

# Kobaylarda deneysel *Candida albicans* enfeksiyonunda patolojik bulgular\*

Recai TUNCA<sup>1</sup> Rıfki HAZIROĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kars; <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet:** Çalışmada, deksametazon ve siklofosamid ile bağımsızlık sistemi baskılanan erkek kobaylara farklı yollarla *C. albicans* serotip A (ATCC 26555) suşu verilerek deneysel kandidiazis oluşturuldu. Hayvanlar intravenöz (Grup 1, n:12), intraperitoneal (Grup 2, n:12) ve oral (Grup 3, n:12) yolla enfekte edildi. Kontrol olarak (Grup 4, n:12) her deney grubu için 4 kobaya aynı yollarla fizyolojik tuzlu su verildi. İnokülasyon sonrası kobayların Grup 1'de % 58,3'ü, Grup 2'de % 41,6'sı öldü. Buna karşın Grup 3'teki kobaylarda ölüm şekillenmedi. Enfeksiyonda şekillenen lezyonların dağılımı etkenin veriliş yoluna göre farklılık gösterdi. Makroskopik olarak Grup 1'de çoğunlukla akciğer, karaciğer, kalp, dalak ve böbrekte çok sayıda boz beyaz renkte odaklar şekillendi. Grup 2'de makroskopik lezyonlara çoğunlukla karın boşluğu organları ve testislerde rastlandı. Grup 3'te ise lezyonlar çoğunlukla üst sindirim sisteminde dikkati çekti. Histopatolojik olarak Grup 1 ve 2'de çeşitli organlarda pyogranülatöz lezyonlarla karakterize sistemik enfeksiyon oluştu. Ayrıca, Grup 2'de testislerde de lezyonlara rastlandı. Grup 3'te ise çoğunlukla üst sindirim sisteminde keratinize epitelde keratin fazlalaşması ve üzeri yalancı membranla örtülü ülserlerle karakterize yersel enfeksiyon gözlemlendi. Histokimyasal olarak tüm lezyonlarda, blastospor, yalancı ve gerçek hifalar saptandı.

Anahtar sözcükler: *Candida albicans*, deneysel kandidiazis, kobay, patoloji.

## Pathological findings of experimental *Candida albicans* infection in guinea pigs

**Summary:** Experimental candidiasis was performed via different routes in guinea pigs immunosuppressed with cylophosphamide and dexamethasone by administering *C. albicans* ATCC 26555 serotype A strain. Three experimental groups were constituted by administering agent through intravenous (Group 1, n:12), intraperitoneal (Group 2, n:12) and oral (group 3, n:12) routes. Four guinea pigs for each group were used to set up control (Group 4, n:12) and physiologic saline solution was injected same routes as experimental groups. The guinea pigs have died in Group 1 and Group 2, at the percent of 58,3 % and 41,6 %, respectively. However, mortality was not observed in Group 3. The lesions were different in location depending on the inoculation routes. Macroscopically, multifocal gray to white foci were observed intensively in the lung, liver, heart, spleen and kidney in Group 1. In Group 2, the macroscopical lesions were generally seen in the abdominal cavity organs and testicles. However, in Group 3, the lesions were observed usually on the upper digestive tracts. Microscopically, systemic infection characterized by pyogranulomatous lesions was observed in Group 1 and Group 2. In addition the similar lesions were seen in the testicles of Group 2. In Group 3, local infection characterized by hyperkeratosis of the squamous epithelium and ulcers covered with pseudomembranes was occurred. Histochemically, blastospores, pseudohyphae and hyphae were seen in the all lesions.

Key words: *Candida albicans*, experimental candidiasis, guinea pig, pathology.

## Giriş

Kandidiazis, *Candida* spp.'nin yol açtığı çoğunlukla mukozalarda gelişen fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur (2,17). Çeşitli hazırlayıcı faktörler hayvanlarda *Candida* spp., enfeksiyonların görülme sıklığını artırır (10,16,17). Son yıllarda, çeşitli hastalıkların sağaltımında sitotoksik ve bağımsızlık sistemini baskılayan ilaçların kullanımının giderek yaygınlaşması kandida enfeksiyonlarının insidensini artırmıştır (13,16).

Siklofosamid ve kortikosteroidler lenfositopeni oluşturarak *C. albicans*'ın patojenitesini artırır (11). Kandidiazis ile ilgili yapılan deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunda fareler ve sıçanlar kullanılmak-

tadır (5-8,11,21). Bu laboratuvar hayvanlarının yüksek dozda uzun süre kortikosteroidlere maruz kalması sonucu şiddetli lenfositopeni ve aşırı güçten düşmenin şekillendiği bilinmektedir (7,11). Buna karşın kobaylarda kortikosteroidlere karşı göreceli bir direnç vardır (13).

Çalışmada kortikosteroid ve siklofosamid ile bağımsızlık sistemi baskılanan kobaylarda *Candida albicans* serotip A (ATCC 26555) suşunun intravenöz, intraperitoneal ve oral yolla verilmesi ile oluşturulan enfeksiyonun patolojik bulguları makroskopik ve ışık mikroskopik olarak incelenmesi ve enfeksiyona ilişkin bir model oluşturulup oluşturulamayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

\* Bu çalışma aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir

## Materyal ve Metot

### Etken

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan sağlanan *C. albicans* serotip A (ATCC 26555) suşu kullanıldı. Etken 37°C'de 48 saat, % 0,03 oranında kloramfenikol içeren Sabouroud dextrose agar'da (SDA) üretildi. Daha sonra % 0,05 Tween-20 içeren steril phosphate buffer saline (PBS, pH 7,4) ile yıkanarak etkenler toplandı. Magnetik karıştırıcıyla karışım homojenize edildi ve steril serum fizyolojik ile sulandırılarak Thoma lamında hemasitometre yardımıyla her mililitrede 2X10<sup>8</sup> etken olacak şekilde ayarlandı (7).

### Deney hayvanları

Çalışmada 4 aylık, 350-500 g ağırlığında 48 adet erkek kobay kullanıldı. Kobaylar Sağlık Bakanlığı'na bağlı Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü, Serum Çiftliği Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlandı. Kobayların 36'sı deney, 12 tanesi ise kontrol amacıyla kullanıldı. Hayvanların beslenmesinde, buzağı pelet besi yemi (Purina Ltd.Şti.) ve mevsimsel sebzelerden yararlanıldı.

### Deney düzeni

Çalışmada kullanılan kobayların bağışıklık sisteminin baskılanması amacıyla 4. gün 80 mg/kg ve 9. gün 40 mg/kg dozunda intraperitoneal siklofosamid (Endoksan-Asta,) ile 1, 2, 6 ve 7. günlerde 1mg/kg dozunda intramusküler dekzametazon (Devan,) verildi. Onuncu gün her grupta 12 kobay bulunacak şekilde; intravenöz (Grup 1), intraperitoneal (Grup 2) ve oral (Grup 3) yollarla enfekte edilen üç deney grubu ve bağışıklık sistemi baskılanan kobaylardan da kontrol grubu (Grup 4) oluşturuldu.

