

## Evcil Hayvanlarda *Aspergillus* spp. Kaynaklı Enfeksiyonlar ve Te hisinde Kullanılan Galaktomannan Antijenleri

Harun HIZLISOY<sup>1</sup>, Hüseyin KILIÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRK YE

**Özet :** *Aspergillus* türleri insanlarda ve hayvanlarda ba ta solunum sistemi olmak üzere çe itli organ ve sistemlerde enfeksiyonlara neden olmaktadır. Son zamanlarda immun baskılanma ve fazla miktarda spora maruz kalmaya ba lı olarak enfeksiyon sayısında ciddi bir artı gözlenmektedir. Aspergillozisin erken ve etkin te hisi, tedavide ba ariya önemli derecede katkı sa lamaktadır. Ancak kesin te hise, tedavide ba arı sa lanamayaca ı a amada ula ılabildi i bildirilmektedir. Bu amaçla, son zamanlarda insan ve hayvanların serum ve çe itli vücut sıvılarından galaktomannan antijenlerinin lateks aglütinasyon (LA) ve Enzyme Labelled Immuno Sorbent Assay (ELISA) testleriyle ara tırılması oldukça önemli bir te his yolu haline gelmi tir. Ancak, özgünlük ve duyarlılık oranlarındaki büyük farklılıklar ve yüksek oranda yalancı pozitiflik ve negatiflik bu testlere güvenilirli i azaltmaktadır. Galaktomannan antijenlerinin incelenmesindeki olumsuzlukları gidermek için yüksek özgünlü e ve duyarlılı a sahip, dü ük yalancı pozitiflik ve negatiflik de erlerine sahip testlere ve çok sayıda çalı maya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Aspergillus*, ELISA, galaktomannan, lateks aglütinasyon

### Infections Originated from *Aspergillus* spp. in Domestic Animals and Galactomannan Antigens Used in its Diagnosis

**Summary:** *Aspergillus* species are the cause of infections, especially in respiratory system, and various organs and systems, in humans and animals. Recently, it has been observed that the number of infections has remarkably increased due to the immunosuppression and exposed to large numbers of spores. Early and effective diagnosis of aspergillosis has significantly contributed to success of treatment. However, it is reported that the exact diagnosis can be reached at the stage where therapeutic success cannot be achieved. For this purpose, the investigation of galactomannan antigens from human and animal sera and various body fluids via latex agglutination (LA) and Enzyme Labelled Immuno Sorbent Assay tests (ELISA) have become an important way of identification in recent days. But, many differences in specificity and sensitivity rates and high rate of false positive and negative values reduce the reliability of this test. To eliminate these negativities of galactomannan antigens investigation, many studies and tests with high specificity and sensitivity and low false positive and negative values are needed.

**Key Words:** *Aspergillus*, ELISA, galactomannan, latex agglutination

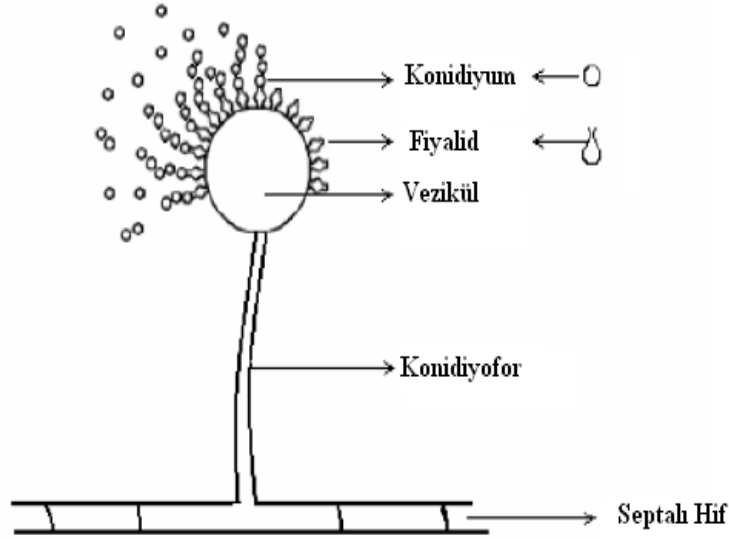
### Giri

Mikroorganizmalar içerisinde önemli bir grubu olu turan mantarların ço u saprofitik bir ya ama sahip olmalarına kar ın az sayıda türü insanlarda ve evcil hayvanlarda enfeksiyonlara sebep olmaktadır (35). Mantarlar içerisinde *Aspergillus*'lar, tüm dünya'da 900'den fazla türü olan ve çürümü materyaller üzerinde sıkça rastlanan organizmalardır (2). *Aspergillus* türleri, hemen hemen bütün evcil ve birçok yabani hayvan türlerinde çe itli enfeksiyonların nedeni olarak bildirilmi tir (10). Aspergillozis; *aspergillus* türleri tarafından olu turulan ve genellikle solunum yollarına yerle en ve bazen de generalize (sistemik) enfeksiyonlara yol açan bir mantar hastalı ıdır. Enfeksiyona en fazla kanatlılarda daha az olarak di er hayvanlarda ve insanlarda rastlanır. Hayvanlarda aspergillozis olu turan etkenlerin ba ında *Aspergillus fumigatus*

yer alır. Daha az olarak da, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* ve *A. terreus* v.s gibi türler yer alır (3).

