

KOBAYLARDA DENEYSSEL TOXOPLASMA GONDII ENFEKSİYONUNDA PATOLOJİK BULGULAR*

“Pathological Findings of Experimental *Toxoplasma gondii* Infection in Guinea Pigs”

Oğuz KUL**

Rıfki HAZIROĞLU***

Kabul Tarihi : 26.09.2001

ÖZET

Kobaylarda Deneysel *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonunda Patolojik Bulgular

Bu çalışmada, 42 adet erkek kobayda, farklı yollarla *Toxoplasma gondii* Ankara suşu takizoitleri verilerek deneysel toksoplazmozis oluşturuldu. Her grupta 12 kobay olacak şekilde; intravenöz (grup 1), intraperitoneal (grup 2) ve intradermal (grup 3) yollarla enfekte edilen üç deney grubu oluşturuldu. Ayrıca her bir deney grubu için ikişer kobay kontrol (grup 4) olarak ayrıldı. İnokülasyon sonrası belirlenen günlerde ötenazileri yapılan kobaylardan alınan sistemik doku örnekleri histopatolojik ve elektron mikroskopik yönden incelendi. Enfeksiyonda şekillenen lezyonlar etkenin veriliş yoluna göre farklılık gösterdi. Makroskopik olarak, grup 1'de yoğun olarak akciğerler, karaciğer ve böbrek üstü bezlerinde 1-2 mm büyüklüğünde çok sayıda boz-beyaz renkli odaklar şekillendi. Grup 2'de, karın boşluğunda değişen miktarlarda fibrinli eksudatla birlikte organların yüzeyinin fibrinle kaplandığı, grup 3'te ise deri inokülasyon bölgesinde 1.5-2.0 cm çapında kanama ve nekrozlar ile bölgesel lenf düğümlerinde nekrozlara rastlandı. Mikroskopik olarak; grup 1'de akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek üstü bezlerinde *T. gondii* takizoit formlarının bulunduğu multifokal pıhtılaşma nekrozları gözlemlendi. Grup 2'de karaciğer, dalak, bağırsak ve böbreklerin serozalarından başlayarak parankimine doğru ilerleme gösteren nekrozlar şekillendi ve çok sayıda serbest takizoit grupları gözlemlendi. Grup 3'te ise deri, lenf düğümleri, karaciğer, beyin ve akciğerde takizoitlerin de bulunduğu granülomatöz lezyonlar şekillendi. İnokülasyon sonrası aradan geçen süreyle doğru orantılı olarak, lezyonların organlardaki yayılışında artış görüldü.

Elektron mikroskopik incelemede; hücre dışında serbest takizoitlerle birlikte dokularda yoğun nekroz dikkati çekti. Hücre içi takizoitlere ise çoğunlukla makrofaj sitoplazmalarında rastlandı ve endozoit formları da gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Deneysel toksoplazmozis, elektron mikroskopi, kobay, patoloji

SUMMARY

Pathological Findings of Experimental *Toxoplasma gondii* Infection in Guinea Pigs

An experimental toxoplasmosis was performed via different routes in 42 male guinea pigs by administering tachyzoites of *Toxoplasma gondii* Ankara strain. Three experimental groups were constituted by administering tachyzoites through intravenous (group 1), intraperitoneal (group 2), intradermal (group 3) routes. Each group contained 12 guinea pigs and 2 guinea pigs for each group were used to set up control (group 4). Tissue specimens of the euthanased guinea pigs on certain days after inoculation were collected and examined histopathologically and ultrastructurally. The lesions occurred, were different in location and histopathological features depending on the inoculation routes. Macroscopically; In group 1, multifocal gray to white foci were observed intensively in the lungs, liver and adrenal glands of animals. In group 2, the serosal

* Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 96.30.00.10 no'lu proje ile desteklenen aynı adlı Doktora Tezinden özetlenmiştir.

** Etlik Merkez Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü, Patoloji Laboratuvarı, ANKARA

*** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

surfaces of abdominal cavity organs were covered with fibrine, and in group 3, necrotic and haemorrhagic areas in 1.5-2.0 cm diameter at the inoculation sites of the skin were observed and regional lymph nodes were severely affected. Microscopically; In group 1, multifocal coagulation necrosis containing *T. gondii* tachyzoites were found in the lung, liver, spleen and adrenal gland. In group 2, necrotic areas starting at the serosa of the liver, spleen, intestine and kidney were found to invade through the parenchyma. In this group, abundant tachyzoites were detected. In group 3, granulomatous lesions included tachyzoites were frequently seen in the skin, lymph node, liver, brain and lung. According to post inoculation days, lesions were distributed and invaded to the deep parts of the organs.

