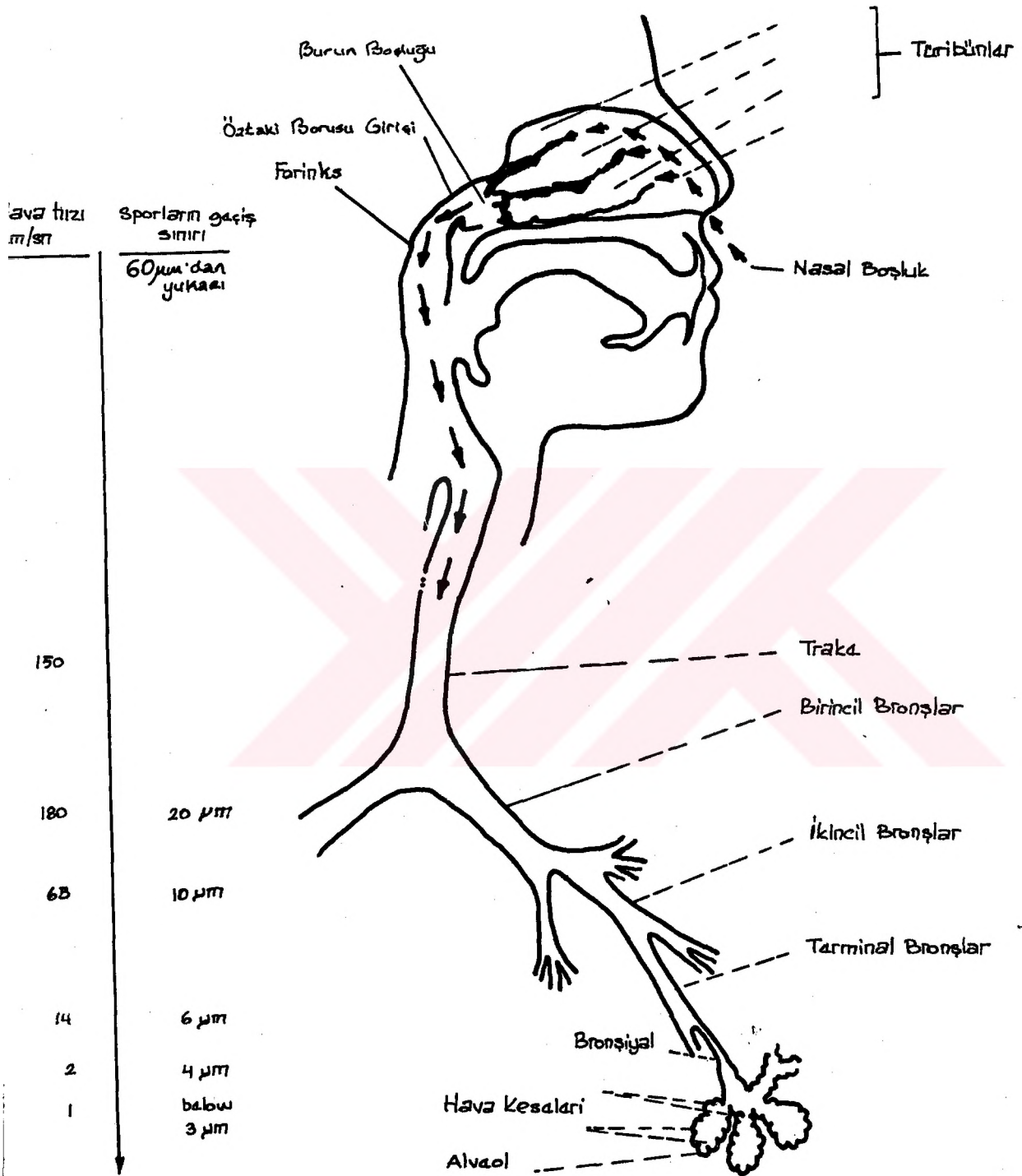
Küf mantarlarının doğadaki yayılışları onların her çeşit besin maddesini substrat olarak kullanmaları ile omnivorous veya her yerde bulunabilmeleri ile ubiquitous olarak adlandırılırlar. Geofungi olarak bilinen toprak kaynaklı küflerin atmosferik olaylarla toz bulutları haline geçmesi ve bir yerden diğer tarafa taşınmalarıyla airborne yani hava kaynaklı küfler meydana gelirler. Tablo 5'de küf mantarlarının doğadaki yayılışları ile atmosferdeki dağılımları ve miktarlarını etkileyen faktörler gösterilmektedir.

Tablo 6'da dış ortamda bulunan küf florasının, eviçi küf florasını nasıl etkilediği görülmektedir.

TABLO 6

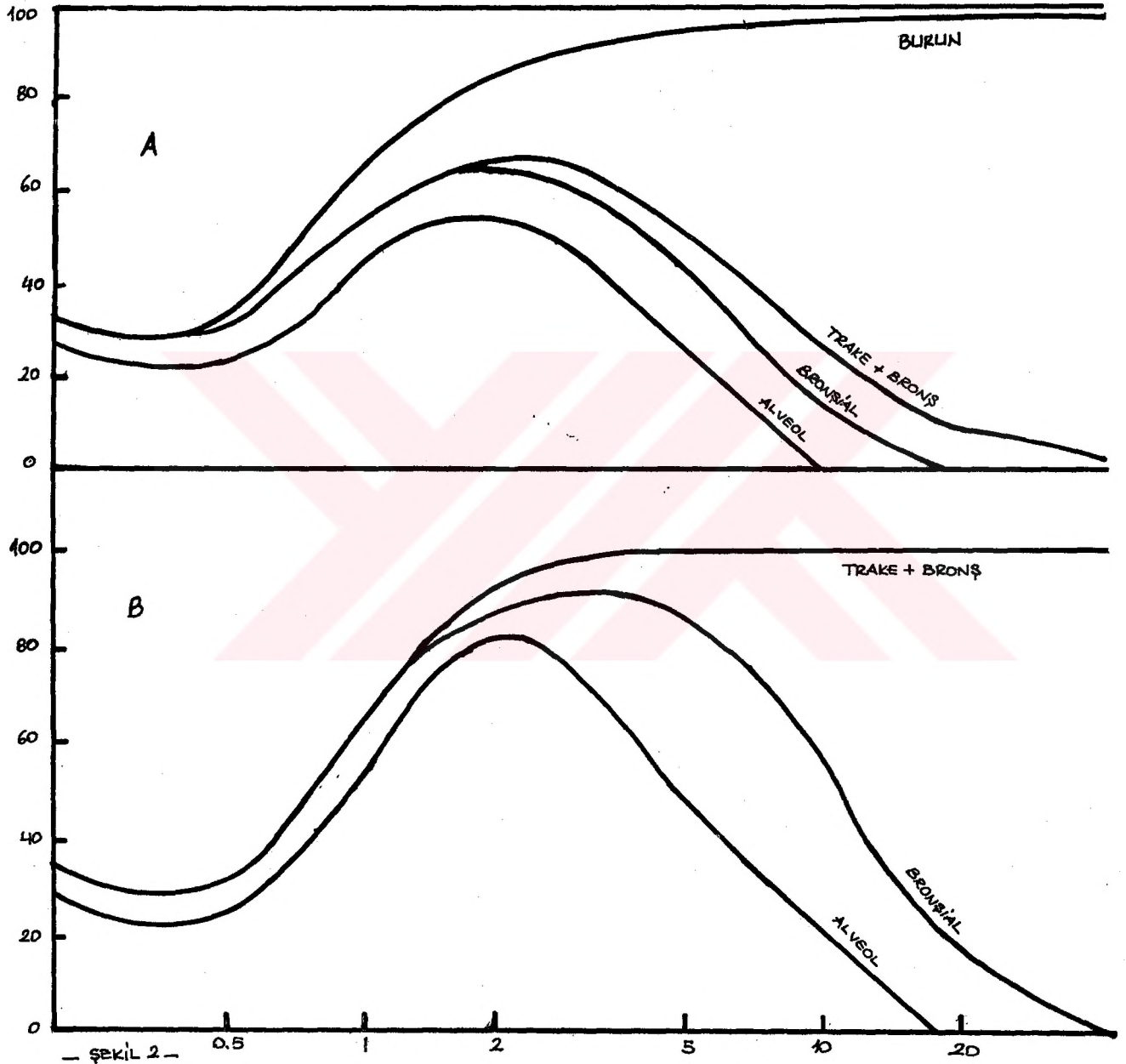
Dış Ortamdaki Küf Florasının, Eviçi Küf Florası Üzerindeki Etkisi





- ŞEKİL 1 -

HAVA KAYNAKLI KÜF SPORLARININ İNSAN SOLUNUM SİSTEMİNİN FESİTLİ BÖLGELERİNE GİRİŞLERİ İLE PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ VE HAVA HIZININ İLİŞKİSİ.



SOLUNUMLA ALINAN PARTİKÜLLERİN SOLUNUM YOLUNDA TUTULMA GRAFİĞİ.

'A' GRAFİĞİNDE BURUNDAN NORMAL SOLUNMA İLE, 'B' GRAFİĞİNDE AĞIZDAN SOLUNMA SONUCU PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ İLE BİRİKME BÖLGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ GÖRÜLMEKTEDİR.

B. İLAÇLARI VE İLAÇ ENDÜSTRİSİNİ ETKİLEYEN MANTARLAR

İlaç nadiren saf kimyasal bir maddedir; genellikle optimal terapötik aktivitesi ile maksimal stabilitesi olan bir formülasyon halindedir. Bir farmasötik ürünün hazırlanmasında ilacın içine ilave edilen ve geniş kullanımı bulunan ilaç yardımcı maddeleri ile ilacın kendisi mikroorganizma gelişimi için uygun ortamlardır. Çözücüler, süspansiyon yapıcılar, kıvam vericiler, stabilizatörler, tamponlar, yüzey aktif maddeler, tat vericiler, lipitler, elektrolitler hatta ilacın kendisi ve koruyucular uygun şartlar altında çeşitli grup mikroorganizma tarafından saldırıya uğrarlar. Eğer bir farmasötik üründe kullanılış tarzına bağlı olarak 1- düşük düzeylerde patojen mikroorganizmalar veya yüksek düzeylerde oportünist patojenler mevcutsa, 2- önceden mevcut herhangi bir mikroorganizmanın öldürülmesinden sonra bile toksik mikrobik metabolitler kalırsa, 3- üründe fiziksel veya kimyasal değişiklikler olmuşsa, bu ürün mikrobiyolojik olarak bozulmuş kabul edilir.

Tatlandırıcı, tatlılaştırıcı ve renk verici maddeler eczacılıkta geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Şekerler ve diğer tatlandırıcı maddeler mikrop hücumuna kolayca uğrayan maddelerdir. Şekerlerin -şurupların- düşük su aktiviteli çok konsantre stok çözeltileri mikrop hücumuna daha dirençlidir, buna rağmen bunlarda ozmofil mayaların üremeleriyle bozulmaları zaman zaman bildirilmektedir ve koruma için çoğunlukla koruyucu maddeler ilave edilmektedir. Nane suyu gibi tat verici maddelerin sulu stok çözeltileri ile amarant, tartrazin gibi renk verici maddeler bakteri ve mayaların üremesini kolayca desteklerler. Bundan dolayı bunlar stok çözeltiler halinde saklanmayıp taze olarak hazırlanmalıdırlar. Laboratuvar deneyleri göstermiştir ki, kuvvetli terapötik ak-

tiviteye sahip ilaçların bir çoğu çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından tedavi etkilerinin ortadan kalkması veya bu etkide önemli değişmelerin ortaya çıkması ile büyük parçalanmalara uğrarlar. Morfin, sitrikinin, atropin gibi alkaloidler; aspirin, parasetamol gibi analjezikler; barbituratlar ve mandelik asit gibi çok çeşitli maddeler mikropların üremesi için metabolize edilirler ve substrat ödevi görebilirler. Aspirinden tahriş edici salisilik asidin oluşumu penisilin veya kloramfenikol veya diğer bazı antibiyotiklerden inaktif ürünlerin oluşumu bunlara örnektir. Steroid tabletler ve steroidli kremlerde yüzeyde üreyen mantar kolonileri etrafından steroidlerin transformasyonu da gösterilmiştir. Birçok organik koruyucu ve dezenfektan madde birçok mantar ve bakteri tarafından kolayca metabolize olur, kullanım düzeylerinin altındaki konsantrasyonlarda üreme substratı olarak rol oynarlar.

Mikroorganizmalarla bozulmanın işaretleri yüksek düzeyde bulaş yapıcı mikroorganizma bulunduğu veya bunlar ilaç içinde büyük ölçüde çoğaldıklarında ortaya çıkar. Yine de aşırı bir kontaminasyon olmadan üreme yüzeyde nemli bir film halinde görülebilir. Sulu üründe ve suyun kendisinde mikrop üremesinin erken bir işareti olan toprak tadı hemen ortaya çıkar. Renkli koloniler ve oluşan çökeltilere ilaveten mikroorganizmaların meydana getirdikleri pigmentlerle ürün yeşil, pembe, sarı-kahverengi, siyah bir renk alır. Süspansiyon yapıcı maddelerin depolimerizasyonu viskozitede önemli azalmalara ve asılı maddelerin çökmesine neden olur. Şekerli ürünlerde iplikleşmeler oluşur. Biriken metabolitler ürünün pH'sında büyük değişmeler yaparlar.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda araştırmacılar farmasötik ürünlerin bakterilerin yanı sıra küf mantarları ile de kontamine olduklarını göstermişlerdir.