*Aspergillus*'lar, do ada yaygın ekilde bulunmaktadırlar. Süzülmemi havadan, süs bitkileri üzerinden ve gıdalardan da üretilebildi i bildirilmektedir (25). *Aspergillus* türleri sadece küf eklinde bulunurlar ve dimorf de illerdir. ekil 1'de morfolojilerinin belirtildi i gibi, *Aspergillus* türlerinin, dallanan septalı hifleri vardır. Hifaları, V eklinde dallanma (dikotom) yapmaktadır. Duvarları, düzensiz duvarlara sahip *Mucor* ve *Rhizopus*'un aksine birbirlerine az çok paraleldir. *Aspergillus*'un konidiaları bir sporangiyum içine depolanmı *Mucor* ve *Rhizopus*'un konidialarının aksine ın eklinde di arı do ru uzayan zincirler yapmaktadır (26).

*A. fumigatus* ve *A. flavus*'un endotoksini oldu u ve *A. flavus*'un, karsinojenik etkiye sahip çok kuvvetli mikotoksin olan aflatoksini sentezledi i bildirilmi tir (3). Bu toksin, kanatlılarda ve insanlarda karaci er kanserine neden olmaktadır (19). Sı ırlarda büyü-



ekil 1. *Aspergillus* cinsinin genel morfolojik yapısı (28)

me oranının azalmasına ve dü ük süt verimine neden olur. Balıklar da aflatoksinle oldukça duyarlıdır (7).

**Memeli Hayvanlarda *Aspergillus* Enfeksiyonları:** Aspergillozis, köpeklerde, kedilerde, koyunlarda, sığırlarda, atlarda ve tavuklarda bildirilmiştir (9). Aspergillozis, çoğunlukla sporların solunmasıyla başlayan bir solunum enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır (29). Hastalık ya kronik formda sporadik ya da akut formda epizootik olarak meydana gelmektedir (6). Sığırlarda *A. fumigatus* dünyada sistemik aspergillozun en yaygın ve en önemli sebebidir (22). Etkenin neden olduğu mantar enfeksiyonlarına sığırlarda genel olarak akciğerlerde, gastrointestinal sistemde ve diğer organlarda rastlanmaktadır (18). Sığırlarda ise mikotik abortusun en önemli nedenlerindedir. Sığırlar genellikle gebeliklerinin 2. veya 3. trimesterinde abort yaparlar (36). Köpeklerde hastalık ise genel olarak solunum sisteminde bazen de kan yoluyla böbrek, karaciğer, dalak, kalp, adrenler, pankreas, lenf nodülleri, kemik, beyin ve göz gibi organlara taşınmaktadır. Köpeklerde en patojen türün *A. fumigatus* olduğu bildirilmektedir (10). Hemen hemen her yaşta köpeklerde bildirilmiş olmasına rağmen, özellikle genç ve orta yaş takileri daha fazla etkilenmektedir (9). Aspergillozis, atlarda ise ender olarak görülür ve postmortem muayene yapmadan tanı koymak zordur (29). Atlarda *Aspergillus* pnömonisine neden olan faktörler arasında nötropeni ve immün baskılanmayla birlikte akut

enterokolit ile enterik mukozanın harabiyeti ve bunun sonucunda mantar elemanlarının kana karışması sayılabilir. Ayrıca farklı çalımalarda pulmoner aspergillozis'li atların % 86'ında gastrointestinal mukoza bütünlüğü de mantarlar tarafından bozulduğu bildirilmiştir (8).

**Kanatlı Hayvanlarda *Aspergillus* Enfeksiyonları:** *Aspergillus* türleri tarafından oluşturulan akciğer enfeksiyonlarına karşı insan ve çeşitli hayvanlara nazaran kanatlıların en duyarlı hayvanlar olduğu ortaya çıkmıştır (29). Dünyada aspergillozis 1800'lü yıllardan buyana çok sayıda kanatlı türünde bildirilmiştir (16). Birçok kanatlı türü mantar enfeksiyonlarına duyarlıdır (11). Tavuk, hindi, ördek, kaz, devekuşu, papağan gibi kanatlılarda aspergillozis bildirilmiştir (1). Kanatlı hayvanlarda aspergillozise neden olan iki önemli etken *A. fumigatus* ve *A. flavus*'tur. Diğerleri *A. terreus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. amstelodami* ve *A. nigrescens*'tir (14). Kanatlı hayvanlarda aspergillozis genellikle solunum sisteminde yaygın granülomatöz lezyonlarla karakterize bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır (1). Hastalık en fazla, akciğerler ve hava keselerinde gözlenirken, trake, syrinks ve bronşlarda etkilenebilmektedir (37). Hastalık genç hayvanlarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyrederken yetişkinlerde bireysel vakalar şeklinde görülür (1). Hastalığın çıkışında çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunların, tür (hindiler, penguenler, yırtıcı kuşlar, su kuşları), çevresel faktörler (sınırlı hava sirkülasyonu,