Ultrastructurally; intensive necrotic areas with extracellular free tachyzoites were observed in examined tissues. Intracellular tachyzoites were detected frequently in macrophage cytoplasm and endozoite forms were also found.

Key Words: Experimental toxoplasmosis, guinea pig, pathology, ultrastructure

GİRİŞ

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* tarafından meydana getirilen, çok sayıda memeli ve kanatlı hayvanda görülen bir enfeksiyondur. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları, coğrafik bölgeler arasında sınır tanımaksızın dünyanın hemen her ülkesinde görülebilir. Dünyada 500 milyona yakın insanın *T. gondii* ile enfekte olduğu düşünülmektedir (8).

Kediler ve Felidae ailesine ait diğer yabani türler *T. gondii*'nin hem ara hem de tek ve son konakçısıdır (8). Son konakçıda, parazitin şizogoni ve gametogoni evrelerini geçirdiği intestinal form gerçekleşir ve bu dönemde kanda anti-toxoplasma antikolları bulunur; ancak, herhangi bir klinik bulgu dikkati çekmez. Bununla birlikte kedilerde, konakçı direncinin zayıfladığı durumlarda ölümcül sistemik toksoplazmozisin şekillenebildiği bilinir (8,10,21,22,31). *Toxoplasma gondii*, insan dahil bir çok memeli hayvan türü ile kanatlılardan oluşan çok geniş bir ara konakçı yelpazesine sahiptir. Ara konakçılarda parazitin hızlı çoğalan formu olan takizoitler ile yavaş çoğalan formu bradizoitler gelişir (6,10,17).

Toksoplazmozis, ülkemizde ilk kez Akçay ve ark. (1950) tarafından bir köpekte saptanmıştır. Hayvanlardaki *T. gondii* enfeksiyonları ile ilgili ilk epidemiyolojik

çalışmalar Sabin Feldman boya testi ve cilt testi kullanılarak Ekmen (1970) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde parazitin ilk izolasyonu, bir köpekten 1973 yılında yapılmıştır (13). Hazıroğlu ve ark. (1988) ise ülkemizde kedilerde gözlenen ilk sistemik fatal toksoplazmozis olgularını bildirmişlerdir.

Toxoplasma gondii'nin tüm ara konakçılarında, doğal enfeksiyonlar genellikle kedi dışkıyla bulaşık yemlerin ya da doku kisti içeren etlerin yenmesiyle oral yolla şekillenir (6). Doku kisti içerisindeki bradizoitler veya sporlanmış oosist içerisindeki sporozoitler bağırsak epiteline tutunarak hızla çoğalırlar. Bu dönemde klinik belirti gözlenmez (17). Enfeksiyon lenf damarları ile bölgesel lenf yumrularına, kan damarları yoluyla da karaciğer, akciğer, kalp ve beyine yayılır. *Toxoplasma gondii* hücre içinde endodyogeni ile çoğalır ve sonunda enfekte ettiği hücreyi yıkımlayarak ölümüne sebep olur. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunda bir çok dokuda şekillenebilen fokal nekrozlar takizoitlerin oluşturduğu hücre yıkımına bağlıdır. *Toxoplasma gondii* toksin üretmez (8). Takizoitlerin diğer konakçı hücrelerini enfekte etmeleriyle birlikte nekroz alanı genişler ve sonrasında mononükleer hücre infiltrasyonu gelişir (7,17). Klinik bulgular beyin, göz, kalp ya da böbrek üstü bezi gibi

hayati öneme sahip organlardaki lezyonların derecesine bağlı olarak ortaya çıkar (2,3,8).