Her mililitrede 2X10<sup>8</sup> sayıda etken olacak şekilde steril PBS solüsyonundaki süspansiyon Grup 1'deki 12 hayvana intravenöz (0,1 ml.), Grup 2'deki 12 hayvana intraperitoneal (0,2 ml.) enjeksiyon yolu ile, Grup 3'teki 12 hayvana da oral yolla (0,5ml.) verildi. Grup 4 teki toplam 12 hayvan 4'erli gruplara ayrıldı ve bu hayvanlara aynı inokülasyon yollarıyla sadece steril fizyolojik tuzlu su verildi.

### Klinik incelemeler

İnokülasyonun başlangıcından itibaren tüm hayvanlar izlenerek gözlenen klinik bulgular kaydedildi. Ölen ya da Tablo 1'de gösterilen düzene göre kas içi yolla süksinilkolin klorür (0,5 ml Lystenon Forte,) verilerek ötanazi uygulanan kobayların hiç vakit geçirmeden nekropsileri yapıldı. Tüm kobaylar ölüm ve ötanazi günlerine göre Tablo 1'deki düzene göre numaralandı.

### Patolojik incelemeler

Sistemik nekropsileri yapılan kobaylarda, gözlenen makroskopik bulgular kaydedildi ve organlardan alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Tespit olan dokular bilinen yöntemlerden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-

7 mm kalınlığında alınan kesitler rutin olarak Hematoxyline-Eosin (HE) ile boyandı. Ayrıca etkenlerin daha iyi gösterilmesi için tüm dokular periodic acid Schiff (PAS), Gomori methenamine silver (GMS) ve Gridley fungus stain (GFS) ile boyandı (19). Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi ve mikrofotoğrafları çekildi.

## Bulgular

### Klinik bulgular

Tüm gruplarda enfeksiyonu takip eden ilk gün kobaylar normal görünürken ikinci günden itibaren iştahsızlık, durgunluk, zayıflama, tüylerde kabarma, yüzeysel lenf düğümlerinde şişkinlik ve göz yaşı akıntısı dikkati çekti

*Candida albicans*'ın intravenöz yolla verildiği kobaylarda 12 kobayın 7'si (%58,3) öldü. Üç kobayda (Grup 1: olgu no; 1,2,4) denge bozukluğu ve göğüs üzerine yatarak uyuklama hali dikkati çekti.

*Candida albicans*'ın intraperitoneal yolla verildiği kobaylarda 12 kobayın 5'i (%41,6) öldü. Enfeksiyonun 3. gününden başlayarak klinik bulgulara skrotumda kızarıklık ve şişkinlik eklendi. Beşinci günden sonra 4 kobayda (Grup 2: olgu no; 4,5,7,8) daha çok karın altındaki kısımlarda tüyler döküldü ve karın bölgesi derisi hiperemikti.

*Candida albicans*'ın oral yolla verildiği kobaylarda ise 12 kobayın hiçbirinde ölüm şekillenmedi. Enfeksiyonun 3. gününden itibaren dil üstü, yanak ve dudakların iç yüzlerinde önce kızarıklıklar şeklinde gözlenen lezyonlar enfeksiyonun 5. gününden itibaren kenarları kızarıklık kalın beyazımsı bir plakla kaplı ülserler şeklinde görüldü. Enfeksiyondan 7 gün sonra kalan kobaylarda ise klinik bulguların giderek azaldığı dikkati çekti.

### Patolojik bulgular

Makroskopik bulgular; enfeksiyonda şekillenen lezyonlar etkenin veriliş yoluna göre farklılıklar gösterdi.

Grup 1'de en belirgin makroskopik lezyonlara akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve kalpte; Grup 2'de karın boşluğu organları ve testislerde Grup 3'te ise yanak ve dudakların iç yüzeyi, diş etleri, dilin dorsal kısımları, dil kökü ve özofagusta rastlandı.

Grup 1'de tüm olgularda Grup 2 de ise 4 olguda (Grup 2: olgu no; 7,9,10,11) akciğerlerin hemen tüm loblarında gelişigüzel dağılım gösteren toplu iğne başı büyüklüğünden mercimek büyüklüğüne varan boz beyaz renkte odaklar dikkati çekti. Organın kesit yüzünde saptanan lezyonların parankimde de devam ettiği gözlemlendi. Üç kobayda (Grup 1: olgu no; 4,7,10) göğüs boşluğu, açık sarı renkte ve koyu krema kıvamında fibrinopurulent bir kitle ile tamamen doluydu ve diafragma karın boşluğuna doğru kubbeleşmişti. Plöra yaprakları arasında ve perikarda yapışmalar şekillenmişti. Ayrıca parietal plöra, perikard ve diafragma üzerinde de mer-

Tablo 1. Her bir kobayın inokülasyon sonrası ölüm ve ötanazi günleri.  
Table 1. Euthanasia and death days after inoculation in all guinea pigs

Kobay no	Grup 1 (IV)	Grup 2 (IP)	Grup 3 (O)	Grup 4 IV kontrol	Grup 4 IP kontrol	Grup 4 O kontrol
1	3.gün*	3.gün*	3.gün+	3. gün+	3. gün+	3. gün+
2	3.gün*	3.gün* +	3.gün+	5. gün+	5. gün+	-
3	3.gün+	3.gün+	3.gün+	7. gün+	7. gün+	7. gün+
4	4.gün*	5.gün*	5.gün+	9. gün+	9. gün+	9. gün+
5	5.gün*	5.gün*	5.gün+	-	-	20. gün+
6	5.gün*+	5.gün+	7.gün+	-	-	-
7	5.gün*	6. gün*	7.gün+	-	-	-
8	6.gün*+	7. gün*	7.gün+	-	-	-
9	6.gün*+	7.gün+	9.gün+	-	-	-
10	7.gün*	7.gün+	9.gün+	-	-	-
11	7.gün*	9.gün+	9.gün+	-	-	-
12	9.gün+	9.gün+	20.gün+	-	-	-

\*ölen, +ötanazi uygulanan, \*+ agoni halinde ötanazi uygulanan kobaylar;  
IV: intravenöz, IP: intra peritoneal, O: oral.

Tablo 2. Histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı  
Table 2. Distribution of the histopathological findings in organs

Gruplar	Olgu no	Karaciğer	Akciğer	Dalak	Böbrek	Kalp	SSS	İdrar kesesi	Pnöra	Periton	Testis	Dil	Ağız mukozası	Özofagus	Mide ve barsaklar	Lenf düğümleri
Grup 1	1	+	+	++	+++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	2	+++	++	+++	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	3	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	4	++	+++	++	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	5	+++	+	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	6	+	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	7	+++	+++	++	+++	+++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	++
	8	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	9	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	10	+	+++	+++	+	+++	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++
	11	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
	12	+	+	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
Grup 2	1	++	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	++	+
	2	+	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	++
	3	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+
	4	++	+	++	-	-	-	-	-	+	++	-	-	-	++	++
	5	++	-	++	++	-	-	-	++	-	++	-	-	-	++	++
	6	++	+	+++	+	-	-	-	-	++	++	-	-	-	+++	++
	7	++	++	+	-	-	-	-	++	-	++	++	-	-	+++	++
	8	+++	+	+++	++	-	-	-	++	-	+++	+++	-	-	+++	+++
	9	+++	++	+++	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	++	++
	10	+++	+++	+++	-	+	-	-	-	+++	+++	-	-	-	+++	+++
	11	+++	+++	++	-	+	-	-	-	+	+++	-	-	-	++	++
	12	+	-	+	-	-	-	-	-	++	+++	-	-	-	++	++
Grup 3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

(+) Hafif : Damarlarda hiperemi ve tek tük yangısal hücre infiltrasyonu.  
(++) Orta : Yangısal hücre infiltrasyonu ve nekrotik değişiklikler.  
(+++) Şiddetli: Yoğun yangısal hücre infiltrasyonu ve geniş nekroz alanları.

cimek büyüklüğüne varan boz beyaz renkte odaklara rastlandı (Şekil 1 a).