mukoza irritasyona neden olan aerosol toksinlere maruz kalma, düzensiz sıcaklık ve nem), immün baskılanma ve kortikosteroidler oldu u bildirilmi tir (36). Ayrıca primer bakteriyel, viral hastalıklar ve yetersiz beslenme de hastal ın çık ında etkili olan di er faktörlerdendir (1). Kanatlılarda akut ve kronik olmak üzere iki tip aspergillozis ekillenir. Akut aspergillozis, genç kanatlılarda ciddi salgınlar, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur (14). Hastal ın bu formunda mantar, akci er, dalak, karaci er ve kan gibi di er birçok dokudan izole edilebilir (37). Kronik aspergillozis, ergin damızlık kanatlılarda özellikle hindilerde görülür ve ticari i letmelerde ekonomik kayıplara neden olur (14). Hastal ın kronik formu fokal (nazal, trakeal, kutaneöz ile oftalmik) ve generalize form olmak üzere iki gruba ayrılır. Generalize aspergilloziste, akci erler ve hava keselerinin kronik enfeksiyonu, solunum fonksiyonunun giderek azalmasına neden olur (37).

### 1. Patogenez

Etkenin vücuda pek çok yoldan alındı ı bilinmesine kar ın en önemli enfeksiyon yolu solunum yoludur (10). Sporlara toprakta, çürümekte olan yemlerde çok fazla rastlanır. Bunlarla beslenen ve e inen hayvanlar, mantar sporlarını solunum yolu ile alarak akci erlerde hastalık meydana gelir (3). Aspergillozisin patogenezi, konidiaların büyüklü ü ile ili kilidir. Yakla ık 2 µm' nin altındaki çapı do al savunma mekanizmasından yoksun küçük bron iyol duvarına penetre olmasını ve akci er dokusuna kolonizasyonunu sa lar. Mantarın 55°C' ye kadar büyüme ve ço alma kapasitesini sürdürmesi, etkenin proliferasyonunu ve invazyonunu kolaylaştırır. Etken tarafından salınan proteolitik enzimler, akci er ve di er organlara yayılmayı kolaylaştırır. Gliotoksin maddesinin sitolitik, immunsupresiv ve konak hücre protein sentezini engelle etkileri, organların fonksiyon bozukluklarını ve sonunda yıkılmasını açıklar (37).

Kanatlıların, aspergillozise di er organizmalardan daha duyarlı olmasında, anatomik olarak, epiglottisin yoklu u ve partiküllerin solunum sisteminin daha alt kısımlarına geçmesine mani olamaması, solunum yolu boyunca kolumnar hücrelerden salınan silialarla sınırlı ekilde yalancı katman olu turulması ve diyaframın yoklu u, güçlü öksürme refleksi olu umunu engellenmesi katkıda bulunabilir. Hücresel olarak, *Aspergillus* spp. konidialarını fagosite eden yüzey makrofajlarının ve fungal hifaları öldüren çe itli enzim ve mekanizmalara sahip heterofillerin bulunmaması, sayılabilmektedir (36).

## 2. Tanı ve Tedavi

### 2.1 Erken Tanının ve Tedavinin Önemi:

Aspergillozis, memeli hayvanlarda yaygın olarak görülmemesine ra men, hayvanlarda immün baskılanma yapan çe itli hastalıklara, kemoterapötiklerdeki geli melere ve transplantasyonlara ba lı olarak, hastalık sıklı ında artı gözlenmektedir (36). Mantar enfeksiyonlarının kesin te hisi halen önemli bir sorundur. Mantar türlerinin belirlenmesi amacıyla hastal ın etiolojisini belirlemek, kullanılacak antifungal maddeyi tespit etmek ve antifungallere kar ı geli en direnci belirlemek gerekmektedir (4). Aspergillozis'in hayvanlarda, klinik olarak te hisinin oldukça zor olmasından dolayı ancak hayvan öldükten sonra histopatolojik de erlendirme yapılınca kadar kesin te his konulamamaktadır (22).

Mantar enfeksiyonlarının erken ve kesin tanısı, tedavinin erken ba laması açısından oldukça büyük öneme sahiptir (24). Enfeksiyon sayısındaki artı a paralel olarak tedavide kullanılabilen antimikotiklerin sayısı aynı hızla artmamaktadır. Bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarla kar ıla tırılacak olursa, bakteriyel enfeksiyonlarda ökaryotik bir konak, prokaryotik bir etken ile enfekte oldu undan bu durum tedavide bakterilere etkili birçok antibiyoti in kullanılabilmesine olanak sa lamaktadır. Oysa mikotik enfeksiyonlarda ökaryotik bir canlı (mantar), yine ökaryotik bir konakta hastalık meydana getirdi inden, tedavi edici maddelerin üretimi, biyokimyasal ve fizyolojik farklı a ba lı olarak sınırlı kalmaktadır (39).

**2.2 Tanı:** Klinik te his, otopsi bulguları ve laboratuvar muayeneleri (mikroskopi, kültür, hayvan deneyi, serolojik ve alerjik testler) ile yapılmaktadır (3). Sı ırların, *Aspergillus* kaynaklı sistemik mikozlarının, klinik te hisi oldukça güçtür. Birçok vakada postmortem olarak histopatoloji uygulanınca kadar tam te his konulamamaktadır (22). Kanatlılarda klinik belirtiler (letarji, inapetans ve anoreksia) genellikle özgün de ildir ve solunum sisteminin çe itli hastalıkları (rinitis, dispne v.s.) ile kar ı abilir (36). Köpeklerde klinik te his, klinik belirtilerin spesifik olmaması ve temel olarak etkilenen organa ba lı olmasından dolayı oldukça zordur (17).