Toksoplazmoziste genelde saptanan nekropsi bulguları, değişen derecelerde asites, hidrotoraks ve hidroperikardiyumdur (15,24). Doğal enfeksiyonlarda, mezenterik lenf düğümleri ile bağırsaklar sıklıkla etkilenir. Mezenterik lenf düğümleri şişkindir ve kesit yüzlerinde kanamalarla birlikte gri-beyaz renkte odaklar dikkati çeker. Bağırsak duvarı ödemli ve kalındır, mukozada hiperemi ile birlikte yer yer küçük solgun alanlar görülür (19,26). Karaciğerin hacmi hafifçe artar, solgun renkte ve gevrek kıvamlıdır. Bu organın yüzeyinde ve kesit yüzünde çok sayıda 1-4 mm büyüklükte boz beyaz renkli odağa rastlanır (11,31). Dalak normalin iki üç katı kadar büyüyebilir ve yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde boz beyaz renkli fokal nekroz alanları görülebilir (22,26). Akciğer ödemli ve hiperemiktir, iyi kollabe olmaz. Plöra yüzeyi ile akciğer parankimine dağılmış boz beyaz renkte çok sayıda nekroz odağı ile değişen derecelerde konsolide alanlar bulunur. Traheobronşiyal lenf düğümleri şişkindir ve kesit yüzleri kanamalı olabilir (4,22). Santral sinir sistemi lezyonları ender olarak çıplak gözle saptanabilir ve bunlar sadece beyinle sınırlı kalır (2).

Toksoplazmoziste, hemen tüm organlarda görülebilen ortak histopatolojik bulgu multifokal pıhtılaşma nekrozudur (4,19,24). Karaciğerde, intralobuler yerleşimli, multifokal pıhtılaşma nekrozları dikkati çeker. Bazı nekrozlar lobcuğun periferinde şekillenerek Glisson kapsülü'ne kadar uzanabilir (24). Sinuzoidal aralıklar, vena sentralis çevresi ve portal aralıklarda mononükleer hücre infiltrasyonları şekillenir. Nekroz alanlarında da tek tek ya da gruplar halinde çok sayıda takizoite rastlanır (22,34). Dalakta ileri derecede hiperemi ile lenfoid folliküllerde hiperplazinin yanısıra gelişigüzel dağılmış fokal nekrozlar gözlenir. Kırmızı

pulpada çok sayıda sinuzoidal makrofaj ile nötrofil lökositte rastlanır (24,35). Çoğunlukla böbreklerin korteksinde, intersitisyel dokuda nötrofil lökosit, histiyosit ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu bölgelerdeki tubulus epitelleri nekroza uğrar. Arteria arkuata çevresi ödemlidir ve mononükleer hücre infiltrasyonu bulunabilir (11,24).

Akciğerde, bazı enfeksiyonlarda yalnızca fokal intersitisyel pnömoni şekillenirken, bazılarında ise akciğer parankimine gelişigüzel dağılan nekrozlar vardır (22). Nekrozlar genellikle küçük damarlar ile alveol ve bronşiolerin çevresinde ya da plöra yakınında yerleşir (4,22,24,34). Kalp lezyonları, damarlar çevresinde histiyosit ve lenfosit infiltrasyonu şeklinde ortaya çıkar ve bu bölgelerdeki kas telleri dejeneratif görünümündedir (24). Ventrikül ve atrium duvarları ile interventriküler septumlarda multifokal nekrozlar şekillenebilir (11). Beyinde, multifokal granüloamatöz meningoensefalitis ile karakterize bulgular vardır. Hem gri hem de beyaz maddede multifokal mikroglial nodüller ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Beyin parankiminde rastgele yerleşim gösteren fokal nekrozlar dikkati çeker (4,11).

Gözlerde, iris, koroidea, korpus siliare ve retinada lenfo-plazmasiter hücre infiltrasyonu ve fokal nekrozlar şekillenir (20). Böbrek üstü bezinin, korteks ve medullasında fokal ya da multifokal nekrozlar şekillenir. Nekrotik bölgelerde kanama ve kireçlenmelerin de görülebildiği bildirilmektedir (11,22,34). Pankreasta, asinuslar ve Langerhans adacıklarında fokal nekroz alanları ve bu alanların çevresinde serbest takizoitler görülebilir (9,22).

Kobaylar doğal enfeksiyonlara karşı kısmen dirençlidirler ve enfekte annelerden sağlıklı yavrular doğarak, yaşamlarını hiçbir klinik belirti göstermeksizin sürdürebilirler (18). Deneysel çalışmalarda ise enfeksiyon

periyodunun patolojik bulgular şekilleninceye kadar uzaması ve insandaki gibi hemokorial plasenta bulunması nedeniyle iyi bir hayvan modeli oluşturur (38).