Grup 1 ve 2'de karaciğer, dalakta ve böbreklerde şekillenen lezyonlar 1-5 mm çapında, boz-beyaz renkli multifokal milier odaklar şeklindeydi (Şekil 1 b).

Grup 2 de tüm olgularda karın boşluğunda miktarı 5 ile 15 ml arasında değişen fibrinli, kırmızımsı-boz renkte bir eksudat vardı ve karın boşluğu organları fibrinle kaplıydı. Peritonun pariyetal ve viseral yaprağına ait seroza yüzeylerinde matlaşma, damarlarda hiperemi ve yer yer fibrin kitleleri, bazı kısımlarda ise 1-4 mm çapında boz beyaz renkte odaklar gözlemlendi. Dört olguda (Grup 2: olgu no; 4,5,7,8) lezyonların karın duvarı kasları arasına ve oradan da deri altına kadar ilerlediği, bu olgularda karın duvarının özellikle ventral kısımlarında tüylerin döküldüğü, deri altında ve kaslar arasında yer yer kanama odakları ve ödem dikkati çekti.

Sekiz olguda (Grup 2: olgu no; 1,4,6,7,8,10,11,12) tunika vaginalis'i oluşturan peritonun pariyetal ve viseral yaprakları arasında, enfeksiyonun süresine göre dorsalden başlayıp ventrale doğru ilerleyen fibrin kitleleri ile birlikte tunika vaginalis'in her iki yaprağında çevresi hiperemik bir kuşakla çevrili büyüklükleri 1-5 mm arasında değişen sarımsı beyaz renkte odaklar dikkati çekti (Şekil 1 c).

Grup 3'te dudak ve yanakların iç yüzeyi, dilin dorsal kısımları, dil kökü ve diş etlerinde toplu iğne başı büyüklüğünden mercimek büyüklüğüne varan, kenarları hiperemik, ortası çökük ve üzeri sarımtırak beyaz renkte bir tabakayla kaplı plak şeklinde lezyonlar gözlemlendi (Şekil 1 c). Bir olguda (Grup 3: olgu no; 11) jejunum'un subseroza ve mukoza damarlarının hiperemik olduğu ve mukoza yüzeyinde de yer yer sarımtırak-kırmızı renkli plakların varlığı dikkati çekti.

Mikroskobik bulgular; her bir kobayda gözlenen mikroskobik bulguların organlara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Grup 1'de en belirgin mikroskobik bulgular karaciğer, dalak, akciğer, böbrek, kalp ve santral sinir sisteminde (SSS) şekillenirken Grup 2'de karın boşluğu organları ve testislerde, Grup 3'te ise üst sindirim sisteminde şekillendi. Enfeksiyonun fokal nekroz odakları şeklinde başlayan lezyonlarına daha sonra nötrofil lökositler ve makrofajların da katıldığı gözlemlendi. İlerleyen dönemlerde lezyonların fibrosit ve fibroblastlardan oluşan bağ doku proliferasyonlarıyla kuşatılmaya çalışıldığı, yangı hücreleri arasına tek tek çok çekirdekli dev hücrelerin ve lenfositlerin de katıldığı görüldü. Buna karşın aynı bölgelerde henüz yeni şekillenmekte olan lezyonların da bulunduğu dikkati çekti. Grup 1 ve 2'de enfeksiyonun her döneminde, dokularda şekillenen değişikliklere damar trombozlarının da eşlik ettiği görüldü. Tüm gruplarda etkilenen lenf düğümlerinde kortikal ve medullar sinusların ödem sıvısı, eritrositler ve makrofajlarla dolu olduğu dikkati çekti.

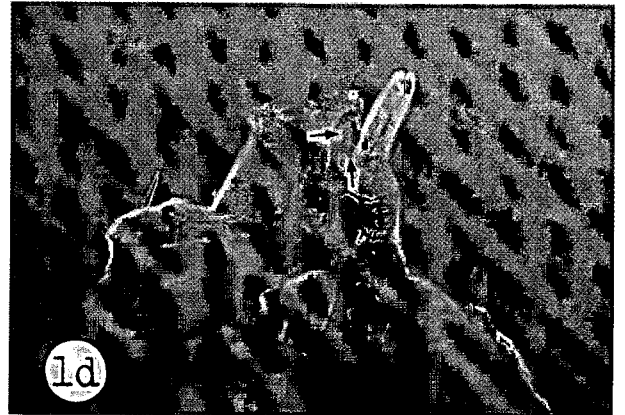
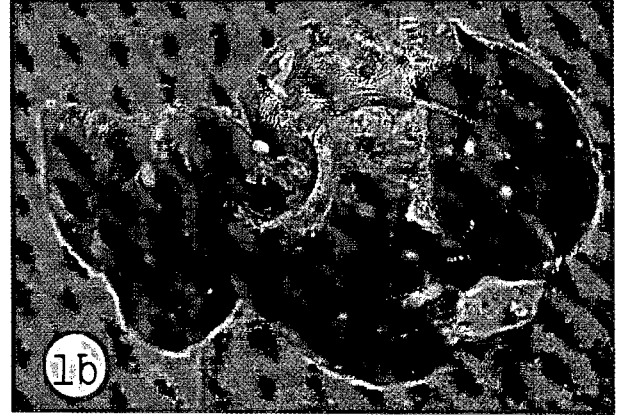
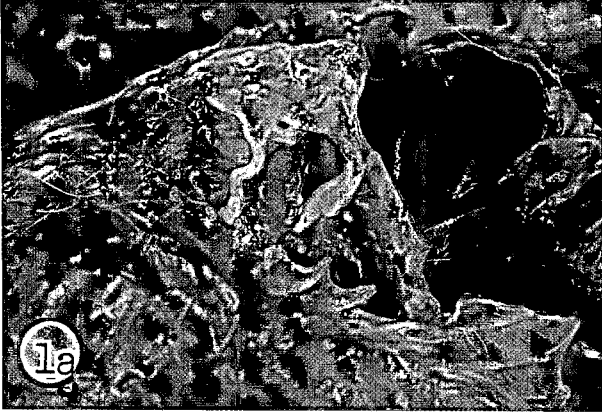
Grup 1'de, karaciğerde şekillenen histopatolojik değişiklikler oldukça homojen dağılımlı, çeşitli büyüklükte nekrotik merkezli nodüler lezyonlardan oluşmak-

taydı. Büyük çaptaki lezyonlar bir ya da birkaç lobulusun tamamını içine alacak büyüklükteyken daha küçük lezyonların lobulusun herhangi bir bölgesinde özel bir ilgi göstermeksizin yerleştiği görüldü. Buna karşın Grup 2'de organın kapsülünden parankimine doğru ilerleyen lezyonlar bazı olgularda (Grup 2: olgu no; 4,5,6,7,12) sadece kapsüle yakın kısımlarda yer alırken, bazı olgularda da (Grup 2: olgu no; 8,9,10,11) gelişigüzel dağılım gösterdi.