*Aspergillus* enfeksiyonlarının tam olarak tanısı lezyonların sitolojik incelemesine ve kültürle mikroorganizmanın identifiye edilmesine ba lı olarak konur (12). dentifikasyon sırasında mantar elementlerinin eklinin, biçiminin, renginin ve eklenti türünün oldu u kadar karakteristik yapının tanımlanması da gerekmektedir (4).

**2. 2. 1 Direkt ncelemeler:** Mantar identifikasyonu amacıyla yapılan direkt incelemelerin kültüre göre avantajı duyarlılığının yüksek olması ve nispeten hızlı sonuç alınmasıdır. Ancak diğer filamentöz mantarların (*Penicillium* gibi) kesin olarak ayırımı sağlanamamaktadır (13). Mikroskopik muayene için laboratuara gönderilen materyallerden numuneler alınır (3). Hazırlanan preparatlara %10 Potasyum hidroksit (KOH) damlatılır ve netle mesi için biraz ısıtılarak incelenebilir (14). Bu kimyasal yardımı ile hifal elementin proteinöz materyelinin temizlenmesi ile daha iyi görülmesine olanak sağlanır. Rutin olarak, Gram ve Ziehl-Neelsen boyama yöntemleri uygulanır (3). Doku örnekleri, Hematoksilen-Eozin (H&E), Periodic Acid Schiff (PAS) boyaları ve Grocott'un Metamin Gümü Nitrat yöntemi ile boyanırlar (38). Bu boyama yöntemleri ile hücresel detay ve yapıyı daha iyi gösterilir. Floresans boyalar, donmuş kesitlere, parafinli dokuya ve taze klinik örneklerle uygulanabilir. Duyarlılığı kısmen yüksektir (13).

Biyokimyasal ve fizyolojik testler morfoloji testlerine tamamlayıcı test olarak kullanılabilir. Birçok patojenik mantar türünün karakteristik yapılarının tanımlanması ile hızlı ve kesin identifikasyon sağlanabilmektedir (4). Cins ayırımı, karakteristik konidioforlar yardımıyla kolaylıkla yapılabilir. Beraber, tür ayırımı ve identifikasyonu, morfolojik karakterlere dayandıktan sonra aynı kolaylıkla yapılamamaktadır. Makromorfolojik karakter olarak konidyal ve mişelyum rengi, koloni çapı, tersten koloni rengi, eksüdat ve çözünebilen pigmentlerin üretimi, sklerosyum ve kleistotesyumun varlığı, mikromorfolojik karakter olarak; veziküllerin biçimi ve büyüklüğü, konidya ve stipül morfolojisi, Hülle hücrelerinin varlığı, askosporlar ve kleistotesyumun morfolojisi incelenmektedir (32).

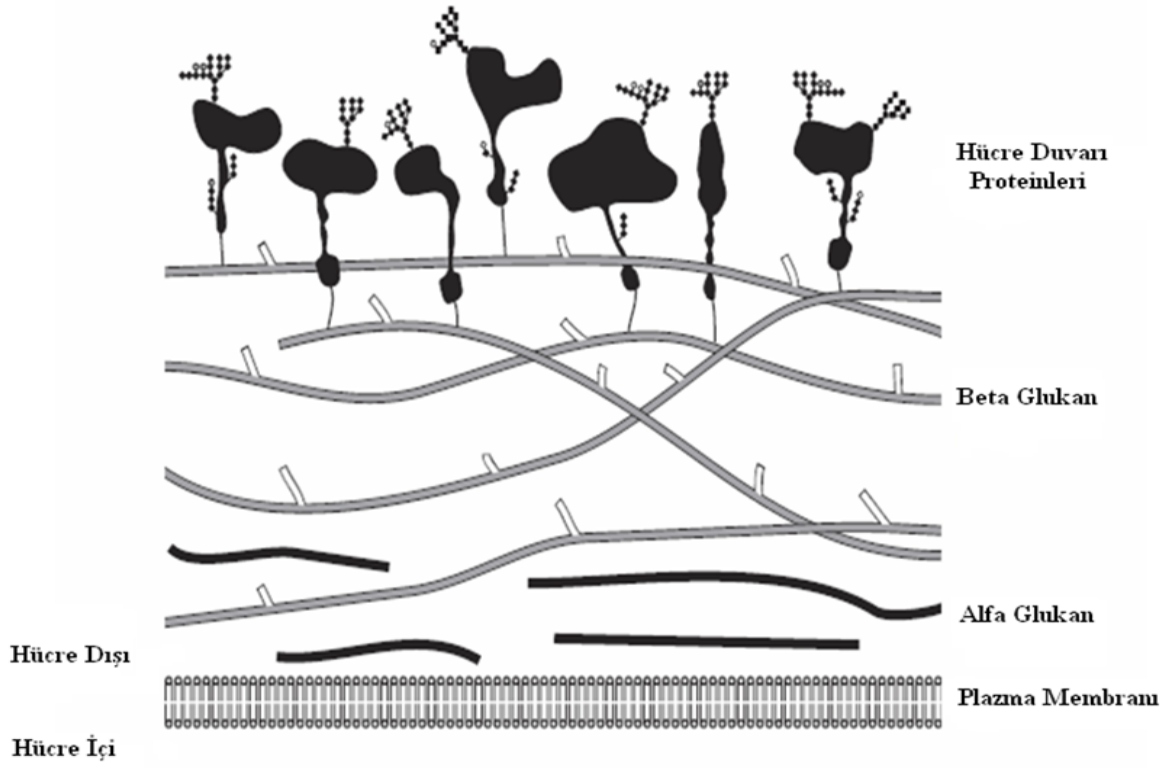
**2. 2. 2 Kültür:** Mantarların kültürü ile antifungal direncin saptanabilmesi gibi avantajı, kısmi yavaş ve duyarsız olması ve tür belirlemek için uzman gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (13). Mikolojik kültür amacına yönelik olarak genellikle tercih edilen besiyeri (maya ve küf formu mantarlar için) *Sabouraud* dekstroz agarıdır (SDA). Mikolojik besiyerlerinin içeriği, çeşitli katkı maddeleri ile hedeflenen mantarın üreme özellikleri göz önüne alınarak değiştirilmektedir (15). Ayrıca, *Aspergillus* türlerinin diğer rutin sıvı ve katı mikrobiyolojik ortamlarda da (kanlı agar, çikolata agar, beyin kalp infuzyon gibi) ürediği bildirilmektedir. Ayrıca besiyerlerine patojen olmayan mantar üremesini önlemek için sikloheksimid eklenmelidir (13).