Çeşitli evcil hayvan türlerinde, *T. gondii* takizoitlerinin farklı yollarla verilmesiyle oluşturulan enfeksiyon modelleri bulunmaktadır. Köpeklerde, intravenöz, intraperitoneal, intratraheal ve subkutan yollarla enfeksiyon oluşturulmuş ve yalnızca akciğer lezyonları değerlendirilmiştir (4). Domuzlarda; intraperitoneal, intratraheal (15), intramusküler, konjunktiva ve skarifiye deri yoluyla (16) enfeksiyon oluşturulması denenmiştir.

Kobaylara *T. gondii* Ankara suşu takizoitlerinin parenteral yollarla (İntravenöz, intraperitoneal, intradermal) verildiği bu çalışmada; oluşturulan *T. gondii* enfeksiyonlarında meydana gelen patolojik bulguların ışık ve elektron mikroskopik incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanları

Çalışmada 4 aylık, 350-400 g ağırlığında 42 adet erkek kobay kullanıldı. Kobaylar Ankara Hıfzıssıhha Enstitüsü, Serum Çiftliği Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Bu kobayların 36'sı deney amacıyla, 6'sı ise kontrol olarak kullanıldı. Çalışma öncesi, her bir hayvandan alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı'nda Sabin-Feldman boya testi ile *T. gondii* antikörleri yönünden incelenerek seronegatif oldukları saptandı.

Çalışmada enfeksiyon oluşturmak amacıyla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı'ndan temin edilen *Toxoplasma gondii* Ankara suşu kullanıldı (13). Bu suş, aynı bölümde canlı etkenin sürekliliğinin sağlanabilmesi için üçer gün arayla farelere intraperitoneal yolla pasajlanmaktadır. Ankara Üniversitesi Parazitoloji Bilim Dalı'nda, farelerden alınan

peritoneal eksudat, steril serum fizyolojik ile sulandırılarak takizoit sayısı Thoma lamında 2.5×10^5 / ml olacak şekilde ayarlandı (32). Hazırlanan bu inokulum, Vena jugularis'ten intravenöz olarak 0.25 ml, intraperitoneal yolla 0.5 ml ve sağ fossa paralumbalis bölgesine intradermal olarak 1.0 ml miktarında enjekte edildi.

Deney Düzeni

Çalışmada, her grupta 12 kobay bulunacak şekilde; intravenöz (Grup 1), intraperitoneal (Grup 2) ve intradermal (Grup 3) yollarla enfekte edilen üç deney grubu oluşturuldu. Ayrıca her bir deney grubu için, etken yerine aynı yollarla ve aynı miktarda serum fizyolojik verilen ikişer kobay kontrol (Grup 4) olarak ayrıldı.

İnokülasyon sonrası 3, 5, 7 ve 9'uncu günlerde grup 1; 5, 7, 9 ve 12'inci günlerde grup 2; 7, 9, 12 ve 30'uncu günlerde ise grup 3'ten üçer kobay süksinilkolin klorür (Lysthenon Forte, Fako İlaç A.Ş.) ile uyutularak nekropsileri yapıldı. Deney gruplarında en son hayvanların uyutulduğu 9, 12 ve 30'uncu günlerde ikişer kontrol hayvanının nekropsileri yapıldı.

Patolojik İncelemeler

Nekropsileri yapılan kobaylarda, gözlenen makroskopik bulgular kaydedildi. Sistemik olarak tüm organlardan doku örnekleri alınarak %10'luk tamponlu formalinde tespit edildi ve rutin doku takibi işlemleri yapılarak parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı ve rutin olarak HE, gerekli görülenler ise PAS ve May Grünwald-Giemsa ile boyandı (Luna, 1968). Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi ve mikrofotografı çekildi.