Clausen'in 75 adet şurup örneği üzerinde yaptığı çalışmada örneklerin küf mantarı ile kontamine oldukları sap-

tanmıştır(17). Wills, yüksek şeker konsantrasyonu içeren tolu şurubunda *Penicillium* türlerinin ürediğini göstermiştir(51). Bowman ve arkadaşları çeşitli antibiyotiklerin steril olmayan piyasa preparatlarını mikroorganizma kontaminasyonu açısından incelemişler ve çeşitli bakteriler yanında düşük düzeyde *Penicillium* türleri, *Aspergillus niger*, *Rhizopus*, *Mucor* türleri ve *P.chrysogenum* saptamışlardır(9).

1968 ve 1969 yıllarında talk preparatları üzerinde yapılan bir incelemede küf sayısının gramda 1000'i aşmadığı gözlenmiştir(13).

Aşağıdaki çeşitli küf mantarlarının etken olduğu hastalıklar veya allerjik durumlar görülmektedir(2,10,15,19,27, 28,37,48,49,50).

<u>Hastalık Adı</u>	<u>Etken Olan Küf Mantarları</u>
Aspergillozis, otomikoz	<i>A.fumigatus</i> , <i>A.terreus</i> , <i>A.flavus</i>
Keratit, mikotoksikoz, allerji, nekroz	<i>A.niger</i> , <i>A.nidulans</i>
Chromoblastomycosis	<i>Phialophora</i> ve <i>Cladosporium</i> türleri
Cladosporiosis, misetom	<i>Cladosporium</i> türleri
Mycetoma-Maduroomycosis Eumycetoma	<i>Phialophora</i> türleri
Phycomycosis (sistemik)	<i>Absidia</i> ve <i>Rhizopus</i> türleri
Mantara bağlı düşük	<i>A.fumigatus</i> , <i>A.terreus</i> , <i>A.flavus</i> , <i>A.nidulans</i> , <i>Absidia</i> ve <i>Rhizopus</i> türle- ri
Mucor mikoz	<i>Mucor</i> , <i>Absidia</i> ve <i>Rhizopus</i> türleri <i>R.oryzae</i> bazen insan için patojendir
Mikotoksikoz	<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> türleri
Astma	<i>Alternaria</i> , <i>Ulocladium</i>
Allerji (Ültiker ve atopik)	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Epicocum</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Monilia</i> , <i>Mucor</i> , <i>Peni- cillium</i> , <i>Phoma</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Scopulari- opsis</i>

<u>Hastalık Adı</u>	<u>Etken Olan Küf Mantarları</u>
Akciğer hastalıkları:	Aspergillus türleri
- İnvazif veya septisemik aspergilloz	
- Saprofitik aspergilloz veya aspergillom	
- Bronşiyal astım	
- Ekstremsk allerjik alveolit	

Havadan sıklıkla izole edilen ve insanda allerjiye neden olabilen küf mantarları(1,2,10,14,19,28,31,39):

Alternaria
Clyadosporium
Aspergillus
Phoma
Epicocum
Penicillium
Rhizopus
Mucor
Scopulariopsis

İnsanda allerji yapan küf mantarlarının doğada yayılı-
şı(1,2,10,14,19,23,26,27,28,32,33,34,35,37,39,40,41,46,47,
48):

Alternaria	toprak
Aspergillus candidus	subtropikal, tropik bölgede toprak
A.clavatus	sunı toprak
A.flavus	ılık toprak
A.fumigatus	ılık ve sıcak toprak
A.nidulans	toprak, sıcak ve ılık toprak
A.niger	her türlü materyalde, ılık toprak
A.ochraceus	toprak
A.penicilloides	oda küfü (xerophilic)
A.glaucus	depolanmış ve düşük nemli materyal, şeker ve şekerli materyal

<i>A.terreus</i>	ılık toprak
<i>A.versicolor</i>	toprak
<i>Botrytis spp.</i>	depo, toprak
<i>Cladosporium cladosporides</i>	toprak, depo ürünü
<i>C.herbarum</i>	toprak
<i>C.macrocarpum</i>	toprak
<i>C.sphaerospermum</i>	toprak
<i>Epicocum</i>	toprak
<i>Penicillium brevicompactum</i>	toprak
<i>P.expansum</i>	şekerli ürünler
<i>P.frequentans</i>	toprak
<i>Trichothecium roseum</i>	toprak
<i>Walleimia sebi</i>	toprak

İlaç endüstrisini etkileyen küf mantarlarının doğada bulunuş ve yayılışları(4,5,6,9,12,13,14,15,16,17,21,24,29,37,39,40,41,44,46,47,50,51):

<u>Zygomycetes Sınıfı</u>	<u>Yayılışı</u>
<i>Absidia corymbifera</i>	toprak, depolanmış ürün, hava, insan ve hayvan
<i>Mucor hiemalis</i>	toprak, şeker, depolanmış ürünler
<i>Mucor plumbeus</i>	toprak ve depolanmış ürün
<i>Mucor racemosus</i>	toprak, hayvanlar
<i>Rhizopus oryzae</i>	tropikal ve subtropikal alanlar, toprak ve su
<i>Rhizopus stolonifer</i>	ılıman alanlar, toprak
<i>Synecephalastrum racemosum</i>	tropikal ve subtropikal alanlar, toprak
<i>Byssochlamys nivea</i>	toprak
<i>Emericella nidulans</i> (<i>Aspergillus nidulans</i>)	toprak, depolanmış ürünler, insan ve hayvan için patojendir. Citrus küfü, şekerli ürünler
<i>Eurotium amstelodami</i>	tropikal ve subtropikal alanlarda, toprak ve depolanmış ürünler, şeker ve şekerli ürünlerde
<i>Eurotium chevalieri</i> (<i>A.glaucus grup</i>)	tropikal alanlarda, toprak ve insan, şeker ve şekerli ürünlerde

<u>Zygomycetes Sınıfı</u>	<u>Yayılışı</u>
Monascus ruber	toprak, şeker ve şekerli ürünlerde, depo küfü
Neosatarya fischeri	toprak, bazen insan ve hayvan için patojendir
Acremonium charticola	rutubetli duvarlar, bazen insanlar için patojendir
Aspergillus candidus	depo küfü
Aspergillus flavus	depo küfü
Aspergillus fumigatus	depo küfü, hava, toprak ve şekerli ürünler
Aspergillus niger	depo küfü
Aspergillus ochraceus	depo küfü
Aspergillus oryzae	depo küfü
Aspergillus parasiticus	depo küfü
Aspergillus penicilloides	oda havasında bulunur, depo küfü
Aspergillus tamarii	depo küfü
Aspergillus versicolor	meyva ve şekerli ürünler
Penicillium verrucosum grubu	doğada çok yaygındırlar. Şekerli ürünler için uygun kontaminanttırlar. Depo küfü
Phoma	insan için patojen
Phialophora hoffmannii	toprak, ayrıca insan ve hayvan
P.fastigiata	toprak
Trichoderma harzianum	toprak, tatlı patatesten elde edilen nişasta
Stachybotrys chartarum	toprak
Scopulariopsis candida	toprak ve insan (tırnak ve deri)
Scopulariopsis brevicoulis	toprak, meyva küfü, insan için patojen
Trichothecium roseum	toprak
Walleimia sebi	toprak, insan ve hayvan
Botrytis cinerea	subtropikal bölgelerde, toprak
Aureobasidium pullulans	toprak, insanda (deri ve tırnakta), bitki ve meyva küfü
Cladosporium cladosporides	toprak ve bitki materyalinde, şeker ve şekerli ürünler
Cladosporium macrocarpum	toprak, şeker ve şekerli ürünler
Cladosporium sphaerospermum	hava, toprak, insanlar ve hayvanlar, şeker ve şekerli ürünler

<u>Zygomycetes Sınıfı</u>	<u>Yayılişı</u>
<i>Epicocum purpurascens</i>	insanda (deride)
<i>Alternaria alternata</i>	toprak, bitki ve meyva küfü
<i>Ulocladium chartarium</i>	toprak gübre

Havada en çok bulunan küfler: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Helmintosporium*, *Aureobasidium*, *Phoma*, *Nigrospora*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Epicoccum*, *Stenphylium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Cephalosporium*, *Chaetomium*, *Trichoderma*, *Streptomyces*, *Candida*, *Chryptococcus*, *Rhodotorula* türleridir.

Bu çalışmada evlerden toplanan açılmış şurup ve tablet örneklerinde küf mantarları ile kontaminasyon araştırılmış, yine evlerde yapılan mikolojik analizlerle ev tozu küfleri saptanarak bu evlerde yaşıyan küf allerjisi veya astımı olan kişilerin durumları ile aradaki ilgi, dolayısı ile kontaminasyon riski ortaya konmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul bölgesinde evlerden toplanan ve kullanılmış 48 adet şurup örneği ile ambalajları açılmış ve kullanılmış toplam 147 tablet örneği üzerinde çalışılmıştır. Analize alınan bazı tablet örnekleri ise sadece karton kutular veya rastgele paketlenmiş kağıt torbalar içinde analize gelmiştir.

Araştırmanın diğer bölümünde yine İstanbul'dan rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilmiş 110 evde ev tozlarının mikolojik analizleri yapılmıştır. Bu evlerde özellikle ev tozu olarak yatak odalarından yatak tozu ile oturma odalarında koltuk ve kanepelerin tozlarının mikolojik analizleri ön planda tutulmuştur. Ayrıca bu 110 evde yapılan mikolojik analizlerle bu evlerin çevre şartları ve evlerde yaşayan sakinlerin klinik durumları birlikte ele alınmıştır. Toz alerjisi veya astımı olan 16 kişiye ait 15 ev ile bu kişilerin hastalıkları arasındaki ilgi saptanmaya çalışılmıştır.

GEREÇLER

- 1- Petri kutuları
- 2- Dereceli pipetler (0.1, 1, 2, 5, 10 ml)
- 3- Erlenmayerler (250 ve 500 ml)
- 4- Deney tüpleri
- 5- Lam ve lamel
- 6- Etüv, Heraeus KB600 (25°C'de)

- 7- Fisher model 200, Ainsworth digital terazi
- 8- Desikatörler
- 9- Beherglaslar (250, 500, 750, 1000 ml)
- 10- Cam saç ayakları
- 11- Alüminyum folie veya yerine kullanılacak kalitede kağıt materyal
- 12- Çalkalayıcı-dövücü Colworth stomacher 400
- 13- İğne, öze
- 14- SD 505 Asepta marka otoklav
- 15- Adi ışık mikroskobu - Olympus BH-2 model
- 16- Binoküler mikroskop - Olympus 206249
- 17- KS tipi Ender marka Pasteur fırını

BESİYERLERİ

1- Czapek dox agar (czp. dox. agar)

Sodyum nitrat	2.0 g
Potasyum klorür	0.5 g
Magnezyum gliserofosfat	0.5 g
Ferro sülfat	0.01 g
Potasyum sülfat	0.35 g
Sukroz (toz şeker)	30.0 g
Agar	12.0 g
Damıtık su	1000 ml
pH	6.8

Otoklavda 115°C'de 20 dakika sterilize edilir.

2- Czp-Dox-Broth (agarsız olarak No 1 gibi)

Şeker miktarı örneğin kuruluğuna ve kserotolerant suşların bulunma kapasitesine göre 40 gr veya daha fazla (60 gr) olarak ilave edilmiştir(35,53).

3- Malt extract agar

Malt extract	30.0 g
Agar	15.0 g
*Glukoz	20.0 (40.0-60.0)
Damıtık su	1000 ml
pH	5.4

115°C'da 10 dakika otoklavda sterilize edilmiştir.

*MEA besiyerine kserotolerant küf mantarları geliştirebilmek için litresine 40 veya 60 gr şeker ilavesi yapılır(35,53).

4- Patates sakkaroz agar

Soyulup doğranmış patates	300.0 g
Sakkaroz	20.0 g
Agar	15.0 g
Damıtık su	1000 ml
pH	5.6

Doğranmış patatesler 500 ml suda pişinceye kadar kaynatılmış tülbenkten süzölmüş ve 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Agar ve sakkaroz ilave edilmiştir. 121°C'de 15 dakika sterilize edilmiştir.

Çalışmalar sırasında ortaya çıkan bakteri kontaminasyonunun önlenmesi için besiyerlerinin pH'ları 3.5'a düşürölmüş veya streptomisin, tetracycline gibi antibiyotikler ilave edilmiştir(35). Amaca göre kullanılan diğer antibiyotikler ve miktarları aşağıdadır:

- Penicillin G 50 ppm
- Streptomycin 30-50 ppm
- Rifampicin 5 ppm

lik çözeltilerinden Petri kutularındaki henüz katılaşmamış besiyerlerine 1 ml ilave edilir.

YÖNTEM

Tablet örnekleri steril bir havanda ezilmiş veya doğrudan doğruya Petri kutularına yerleştirilmiştir. Kullanılacak olan MEA ve Czp agar'ın % 20 veya % 40 sukroz içermesi gerekmektedir.

Ezilen 10 g numune 90 ml (tablet) fizyolojik tuzlu suya (tween 80 ihtiva eden) ilave edilerek, 1 dakika homojenize edilmiştir. Numuneler sert ise (tablet, draje gibi) her zaman aynı devir ve sürede parçalama işlemi yapılmıştır. 10^{-1} den 10^{-4} e kadar sulandırma yapıp, MA, PDA ve Czp. dox. agar besiyerine ekim yapıldıktan sonra Petri kutuları 25°C 'da 7-10 gün inkübe edilip gelişen koloniler binokülerde incelenerek morfolojik özelliklere göre izolasyonlar tamamlanmıştır.