**2.2.3 Galaktomannan Antijenlerinin Araştırılması:** Te his amacıyla örnek toplamadaki problemler ve mantarın çevrede bol miktarda bulunması, mikrobiyolojik testi hissi zorlaştırır (17). *Aspergillus* spp. kültürü birçok nedenden (gelişimdeki aksaklıklar, kontaminantların varlığı, çok alması v.s.) dolayı yanlış sonuçların çıkmasına neden olabilir. Dokularda fungal yapıların varlığının gösterilmesi, kesin olmayan bir test hissi sağlasa da bu tüm vakalarda mümkün olmayabilir (22). Rutin hematolojik ve biyokimyasal testleri kapsayan geleneksel yöntemler kullanılabilir. Fakat diğer iklikler aspergillozise özgü olmayabilir. Radyografik lezyonların, aspergillozis bulguları ile uyumlu olması gerekmektedir. Endoskopi, önemli bir test hissi yöntemidir. Ancak her zaman uygulanamayabilir ve hastalık çok iddetli ise tavsiye edilmeyebilir (11). Güncel test hissi yöntemlerinin tam olarak özgün ve duyarlı olmaması, aspergillozisin erken ve etkin testi hissi için yeni yöntemlerin araştırılmasına yol açmıştır (18). Son yıllarda, *Aspergillus* türlerinin önemli antijenlerinden biri olan galaktomannan antijenlerinin ölçüldüğü serolojik testler geliştirilmiştir (11).

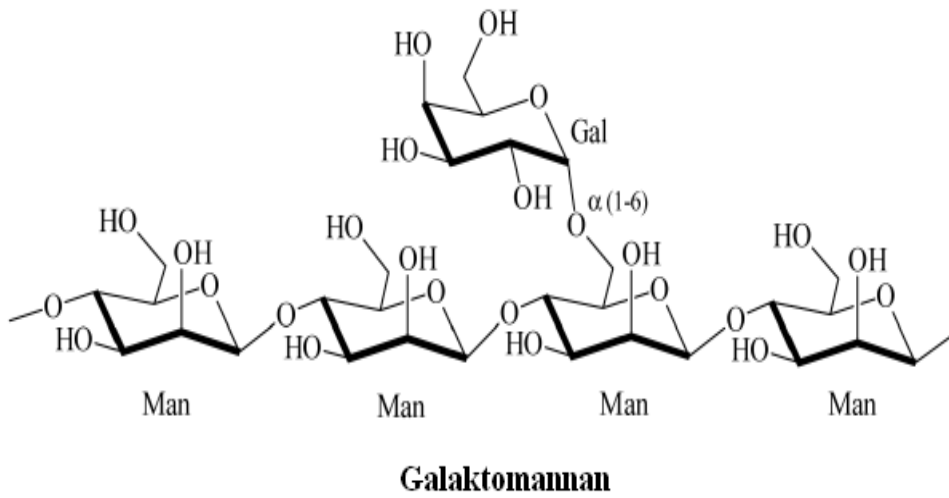
Serolojik testlerde, aspergillozis üpheli serumlarında ve idrarlarda polisakarit ve glikoprotein yapıda çeşitli antijenler aranmaktadır. Bu antijenler içerisinde özellikle galaktomannan antijeni üzerine yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Aspergillozun testi hissi için yapılan testlerde galaktomannan antijenine karşı sentezlenen poliklonal antikolar yaygın şekilde kullanılmaktadır (34).

Galaktomannan, ekil 2 ve 3'te gösterildiği gibi *Aspergillus*'ların gelişimi sırasında salınan polisakarit yapıdaki ısı stabil hücre duvarı komponenti olan ve galaktofuranoz antijen ailesine mensup bir maddedir (11,13, 22).