Grup 1 ve 2'de dalaktaki bulgular; lenfoid folliküllerde hiperplazi, sinuslarda ödem, kanama, nötrofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonu yanında, kırmızı ya da beyaz pulpada belli bir yerleşim göstermeyen pyogranülomatöz lezyonlardan ibaretti. Şiddetli olgularda (Grup 1: olgu no; 2, 10, 12 ve Grup 2: Olgu no; 6,8,9,10) çok sayıda geniş nekroz odağı birbiriyle birleşmişti. Daha hafif seyreden olgularda (Grup 1: olgu no; 3, 8, 9 ve Grup 2: olgu no; 7,12) lezyonlar sadece içinde nötrofil lökositlerin bulunduğu küçük nekroz odaklarından ibaretti (Şekil 2 a). Mantar boyamaları ile tüm lezyonlarda özellikle nekrotik kısımların merkezinde etkenlere rastlandı (Şekil 2 b).

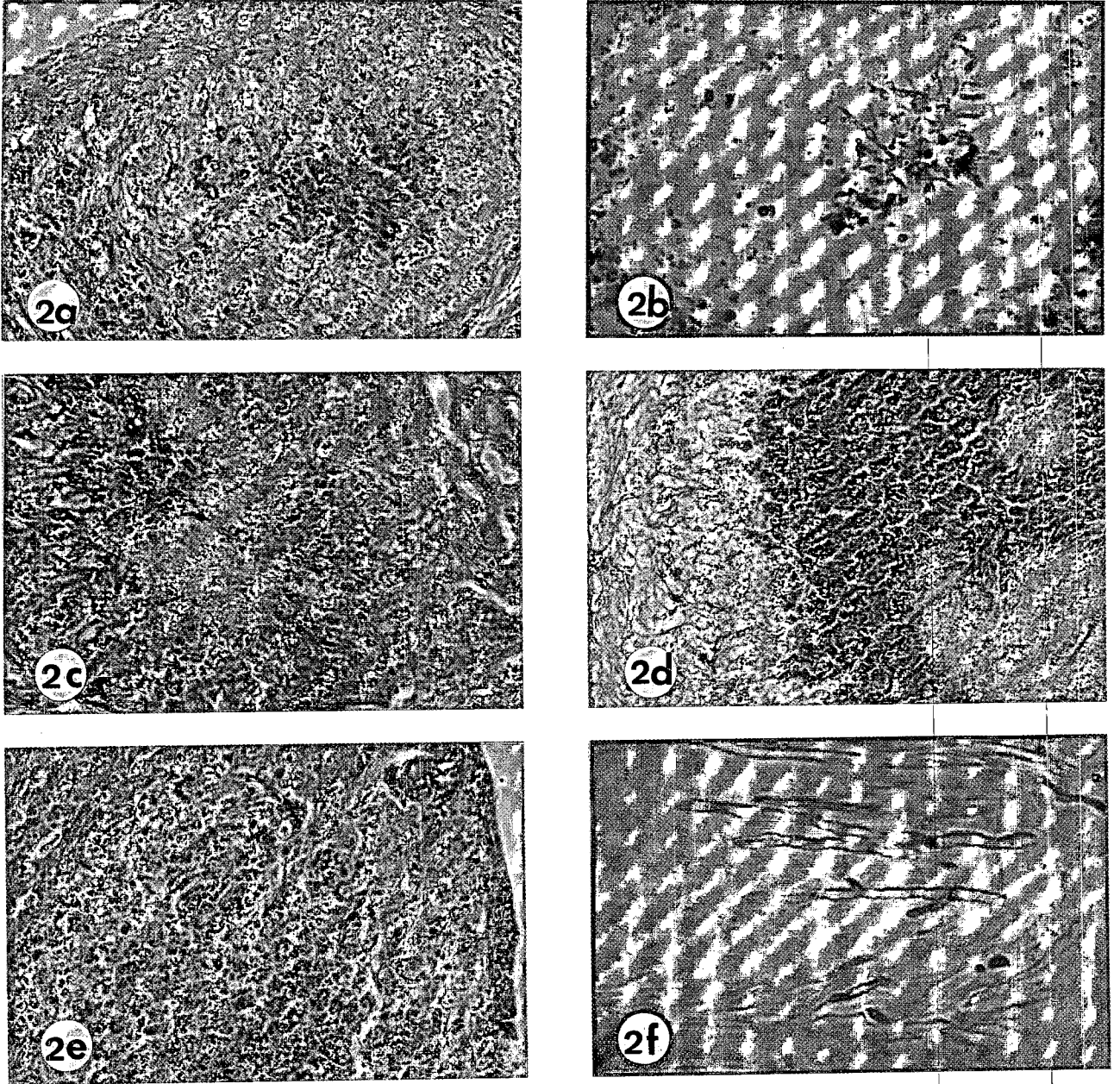
Böbrek lezyonları Grup 1'de genellikle tubuluslar arası intersitisyel dokudan başlayan küçük nekroz odakları çevresinde şekillenen nötrofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonları şeklindeki nodüler yapıları. Grup 2 de ise iki olguda (Grup 2: olgu no; 5,8) bu lezyonların kapsül altından başlayıp parankime doğru ilerlediği görüldü. Şiddetli olgularda (Grup 2: olgu no; 1,7,11,12) merkezinde oldukça yoğun etkenlerin yer aldığı geniş nekrotik alanlar gözlemlendi (Şekil 2 c). Bu olgularda medulla kısmında ve böbrek pelvisindeki papillada da nekroz ve yangısal hücre infiltrasyonu ile kanama alanları vardı. Genel olarak böbrek lezyonlarının kapsüllenme eğiliminde olmadıkları, sadece enfeksiyonun ileri dönemlerinde yangısal hücre infiltrasyonu içerisinde tek tek lenfositlerin de bulunduğu yapılar olarak dikkati çektiği görüldü. Mantar boyamalarında tüm lezyonlarda etkenlere rastlandı. Etkilenen glomeruluslarda kapillar yumak şişkin olup, nötrofil lökosit infiltrasyonu ve Bowman boşluğunda proteinöz içerik gözlemlendi. Mantar boyamalarında etkilenen glomeruluslarda ve bu kısımlara yakın tubuluslarda etkenlerin bulunduğu dikkati çekti. Tubulus lumenlerinde saptanan pembe renkli proteinöz içerik görülen diğer bir bulguydu.