Elektron Mikroskopik İncelemeler

Elektron mikroskopik incelemede; lezyonlu karaciğer (Olgu no; 4-6,10,11,19,22,23) akciğer (Olgu no; 1,5,6,9-12,15), dalak (Olgu no; 4,7,9), böbrek üstü bezi (Olgu no; 5,8), böbrek (Olgu no; 21) ve kalpten (Olgu no; 10) alınan 1mm^3

büyükliğindeki doku örnekleri, kakodilat ile tamponlanmış % 5'lik glutaraldehit ve paraformaldehit karışımında 24-72 saat süreyle tespit edildi. Sonrasında 0.1M kakodilat tamponu ile onbeş dakikada bir solüsyon değiştirilerek 3 saat boyunca yıkandı. İkinci tespit işlemi % 1'lik osmik asit ile yapıldı ve tekrar kakodilat tamponu ile iki kez yıkandı. Sırasıyla 30, 50, 70 derecelik alkol serilerinden geçirilerek dehidre edilen dokular buzdolabında 2 saat süreyle uranil asetat ile boyandı. Dokular, 90 derecelik ve absolü alkoller ile propilen oksit'te ikişer saat bekletildikten sonra, propilen ve araldit karışımında bir gece buzdolabında bırakıldı. Daha sonra hazırlanan araldit karışımında 2 saat bekletildi ve araldite gömüldü. Araldit bloklar, 45 °C ve 60 °C'lik etüvde birer gün bırakıldı ve polimerize olarak sertleşmeleri sağlandı.

Araldit bloklardan 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı ve toluidin blue ile boyandı. Işık mikroskopta incelenen yarı ince kesitlerde lezyonlu bölgeler işaretlendi ve bu bölgelerden bakır grid üzerine 300-700 Å kalınlığında ince kesitler alındı. Grid üzerine alınmış kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı. Zeiss EM-9S elektron mikroskopunda değerlendirilerek mikrofotografı çekildi.

BULGULAR

Klinik Bulgular

Farklı inokülasyon yollarıyla toksoplazmozis oluşturulan kobaylarda benzer klinik bulgular gözlemlendi. İlk dikkati çeken klinik bulgular; yüzeysel lenf düğümlerinde şişkinlik, göz ve burun akıntısı, tüylerde karışıklık ve ishaldi. Enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde ise, yem yemede azalma, kondisyon zayıflığı ve sallantılı yürüyüş dikkati çekti.

Patolojik Bulgular

Makroskobik Bulgular

Enfeksiyonda şekillenen lezyonlar etkenin verilme yoluna göre farklılık gösterdi. Etkenin intravenöz olarak verildiği kobaylarda (Grup 1); lezyonlara çoğunlukla

akciğer, karaciğer ve böbrek üstü bezlerinde rastlandı. Bu gruptaki kobayların tümünde, retrofaringeal, mandibular ve aksillar lenf düğümleri şişkin ve kesit yüzleri nemli görünümdeydi. Dört kobayda (Olgu no; 1,6,8,11) göğüs boşluğunda 5-10 ml miktarda seröz sıvı mevcuttu. Akciğerlerin genellikle kranial loblarında lokalize olmakla beraber, hemen tüm loblarında da görülebilen, gelişigüzel dağılmış toplu iğne başı büyüklüğünde boz beyaz renkli odaklar gözlemlendi. Ayrıca, iki olgu dışında (Olgu no; 2, 4) akciğerlerin kranial ve kaudal loblarında konsolide alanlar dikkati çekti. Akciğerlerin kesit yüzünde, lezyonların organın parankiminde de devam ettiği görüldü. Karaciğer lezyonları (Olgu no; 2,5,6,10,11), organın parietal ve viseral yüzeyinde yerleşim gösteren 1-2 mm çapında boz-beyaz renkli multifokal milier odaklar şeklinde idi. Böbrek üstü bezlerinde ise (Olgu no; 5-8, 11) korteks ve medullaya gelişigüzel dağılmış 1-2 mm çapında sarı-beyaz renkli çok sayıda odak vardı (Şekil 1). Kalpte bir olguda (Olgu no; 5), perikardın matlaştığı ve sağ ventrikül duvarında yalnızca bir alanda 1 mm çapında boz beyaz renkte odak dikkati çekti.