Numuneler, su aktiviteleri 0.75 (doymuş tuzlu su çözeltisi) ve 0.95 (normal su) olan ortamlara konup 25°C 'da 7-15 gün inkübasyona bırakılarak küflendirilmiştir. Küflenen numuneler usulüne göre seyreltilip MA, PDA veya Czp-Dox besiyerlerine inoküle edilmiştir. 25°C 'de 7-10 gün inkübe edilmiştir.

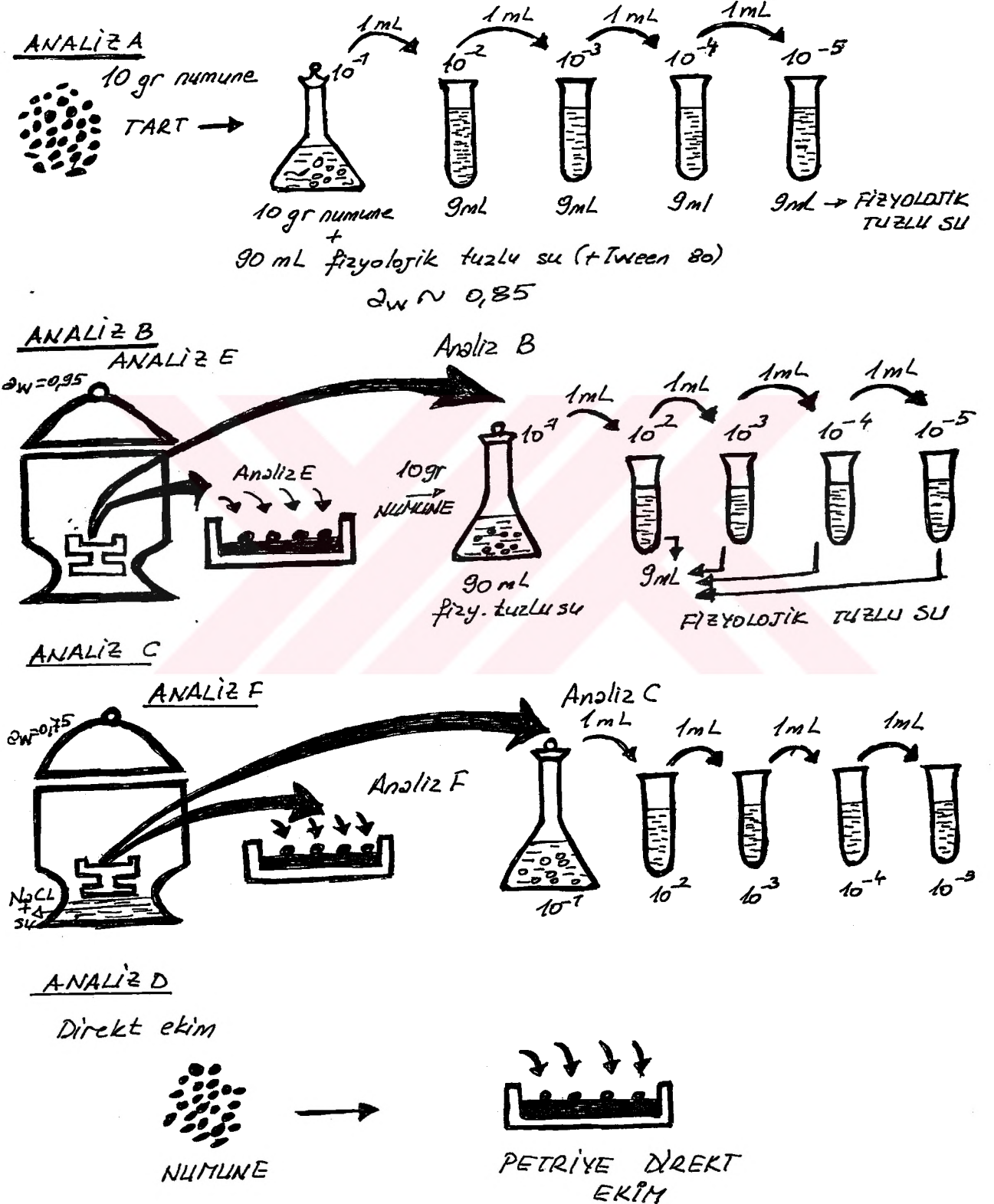
Özellikle tablet örneklerindeki küf florasının saptanması ve ev tozu küflerinin yakalanması için malt ekstreli agar besiyeri ile aynı besiyerinin 1 lt'sine 40 g ve 60 g sakkaroz ilave edilmiş modifiye şekilleri ile, Czapek dox agar ve patates sakkaroz agar besiyerlerinin birer serisine % 0.5 oranında Rose bengal ilave edilmiş tipleri kullanılmıştır. Böylece Zygomycetes sınıfı aşırı kontaminantların bu serilerde üremeleri ve diğer küf suşlarının üremelerini engellenmeleri önlenmiştir.

Rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilen evlerde yapılan çalışmalarda mikolojik analizler için ev tozu olarak yatak odalarından yatak, yorgan ve yatak örtüsü aynı anda silkelenmesiyle, ayrıca oturma odalarında divan olarak kullanılan ve üzerlerine yatılan çek-yat tipi kanapelerin üzerlerine vurularak elde edilen tozlar kullanılmıştır. Bu analizler için hazırlanmış ikişer seri besiyerleri her odadaki silkeleme ve vurma işleminden sonra 15'er dakika süre ile petri kutularının kapakları açık bırakılarak havaya karışan tozlarla birlikte küf sporlarının düşmesi sağlanmıştır. Daha sonra petri kutuları küf gelişimi için 5-7 gün süreyle 25°C'de inkübe edilmiştir. Teleomorph karakterdeki küflerin gelişimlerini tamamlamaları için besiyerleri aynı ısıda 14 gün süreyle inkübe edilmiştir.

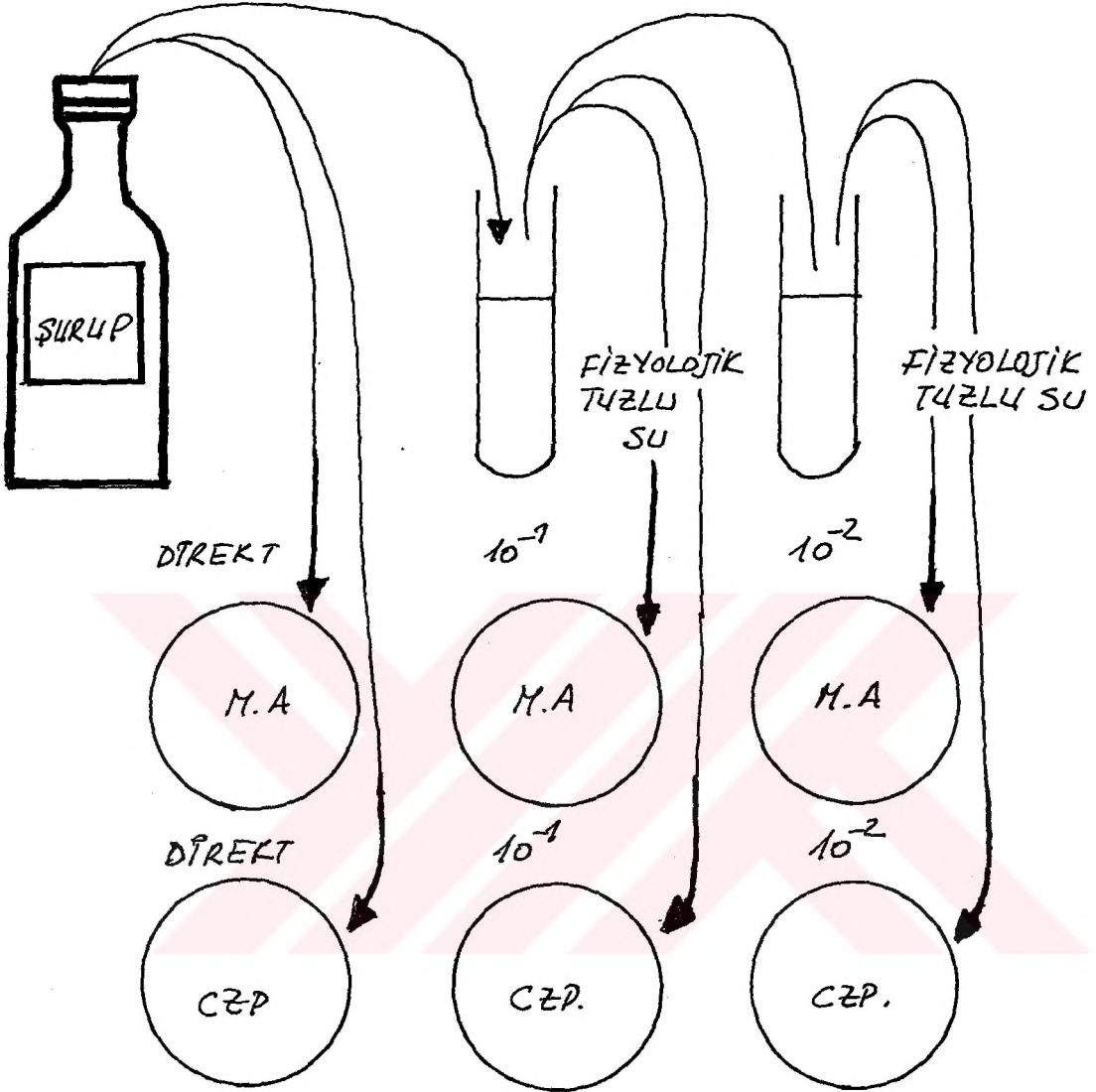
İnkübasyon işlemi sonunda gelişen küf kolonilerinden farklı morfolojik özellik gösterenler binokülerde incelenerek saptanmış, tek koloni düşürülerek saf kültür elde edilinceye kadar izolasyon işlemine devam edilmiştir. Saf kültür izolasyonu için karışık kültürden alınan suş önce E ekimi metoduyla ekilmiş, böylece geniş bir alanda üremesi sağlanan kültürden alınan suş üç nokta şeklinde ekilerek saf kültür elde edilmiştir.

Saf olarak elde edilen kültürlerin tanı işlemine geçilmiştir. Mikroskopta incelemek üzere preparat hazırlamak için temiz bir lama 1 damla laktofenol pamuk mavisi veya anilin mavisi damlatılmış, saf kültürden alınarak boya damlası içinde süspande edilmiştir (havai misalleri olan kültürlerden yumuşak agara batırılmış öze ile, diğerlerinden iğne ile, besiyerine gömülmüş sert kolonilerden de steril cam çubuklarla örnek alınmıştır). Bu süspansiyonun üzerine özellikle konidyalardan homojen dağılması ve diğer oluşumların daha iyi gözükmesi için 1 damla alkol damlatılıp üzerine temiz bir lamel kapatılmıştır. Zygomycetes sınıfı incelenirken kolumellaların (yeşil-kahve renklerde) patlamaması için boya yerine fizyo-

lojik tuzlu su kullanılmıştır. Preparat mikroskopun 10x 40x ve 100x objektifleri ile incelenmiş ve küflerin tanılarında özel literatürlerden faydalanılmıştır(22.23.39.40,41 46.47.49,50).

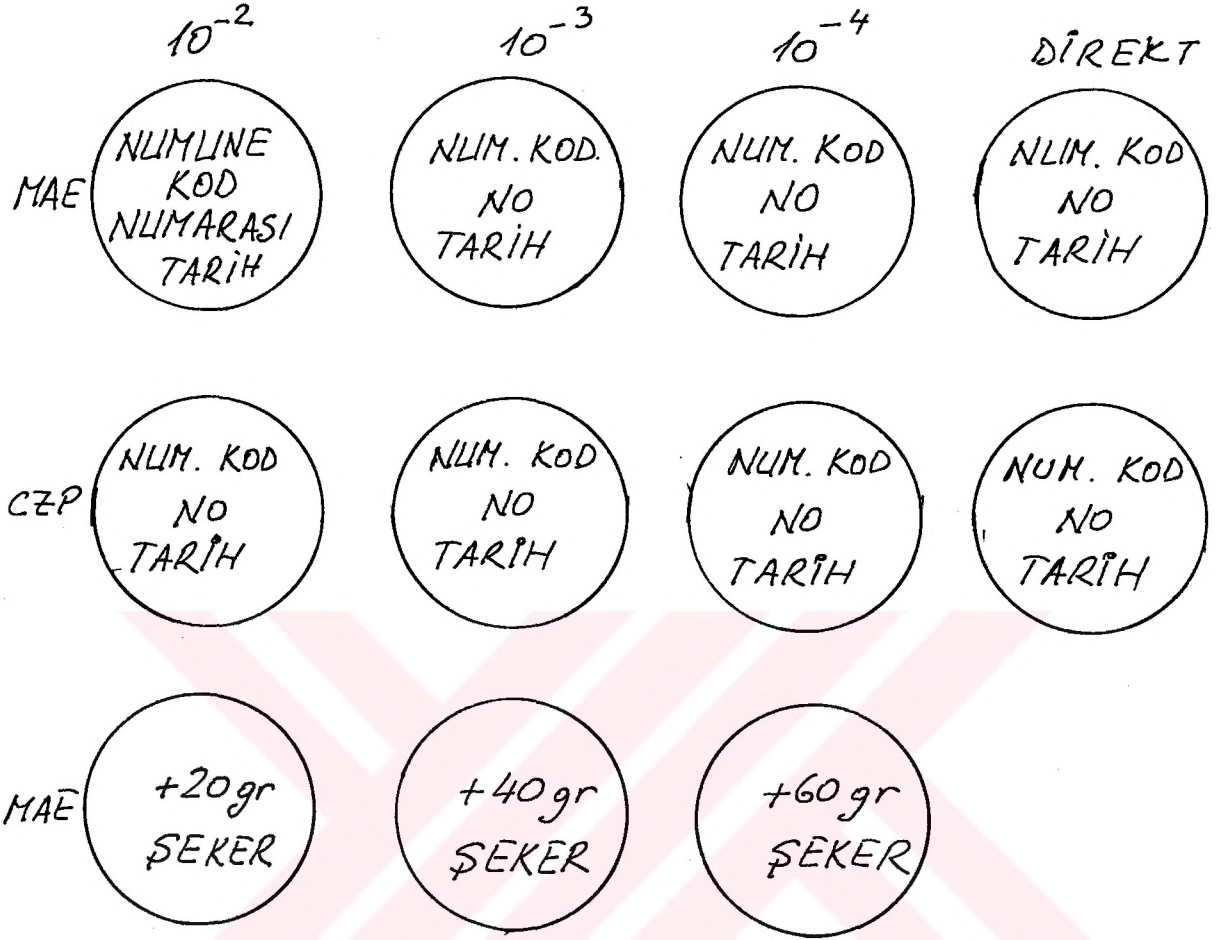


ŞEKİL 3 Numune ekim şeması



ŞEKİL 4- Şurup örneklerinin mikolojik analiz şeması

Analizde kullanılan MEA ve Czp agar besiyerleri örneklerin su ve şekerden hazırlanan preparatlar olduğu düşünülerek kserotolerant küflerin varlığını saptayabilmek amacıyla 60 g şeker ilavesi ile hazırlanmıştır. İnkübasyonları önce etüvde karanlıkta 1 hafta, sonra oda ısısında gün ışığında 1 hafta olarak planlanmıştır.