Grup 1'de tüm kobaylarda Grup 2'de ise yedi kobayda (Grup 2: olgu no; 4,6,7,8,9,10,11) akciğerlerde enfeksiyona ilgili histopatolojik bulgulara rastlandı. Grup 1'de 7 kobayda (Grup 1: olgu no; 1,3,5,6,8,9,12) Grup 2'de ise üç olguda (Grup 2: olgu no; 4,6,8) damarlar çevresi ile interalveoler septal dokunun makrofaj ve lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu ile kalınlaştığı gözlemlendi. Bu olgulardan bazılarında (Grup 1: olgu no; 9,12 ve Grup 2: olgu no; 7,9) bronş, bronşiol ve alveol lumenlerinde de az sayıda dökülmüş epitel hücreleri ve eritrositler ile ödem sıvısı gözlemlendi. Grup 1'de beş kobayda (Grup 1: olgu no; 2, 4, 7, 10, 11) bronş, bronşiol ve alveol lumenlerinde dökülmüş epitel hücreleri, nötrofil lökositler, makrofajlar, eritrositler ve



Şekil 1 a. Göğüs boşluğunda fibrin kitleleri (Grup 1: olgu no 7). b. Karaciğerin pariyetal yüzünü yer yer kaplayan fibrin kümeleri ve tüm loblara dağılmış boz beyaz renkli odaklar (Grup 2: olgu no; 10). c. Tunika vaginalis'te etrafları hiperemik bir kuşakla çevrili 1-5 mm çapında boz beyaz renkli odaklar (Grup 2: olgu no; 11). d. Dudağın iç yüzü ve diş etinde, ortası çökük sarımtırak-beyaz renkli bir tabaka ile kaplı plak şeklindeki lezyon (oklar) (Grup 3: olgu no; 5).

Figure 1 a. Fibrin masses in the thorax (Group 1 cases nos; 7). b. Fibrin pile partially coated of parietal surfaces of the liver and greyish-white point dispersed all lobes of the liver (Group 2: cases nos; 10). c. Greyish-white points, 1-5 in diameters and surrounded with hyperaemic zones on the tunica vaginalis (Group 2: cases nos; 11). d. Plaque shaped lesion of the inner surface of the lip and gingiva. Its centre collapsed and coated with yellowish -white layer (arrows) (Group 3: cases nos; 5).



Şekil 2 a. Dalakta kapsüla altında pyogranülatöz lezyon. (Grup 2: olgu no; 10) HE, x90. b. Dalakta yeni şekillenmekte olan bir odakta etkenin blastospor, ve yalancı hifa formları (Grup 2: olgu no; 9) GFS, x360. c. Böbrekte geniş nekroz alanında nötrofil lökosit infiltrasyonu ve hiperemi. (Grup 1: olgu no; 7) HE, x 90. d. Akciğerde içinde nötrofil lökositlerin bulunduğu nekroz alanı makrofajlar, tek tük lenfositler ve bağ doku tarafından kuşatılan pyogranülatöz lezyon (Grup 1: olgu no; 11) HE, x 36. e. Beyinde içinde nötrofil lökositlerin bulunduğu fokal nekroz alanı içinde ve damar çevresinde etkenin blastospor formları (Grup 1: olgu no; 4) HE, x180. f. Dilde keratinize epitele yapışık ve derinlere doğru invaze olan gerçek hifa formunda etkenler (Grup 3: olgu no; 4) HE, x 360. Figure 2 a. Pyogranulomatous lesion under the capsule of the spleen (Group 2: cases nos; 10) HE, x 90. b. Blastospores and pseudohyphae of the agent in the newly developing focus (Group 2: cases nos; 9) GFS, x360. c. Wide necrosis, hyperaemia and neutrophilic infiltrations in the kidney (Group 1: cases nos; 7) HE, x 90. d. Pyogranulomatous lesion surrounded connective tissue. Noted necrosis, neutrophilic leucocytes, macrophages and a few lenfocytes were seen. (Group 1. cases nos; 11) HE, x 36. e. Neutrophil leucocytes in the necrotic area, and blastospores of the agent in this area and around the vessel in the brain (Group 1: cases nos; 4) HE, x 180. f. True hyphae adhered on keratinised epithelia and invaded in to deep tissue (Group 3. cases nos;4) HE, x 360.

ödem sıvısı ile dolu olduğu dikkati çekti. Ayrıca, bazı alanlarda nötrofil lökositler, makrofajlar, tek tük çok çekirdekli dev hücreleri ve lenfositler ile 5 olguda (Grup 1: olgu no; 10, 11 ve Grup 2: 10,11) fibrosit ve fibroblastlardan oluşan bağ dokusuyla çevrelenmiş geniş nekroz odakları gözlemlendi (Şekil 2 d). Etkenin intravenöz yolla verildiği kovalarda bazı damarlarda yangısal trombozlara da rastlandı. Bu şekilde etkilenen kovaların 3 tanesinde (Grup 1: olgu no; 4, 7, 10 ) plöra ve interlobüler septal dokular da oldukça şiddetli etkilenmişti. Plöra ve interlobüler septal dokular nötrofil lökositler, makrofajlar ve tek tük lenfositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonları ve ödem sıvısı ile kalınlaşmıştı. Plöra yüzeyi kalın bir fibrin tabakasıyla örtülüydü. Bu olgularda plöra yüzeyinde de yer yer birbirleriyle birleşen pyogranümatöz karakterde lezyonlar ve bu lezyonların içerisinde oldukça yoğun etkenler bulunmaktaydı.

Grup 1'de üç olguda (Grup 1: olgu no; 4,7,10) pyogranümatöz perikarditis dikkati çekti. Kalp kasında (Grup 1: olgu no 2,4,7,10,12 ve Grup 2: olgu no; 10,11) şekillenen lezyonlar ise çoğunlukla kas demetleri arasında çoğunlukla nötrofil lökosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonları ve kanama odakları şeklindeydi.

Grup 1'de 4 olguda (Grup1: olgu no; 1,2,4,5) SSS'de şekillenen lezyonlar; hemisferlerde, beyin kökünde, ve serebellumda herhangi bir spesifik bölge gözetmeksizin şekillenen içerisinde az sayıda nötrofil lökositler ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonunu barındıran çok sayıda küçük nekroz odakları şeklinde dikkati çekti (Şekil 2 e).

Grup 2'de tüm olgularda mide ve bağırsak serozalarında, omentum ve mezenterium'da lezyonlara rastlandı. Grup 3'te ise bir kovalda jejunum'da (Grup 3: olgu no; 11) villusları döşeyen epitel hücrelerinin tamamen döküldüğü, bağırsak yüzeyinin nekrotik hücrelerden oluşan yalancı membranla örtülü olduğu dikkati çekti. Lamina propria'dan submukozaya doğru ilerleyen çok sayıda makrofaj ve lenfositlerden oluşan tek tük nötrofil lökositlerin de bulunduğu yangısal hücre infiltrasyonlarına rastlandı.

Grup 2'de enfeksiyonun 3. günü pariyetal ve viseral peritonda, kanama ve tek tük nötrofil lökosit infiltrasyonu görüldü. Dördüncü günden sonra şekillenmeye başlayan nekrozun, bazı olgularda (Grup 2: olgu no; 8,10) mide ve bağırsaklar ile karın duvarında musküler tabakaya kadar ilerlediği dikkati çekti. Yedinci günden sonra kapsüllenmeye başlayan nodüler lezyonların içerisinde tek tük çok çekirdekli dev hücreleri ve lenfositler saptandı. Şiddetli olgularda (Grup 2: olgu no; 6,7,8,9,10) bu tabloya damar trombozları da eşlik etmekteydi. Pariyetal peritondaki yangısal reaksiyonun 4 olguda (Grup 2: olgu no; 4,5,7,8) deri altına kadar ulaştığı dikkati çekti.