Etkenin intraperitoneal yolla verildiği kobaylarda (Grup 2); en belirgin makroskobik bulgular karaciğer ve dalakta lokalize olmuştu. Bu gruptaki hayvanların tümünün karın boşluğunda, miktarı 10 ile 15 ml arasında değişen fibrinli, boz bulanık renkte bir eksudat vardı. Peritonun parietal ve viseral yaprağına ait serozal yüzeylerde matlaşma ve damarlarda hiperemi gözlemlendi. Karaciğerlerin her iki yüzeyi de yer yer ya da tamamıyla fibrinle kaplanmıştı ve mat görünümdeydi (Şekil 2). Organın yüzeyini kaplayan fibrinin kalınlığı, enfeksiyonun süresiyle doğru orantılı olarak olgular arasında farklılık gösterdi. Dalak yüzeyi de değişen derecelerde fibrinle kaplanmıştı ve mat görünümdeydi. Bir olguda (Olgu no;19) dalak yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde çok sayıda boz-beyaz renkli alan dikkati çekti. Böbreklerde, kapsulunun fibrinle kaplı olduğu ve bazı olgularda (Olgu

no; 16,21) böbrek kapsülü altında ve parankime de ilerleyen solgun renkte alanlar gözlemlendi. Mezenterik, inguinofemoral ve iliak lenf düğümleri şişkindi. Özellikle mezenterik lenf düğümlerinin kesit yüzlerinde, kanama ve solgun sarı-beyaz renkli fokal nekroz alanlarına rastlandı. Akciğerlerde, toplu iğne başı büyüklüğünde boz-beyaz renkte alanlar mevcuttu.

Etkenin intradermal olarak verildiği kobaylarda (Grup 3); inokülasyon bölgesindeki deri ve deri altı dokularda 1.5-2.0 cm çapında

nekroz ve kanamalar meydana geldi. Inguinofemoral, iliak ve popliteal lenf düğümleri şişkin, kesit yüzü kanamalı ve nekrotikti. Karaciğer (Olgu no; 29,32,33) ve akciğerlerde (Olgu no; 27,29,32) çok sayıda, 1-2 mm çapında odak dikkati çekti.

Mikroskopik Bulgular

Çalışmada deney grupları arasında farklı mikroskopik bulgular gözlemlendi. Her bir kobayda gözlenen mikroskopik bulguların organlara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Histopatolojik bulguların organlara göre dağılımı ve derecelendirmesi

Olgu No	Deney grubu	Ötanazi günü (ISG)	Karaciğer	Dakik	Böbrek	Böbrek Üstü Bezi	Bağırsaklar	Mide	Pankreas	İdrar Kesesi	Lenf Düğümü	Kalp	Akciğer	Beyin	Testis	Deri	Göz
1	i.v.	3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	++	-	-	-
2	i.v.	3	++	++	-	-	-	-	-	-	+	+	-	++	-	-	-
3	i.v.	3	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	++	-	-	-	-
4	i.v.	5	++	+++	-	-	+	-	-	-	+	+	++	+	-	-	-
5	i.v.	5	+++	+	-	+++	+	-	-	+	++	++	+++	+	-	-	-
6	i.v.	5	++	++	-	+++	+	+	-	+	++	++	+++	+	-	-	-
7	i.v.	7	+	+++	++	+++	-	-	-	++	++	+	++	+	-	-	-
8	i.v.	7	+	+	++	+++	+	+	-	-	-	+	++	+	-	-	+
9	i.v.	7	+	+++	+	-	+	-	+	++	++	-	+++	+	-	-	-
10	i.v.	9	+++	++	-	++	+++	+++	-	-	+	++	+++	-	-	-	-
11	i.v.	9	+++	++	-	+++	-	-	-	++	++	++	+++	+	-	-	-
12	i.v.	9	+	+++	++	-	-	-	-	-	++	+	+++	-	-	-	-
13	i.p.	5	+	-	+	-	++	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-
14	i.p.	5	+	+	-	-	++	++	-	-	+	-	+	+	-	-	-
15	i.p.	5	+	-	-	-	++	+	+	-	+	+	++	-	-	-	-
16	i.p.	7	++	+	++	+	-	-	-	-	+	++	+	-	-	-	-
17	i.p.	7	+	++	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
18	i.p.	7	+*	++	-	-	+	-	-	-	++	+	+	+	-	-	-
19	i.p.	9	+++	++	++	-	++	+	-	++	+	++	+	-	-	-	-
20	i.p.	9	+++*	++	-	-	++	-	-	-	+	+++	+++	+	-	-	-
21	i.p.	9	+	-	+++	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	++
22	i.p.	12	+++	++	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+
23	i.p.	12	+++	++	+	++	+++	-	-	-	+++	-	+++	-	-	-	+
24	i.p.	12	+++	+++	-	-	+++	-	+	-	+++	+	++	-	++	-	-
25	i.d.	7	+	-	-	-	+	-	+	-	+	++	++	+	-	+++	-
26	i.d.	7	-	+	-	+	-	-	-	-	++	+	+	+	-	+++	-
27	i.d.	7	-	-	+	-	+	-	-	-	++	-	++	+	-	++	-
28	i.d.	9	+	+	-	-	-	-	-	-	++	-	+	+	-	+++	++
29	i.d.	9	+++	-	-	-	-	+	-	-	+++	-	+++	+	-	+++	-
30	i.d.	9	++	-	-	-	-	+	-	-	++	-	+	++	-	++	-
31	i.d.	12	+	-	-	-	++	+	-	-	++	+	+	-	-	+++	-
32	i.d.	12	+++	++	-	-	+	-	-	-	++	+	++	-	-	+++	-
33	i.d.	12	+++	+	-	-	++	-	+	-	++	-	+	+	-	+++	-
34	i.d.	30	++	+	+	+++*	+	-	+	-	+++	-	+	++	-	++	++
35	i.d.	30	+	+	-	-	+	+	-	-	++	+	++	+	-	+++	-
36	i.d.	30	++	+	-	-	+	+	-	-	++	-	+	+	-	+++	-