Mantarın büyüme hızı, mikro çevre, konakçı immun durumu ve patoloji, galaktomannan açığa çıkmasını etkilemektedir (13). Ayrıca, serum örneklerinin saklanma sürelerinin ve konularının galaktomannan antijenlerinin reaktivitesini etkilediği bildirilmiştir (23). Galaktomannan konsantrasyonu, doku ve deneysel olarak sistemik mantar enfeksiyonlarıyla enfekte hayvanlarda, mantar yükü ile uyumluluk göstermiştir (11). Serumda, doku ve beyin omurilik sıvısı, periton sıvısı, idrar ve perikard sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında EIA, ELISA ve immunoblot yöntemleriyle *Aspergillus* galaktomannanı tespit edilebilmiştir (13). Galaktomannan antijenlerinin tespitinde bağımlı zayıf duyarlılığına sahip lateks aglutinasyon (LA) testi geliştirilmiştir (31). Test için ticari olarak üretilen LA kitinde sıçan monoklonal EB-A2 antikoları



ekil 2. Mantarların Hücre Duvar Yapıları (20)



ekil 3. Galaktomannan Antijeninin Kimyasal Yapısı (30)

kullanılmaktadır. Ayrıca ara tırmacılar çe itli çalı - malar sonucunda LA testinin aspergillozisin erken a amada tanısı için oldukça duyarsız oldu u, fakat kültürler negatif kaldı nda ve seri örnekler alınması durumunda tanıya katkıda bulunabilece ini bildirmi lerdir (23).

Sandviç EIA yönteminde incelenen test örne inde 0,5-1 ng/ml antijen varlı ı saptanabilir. Test haftada iki defa yapılarak seri serum örneklerinde aspergillozis de elendirilmesi yapılabilmektedir (15). Galaktomannan'ın belirlenmesinde LA ve SEIA tekniklerini kar ıla tırılmış ve SEIA tekni inin, LA yöntemine göre daha verimli ve daha duyarlı bulunmu tur (23, 33). Serumun her mililitresinde 0,5-1 ng gibi çok az miktardaki *Aspergillus* galaktomannanı, çift SEIA yöntemi ile tespit edilebilmektedir. Bu, ELISA yöntemini daha önceki LA yöntemine nazaran 15-30 kat daha duyarlı kılmaktadır (5). Ayrıca SEIA deneyinin insanlarda klinik belirtiler ve radyolojik bulgular ortaya çıkmadan galaktomannanemiği belirleyebildi i belirtilmi tir (23).

Serumda galaktomannanın tespitinde kullanılan testlerin duyarlılı ı LA testi için % 28 ile % 100 arasında de i mekte iken bu SEIA için % 83 ile % 100' dür. LA için özgüllük % 16 ile % 100 arasında de i mekte iken bu SEIA için % 71 ile % 89' dür (21). Galaktomannan ELISA testiyle ilgili tav an modelli bir çalı mada duyarlılık % 84, özgüllük ise % 90 bulunmu tur (11). Galaktomannanın özgüllü ü yenido anlarda dü üktür. Bu durum besin ve sudan kaynaklı galaktomannan alımına ve immatür veya hasarlanmış barsak duvarından geçi e ba lı olabilmektedir (13). Galaktomannan antijeninin varlı ının tespiti ile ilgili yapılan çalı - malarda gözlenen özgünlük ve duyarlılık performansları ile ilgili olarak önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu farklılıkları açıklayan mantarla, konakla ve te his yöntemi ile ili kili çok sayıda faktörden bahsedilmektedir (27).

Gerek LA testi ve gerekse de ELISA tekni i ile yalancı pozitif galaktomannan antijeni sonuçları alınabilmektedir. Bu test sonuçlarının amoksisilin-klavonat, piperasilin, tazobaktam gibi antibiyotiklerin kullanılması, otoreaktif antikorlar, böbrek yetmezli i, özellikle kontamine gıdaların yenilmesi ve di er küllerle çapraz reaksiyonlar ile ilgili olabilece i bildirilmi tir. Galaktomannan antijenine benzer ba ka moleküllerin, monoklonal antikorların aynı epitopları ile reaksiyona girebilece i ve pamuk eküvyonların yalancı pozitif sonuca sebep olaca ı ve pamukta *Aspergillus*, galaktomannan antijeni ile çapraz reaksiyon veren epitoplar bulunabilece i öne sürülmü tür (23).

Halen kullanımda olan ELISA kitlerinde sınır de- erleri ("cut-off") için 1,5 önerilmekte ise de invaziv aspergillozisin tanısının hızlı olması kaygısıyla farklı merkezlerde "cut-off" de eri 0,5-1,0-1,5 de- erleri kullanılmaktadır. Ancak "cut-off" de erinin 0,5'e kadar dü ük alınması da yalancı pozitiflik oranlarını artırmaktadır. Ayrıca, gastrointestinal içerikte yüksek oranda *Bifidobacterium* spp. bulunması da bu bakterilerin lipoteikoik asid yapısının *Aspergillus*, galaktomannan yapısına benzerli inden dolayı serumda yalancı pozitif sonuçlara yol açtı ı bilinmektedir (15).