ŞEKİL 5- Küf suşlarının örneklerden izolasyon ve tanıları için değişik besiyerlerine paralel ekim şeması

MA besiyerinin litresine ayrıca 20 g, 40 g ve 60 g şeker ilavesi yapılarak kserotolerant ve depo küflerinin yakalanmasına çalışılmıştır.

B U L G U L A R

1- Bu çalışmada 147 tablet, 48 adet şurup örneği olmak üzere toplam 195 adet açılmış farmasötik preparat ile 110 eve ait yatak tozu örnekleri üzerinde mikolojik çalışmalar yapılmıştır.

2- Mikolojik analizleri yapılan farmasötik ürünlerin tamamının küf mantarları ile kontamine olduğu saptanmıştır.

3- 147 adet tablet örneğinden toplam 406 adet küf suşu izole edilmiş ve tanıları yapılmıştır. İzole edilen 210 adet küf suşunun yaklaşık % 50'si Ascomycetes ve Deuteromycetes sınıfından Penicilliumlara aittir. Bunun sadece 12 adedi Talaromycetes cinslerine aittir. Ayrıca izole edilen 75 adet Aspergillus cinsi suşun 35 adedi teleomorfik karakterdedir ve Ascomycetes sınıfı küf suşlarıdır. Geri kalan 40 adedi ise anamorf karakterlidir ve Deuteromycetes sınıfı küf mantarıdır. Zygomycetes sınıfı küf mantarlarından Rhizopus, Mucor ve Absiolia türlerinden toplam 58 adet suş izole edilmiştir. Bu cinslerin dışında kalan 63 adet küf suşu Deuteromycetes sınıfına aittir. Ayrıca bu sınıfa ait 3 ayrı tür Cladosporium toplam 33 örnekten izole edilmiştir. Evlerden toplanmış ve mikolojik analizleri yapılmış tablet örneklerinden izole edilen ve tanıları yapılan küf suşları Tablo 7'de görülmektedir, bu suşlara ait küf florasının dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

4- Evlerde kullanılmış olan 48 adet şurup örneğinden toplam 173 adet küf mantarı izole edilmiştir. Tanıları yapılan bu suşların cins ve türleri Tablo 9'da görülmektedir. 173 adet suşun 106 adedi Penicillium ve yakın cinslerine, 35 adedi Aspergillus ve yakın cinslerine, 17 adedi Cladosporium türlerine, geri kalan 15 adedi ise diğer cins ve türdeki küf mantarlarına aittir. Mikolojik analizleri yapılmış olan 48 adet şurup örneğine ait küf suşlarının dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

5- İstanbul'da 110 evde yapılan mikolojik incelemeler sonunda 748 adet küf suşu izole edilmiştir. Tanımlanan anamorf ve Teleomorf Penicillium'larla, yakın cinsler Tablo 11'de, Anamorf ve teleomorf Aspergillus'lar Tablo 12'de, Aspergillus ve Penicillium'ların dışında kalan diğer küfler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Raper ve Fennell'a göre:

Deuteromycetes sınıfından A.awamori, A.carbonarius, A.foetidus, A.niger ve A.phoenicus, A.niger grubuna ait suşlardır. Bu grup suşlar toplam 39 adettir. Deuteromycetes sınıfından A.fumigatus ve ascomycetes sınıfından A.fischeri, A.fumigatus grubundandır. Bu gruba ait suş adedi 9'dur.

Ascomycetes sınıfından A.amstelodami, A.chevalieri, A.chevalieri var. intermedius, A.cristatus, A.echinulatus, A.regens, A.glaucus grubundandır. Bu gruba ait 21 adet suş izole edilmiştir. A.flavus, A.parasiticus, A.tamarisii Deuteromycetes sınıfından A.flavus grubuna ait suşlardır. 18 adet suş A.flavus grubu olarak izole edilmiştir.

Çalışmalarımızda ev tozu florasını oluşturan küflerin taksonomik gruplara göre dağılımı ve total floradaki yeri Tablo 14'de gösterilmiştir. Bu küf suşlarının taksonomik gruplandırılmaları ise Tablo 15'de gösterilmiştir. 110 evde

yapılan mikolojik analizlerin sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir.

6- Evlerde yapılan mikolojik analizlerde ayrıca küf, toz allerjisi veya astımı bulunan 16 kişinin evlerinde yapılan mikolojik analizlerin sonucunda elde edilen küflerin dağılımları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Toplam 16 hastanın 2'si aynı evde, diğerleri ayrı ayrı olmak üzere 15 evde yaşamaktadırlar. Çalışmalarımız bu 15 ev üzerinde yapılmıştır.

7- Toz allerjisi ve astımı olan 14'ü aynı, 2'si aynı evde yaşayan 16 kişiye ait 15 evdeki küf sayılarının dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir. 15 evden toplam 63 türe ait olmak üzere 126 adet küf mantarının tanısı yapılmıştır.

8- Evlerden toplanan ilaçlardan (tablet ve şurup örneklerinden) izole edilen küf suşları ile aynı evlerde yapılan mikolojik analizlerle ev tozu küfleri arasında ilişki ile küf floralarının durumu Tablo 19'da görülmektedir.

TABLO 7

147 Adet Tablet Örneği Üzerinde Yapılan Mikolojik Analizler Sonucu İzole Edilen ve Tanıları Yapılan Küf Suşları

<u>İzole Edilen Küf Suşu</u>	<u>Adedi</u>	<u>İzole Edilen Küf Suşu</u>	<u>Adedi</u>
<i>Absidia corymbifera</i>	2	<i>P.nalgiovence</i>	8
<i>Acremonium butry</i>	1	<i>P.oligosporus</i>	1
<i>A.charticola</i>	1	<i>P.paraherquei</i>	38
<i>Aspergillus awamori</i>	1	<i>P.purpureum</i>	1
<i>A.echinulatus</i>	1	<i>P.raciborskii</i>	2
<i>A.candidus</i>	8	<i>P.rugulosum</i>	7
<i>A.chevalieri</i> var. <i>intermedius</i>	2	<i>P.verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>	9
<i>A.flavus</i>	2	<i>P.verr.var. corymbiferum</i>	3
<i>A.fumigatus</i>	2	<i>P.verr.var. melanochlorum</i>	4
<i>A.niger</i>	5	<i>P.verr.var. verrucosum</i>	20
<i>A.ochraceus</i>	6	<i>P.variable</i>	4
<i>A.oryzae</i>	1	<i>Phialophora fastigiata</i>	2
<i>A.parasiticus</i>	1	<i>P.hoffmannii</i>	1
<i>A.penicilloides</i>	1	<i>Rhizopus oligosporus</i>	2
<i>A.repens</i>	2	<i>R.oryzae</i>	1
<i>A.sydcwii</i>	1	<i>R.stolonifer</i>	12
<i>A.versicolor</i>	7	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	1
<i>Alternaria alternata</i>	2	<i>S.candida</i>	1
<i>Bysochlamys nivea</i>	3	<i>Stachybotrys chartarum</i>	1
<i>Cladosporium cladosporides</i>	17	<i>Talaromyces</i> sp.	2
<i>C.macrocarpum</i>	8	<i>T.bysochlaydoides</i>	4
<i>C.sphaerospermum</i>	8	<i>T.helicus</i> var. <i>flavus</i>	1
<i>Emericella nidulans</i>	3	<i>T.helicus</i> var. <i>major</i>	1
<i>Eurotium amsteddami</i>	3	<i>T.purpureus</i>	1
<i>E.chevalieri</i>	4	<i>T.wortmannii</i>	2
<i>E.herbarium</i>	21	<i>Trichoderma harzianum</i>	1
<i>Monascus ruber</i>	2	<i>T.viride</i>	3
<i>Moniliella suaveolens</i>	1	<i>Trichosporiella</i>	1
<i>Mucor hiemalis</i>	17	<i>Trichothecium roseum</i>	5
<i>M.plumbeus</i>	20	<i>Ulocladium chartarium</i>	14
<i>M.racemosus</i>	4	<i>Wallemia sebi</i>	4
<i>Xesartorya fischeri</i>	4	TOPLAM	405
<i>Paccilomyces fusca</i>	4		
<i>P.varioti</i>	2		
<i>P.niveus</i>	2		
<i>Penicillium brevicompactum</i>	3		
<i>P.canescens</i>	1		
<i>P.coraligenum</i>	1		
<i>P.corylophilum</i>	2		
<i>P.chrysogenum</i>	56		
<i>P.echinulatum</i>	7		
<i>P.expansum</i>	2		
<i>P.funiculosum</i>	3		
<i>P.gladioli</i>	2		
<i>P.griseofulvum</i>	2		
<i>P.hoffmannii</i>	1		

TABLO 8

Evlerden Toplanmış ve Ambalajları Açılmış Olan
147 Adet Tablet Örneğine Ait Küf Suşlarının Cinslere Göre Dağılımı

<u>Küf Suşu</u>	<u>Adet</u>	<u>%</u>
Penicillium ve yakın cinsler	203	50
Aspergillus ve yakın cinsler	74	18
Cladosporium türleri	33	8
Diğerleri	<u>96</u>	<u>24</u>
TOPLAM	405	100

TABLO 9

48 Adet Açılmış ve Evlerde Kullanılmış Şurup Örneği Üzerinde Yapılan
Mikolojik Analizler Sonucu İzole Edilen ve Tanıları Yapılan Küf Suşları

Alternaria alternata	1
Aspergillus candidus	1
A.chevalieri var. intermedius	3
A.fumigatus	2
A.fumigatus var. elipticus	1
A.flavus var. calumnaris	1
A.nidulans (Emericella)	2
A.niger	7
A.penicilloides	1
A.phoenicus	1
A.ochraceus	5
A.ornatus	1
A.oryzae	2
A.versicolor	8
Byssochlamys fulva	1
B.nivea	1
Cladosporium cladosporides	5
C.chlorocephalum	1
C.cucumerinum	1
C.echinulatum	2
C.iridis	1

<i>C.oysporum</i>	2
<i>C.sphaerospermum</i>	5
<i>Eupericillium anatolicum</i>	1
<i>E.baarnense</i>	2
<i>E.cinnamopurpureum</i>	2
<i>E.inusitatum</i>	1
<i>E.lapidosum</i>	3
<i>E.ornatum</i>	1
<i>E.tulareense</i>	1
<i>Hansfordia pulvinata</i>	1
<i>Mucor plumtus</i>	1
<i>P.capsulatum</i>	1
<i>P.chermesium</i>	1
<i>P.chrysogenum</i>	15
<i>P.cireonigrum</i>	1
<i>P.frequentans</i>	6
<i>P.funiculosum</i>	4
<i>P.glaucum</i>	1
<i>P.griseofulvum</i>	2
<i>P.herquei</i>	3
<i>P.raciborskii</i>	6
<i>P.rugulosum</i>	2
<i>P.variable</i>	6
<i>P.verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>	7
<i>P.verrucosum</i> var. <i>corymbiferum</i>	4
<i>P.verrucosum</i> var. <i>melanochlorum</i>	4
<i>P.verrucosum</i> var. <i>verrucosum</i>	2
<i>Phoma</i>	1
<i>Rhizopus oryzae</i>	2
<i>R.stolonifer</i>	3
<i>Talaromyces byssachlamydoides</i>	4
<i>T.emersonii</i>	6
<i>T.flavus</i>	1
<i>T.flavus</i> var. <i>flavus</i>	2
<i>T.helicus</i> var. <i>helicus</i>	5
<i>T.helicus</i> var. <i>major</i>	1

T.intermedius	4
T.luteus	5
Termomyces stellatus	1
Trichothecium roseum	3
Ulocladium chartorium	<u>2</u>
	173