i.v.: İntravenöz, i.p.: İntraperitoneal, i.d.: İntradermal, ISG: İnokülasyon sonrası ötanazi günü

(+) Hafif: Damarlarda hiperemi ve tek tük yangısal hücre infiltrasyonu

(++) Orta : Yangısal hücre infiltrasyonu ve nekrobiyotik değişiklikler

(+++) Şiddetli: Yoğun yangısal hücre infiltrasyonu, geniş nekroz alanları, serbest ya da hücre içi takizoitler.

* : Doku kisti görülen organlar

Etkenin intravenöz olarak verildiği (Grup 1) koyalarda; akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek üstü bezleri en sık etkilenen organlardı. Bu organlardaki lezyonlar, enfeksiyonun 3. ve 5. günlerinde aralarında nötrofil lökositlerin de bulunduğu yangısal hücre infiltrasyonları ve fokal pıhtılaşma nekrozları şeklinde gelişirken ilerleyen dönemlerde lezyonlarda daha çok histiyosit ve lenfositlerin baskın olduğu gözlemlendi. Bu grupta en dikkat çekici bulgu; hemen tüm organlarda, meydana gelen değişikliklere damar lezyonlarının eşlik etmesiydi. Damarlarda, endotel hücrelerinin şişkinleştiği, media katının ödemle kalınlaşarak pembe homojen renkte boyandığı ve adventisya katının ise nötrofil lökositler içerdiği dikkati çekti.

Bu grupta, bir olgu dışında (Olgu no; 2) tüm koyaların akciğerlerinde enfeksiyona ilişkin histopatolojik bulgular gözlemlendi. Enfeksiyonun erken dönemlerinde, interalveolar kapillarlarda şiddetli hiperemi, alveol ve bronş epitellerinde dökülme, alveol lümenlerinde ödem ve alveol makrofajlarında sayıca artma ile karakterize bulgular şekillendi. Damarlar çevresi ve interalveolar intersitisyel dokunun da yer yer histiyosit ve lenfosit infiltrasyonları ile kalınlaştığı dikkati çekti (Olgu no;1,3-12). Ayrıca, 7 akciğerde (Olgu no; 1,5,6,9,10-12) fokal pıhtılaşma nekrozları mevcuttu (Şekil 3). Bazı nekroz alanlarının merkezinde nekrotik damarlara ait yapılar seçildi. Fokal nekrozlarla birlikte bir olguda (Olgu no;1), alveol, bronş ve bronşiyol lümenlerinde nötrofil lökositlere rastlandı. Karaciğer lezyonları, enfeksiyonun 3. gününde; portal aralıklarda ödem, nötrofil lökosit infiltrasyonları ve Kupffer hücre hiperplazisi şeklindeydi. Beşinci günden itibaren vena sentralis'ler çevresinde nötrofil lökosit infiltrasyonu ve fokal nekrozlar (Olgu no; 4,6) şekillendi. Üç olguda (Olgu no; 5,10,11) çoğunlukla sentrilobüller ve midzonal yerleşimli multifokal pıhtılaşma nekrozları