Sınırlı anjioinvazyon, yüksek antikor titresini, dü ük fungal yük ve mantarın dü ük galaktomannan içeri i yanlı negatifli e sebep olmaktadır (13). Ekinokandinler dı nda uygulanan antifungal tedaviye cevabın takibinde de galaktomannan antijeninin titrasyon takibi faydalıdır. Ancak antifungal tedavide kullanılan ilacın etki mekanizmasına göre kan galaktomannan seviyesini de i tirebilece i, buna ba lı olarak yalancı negatif sonuçların alınabilece i bildirilmektedir (15).

## Sonuç

Galaktomannan ölçümünün performansı konak grubuna ve altta yatan patolojik olguya göre de i - kenlik göstermektedir. Birlikte uygulanan antifungal tedavi ve yetersiz örnek de klinik sensitiviteyi etkiler. nvaziv hastalık dü ünüyorsa düzey hemen belirlenmeli ve sonra haftada 2 kez örnek alınmalıdır. Galaktomannan, *Aspergillus* hifalarından büyüme sırasında aç ı a çıktı ndan BAL sıvısından saptanması ile konidya ve hifa ile kontaminasyonu ayırt ettirmeyen kültürden ve Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR)' ndan aspergillozu daha iyi kanıtlar (13). Galaktomannan antijeninin do al olarak kandan hızla temizlenmesi sebebiyle seri serum örnekleriyle çalı ılması önem ta ımaktadır. Seri örneklerde galaktomannan pozitifli inin belirlenmesi duruma göre bir hafta ile iki ay arasında de i ebilmektedir (23).

nsan ve hayvanların çe itli vücut sıvılarında galaktomannan aranması son zamanlarda sıkça ba vurulan bir yöntem olmu ve gün geçtikçe daha yaygın hale gelmi tir. *Aspergillus* enfeksiyonlarının tanısının güç olması ve uzun sürmesi buna katkıda bulunmu tur. Bununla birlikte özgünlük ve duyarlılık oranlarındaki büyük farklılıklar ve yüksek oranda yalancı pozitiflik ve negatiflik bu testlere güvenirlili i azaltmaktadır. Galaktomannan aranmasında bu olumsuzlukları gidermek için çok sayıda çalı - maya ve yeni geli tirilecek, yüksek özgünlü e ve duyarlılı a sahip, dü ük yalancı pozitiflik ve negatiflik veren testlere ihtiyaç bulunmaktadır.

**Kaynaklar**

1. Akan M, Atasever A, Yardımcı H, 1996. Bir bildircin sürüsünde *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 43: 147-150.
2. Aktürk B, Çelebi S, Hacımustafo lu M, 2007. Aspergilloz. *Güncel Pediatri*, 5: 62-69.
3. Arda M, Minbay A, Lelo lu N, Aydın N, Kahraman M, Akay Ö, Ilgaz A, zğür M, Diker KS, 1999. *Özel Mikrobiyoloji*. Be inci Baskı, Medisan yayınları. Ankara. ss: 324-326.
4. Balajee SA, Sigler L, Brandt ME, 2007. DNA and the classical way: identification of medically important molds in 21th Century. *Med Mycol*, 45: 475-490.
5. Bart-Delabesse E, Basile M, Al Jijakli A, Souville D, Gay F, Philippe B, Danis M, Vernant JP, Datry A, 2005. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigenemia to determine biological and clinical implications of beta-lactam treatments. *J Clin Microbiol*, 43 (10): 5214-5220.
6. Beyaz L, Gümü soy KS, Çam Y, Abay S, Atasever A, 2008. Kayseri hayvanat bahçesi'nde bulunan bazı yabani kanatlı türlerinde rastlanan sistemik aspergillozis. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 55: 31-35.
7. Boden E, eds., 2005. *Black's Veterinary Dictionary*, Twenty First Edition, London: A&C Black Publisher, pp:39-40.
8. Breshears MA, Holbrook TC, Haak CE, York PA, 2007. Horse pulmonary aspergilloz and ischemic distal limb necrosis associated with enteric salmonellosis in foal. *Vet Pathol*, 44: 215-217.
9. Çam Y, Atasever A, Uyanık F, Gümü soy KS, 2003. Experimental *Aspergillus fumigatus* infection in dogs and treatment with itraconazole. *Turk J Vet Anim Sci*, 27: 1147-1158.
10. Çam Y, Atasever A, Uyanık F, Gümü soy KS, 2004. Köpeklerde deneysel akci er aspergillozis'i ve itrakonazol ile sa altımı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 1(1): 7-14.
11. Cray C, Reavill D, Romagnano A, Van Sant F, Champagne D, Stevenson R, Rolfe V, Griffin C, Clubb S, 2009. Galactomannan assay and plasma protein electrophoresis findings in psittacci birds with aspergilloz. *J Avian Med Surg*, 23(2):125-135.
12. Di Somma A, Bailey T, Silvanosa C, Garcia-Martinez C, 2007. The use of voriconazole for the treatmaent of aspergilloz in falcons (falco species). *J Avian Med Surg*, 21 (4): 307-316.
13. Do ru Ü, 2006. nvaziv mantar enfeksiyonlarının tanısı. *Güncel Pediatri*, 4: 150-152.
14. Erde er J, 2002. Mikotik enfeksiyonlar. zğür M. Akan M. eds. *Kanatlı Hayvan Hastalıkları*. Birinci Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi, ss: 229-231.
15. Ergin Ç, 2008. Akci erin mantar enfeksiyonlarının tanısında kültür ve serolojik testlere güncel yakla ımlar. *Klimik Derg*, 21 (2): 42-46.
16. Femenia F, Fontaine JJ, Lair-Fulleriger S, Berkova N, Huet D, Towanou N, Rakotovao F, Granet OI, Le Loc'h G, Arné P, Guillot J, 2007. Clinical, mycological and pathological findings in turkeys experimentally infected by *Aspergillus fumigatus*. *Avian Pathol*, 36 (3): 213-219.
17. Garcia ME, Caballero J, Cruzado M, Andrino M, Gonzales-Cabo JF, Blanco JL, 2001. The value of determination of anti-*Aspergillus* IgG in the serodiagnosis of canine aspergilloz: comparison with galactomannan detection. *J Vet Med B*, 48: 743-750.
18. Garcia ME, Caballero J, Alvarez-Perez S, Blanco JL, 2008. Seroprevalence of *Aspergillus fumigatus* antibodies in bovine herds with a history of reproductive disorders. *Vet Med Czech*, 53 (3):117-123.
19. Glazer AN, Nikaido H, 2007. *Microbial Biotechnology Fundamentals of Applied Microbiology*, Second Edition, New York: Cambridge University Press, p: 39.
20. Grün CH, 2003. Structure and Biosynthesis of Fungal -Glucans. Doktora Tezi. Utrecht Üniversitesi, Utrecht.
21. Hurst SF, Reyes GH, McLaughlin DW, Reiss E, Morrison CJ, 2000. Comparison of commercial latex agglutination and sandwich enzyme immunoassays with a competitive binding inhibition enzyme immunoassay for detection of antigenemia and antigenuria in a rabbit model of invasive aspergilloz. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (3): 477-485.
22. Jensen HE, Aalbaek B, Lind P, Krogh HV, Frandsen PL, 1996. Development of murine monoclonal antibodies for the