TABLO 10

Mikolojik Analizleri Yapılmış,
Kullanılmış Şurup Örneklerine Ait
Küf Cinslerinin Dağılımı

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

TABLO 11

Çalışmalarımızda Ev Tozlarından İzole ve İdentifiye Edilen
Anamorph ve Teleomorph PENICILLIUM Cins ve Türleri

<u>Küfler</u>	<u>Bulunma Sıklığı</u>
<i>Byssochlamys fulva</i>	2
<i>B.nivea</i>	10
<i>Eupenicillium baarnense</i>	2
<i>E.cinnamopurpureum</i>	2
<i>E.limoneum</i>	2
<i>E.meridianum</i>	1
<i>E.ochrasalmoneum</i>	2
<i>E.osmophilum</i>	1
<i>Paecilomyces fulvus</i>	3
<i>P.variotii</i>	8
<i>Penicillium brevicompactum</i>	1
<i>P.chrysogenum</i>	56
<i>P.corralligenum (=P.herquei)</i>	1
<i>P.corylophilum</i>	7
<i>P.digitatum</i>	2
<i>P.echinulatum</i>	4
<i>P.expansum</i>	2
<i>P.frequentans</i>	16
<i>P.funiculosum</i>	11
<i>P.gladioli</i>	2
<i>P.griseofulvum</i>	7
<i>P.italicum</i>	1
<i>P.mangirii</i>	1
<i>P.nalgiovense</i>	15
<i>P.paraherquei</i>	15
<i>P.rasiborskii</i>	3
<i>P.rugulosum</i>	1
<i>P.variable</i>	5
<i>P.verrucosum var. cyclopium</i>	13
<i>P.verrucosum var. corymbiferum</i>	2
<i>P.verrucosum var. melanochlorum</i>	14
<i>P.verrucosum var. verrucosum</i>	30
<i>P.verruculosum</i>	2
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	4
<i>S.candida</i>	3
<i>S.fusca</i>	6
<i>Talaromyces byssochlamydoides</i>	7
<i>T.emersonii</i>	5
<i>T.flavus var. flavus</i>	8
<i>T.helicus var. helicus</i>	8
<i>T.helicus var. major</i>	4
<i>T.intermedius</i>	1
<i>T.stipitatus</i>	1
<i>T.ucrainicus</i>	1
<i>T.udagawae</i>	1
<i>T.wortmannii (=P.wortmannii)</i>	17
TOPLAM	298

TABLO 12

Çalışmalarımızda Ev Tozlarından İzole ve İdentifiye Edilen
Anamorph ve Teleomorph ASPERGILLUS Cins ve Türleri

<u>Küfler</u>	<u>Bulunma Sıklığı</u>
A.amstelodami (Eurotium amstelodami)	2
A.awamori	4
A.candidus	8
A.carbonarius	2
A.chevalieri	5
A.chevalieri var. intermedius	8
A.christatus	2
A.echinulatus	3
A.fischeri (=Neosartorya fischeri)	2
A.flavus	6
A.foetidus	3
A.fumigatus	7
A.nidulans var. echinulatus (=Emericella nidulans)	4
A.niger	28
A.ochraceus	8
A.parasiticus	6
A.penicilloides	4
A.phoenicus	2
A.repens (=Eurotium herberiorum)	1
A.sydowi	1
A.tamarii	6
A.terreus	1
A.versicolor	<u>2</u>
TOPLAM	115

TABLO 13

Çalışmalarımızda Ev Tozlarından İzole ve İdentifiye Edilen
Penicillium ve Aspergillus'ların Dışındaki
(Ascomycetes, Zygomycetes, Deuteromycetes, Basidiomycetes
Sınıflarına Ait) Küfler

Küfler	Bulunma Sıklığı
Absidia corymbifera	2
Alternaria alternata	17
A.botrytis	4
Acremonium butryri	1
A.charticola	1
A.strictum	1
Ascodermis sphaerospora	1
Aureobasidium pullulans	18
Botrytis aclada	3
B.cinerea	3
Cladosporium cladosporides	29
C.herbarium	3
C.macrocarpum	11
C.sphaerospermum	23
Culvularia cymbisperma	10
Fusarium culmorum	2
F.equiseti	4
F.oxysporum	1
F.solani	1
F.sporotrichioides	4
F.vertivilloides	4
Geotrichum candidum	9
Monascus ruber	11
Moniliella acetoabutens	2
M.sitophila (=Chrysonilia sitophila; (=Penicillium sitophilum)	11
M.suaveolens	2
M.suaveolens var. suaveolens	2
Monosporium apiospermum	4
Mucor plumbeus	5
Mucor racemosus	4
Nigrospora oryzae	5
Phialophora fastigata	2
P.hoffmannii	4
Phoma sp.	9
Pyrenochaeta sp.	1
Rhizopus stolonifer	22
Stachybotrys chartarum	4
Stemphyllum botryosum	7
Syncephalastrum racemosus	1
Tetracoccusporium paxianum	9
Thermoascus crustaceus	1
Trichoderma harzianum	12
T.viride	9
Trichothecium roseum	3
Ulocladium chartarium	22
Ustilage maydis	1
U.nuda	1
Verticillium lageri	2
Wallemia sebi	2
Tanımlanamayan	11

TABLO 14

Çalışmalarımızdan İzole Edilen Küflerin Taksonomik Grupları

Anamorph Penicillium türleri	202
Teleomorph Penicillium türleri; Talaromyces	53
Eupenicillium	19
Penicilliumlara yakın cins ve türler	36
Anamorph ve Teleomorph Penicillium'lar	
Toplam 310	
Anamorph Aspergillus türleri	88
Teleomorph Aspergillus (Eurotium, Emericella, Neosartorya) türleri	27
Anamorph ve Teleomorph Aspergillus'lar	
Toplam 115	
Aspergillus ve Penicillium'ların dışındaki diğer küfler	
Ascomycetes sınıfına ait diğer küfler	13
Deuteromycetes sınıfına ait diğer küfler	263
Basidiomycetes sınıfına ait küfler	2
Zygomycetes sınıfına ait küfler	34
Tanımlanamayanlar	11
Toplam 323	

Çalışmalarımızdan izole edilen toplam küf sayısı: 748 adet

TABLO 15

Ev Tozu Küflerinin Taksonomik Gruplara Göre Dağılımı

<u>Taksonomik Gruplar</u>	<u>Küf Sayısı</u>	<u>%'si</u>
Deuteromycetes sınıfı suşlar	577	77.14
Ascomycetes sınıfı suşlar	124	16.6
Zygomycetes sınıfı suşlar	34	4.54
Basidiomycetes sınıfı suşlar	<u>2</u>	0.21
TOPLAM	748	

TABLO 16

110 Evde Yapılan Mikolojik Analizlerden İzole Edilen
Küf Suşlarının Dağılımı

<u>Küf Suşu</u>	<u>Adet</u>	<u>%</u>
Penicillium ve yakın cinsler	310	41
Aspergillus ve yakın cinsler	115	15
Cladosporium türleri	66	9
Diğer cins ve türleri	<u>257</u>	<u>35</u>
TOPLAM	748	100

TABLO 17

Mikolojik Analizleri Yapılan 15 Evin Küf Florası

Küfler	Mikolojik Analizleri Yapılan Evler															Toplam Küf Sayısı		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
<i>Aspergillus amstelodami</i>	+																1	
<i>A.awamori</i>						+											1	
<i>A.candidus</i>															+		1	
<i>A.foetidus</i>								+									1	
<i>A.fumigatus</i>									+	+							2	
<i>A.nidulans</i>	+			+													2	
<i>A.niger</i>		+	+	+						+		+		+			6	
<i>A.ochraceus</i>										+					+		2	
<i>A.penicilloides</i>						+											1	
<i>A.tamarii</i>	+																1	
<i>A.versicolor</i>																+	+	1
<i>Eurotium herbarium</i>																+	+	1
<i>Eupenicillium baarnense</i>	+																	1
<i>Paecilomyces variotii</i>		+	+								+							3
<i>Penicillium chrysogenum</i>	+	+		+	+			+			+		+					8
<i>P.corylophilum</i>												+			+			3
<i>P.echinulatum</i>		+									+							2
<i>P.frequentans</i>																+		1
<i>P.funiculosum</i>		+				+												2
<i>P.gladioli</i>	+																	1
<i>P.griseofulvum</i>				+												+		2
<i>P.nalgiovense</i>													+					1
<i>P.paraherquei</i>										+								1
<i>P.variable</i>						+						+						2
<i>P.ver.var. melanochlorum</i>				+				+					+		+			4
<i>P.ver.var. verrucosum</i>				+	+												+	3
<i>Talaromyces byssochlamydoides</i>		+																1
<i>T.helicus emersonii</i>		+																1
<i>T.helicus flavus</i>	+																+	2
<i>T.helicus var. helicus</i>	+	+				+				+								4
<i>T.helicus var. major</i>						+												1
<i>T.stipitatus</i>	+																	1
<i>T.wortmanni</i>		+						+		+					+			4

Küfler	Mikolojik Analizleri Yapılan Evler															Toplam	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Küf Sayısı	
Scopulariopsis brevicaulis														+		1	
S.fusca						+										1	
Alternaria alternata			+		+				+							3	
Aureobasidium pullulans		+	+										+			3	
Botrytis aclada		+														1	
B.cinerea	+															1	
Cladosporium cladosporides			+	+		+	+						+	+	+	7	
C.herbarium														+		1	
C.sphaerospermum	+								+					+	+	4	
Curvularia spp.	+															1	
Fusarium culmorum		+	+													1	
F.equeiseti					+											1	
F.oxysporum					+											1	
F.sporotrichioides		+														1	
Geotrichum candidum		+			+				+							3	
Moniliella suaveolens var.suaveolens	+															1	
Monosporium apiospermum	+			+												2	
Mucor plumbeus													+			1	
Mucor racemosus								+								1	
Nigrospora spp.	+							+		+						3	
Phialophora hoffmannii						+										1	
Phoma spp.					+			+								2	
Rhizopus stolonifer									+		+	+		+		4	
Stachybotrys chartarum					+									+		2	
Stemphyllum sp.	+								+							2	
Trichoderma harzianum				+												1	
T.viride								+							+	2	
Ulocladium chartarum				+				+		+			+			4	
Verticillium lecani				+												1	
Ustilago nuda								+								1	
Tanısı yapılamayan				+												1	
TOPLAM	16	14	5	12	8	9	7	6	10	6	3	5	5	16	5	127	

TABLO 18

16 Astımlı Hastaya Ait 15 Evdeki Kuf Florasına Ait Suşların
Kuf Cinsleri İçinde Dağılımı

<u>Kuf Florası</u>	<u>% Dağılım</u>
- Penicillium ve yakın cinsler	35.0
- Anamorf ve teleomorf karakterdeki aspergilluslar	16.0
- Cladosporium türleri	9.4
- Diğerleri	<u>35.0</u>
TOPLAM	100.0

TABLO 19

Çalışmalarımızdan İzole Edilen Küf Suşlarının Floraya Göre Dağılımları

Küf Suşu	Kullanılmış Tablet Örneklerine Ait Küf Florası		Kullanılmış Şurup Örneklerine Ait Küf Florası		Ev Tozu Küflerinin Florası		Astım ve Hassasiyeti Olan Kişilerin Evlerine Ait Küf Florası	
	Adet	% Sıklık	Adet	% Sıklık	Adet	% Sıklık	Adet	% Sıklık
Penicillium ve yakın cinsler	203	50	106	61	310	41	47	37
Aspergillus ve yakın cinsler	74	18	35	20	115	15	20	16
Cladosporium türleri	33	8	17	10	66	9	13	10
Diğer suşlar	<u>96</u>	<u>24</u>	<u>15</u>	<u>9</u>	<u>257</u>	<u>35</u>	<u>47</u>	<u>37</u>
TOPLAM	405	100	173	100	748	100	127	100

TARTIŞMA

Hava kaynaklı mantarların çoğu sporlar halinde, bazıları da hifli uzantılar halinde bulunurlar. Havada en çok bulunan küfler Cladosporium (Hormondendrum), Alternaria, Aspergillus, Penicillium, Helmintosporium, Aureobasidium, Phoma, Nigrospora, Rhizopus, Mucor, Epicoccum, Stemphylium, Curvularia, Fusarium, Scopulariopsis, Cephalosporium, Chaetomium, Trichoderma, Streptomyces, Candida, Chryptococcus ve Rhodotricula cinsleridir(1,19,26). Allerjiye sebep olan tüm mantarlar hava kaynaklıdır(2,10,19,27,28,33,42,43). Yapılan çalışmalarla termofilik Actinomycetes'lere ilave olarak yaklaşık 40-45 kadar mantar türünün insanda allerjiye neden oldukları gösterilmiştir. Küfler eğer 37°C'de üreyebiliyorlarsa insan için patojen ve allerjen olmaktadır. Ayrıca uygun duyarlı bir kişi buldukları takdirde bütün küfler allerji etkeni olabilirler(19,43). Cladosporium havada en sık bulunan bir küf mantarıdır, bunu Alternaria, Penicillium, Aspergillus, Fusarium ve Aerobasidium pululans takip eder. Klinik olarak mantara karşı hassas olan kişilerde görülen allerjilerin etkenleri olarak Cladosporium ve Alternaria'lar saptanmıştır(28). Cladosporium ve Epicoccum akşam saatlerinde, Alternaria, Nigrospora, Penicillium ve Culvularia'lar ise gündüz öğle vakti dış ortamda en yüksek seviyeye ulaşırlar. Pady, Kansas'ta yaptığı bir çalışmada gündüz saat 15.00-17.00 arasında Alternaria, Helmintosporium ve hif parçacıklarının en yüksek düzeye ulaştığını göstermiştir(43). İsrail'de yapılan bir çalışmada ise bir gün sabah, ertesi gün ise öğleden sonra Clados-

porium'ların, sabah saatleri ise sadece Alternaria'ların zirvede oldukları, Aspergillus ve Penicillium'ların kararsız davrandıkları gösterilmiştir. Bu durumun mantarın yapısından kaynaklanmadığı, daha ziyade çevre koşullarından etkilendikleri gösterilmiştir.