Grup 2'de üç olgu dışındaki (Grup 2: olgu no; 2,3,9) tüm olgularda testislerde lezyon vardı. Testisi saran tunika vaginalis'in her iki yaprağı arasında yoğun nötrofil lökosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre

infiltrasyonu, ödem sıvısı ve eritrositler görüldü. Enfeksiyonun 5. gününden sonra bu lezyonların nodüler bir görünüm kazandığı dikkati çekti. Dört olguda (Grup 2: olgu no; 8,10,11,12) lezyonların tunika albuginea'yı geçerek bitişik testis parankimine doğru ilerlediği gözlemlendi. Histokimyasal olarak etkenlerin tunika albuginea'dan musculus cremaster ve testis parankimine doğru invaze olduğu saptandı. Etkilenen tüm olgularda testis parankiminde dejeneratif değişiklikler mevcuttu.

Dilde lezyonlara 5 kovalda (Grup 3: olgu no; 4, 5, 7, 8, 10) rastlandı. Etkilenen kısımlarda dildeki keratin tabakasının kalınlaştığı, çok katlı yassı epitel yüzeyinde (Grup 3: olgu no; 4) ve/veya içerisinde (Grup 3: olgu no; 5, 7, 8, 10 ) çok sayıda gerçek ve yalancı hifaların bulunduğu dikkati çekti (Şekil 2 f). Lamina propria'da damarlar ileri derecede hiperemikti. Yer yer küçük kanama odaklarına rastlandı. Epitel tabakanın hemen altında çoğunlukla makrofajlardan oluşan tek tük nötrofil lökositlerin de bulunduğu yangısal hücre infiltrasyonları gözlemlendi.

Dil kökünde benzer lezyonlara 5 kovalda (Grup 3: olgu no; 4,5,6,10,12) rastlandı. Bir olgu (Grup 3: olgu no; 6) dışında lezyonlar dildekiler ile benzer yapıdaydı. Bu olguda; dil kökünde üzeri kalın, nekrotik bir yalancı membran tabakasıyla kaplı ülserler şekillenmişti. Mantar boyamalarında, yalancı membranın içerisinde daha derin kısımlara doğru ilerleyen çok sayıda blastospor, yalancı ve gerçek hifalar dikkati çekti.

Beş kovalda (Grup 3: olgu no; 1, 2, 3, 5, 11) diş etlerindeki lezyonlar epiteldeki keratin tabakasının kalınlaşması, lamina propria'da damarlarda hiperemi ile nötrofil lökosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonu şeklindeydi. Yapılan mantar boyamalarında 4 olguda (Grup 3: olgu no; 1, 2, 3, 11) sadece epitel tabakasının yüzeyinde ve yer yer yüzeysel olarak epitel tabakanın içerisine doğru invaze olmuş, bir olguda (Grup 3: olgu no; 5) ise germinal tabakaya kadar uzanan, blastospor, yalancı ve gerçek hifalar görüldü.

Yanak ve dudak mukozalarında da benzer değişiklikler mevcuttu. Ancak iki kovalda (Grup 3: olgu no; 4, 5 ) üzeri yalancı membranla kaplı ülserler sayıca diş etlerindeki oranla daha fazlaydı.

Bir kovalda (Grup 3: olgu no; 5), özofagusun mideye girdiği kısma yakın bölgede, keratin tabakasının kalınlaştığı, ve epitel içine invaze olmuş etkenlerin bulunduğu ancak yangısal hücrelerin az sayıda ve lamina propria'da yer aldığı gözlemlendi.

Mide ve jejunum'un etkilendiği birer koval dışında diğer kovalarda mide ve bağırsaklarda histopatolojik bulguya rastlanmadı. Bir kovalda (Grup 3: olgu no; 5) midenin kardial bölgesinde yüzey epitelinin döküldüğü lamina propria'da çok sayıda nötrofil lökosit ve makrofajların bulunduğu yangısal hücre infiltrasyonu görüldü. Ancak bu kısımda yapılan mantar boyamalarında sadece birkaç tane etkene rastlandı..

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, bağırsıklık sistemi baskılanan koval-

lara oral, intravenöz ve intraperitoneal yollarla *C. albicans*'in inokülasyonu ile oluşturulan enfeksiyonun patolojik bulguları makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirildi.

*Candida albicans* ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda, çeşitli araştırmacılar ölüm oranı konusunda farklı sonuçlar elde etmişlerdir (9,13,21). Sıçanlara 1 ml'de  $1 \times 10^7$  *C. albicans* olacak şekilde hazırlanan süspansiyondan 0,5 ml intravenöz yolla verilmesi sonucu bir hafta içerisinde, aynı dozun yarısının verilmesiyle de iki hafta içerisinde sıçanların tamamının öldüğü bildirilmiştir (21). Kobaylarda yapılan deneysel bir çalışmada,  $1 \times 10^8$  miktarındaki *C. albicans*'in intraperitoneal yolla verilmesiyle kobaylarda ölüm şekillenmediği, aynı dozun intravenöz yolla verilmesiyle kobayların tamamının 24 saat içinde öldüğü, buna karşın intravenöz yolla  $1 \times 10^6$  miktarının altındaki miktarlarda kobaylarda ölüm oluşmadığı bildirilmiştir (13). Kobaylarda yapılan yine deneysel bir çalışmada; ağırlıkları 400-500 gr arasında değişen kobaylara ağırlıklarına göre 1,2-4  $\times 10^6$  miktarındaki etkenin oral yolla verilmesiyle 5. ve 8. günler arasında kobayların yarısının öldüğü kaydedilmiştir (9). Bu çalışmada ise kobaylara sırasıyla;  $2 \times 10^7$ ,  $4 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$  miktarındaki *C. albicans* intravenöz, intraperitoneal ve oral yolla verildi. Buna göre çalışmadaki kobayların Grup 1'de % 58,3'ü, Grup 2'de % 41,6'sı öldü. Ayrıca Grup 1'de 3 kobaya Grup 2'deki 1 kobaya da agoni halindeyken ötenazi uygulandı. Ancak Grup 3'teki kobaylarda ölüm şekillenmedi. Grup 1'de elde edilen ölüm oranları mevcut kaynaklar ile uyum içerisindeydi. Ancak Grup 2'de ise daha yüksek Grup 3'te ise daha düşüktü. Bu durum süşun invazyon yeteneğinin farklı olması, bireysel alınganlık ve/veya çeşitli çevresel şartlara bağlı olarak şekillenmiş olabilir.