- immunohistochemical diagnosis of systemic bovine aspergillosis. *J Vet Diagn Invest*, 8: 68-75.
23. Kantarcio lu AS, Yücel A, 2005. nvaziv aspergillozun ön tanımında galaktomannan antijenini belirlemenin yeri ve önemi. *Cerr Tıp Derg*, 36 (3): 155-166.
24. Kimura SI, Odawara J, Aoki T, Yamakura M, Takeuchi M, Matsue K, 2009. Detection of sputum *Aspergillus* galactomannan for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Int J Hematol*, 90: 463-470.
25. Kurhade AM, Deshmukh JM, Fule RP, Chande C, Akulwar S, 2002. Mycological and serological study of pulmonary aspergillosis in Central India. *Ind J Med Microbiol*, 20 (3): 141-144.
26. Levinson W, Jawetz E, 2004. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji*. Çeviri Ed: Özgünen T. Yedinci Baskı, Güne Kitabevi, Ankara. s: 357.
27. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE, 2004. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 4: 349-357.
28. Öz HTH, 2010. Sistemik *Aspergillus* Enfeksiyonlarının Farklı Yöntemlerle Mikrobiyolojik Tanısı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Kayseri.
29. Özsoy Y, Hazıro lu R, 2009. Bir tayda akciğer aspergillozisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 56: 309-311.
30. Öztürk B, 2008. Optimization of Mannanase Production From Recombinant *Aspergillus Sojæ* and Analysis of Galactomannan Hydrolysis. Yüksek Lisans Tezi. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü. Ankara.
31. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N, 2006. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 42: 1417-1427.
32. Rodrigues P, Soares C, Kozakiewicz Z, Paterson R.R.M, Lima N, Venancio A, 2007. Identification and characterization of *Aspergillus flavus* and aflatoxins. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*, 527-534.
33. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennet JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA, 2000. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis*, 30: 696-709.
34. Stynen D, Sarfati J, Goris A, Prevost MC, Lesourd M, Kamphuis H, Darras V, Latge JP, 1992. Rat monoclonal antibodies against *Aspergillus* galactomannan. *Infect Immun*, 60 (6): 2237-2245.
35. ahin M, Aydın F, Genç O, Güler MA, 1997. Kazlardan *Aspergillus fumigatus* izolasyonu ve identifikasyonu. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 3 (1): 19-23.
36. Tell LA, 2005. Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine. *Medical Mycology Supplement*, 43: 571-573.
37. Tokarzewski S, Ziolkowska G, Lopuszynski W, Nozdryn-Plotnicki Z, 2007. *Aspergillus fumigatus* infection in a pigeon flock. *Bull Vet Inst Pulawy*, 51: 563-567.
38. Tsai SS, Park JH, Hirai K, Itakura C, 1992. Aspergillosis and candidiasis in psittacine and passeriforme birds with particular reference to nasal lesions. *Avian Pathol*, 21 (4): 699-709.
39. Yücel A, Kantarcio lu AS, 2002. Antifungallerin sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanımı ve duyarlılık deneyleri: genel yönlendirme. *Cerr Tıp Derg*, 33 (4): 261-280.

**Yazı ma Adresi :**

Ar . Gör. Harun HIZLISOY  
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
38039 Melikgazi, KAYSER  
Tel: 0352 4374937/28126  
E-mail: hizlisoy@erciyes.edu.tr