A.flavus ve A.fumigatus'un kuvvetli toksik ve patojen etkileri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. A.flavus'un başlıca substratları yağlı tohumlar, yerfıstığı, mısır ve süt ürünleridir. Bunlar bu ürünlerde çok yüksek düzeylerde aflatoksin oluşumuna neden olurlar. A.flavus'a ilaveten insan ve hayvanda mikotoksikozlara neden olabilen diğer küflerin de allerjen etkide mantarlar oldukları tanımlanmıştır(36). Mikotoksikozların artması genellikle özel bazı besin maddeleri ve hayvan yemlerindeki mantar kontaminasyonu ile ilgilidir. Bunların en önemlileri akciğer mikozlarının etkeni olan A.fumigatus, A.flavus, A.nidulans, A.terrens ve Geotrichum Candidum'dur. Solunum sisteminde infeksiyon yapan mantarlar her zaman hava kaynaklı konidyumlardır.

Bu ve diğer tip patojenik mantarlar konakçının zayıf ve halsiz düşmesiz halinde fırsatçıdır.

Bugün tanımlanmış 100.000 mantar türü içinden yaklaşık olarak 175 tanesinin patojen olduğunu biliyoruz(1). Bu patojen mantarların % 30'unun deriye, deri altına ait ve sistemik infeksiyonların nedeni oldukları bilinmelerine karşın fırsatçı mantarların vücut direnci kırılmış zayıf kişilerin hemen hemen hepsinin dokularında kolonize olabildiklerine ve hastalık yaptıklarına dair uzun bir liste vardır. Havada $10^6/m^3$ konsantrasyonlardaki spora karşı normal insan popülasyonunun % 20'si duyarlık kazanır. Üst solunum yolları aero allerjenlere maruz kalırsa bazı kişilerde saman nezlesi semptomları gibi orta tip allerjik belirtiler gözlenir. Bu tip allerjilerin etkeni olan konidyal mantarların çapı $5 \mu m$ 'den daha büyük olarak saptanmıştır. Böyle bir ortamda genellikle Alter-

naria alternata, Botrytis cinerea, C.herbarum, C.macrocarpum, Drechslera türleri ve Epicoccum purpuracens bulunur. Çapı 5 µm'den daha küçük olmasına rağmen Aspergillus ve Penicillium türleri de aynı zamanda ortamda bulunabilirler. Bunlar tek tek hücreler yerine vücuda zincirler halinde girerler. Konidyanın fiziksel özelliklerinin yanısıra burun mukozasının anatomik yapısı da çok önemli rol oynar. Burun deliklerinden giren konidyaların çoğu burun kıllarının mekanik olarak engellemesi ile burada kalırlar ve tekrar soluma ile dışarı atılırlar. Birçok konidya nazal kavitenin içine doğru nüfuz etme eğilimi gösterir fakat sonra hava ile gelen birçok büyük partikülleri geri atan nazal labirentin mukoz uzantısı ile karşı karşıya gelirler. Nazal doku boyunca uzanan sümüksü hücreler mukusu süpürür ve yakalanmış olan konidyaların çoğu ve diğer yabancı partiküller farinks boyunca ilerleyip sindirim sistemine geçerler (Şekil 1). Alt solunum yollarında çok sayıda konidyanın bulunmasının sebebi ağız solunumu sırasında nazal filtrasyonun atlanmış olmasıdır (Şekil 2).

Bunun sebebi solunum yollarında derine indikçe havanın hızı azalır, ayrıca yerçekimi ile sedimantasyon da diğer bir sebeptir. Konidyanın büyüklüğü ve yoğunluğunun yanısıra yüzey topografisi de yer değiştirmenin durumunu belirlemede önemli bir rol oynar. A.glaucus, A.niger gibi dikenli (echinulate) konidyaya sahip mantarlar ile A.terrens, A.funigatus gibi konidyası kısmen pürtüklü bir yüzeye sahip mantarlar solunum sisteminde daha kolay sıkışıp, birikip orada kalırlar. Bu konidyalardan çapı 5 µm civarında olanlar bronşlara, 1 mm kadar olanlar alveol girişine ve hatta 0.5 mm olanlar alveollere ulaşabilirler. Bu derine inen konidyalar gecikmiş allerjinin tipik sebepleridir(19,38,42). Astımı ve dermatiti olan kişilerin mantar infeksiyonlarına karşı daha duyarlı oldukları kanıtlanmıştır. Astımlı ve normal şahısların solunum yolu lavajında alveoler makrofajların fonksiyonları üzerine yapılan çalışmada normal şahıstaki fagosit hücrelerinin hem yaşama hem de fonksiyonel aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir(2,

19,25,27,38,42,45).

Mantar hücre duvarının immunolojisi ve kimyasal yapısının açıklanması ile aktif antijenlerin hücre duvarında biriktikleri ayrıca mantarın konakçıya giriş ve atılımı sürecinde bunların da vücuttan atıldığı gösterilmiştir(19). Dış ortamdaki hava kaynaklı allerjenlerin toprak üzerindeki gelişiminden kaynaklandığı, doğrudan doğruya topraktan kaynaklanmadığı gösterilmiştir(19). Küflerin gelişimi için gereksinim duyulan ısı da cinslere göre değişir. A.flavus ve A.candidus maksimum 55°C'de gelişebilir daha yüksek ısılarda yapıları bozular. Bunlar termofildirler ve optimum 40-45°C'de gelişirler. Fakat 10-15°C gibi düşük ısılarda da gelişimlerini tamamlayabilirler. Bu nedenle bu tip mantarlara termotolerant terimini kullanmak daha yerinde olur. Birçok konidyal mantar optimum 25-30°C'de, minimum 0-15°C'de gelişirler, bunlar mezofildirler. Birkaç mantar ise gelişim için optimum 10-25°C'ye gereksinim duyarlar bunlar psikrofildirler. Ayrıca Botrytis cinerea min. -2°C, opt. 22-25°C, mak. 30-33°C; ClaDOSporium herbarum min. -5°C, opt. 24-25°C, mak. 30-32°C; P.brevicom pactum min. -2°C, opt. 23°C, mak. 30°C ve P.expan sum min. -2°C, opt. 23°C, mak. 30°C'lerde ürerler. Psikrotolerant mantarlar yıl boyunca ılıman iklim kuşağında gelişirler, sporlanırlar bu nedenle hassas kişiler için havada devamlı bir konidya birikimi vardır. Solunum sisteminin derinliklerine ulaşan konidyal mantarlar her inhalasyonun ikinci boşluğu esnasında sedimantasyonla yerlerini değiştirirler. Çünkü alveoler keseler sümükle kaplı değildir, konidya fagositik hücreler ile uzaklaştırılmalıdır aksi takdirde akciğerlerde uzun süreler boyunca kalabilirler. Dokulara hifleri ile nüfuz ederek büyüyen ve dallanan konidyalar maya fazına geçerler sonra kan ve lenf yoluyla vücuda yayılırlar. Özellikle atopik astımlı kişiler için risk daha yüksektir.

Ascomycetes sınıfına ait cinslerden öreğin monascus lar tütün, fasulye, pirinç ve pişmiş patatesi, Byssochlamys

ve Emericella türleri meyva ve meyva sularını, Eurotiumlar tahıl, meyva, meyva suyu, baharat ve et ürünlerini, Neosartoryalar ise konserveleri kontamine ederler(8,34,35,36,39,40). Özellikle ekme ve unlu besinler Zygomycetes sınıfı küf mantarlarından örneğin, Syncephalastrum, Rhizopus, Absidia ve Mucor türleri tarafından istila edilirler, ayrıca P.expansum, P.stoloniferum, Asp. niger, monilia, Geotrichum türleri bu tip ürünlere musallattır. Et, temizlenmiş tavuk, salam, sucuk, fermente et ürünleri, dondurulmuş et, kavurma, konsantre et ve tavuk suları, buğulama, çiroz vs. gibi ürünler Alternaria, Aspergillus, Cladosporium, Fusarium, Geotrichum, Monilia, Monascus, Mucor, Rhizopus ve bazı Penicillium türleri tarafından çok kısa bir sürede sarılırlar. Özellikle Aspergillus türlerinden A.versicolor sterigmatocystin, A.ochraceus, ochratoxin A ve/veya penicillic asit ve secolonic asit. A.niger grubu ise oksalik ve kojik asit ile bunların konidyası Nalfermin, A.glaucus, gliotoksin gibi mikotoksinler oluştururlar bu tip ürünlerin yenmesi ile mikotoksikoz vakaları ve/veya bazı hemorajik sendromlar ortaya çıkar. Süt ve süt ürünleri Aspergillus, Penicillium, Geotrichum, Mucor, Alternaria; yumurta ve yumurtalı ürünler ise Penicillium, Cladosporium, Sporotrichum, Mucor, Alternaria türleri tarafından istila edilirler. Meyvalarda çeşitli bozulma ve çürüme problemi yaratan küf mantarlarının başında Alternaria, Aspergillus, Botrytis, Cladosporium, Fusarium, Geotrichum, Monilia, Nigrospora, Penicillium, Rhizopus ve Trichoderma türleri gelmektedir. Yukarıda saydığımız bu küf mantarları ortalama 20-25°C'lik bir ortamda uygun olan besin maddelerini bulduklarında 2 ile 14 gün süre içinde ürünü sarar ve bazılarında sekonder metabolitleri olan mikotoksinleri oluştururlar. Mikotoksin oluşturan küf mantarının çoğunluğu ürünleri doğada sararlar, hastalık veya toksinini henüz ürün doğadan toplanmadan ve/veya depolandıktan belli bir süre sonra meydana getirebilirler(8,14,19,20,21,24,39).

Çalışmalarımızın bir bölümü evlerden toplanmış bazı farmasötik preparatlar üzerinde olduğundan ilerlerdeki mikolojik kontaminasyon problemleri de bizi ilgilendirmektedir.

İlaç endüstrisinde imalat işlemleri esnasında mikroorganizmalarla kontaminasyona yol açan başarısızlıkların çoğu bu işlemleri düzenleyenlerin, ortamda, hammaddelerde ve ilaç fabrikalarında kullanılan aletlerdeki mikroorganizmaların canlı kalma ve yayılma potansiyellerinin farkında olmamalarından veya buna gereken önemi vermemelerinden doğmaktadır. Farmasötik ürünlerin mikrobiyolojik kaliteleri, üretildikleri ortam ve formülasyonlarına giren maddelerden etkilenir. İlaç endüstrisini etkileyen mikroorganizmalar hammaddeler ve/veya ilaç yardımcı maddelerinden, üretim işlemleri sırasında havadan, sudan, bu endüstride çalışanların deri ve solunum yolu floralarından, ambalaj materyallerinden ve imalat aletlerinden gelebilir. Son olarak son kablalarında sterilize edilen preparatlar dışında, son ürünün mikroflorası kontaminasyon sonucu artmaktadır. Bundan sonraki kontaminasyonlar depolama veya kullanma sırasında olur.

Kontamine olmuş farmasötik ürünlerin kullanılmasıyla çeşitli infeksiyonlar meydana gelebilir.

Bir farmasötik formülasyonun fiziksel ve kimyasal durumu, mikroplarla bozunmasının tip ve derecesini belirler. Bir üründeki koşulların bir araya gelmesi onun özel bir grup mikroorganizma tarafından bozulmasını kolaylaştırabilir. Bu koşullar kısaca şöyle özetlenebilir: Mikroorganizma yoğunluğu, besleyici faktörler, ürünün ömrü, nem içeriği, redoks potansiyeli, depolama ısısı, pH ve ambalaj tipi'dir.

Tabletler için nem ve oksijen basıncı açısından depolama koşulları mikrop kontaminasyonun canlı kalabilmesi için kritiktir. Bakteriler çoğalma için oldukça yüksek a_w düzeylerine (0.90'ın üstünde) gereksinem gösterirler, bu bakımdan

tabletlerin bozulmasında rolleri azdır. 0.80-0.85 gibi a_w düzeylerinde çeşitli mantarlar tarafından tabletlerde bozulma olur. 0.85 ile 0.70'lik a_w altında küf sporlarının geliştiği görülmemiştir(13,27), dolayısıyla bu düzeyin altında mikroorganizmalarla bozulma pek olası değildir. Pratikte küflerle olan bozulma genellikle yüzeyde üreme halinde olur ve genel olarak tabletler üzerinde önemli miktarda küf üremesini sağlayan depolama koşulları bunların su buharı absorbe etmele-
rindeki kesin farklarla ilgilidir. Tabletlerin ambalajlanmasında pratik önlemler olarak nem çekicilerin (kurutucuların) ve hava geçirmeyen kutuların kullanılması çok dozlu kaplarda bile düşük a_w düzeylerini muhafaza etmek suretiyle koruma sağlar. Tek dozlu kablar kullanılacağı zaman düşük oksijen basıncında depolama sağlayacak vakumlu paketler iyi bir koruma sağlar.