Sıçanlarda intravenöz yolla  $5 \times 10^6$  dozunda verilen etkenin böbrek, karaciğer, SSS ve kalpte 1-2 mm çapında, içerisinde nötrofil lökosit ve etkenleri barındıran multifokal nekroz odakları şekillendirdiği, dalakta ise herhangi bir yangısal reaksiyon oluşmaksızın etkenlerin görüldüğü bildirilmektedir (21). Kobaylarda yapılan bir çalışmada, etkenin intravenöz yolla verilmesiyle böbrek, karaciğer, dalak, akciğer ve kalpte başlangıçta sadece etkenlerle birlikte nötrofil lökositlerin yer aldığı, enfeksiyonun ilerlemesiyle makrofajlarında yangıya katıldığı multifokal nekroz odakları tanımlanmaktadır (13). Yine deneysel çalışmalarda bu lezyonların içerisinde çok çekirdekli dev hücrelerinin bulunduğu ve etrafından da bağdokudan oluşan bir kapsülle çevrelendiği bildirilmektedir (1,9). Grup 1'deki kobaylarda karaciğer, kalp kası ve SSS'nde şekillenen lezyonlar mevcut çalışmalarla benzerlik göstermesine karşın daha şiddetliydi. Böbreklerde çoğunlukla kortekste olmakla birlikte medullada da lezyonlara rastlandı. Schmidt (21) sıçanlarda, intravenöz inokülasyondan sonra böbreklerde glomerulusların etkilenmediğini bildirmesine karşın, çalışmada glomerulusların da etkilediği görüldü. Pyogranümatöz lezyonların yanısıra henüz yeni şekillenen lezyonlarda yangısal reaksiyon gelişmeden etkenlerin saptandığı dalak lezyonları mev-

cut literatür verileriyle uyumluydu.

Sistemik kandidiaziste akciğerlerde şekillenen lezyonlar çeşitli araştırmacılar tarafından farklı bildirilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada (21) akciğerlerde sadece hiperemi ve kanamanın şekillendiği bildirilirken, kobaylarda yapılan başka bir çalışmada (13), içerisinde nötrofil lökositlerin bulunduğu birkaç adet küçük nekroz odaklarından bahsedilmektedir. Buna karşın deneysel olarak farelere etkenin oral yola verilmesini izleyen sistemik kandidiaziste, akciğerin içerisinde oldukça yoğun olarak etkenler gözlenmektedir. Etkenlerin çevresinde ise çok sayıda yangısal hücre infiltrasyonu ve kısmen de bağ doku hücreleri ile kuşatılan geniş nekroz odaklarının varlığı rapor edilmiştir. Ancak, diğer organlara oranla akciğerlerin daha az olguda etkilendiği bildirilmektedir (7). Grup 1'de tüm olgularda, Grup 2'de ise 7 olguda akciğerlerde lezyonlara rastlandı. Akciğer lezyonları tüm olgularda intersitisyel doku ve damarlar çevresinden gelişmişti. Dolayısıyla etkenler akciğerlere olasılıkla kan dolaşımıyla gelmişti. Grup 1 ve 2'de bazı olgularda içerisinde etkenlerin bulunduğu tipik pyogranümatöz lezyonlar gözlenirken, Grup 1'de bazı olgularda akciğer parankiminin diffuz olarak etkilenmesi, plörada da fibrinli plöritis ve yer yer granümatöz tabiattaki lezyonların bulunması etkenlerin akciğer parankimi ve çevre dokularda ayrıca lokal invazyon ile yayıldığına işaret etmekteydi.

Hurley ve Fauci (13), intraperitoneal yolla enfekte edilen kobayların karın boşluğu organlarının serozalarında, omentumda ve karaciğerde lezyonlara rastlandığını ancak bu lezyonlardan etken izolasyonunu gerçekleştirilemediğini rapor etmektedir. Kretschmar ve ark. (14), farelerde yaptıkları deneysel bir çalışmada, intraperitoneal  $5 \times 10^7$  dozda etken vererek oluşturdukları enfeksiyonda; etkenlerin karaciğer, dalak ve pankreasta bulunduğunu ancak bu organların parankiminde etkenlerin saptanamadığını ve ayrıca kalpte de etkenlerin bulunduğunu belirtmektedir. Hazıroğlu ve ark. (12), intraperitoneal yolla verilen *C. pseudotropicalis*'in farelerde; karaciğerin lobuluslarında herhangi bir özel bölge seçmeksizin yerleşim gösteren bir kısmı küçük bir kısmı tüm lobulusu içine alan nekroz odakları ve yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonlarının bulunduğunu, bazı lezyonların mononükleer hücre infiltrasyonu, dev hücreleri ve bağ doku ile kuşatılmış olduğu benzer lezyonların bağırsak serozaları, mezenterik lenf düğümleri, dalak ve kalpte de şekillendiğini rapor etmektedir. Grup 2'de araştırmacıların bulgularına benzer değişiklikler şekillenmişse de, lezyonların şiddeti ve dağılımı çok daha fazlaydı. Deneysel çalışmalarda etkenin intraperitoneal yolla verilmesiyle orşitisin şekillendiğini bildirir bir rapora rastlanılmadı. Çalışmada Grup 1'deki kobaylarda testislerde lezyonlara rastlanılmaması, Grup 2'deki 8 kobayda testislerde şekillenen lezyonların olasılıkla inguinal kanal boyunca etkenlerin lokal invazyonu sonucu oluştuğuna işaret etmekteydi. Böbrek lezyonları; çoğunlukla korteks kısmında kapsulaya yakın olarak şekillenmişti ve



olasılıkla etkenlerin lokal invazyonu sonucu oluşmuştu. Grup 2'de gerek testis ve gerekse de böbrekte şekillenen lezyonların etkenin invazyon yeteneğinin yüksek olduğuna işaret etmesi, bu gruptaki ölüm oranlarının yüksek olmasını açıklar nitelikte kabul edildi.

Etkenin oral yolla verildiği deneysel enfeksiyonlarda lezyonlar çoğunlukla üst sindirim sisteminde ve daha az olarak da başta jejunum ve ileum olmak üzere diğer bağırsak bölümlerinde şekillenmektedir (5,7). Üst sindirim sistemi lezyonları keratinize epitele invazyonla birlikte hiperkeratozis, epitelde dökülme ve yalancı membranlı ülserler şeklinde dikkati çekmektedir (1,5,7). Doğal yalancı membranlı enteritis tanımlanmaktaysa da deneysel enfeksiyonlarda bağırsakta şekillenen lezyonlar daha hafif şiddetlidir ve çoğu olguda da lezyonlara rastlanmadığı bildirilmektedir (1,18,20). Çalışmada, etkenin oral yolla verildiği kobaylarda da lezyonlar çoğunlukla dudak ve yanak mukozası, diş etleri, dil ve özofagusta gözlemlendi. Sadece birer olguda midede ve jejunum'da lezyona rastlandı.

Cole ve ark. (8) oral yolla enfekte ettikleri farelerde, inokülasyondan 3 saat sonra etkenlerin jejunum'da musin bariyerinin altında, mikrovilluslara tutunmuş olduğunu, mikrovillusların yıkılanmasıyla da epitelin içine doğru invaze olduğunu bildirmektedir. Çeşitli deneysel çalışmalarda da etkenlerin üst sindirim kanalında keratinize epitelin içerisinde ve daha sonra buradan da derin kısımlara doğru invaze olduğu rapor edilmektedir (1,3,6,7). Çalışmada da ağız mukozası, dil ve özofagusta keratinize epitelin içerisinde, şekillenen ülserlerde nekrotik ve sağlam kısımlarda etkenler histokimyasal boyama yöntemleriyle gösterildi.

Deneysel olarak etkenlerin oral yolla verilmesini izleyen günlerde bağırsıklık sisteminin baskılanması sonrasında sistemik kandidiazisin şekillendiği bilinmektedir (1,7,9). Ancak çalışmada etkenin oral yolla verildiği kobaylarda sistemik enfeksiyona ilişkin bulguya rastlanmadı. Bu durum, bağırsıklık sisteminin baskılanmasının inokülasyondan önce gerçekleştirilmesine bağlı, oluşan baskılanmanın zayıflamasına bağlanabilir. Nitekim Cole ve ark. (5) siklofosamid ve kortizon verilmesinden 21 gün sonra kan parametrelerinin normal seviyelerine ulaştığını bildirmektedir.

Mukozalarda normal olarak bulunan etkenler konak bağırsıklık sisteminin zayıflamasıyla hızla çoğalarak enfeksiyona neden olur (2,17,22). Etkenlerin dokuda çoğalması sırasında blastospor, yalancı hifa ve gerçek hifa ya da hepsinin bir arada görüldüğü misel olarak adlandırılan gelişim formları dikkati çeker (15). Bu çalışmadaki kobaylarda da etkilenen tüm dokularda etkenin tüm gelişim formları gözlemlendi. Enfeksiyonun şiddeti ve etkenin herhangi bir gelişim formu arasında bir bağlantı kurulamasa da lezyonların şiddeti ve etkenlerin sayısı arasında belirgin bir doğru orantının bulunduğu dikkati çekti.

Sonuç olarak, bu çalışmayla, bir laboratuvar hayvanı olan kobaylarda siklofosamid ve deksametazonla

bağırsıklık sisteminin baskılanmasından sonra *C. albicans*'ın intravenöz, intraperitoneal ve oral yolla verilmesiyle enfeksiyonun şekillenebileceği saptandı. Deneysel *C. albicans* enfeksiyonunda etkenin verilme yolunun, şekillenen enfeksiyonun şiddeti ve lezyonların dağılımında etkili olduğu ve kobayların deneysel *C. albicans* enfeksiyonunda bir model olabileceği ortaya konuldu.

### Kaynaklar

1. **Andrutis KA, Riggle PJ, Kumamoto CA, Trzypori S** (2000): *Intestinal lesions associated with disseminated candidiasis in an experimental animal model.* J Clin Microbiol, **38**, 2317-2323.
2. **Arda M** (1980) *Mikoloji*. Ankara Üniv Vet Fak Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara. s.: 206-214.
3. **Asrani RK, Gupta RKP, Sadana JK, Pandita A** (1993): *Experimental candidiasis in Japanese quail: pathological changes*, Mycopathol, **121**, 83-89.
4. **Aydemir Ş, Tümbay E** (1999): *Histopatolojik preparasyonlarda mantarların tanınması* 1 Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Tutanaklar. E. Tümbay, E., İnci, R., Hilmioglu, S., Aydemir, Ş (Ed), Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir. 67-75.
5. **Cole GT, Lynn KT, Seshan KR** (1990): *An animal model for oropharyngeal, esophageal and gastric candidosis*. Mycoses, **33**, 7-19.
6. **Cole GT, Lynn KT, Seshan KR** (1990): *Evaluation of a murine model of hepatic candidiasis*. J Clin Microbiol, **28**, 1828-1841.
7. **Cole GT, Lynn KT, Seshan KR, Pope LM** (1989): *Gastrointestinal and systemic candidosis in immunocompromised mice*. J Med Vet Mycol, **27**, 363-380.
8. **Cole GT, Seshan KR, Pope LM, Yancey RJ** (1988): *Morphological aspects of gastrointestinal invasion by Candida albicans in the infant mouse* J Med et Mycol, **26**, 173-185.
9. **Cutsem JV, Gerven FV, Fransen J, Jansen PAJ** (1991): *Experimental Candidosis in Animals and Chemotherapy*. 107-115. In: E Tümbay, HRP Seeliger, O Anđ (Ed), Candida and Candidamycosis, Plenum Press. New York.
10. **Douglas LJ** (1991): *Adhesion of Candida albicans to Host Surfaces*. 43-47. In: E Tümbay, HRP Seeliger, O Anđ (Ed), Candida and Candidamycosis, Plenum Press. New York.
11. **Ekenna O, Sherertz RJ** (1987): *Factors affecting colonization and dissemination of Candida albicans from the gastrointestinal tract of mice* Infect Immun, **55**, 1558-1563.
12. **Hazrođlu R, Diker KS, Arda M** (1991): *Pathology of Systemic Candidiasis in Mice Induced by Candida pseudotropicalis*. 237-240. In: E Tümbay, HRP Seeliger, O Anđ (Ed), Candida and Candidamycosis, Plenum Press. New York.
13. **Hurley DL, Fauci AS** (1975): *Disseminated candidiasis. I. an experimental model in the guinea pig*. J Infect Dis, **131**, 516-521.
14. **Kretschmar M, Hube B, Bertsch T, Sanglard D, Merker R, Schroder M, Hof H, Nichterlein T** (1999): *Germ tubes and proteinase activity contribute to virulence of Candida albicans in murine peritonitis*. Infect Immun, **67**, 6637-6642.
15. **Kuřtimur S** (1994): *Kandida patogeneğinde rol oynayan faktörler*. Mikrobiyol Bült, **28**, 175-181.

16. **Lamprecht LK.**(1991). *Factors of the Pathogenicity of Candida albicans- A Reviev.* 49-53. In: E Tümbay, HRP Seeliger, O Anđ (Ed), *Candida and Candidamycolosis*, Plenum Press. New York.
17. **Milli ÜH, Hazıroğlu R** (2001): **Veteriner Patoloji.** Tamer Mat Yayıncılık Ankara. I. Cilt: s. 3, 114.
18. **Ochiai B, Valentine BA, Altschul M** (2000): *Intestinal candidiasis in a dog.* *Vet Rec*, **146**, 228-229.
19. **Presnell KJ, Schreiberman MP** (1997): *Humason's Animal Tissue Techniques.* Johns Hopkins University Press. Ltd. 5. Edition. p. 312-317.
20. **Rodriguez F, Fernandez A, Monteros AE, Wohlsein P, Jensen HE** (1998): *Acute disseminated candidiasis in a puppy associated with parvoviral infection.* *Vet Rec*, **142**, 434-466.
21. **Schmidt A.**(1995): *Systemic candidiasis in Sprague-Dawley rats.* *J Med Vet Mycol*, **34**, 99-104.
22. **Seeliger HPR, Patzelt C** (1991) *Host-Parasite Interaction-Mechanisms of Pathogenesis.* 55-59. In: E Tümbay, HRP Seeliger, O Anđ (Ed), *Candida and Candidamycolosis*, Plenum Press. New York.

Geliş Tarihi 23.07.2003 Kabul Tarihi 29.07.2003

#### Yazışma Adresi

Dr. Recai TUNCA  
Kařkas Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Paşaçayırı / KARS