Fassihi ve Parker steril hammaddelerden tabletler hazırlamışlar, tabletlere A.niger ve Penicillium türlerinin standart spor kültürlerini ilave etmişlerdir. Tabletleri 25°C de nemli ve oksijenli ortamda ve vakum altında bekletmişlerdir. Oksijen basıncın etkisi tabletleri çeşitli oksijen-azot karışımları altında dengeliyerek araştırılmıştır. Tabletler 0.44'ün altında bir su aktivitesinde tutulduklarında mikroorganizmalarda canlılık kaybı % 90'ın üstünde bulunmuş, vakum altında bekletilen tabletlerde bütün su aktivitesi düzeylerinde canlı sayımda süratli bir düşme görülmüştür. Düşük O_2 basıncı (% 6'dan az) ve yüksek a_w (0.94) da bekletilen tabletlerde dört haftada küflerde % 95'in üstünde canlılık kaybı saptandığı bildirilmiştir(21).

Bazen tabletler drajelerde olduğu gibi bir kaplayıcı ile kaplanır. bu da basit şurupla kaplama, çok katlı draje ve enterik kaplama şeklinde olabilir. Eğer tablet içeriği çok nem çekiyorsa küfler kolayca gelişir(12). Eğer tabletler ambalajlanmadan evvel iyice kurutulmazsa şeker şurubu kullanılarak yapılan şeker kaplama kserofil küflerin gelişimini sağ-

lar. Ayrıca böyle bir üründe depo küflerinin gelişimi de kolay olur, Tablo 7'ye bakıldığında tablet örneklerinden *Emericella*, *Eurotium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *P.chrygenum*, *P.paraherquei*, *Ulocladium* gibi toprak kaynaklı depo ve ev tozu küfü olan suşların sıklıkla izole edildiği görülmektedir. Ayrıca *Zygomycetes* sınıfına ait yüksek oranda küf suşunun izole edilmiş olması ürünün evlerde ambalajlarından ayrı saklandığını ve kolaylıkla kontamine olduğunu göstermektedir.

Clausen'in 75 adet şurup örneği üzerinde yaptığı çalışmada örneklerin küf mantarı ile kontamine oldukları saptanmıştır(17). Wills, yüksek şeker konsantrasyonu içeren tolu şurubunda *Penicillium* türlerinin ürediğini göstermiştir(51). Gerald ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları bir çalışmayla şeker kaynaklı ürünlerde *aspergillus*ların aflatoksin oluşturma kapasitelerini incelemişler ve yüksek dozda toksin yaptıklarını saptamışlardır(24). Şuruplardaki en önemli problem osmofil mayaların fermentasyonu ve kseroofilik küflerin gelişimidir(12). Şurupların bulunduğu kablar eğer plastik şişeler halinde ise ve ağızları sıkıca kapanmıyorsa dışarıyla oksijen alışverişini kolayca sağlarlar bu da küf mantarlarının gelişimini hızlandırır. Çalışmamızın şurup örnekleri üzerinde yapılan kısımda Tablo 9'da görülen küf mantarları izole edilmiş bunların bir kısmının kseroofil özellikte olduğu, bir kısmının da depo, toprak ve ev tozu küfü oldukları saptanmıştır. Şurup örneklerinden izole edilen küf mantarları arasında *A.penicilloides*, *A.fumigatus*, *A.niger*, *A.nidulans*, *P.chryso-genum* gibi depo küflerinin bulunmuş olması; *Trichoderma*, *A.versicolor*, *A.niger*, *A.nidulans* (*Emericella*), *P.expansum*, *P.verrucosum*, *Scopulariopsis* gibi özellikle şeker ve şekerli ürünleri istila eden küf suşlarının saptanmış olması uzun süre evlerde tutulan, çoğunun kapakları iyice kapatılmamış ve oda ısısında bekletilen bu ürünlerin ev tozları ile kirlendiklerini ve küflerin içindeki şekeri kullanarak ürediklerini göstermektedir.

Çalışmalarımızdan izole edilen küf suşlarının örneklerin gramında veya ml'sinde 80.000 ile 100.000 olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar bize kontaminasyonun aşırı düzeyde olduğunu göstermiştir. Uluslararası standartlar oral ve topik ilaçlarda ve kozmetik ürünlerde gramda en fazla 100 küf kolonisine müsaade etmektedir. Bizim de izole ettiğimiz bazı küf suşları sıcak kanlı canlılar için allerjen tabiatlı ve patojendirler(2,8,11,19,25,27,28,48,49,50). Bu bakımdan gramda 100 küf kolonisine izin verilirken patojenler ve fırsatçı patojenler kesinlikle bu sınırlamanın dışında bırakılmalıdır; zira bazı literatürde saprofit küf mantarı olarak tanımlanan depo küfü gibi mantar suşları insanlar için patojen olabilmekte ve allerjik reaksiyonlar doğurabilmektedir. Küf sporları binaların içinde (kapalı yerlerde) ve dış atmosferde çok fazla yaygındırlar. Hava kaynaklı bazı türler örneğin *Alternaria* ve *Cladosporium*'a dünyanın her tarafında rastlamak mümkündür.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda küf mantarlarının farmasötik ürünleri kontamine ettikleri tespit edilmiştir ve bu kontaminasyonları önleyici bazı öneriler getirilmeye çalışılmıştır(4,5,6,8,9,13,15,16,17,44,51). Yaptığımız çalışmalarla küf suşlarının kesin tanıları konularak bu kontaminasyonların kaynakları kesinlikle saptanmıştır.

Yakın cinsler için ise bu oran ev içinde % 15 iken şuruplardaki kontaminasyon % 20'ye, tabletlerde % 18'e çıkmaktadır. Bu da bize *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsleri ve yakın cinsler ile kontaminasyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Toprak kaynaklı olduğu bilinen ev tozunda her zaman ilk sıralarda yerini alan iyi korunmayan hemen her ürünü istila etmesiyle tanınan *Cladosporium*lar ise çalışmalarımızda % 10 civarında stabil bir bulaş olarak kalmıştır. Ortalama olarak *Penicillium* ve yakın cinslerinin % 47-25, *Aspergillus* ve yakın cinslerinin % 17.25 ve *Cladosporium* türlerinin % 9.25 oranında çalışmalardan izole edilmiş olmasının ev tozu

küflerinin iyi korunmayan farmasötik preparatları kolaylıkla istila ettiklerini ve kirlettiklerini bize göstermiştir.

Farmasötik endüstride son ürünün ambalajlanmasına özen gösterilmelidir. Nem içeriği yüksek ürünlerin kapaklarına havanın rutubetinden etkilenmemeleri için bir nem çekici ajan yerleştirilmeli veya alüminyum poşetlerde piyasaya verilmelidir. Sadece kullanılacak kısmın yırtılıp alınması ile diğer ürünlerin havayla temas etmemesini sağladığı gibi elle bir kontaminasyonun da gelmesi söz konusu olmayacaktır.

Tablo 19'da bulgularımızdan elde edilen sonuçlara göre küf suşlarının dağılım sıklığı görülmektedir. Bu tablo bize ev tozu küf florasından *Penicillium* ve yakın cinsler olarak ele aldığımız *Talaromyces*, *Eupenicillium* gibi seksüel formdaki *penicillium*lar ile asexüel *penicillium*ların % 41'lik bir orandayken, kullanma esnasında farmasötik ürüne bulaşmaları ve bu ürünlerin daha önce bahsettiğimiz şekilde özellikle şurupların şeker içeriklerinin yüksek olması dolayısıyla küf mantarları tarafından substrat olarak kullanılmaları bu oranı % 61'e çıkarmakta; tabletlerde elle tutmalar ve ambalajların karton kutular şeklinde olması ise kontaminasyonu hızlandırdığından bu oran % 50'ye çıkmaktadır. Analiz yapılan evlerdeki küf florasına % 39.4 ile *Penicillium* ve yakın cinsler, % 15.7 ile *Aspergillus*lar, % 9.4 oranıyla *Cladosporium*lar hakimdir. *Cladosporium*ların dışında kalan 44 adet küf evlere değişik oranlarda dağılmış olup belli bir baskınlık göstermemişlerdir.

Çalışmalarımızda izole edilen *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Moniliella*, *Nigrospora*, *Phoma*, *Trichoderma* ve *Verticillium* gibi küf mantarlarının akciğerlerin derinliklerine kadar inebilen konidyaları alt solunum yollarında yeter miktarda biriktiklerinde çok çabuk misellenip kolonizasyona ve dolayısıyla da kana geçip birçok mantar hastalığına neden olabilir-

ler(28,48). İnsanda solunum sisteminin allerjik hastalıklarının etkeni olan konidyal mantarların başında Cladosporium, Alternaria, Penicillium ve Aspergillus'lar gelmektedir(18). Ayrıca toksinleri ile de mikotoksikoz geliştirebilir. Nitekim Fusarium sporotrichiodes oluşturduğu sporofurasin ve Poaefusarin ile insanda Alimentary Toxic Aleucia'nın nedeni olabilmektedir(28,48).

8 evde rastlanan A.fumigatus ve A.nidulans akciğerlerde Aspergilliosis veya yaygın aspergilliosis etkeni, A.niger otomycosis etkeni ve 3 evde rastlanan Aureobasidium pullulans, phaeomycotic cutaneous kolonizasyonunun etkeni olabilmektedir(1,2,25). A.fumigatus, A.nidulans (Emericella), A.candidus, A.ochraceus, A.versicolor, A.niger gr, A.glaucus gr. (Eurotium) gibi Aspergillus'lar mikotoksikozlara neden olmaktadır(28,48). Havada $10^6/m^3$ oranında konidyal mantarın bulunması akciğer allerjilerinin başlatıcı nedeni olmaktadır. Çalışmamızda izole ettiğimiz suşların ayrıca dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda topraktan izole edildiği bildirilmiştir(1,14,19,36,37,39,40,41,46,47,49). Alternaria, Aureobasidium, Cladosporium, Penicillium ve Aspergillus suşları dünyanın her yerinde bulunurlar(1,36,48). Çalışmalarımızdan izole edilmiş olan konidyal mantarlardan Alternaria alternata, Aspergillus candidus, A.fumigatus, A.nidulans, A.niger, A.ochraceus, A.penicilloides, A.glaucus (= Eurotium herbarum), A.versicolor, Botrytis aclada, B.cinerea, Cladosporium cladosporides, C.herbarium, C.sphaerospermum, P.frequentans, P.verrucosum var. verrucosum (= P.viridicatum) Verticillium lecanii akciğer allerjilerinin nedeni olarak bilinmektedir(28,42,45,48).

Çalışmalarımızdan izole edilen ve tanıları yapılan küf suşları evlerde eviçi ortamında eşyadan yiyeceklere, ilaçlara rahatlıkla bulaşabilmekte, uygun buldukları ortamlarda örneğin saksı içleri, banyo ve mutfak gibi rutubetli ortamlarda duvarlarda, duvar kağıtlarının arasında gelişebilmekte ve hava akımı yardımıyla ev içinde dolaşabilmektedir. Allerji ris-

ki olan kişiler de dolayısıyla bu ortamdan etkilenmektedir. Çalışmalarımız süresince altı ay boyunca bu evlerde yapılan kontrollerle yatak odalarındaki saksılar boşaltılmış, banyo perdeleri ve küflü duvarlar çamaşır suyuna batırılarak 6 saat bekletilmiş ortamda açıkta bulunan kuru erzak, patates, soğan gibi malzemeler kutulanıp dolaplara kaldırılmış. kullanılmayan boş kutular ve lüzumsuz eşya depoları boşaltılıp temizlenmiş ve klinikçe de takibe alınmış olan bu hastalarda bir rahatlamanın olduğu gözlenmiştir.

Farmasötik endüstride son ürünün ambalajlanmasına özen gösterilmelidir. Nem içeriği yüksek ürünlerin kapaklarına havanın rutubetinden etkilenmemeleri için bir nem çekici ajan yerleştirilmeli veya alüminyum poşetlerde piyasaya verilmelidir. Sadece kullanılacak kısmın yırtılıp alınması ile diğer ürünlerin havayla temas etmemesini sağladığı gibi elle bir kontaminasyonun da gelmesi söz konusu olmayacaktır.

Tablo 19'da bulgularımızdan elde edilen sonuçlara göre küf suşlarının dağılım sıklığı görülmektedir. Bu tablo bize ev tozu küf florasının Penicillium ve yakın cinsler olarak ele aldığımız Talaranyces, Eupenicillium gibi seksüel formdaki Penicilliumlar ile aseksüel Penicilliumların % 41'lik bir orandayken, kullanma esnasında farmasötik ürüne bulaşmaları ve bu ürünlerin daha önce bahsettiğimiz şekilde özellikle şurupların şeker içeriklerinin yüksek olması dolayısıyla küf mantarları tarafından substrat olarak kullanılmaları bu oranı % 61'e çıkartmakta; tabletlerde elle tutmalar ve ambalajların karton kutular şeklinde olması ise kontaminasyonu hızlandırdığından bu oran % 50'ye çıkmaktadır.

Sonuç olarak, optimum tedavi değeri ve maksimum stabilitesi olan, uğradığı kontaminasyonla hasta sağlığını tehdit etmeyecek bir farmasötik preparatı üretmek için çalışma koşulları, depolama koşulları en iyi düzeyde tutulmalı, üretimin bütün kademelerinde gereken kontroller yapılmalı, evlerde kullanım için halk, kitle iletişim araçları radyo, TV, magazin v.s. ile eğitilmelidir.

SONUÇ

1- Bu çalışmamızın birinci bölümünde mikolojik analizler için ambalajı açılmış ve evlerde kullanılmış 48 adet şurup örneği ile aynı şekilde evlerden toplanmış ve kullanılmış olan 147 adet tablet örneği analize alınmıştır. Ayrıca çalışmamızın ikinci bölümünde 110 evde ev tozu materyal olarak alınmış ve üzerinde mikolojik analizler yapılmıştır.

2- Analize alınan örneklerden izole edilen küf suşlarının tanıları yapılmıştır.

3- Tanıları yapılmış olan küf suşlarının hava ve toprak kaynaklı oldukları, bir kısmın da yanlış depolanma sonucu farmasötik ürünlerdeki kontaminasyon riskini artıran suşlar oldukları görülmüştür. Ev tozu küf florası içinde saptanan suşların allerji nedeni oldukları gösterilmiş, ayrıca hassasiyeti olan 16 kişi ile yapılan bir ön çalışmada bu küf miktarının yaşam ortamındaki miktarının düşürülmesi ile kişilerdeki hassasiyetin azaldığı görülmüştür.

4- Farmasötik ürünlerden izole edilen küf suşlarının tamama yakın bir kısmının insanda allerji ve bazı mikozların nedeni oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Böyle küf mantarları ile kontamine olmuş preparatların kullanılmasının doğuracağı sonuçlar ise ortadadır.

5- Bu çalışmayla farmasötik ürünlerin ambalaj materyalinin kontaminasyonu engelleme özelliğinde olmasının önemi, ortaya konmuş, ayrıca evlerdeki ev tozlarının evde yaşayanlar için ne gibi tehlikeler yarattığı, temizliğe gereken önemin bilinçli olarak verilmesi gerektiği gösterilmeye çalışılmıştır.



Ö Z E T

Bu çalışmamızda evlerde kullanılmış olan 147 tablet örneği ile şurup örneği üzerinde mikolojik analizler yapılmıştır. Örneklerin tamamının mikolojik açıdan kontamine oldukları saptanmıştır.

Çalışmada tablet örneklerinden 406 adet, şurup örneklerinden 173 adet küf suşu izole edilmiştir. İzole edilen küf suşlarının % 61'e yakını Ascomycetes ve Deuteromycetes sınıfından Penicilliumlara aittir. Aynı şekilde % 20'ye yakın suş anamorf ve teleomorf Aspergilluslara aittir.

Diğer taraftan İstanbul'da rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilmiş 110 evde yatak tozları üzerinde mikolojik analizler yapılmıştır. Çalışmalardan 117 türe ait 748 adet küf suşu izole edilmiştir. Başta Cladosporiumlar, Aspergillus glaucus grubu, Alternaria, Ulocladium, Aurobasidium pullulans, Asp. niger grubu suşlar olmak üzere hava kaynaklı, insan için patojen ve akciğer allerjilerinin nedeni olabilen küfler saptanmıştır.

Ayrıca daha önce toz allerjisi ve astımı olan 16 kişinin yaşadıkları ortam ile hastalıkları arasındaki ilgi saptanmaya çalışılmıştır. 15 evde yapılan mikolojik analizlerle 63 türe ait 126 suş izole edilmiş ve tanıları yapılmıştır. Bu evlerin çevresel şartları ile ev sakinlerinin klinik durumları birlikte incelenmiştir.

S U M M A R Y

In our study mycological analyses were carried out on 147 tablet and syrup samples in opened packages which were collected from houses.

It was observed that all the samples were contaminated with mould. Totally 406 mould strains from tablet samples, and 173 strains from syrup samples were isolated and identified. Nearly 61% of all strains were *Penicillium* species belonging to Ascomycetes and Deuteromycetes. On the other hand, nearly 20% of all strains belonged to anomorphic and teleomorphic *Aspergillus* species.

Mycological analyses were also carried out in 110 randomly chosen houses for house dusts. 748 mould strains belonging to 117 genus and species were isolated and identified. Air-borne pathogenic fungi, fungi (such as *cladosporium* spp., *Aspergillus glaucus* group, *Alternaria*, *Ulaocladium*, *Auerobasidium pullulans*, *Aspergillus niger* group) that can be causative agents of pulmonar allergy were isolated.

The relationship between the house dust flora and the diseases of 16 persons who have histories of dust allergy or asthma was also investigated. In 15 houses where they live mycological analyses were carried out and 126 mould strains belonging to 64 species were isolated and identified. The

environmental conditions of these houses and clinical situations of people living in those houses were evaluated.



KAYNAKLAR

- 1- Al-Doory Y: Airborne Fungi, p.27, In: mould allergy, Ed. Al-Doory Y, Domson JF, Lea and Febiger, Philadelphia, (1964).
- 2- Austwick PKC: The role of spores in the allergies and mycoses of man and animals, In: The Fungus Spore, Ed. Madelin M.F., London, Butterworths, (1966).
- 3- Ayest G: The effects of moisture and temperature on growth and spore germination in some fungi, J. Stored Prod. Res., 5:127 (1969).
- 4- 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).
- 5- Baird RM, Crowden CA, O'Farrel SM, Shooter RA: Microbial contamination of pharmaceutical products in the home, J. Hyg., 83(2):277 (1979).
- 6- Beveridge EG: Microbial spoilage and preservation of pharmaceutical products, p.266 In: Pharmaceutical microbiology Ed. Hugo WB, Russel AD, Blakwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburg, Melbourne (1980).

- 7- Birnbaum H: Water activity, Microbial growth and anti-microbial agents, J.A. Food Technol., 34(5):76 (1980).
- 8- Blaser WS-L: Toxizität und Mutogenität der xerophilen Schimmelpilze der Gattung Eurotium (*Aspergillus glaucus* Gruppe), Lebensm W Technol 14(16):71 (1980).
- 9- Bowman FW, White M, Lyles RL: Microbial contamination of nonsterile antibiotic market samples, A survey, J. Pharm. Sci., 60:1099 (1971).
- 10- Browswijk JEMHV: House dust biology for allergists and mycologists, Netherlands, NIB (1981).
- 11- Burge HA, Salamon WR, Boise JR: Microbial prevalence in domestic humidifiers. Appl. Environ. Microbiol., 39:840, 1980.
- 12- Butler NJ: The microbial deterioration of cosmetics and pharmaceutical products p.269, In: Biodeterioration of materials, Ed. Walters AH, Elphick JJ, Elsevier Publishing Co.Ltd., London (1968).
- 13- Bühlmann X: Microbiological control in the manufacture of sterile pharmaceutical products, Pharm. Acta Helv., 46:385 (1971).
- 14- Christensen CM: Storage fungi, p.173, In: Food and Beverage Mycology, Ed. Beuchat LR, Avi Publishing Company Inc., Westport, Connecticut (1978).
- 15- Christensen SG: The microflora in cosmetic and non-sterile pharmaceuticals and the microbiological standards for these products I. A case of waterborne contamination of a hand-lotion, Nord. Vet-Med. 31:162 (1979).

- 16- Christensen SG: The microflora in cosmetics and non-sterile pharmaceuticals and the microbiological standarts for these products II. Microbiological Standarts for cosmetics and non-sterile pharmaceuticals, Nord. Vet. Med., 31:165 (1979).
- 17- Clausen OG: Microorganisms isolated from drugs of fluid medicaments. Pharm. Acta. Helv., 48:622 (1973).
- 18- Cole GT: Infectious fungal propagules, In: Microbiology-1983, Ed: D.Schlessinger, Washington DC, Amer. Soc. Microbiol., (1983).
- 19- Cole GT, Samson RA: The conidia, pp.67-103 In: Mouldy Allergy Ed. Al-Doory Y, Damson FJ, Lea and Febiger, Philadelphia (1984).
- 20- Corry JEL: Relationships of water activity to fungal growth, p.45, In: Food and Beveriedge mycology, Ed. Beuchat LR, Avi Publishing Company Inc., Westport, Connecticut (1978).
- 21- Fassihi AR, Parker MS: The influence of water activity and oxygen tension upon the survival of Aspergillus and Penicillium species on tablets, Int. Biodoterior. Bull 13(3):75 (1977).
- 22- Funder S: Practical Mycology - Manual for Identification of fungi, Hofner Publishing Company, Inc., (1968).
- 23- Gams W, van der Aa HA, van der Placts - Niterink AJ, Samson RA- Stolpers JA: CBS course of mycology, Second edition, Drukkerij "Erla", Amsterdam - Zuid (1980).

- 24- Gerald CL, Hudson CJ, James EG, Thoma E: Aflatoxigenic potential for aspergilli on sucrose substrates, J. Assoc. off Anal. Chem., 63(3):622 (1980).
- 25- Greenwood MF, Holland P: The mammalian respiratory tract surface. A scanning electron microscopic study. Lab. Invest, 27:296, (1972).
- 26- Gregory PH: The microbiology of the atmosphere. 2nd Ed. Aylesbury, England, Leonard Hill, (1973).
- 27- Hoffman HR ve ark.: Isolation of spore-specific allergens from Alternaria. Ann. Allergy, 46:310, (1981).
- 28- Hoffman HR: Mould allergens, p.104, In: Mould Allergy Ed. Al-Doory Y, Damson JF, Lea and Febiger, Philadelphia (1984).
- 29- Hughes RH: Microbiological deterioration in the paper, printing and packaging industries, p.281, In: Biodeterioration of materials, Ed. Walters AH, Elphick JJ, Elsevier Publishing Co.Ltd., London (1968).
- 30- Ishii A ve ark.: Mite fauna and fungal flora in house dust from homes of asthmatic children. Allergy, 34:379, (1979).
- 31- Jones HE ve ark.: Apparent cross-reactivity of airborne molds and the dermatophytic fungi. J. Allergy Clin. Immunol., 52:346, (1973).
- 32- Lustgraaf B: Ecological relationships between xerophilic fungi and house-dust mites. Oecologia, 33:351, (1978).
- 33- Lustgraaf B, Bronswijk JEHMV: Fungi living in house dust. Ann. Allergy, 39:152, (1977).

- 34- Pitt JI: Xerophilic fungi and the spoilage of food of plant origin. In: Water relations of food, Ed: R.B.Duckworth, New York, Academic Press, (1975).
- 35- Pitt JI: The Genus penicillium and its Teleomorphic States Eupenicillium and Talaromyces, London, Academic Press, (1979).
- 36- Pitt JI, Hocking AD: Fungi and Food Spoilage, Academic Press, Sydney, Orlando, San Diego, New York, Jordan, Toronto, Montreal, Tokyo, (1985).
- 37- Raper KB, Fennell DI: The genus Aspergillus, Robert E. Krieger Publishing Co.Inc., New York (1977).
- 38- Rijckaert, G.: Fast-Releasing Allergens from Some Organisms Living in House Dust, Ph.D. thesis, Univ. Nijmegen, Netherlands, (1981).
- 39- Samson RA, Hockstra ES, van Dorschot CAN: Introduction to Food-Bourne fungi, CBS, Baarn (1981).
- 40- Samson RA, Stolk AC, Hadlok R: Revision of the subsection fasciculata of Penicillium and some allied species, CBS, Baarn (1976).
- 41- Schipper MAA, Stalpers JA: A revision of the genus Rhizopus 1. The Rh. stolonifer - group and R. oryzae 2. The Rh. microsporus - group, CBS, Baarn (1984).
- 42- Slavin RG: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Allergy, Principles and practice, Ed: E Middleton, CE Beed, EF Ellis, St Louis, CV Mosby, (1978).

- 43- Sneller MR: Mould allergy and climate conditions, p.244, In: Mould allergy, AL-Doory Y, Domson JF, Lea and Febiger, Philadelphia, (1984).
- 44- Smart R, Spooner DF: Microbiological spoilage in pharmaceuticals and cosmetics, J. Soc. Cosmet. Chem., 23, pp. 721-737 (1972).
- 45- Salamon WR: Aerobiology and inhalant allergens. I. Pollens and Fungi, In: Allergy, Principles and practice, Ed: E. Middleton CE, EF Ellis, St Louise, CV Mosby, (1978).
- 46- Stolck AC, Samson RA: The genus Talaromyces, Studies on Talaromyces and related genera II, CBS, Baarn (1972).
- 47- Stolck AC, Samson RA: The ascomycete genus Eupenicillium and related penicillium anamorphs, CBS Baarn (1983).
- 48- Straib F: Mycoses caused by fungal spores indoor air. Zentrabl. Bakterial. Hgy. Abt. I, 179:142 (1982).
- 49- Tümbay E: Pratik Tıp Mikolojisi, Bilgehan Basımevi, İzmir (1983).
- 50- Tümbay E: Endüstriyel mikrobiyolojide mayalar ve küfler pp.86-95: Endüstriyel mikrobiyoloji, Çetin ET (Ed), Bayda-İstanbul (1983).
- 51- Wills BA: Fungal growth in syrup of Tolu, J. of Pharmacy and Pharmacology, 10:302 (1958).

ProQuest Number: 28521395

INFORMATION TO ALL USERS

The quality and completeness of this reproduction is dependent on the quality and completeness of the copy made available to ProQuest.



Distributed by ProQuest LLC (2021).

Copyright of the Dissertation is held by the Author unless otherwise noted.

This work may be used in accordance with the terms of the Creative Commons license or other rights statement, as indicated in the copyright statement or in the metadata associated with this work. Unless otherwise specified in the copyright statement or the metadata, all rights are reserved by the copyright holder.

This work is protected against unauthorized copying under Title 17, United States Code and other applicable copyright laws.

Microform Edition where available © ProQuest LLC. No reproduction or digitization of the Microform Edition is authorized without permission of ProQuest LLC.

ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106 - 1346 USA