gözlemlendi. Nekroz alanlarının çevresinde serbest olarak ya da hepatositlerin sitoplazmasında takizoitlere rastlandı. Dalakta gözlenen bulgular; lenfoid folliküllerde hiperplazi ve sinuslarda ödem, nötrofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonu (Olgu no; 1,3,5,8) ile lenfoid dokuyu kapsayan geniş nekroz alanlarından (Olgu no; 4,7,9,12) ibaretti. Bir olguda (Olgu no;12) yaygın nekrozlar nedeniyle hemen tüm lenfoid dokunun ortadan kalktığı gözlemlendi (Şekil 4). Daha hafif olgularda ise (Olgu no; 2,6,10,11) nekrozlar sadece lenfoid folliküllerin merkezi kısımlarında sınırlıydı ve sentral arterlerin gözden silindiği dikkati çekti.

Böbrek üstü bezlerinin korteks katında, gelişigüzel dağılım gösteren çok sayıda fokal pıhtılaşma nekrozuna (Olgu no; 5-8,11) rastlandı. Bir olguda ise (Olgu no;10) yalnız bir alanda lenfosit ve histiyositlerden oluşan bir odak mevcuttu. Beyinde, nöropilde perivasküler nötrofil lökosit ve histiyosit infiltrasyonu (Olgu no; 1,2) ile fokal gliosis görüldü. Meninkslerde şiddetli hiperemi ve histiyosit, lenfosit infiltrasyonu (Olgu no; 4-9,11) dikkati çekti. Lenf düğümlerinde, lezyon görülmeyen iki olgunun (Olgu no; 1,8) dışında, lenfoid folliküllerde hiperplazi, merkezi kısımlarında boşalma ve sinuslarda genişleme gözlemlendi. Genişleyen sinuslar çok sayıda geniş eozinofilik sitoplazmalı makrofajla doluydu. Böbrek lezyonları, arteria arkuata (Olgu no; 8,12) ile kortikal damarların (Olgu no; 7,9) etrafında fokal histiyosit, lenfosit ve az sayıda plazma hücresi infiltrasyonu şeklindeydi. Arteria arkuata' ların media katının kalınlaştığı ve pembe homojen renkte boyandığı, ayrıca adventisyalarda nötrofil lökosit infiltrasyonu ile perivasküler ödemin varlığı dikkati çekti.

Kalp ise (Olgu no; 2-8,10-12) kas fibrilleri arasında çoğunluğu histiyosit olmak üzere lenfosit ve nötrofil lökosit infiltrasyonları vardı. Bir olguda (Olgu no; 8) gözün koroidea katındaki damarlarda ileri

derecede genişleme ile lenfosit ve histiyositlerin baskın olduğu gözlemlendi. Lezyonlar; bağırsaklar (Olgu no; 4 -6, 8 - 10), mide (Olgu no; 6, 8, 10) ve idrar kesesinde (Olgu no;5 – 7, 9, 11) submukoza ve musküler kattaydı. Burada sıklıkla, damarların media katında pembe homojen kalınlaşma, perivasküler ödem ve kanama mevcuttu. Bir olguda (Olgu no; 9), bağırsak ve mide submukozasında fokal nekroz alanına rastlandı. Pankreasta (Olgu no; 9), interlobüler septal dokuda ödem, histiyosit ve nötrofil lökosit infiltrasyonu gözlemlendi.

Etkenin intraperitoneal yolla verildiği kobaylarda (Grup 2); lezyonlar karaciğer dalak, bağırsaklar ve böbreklerde yoğunluk gösterdi. Bu organların serozalarında değişen derecelerde nötrofil lökosit infiltrasyonu bulunan ya da hücreli yapılar içermeyen nekrozlar meydana geldi. Enfeksiyonun süresi ilerledikçe, nekrozlar organ kapsülünden parankime doğru yayılım gösterdi ve yangısal reaksiyon da granüloematöz bir karakter aldı.

Karaciğerde, 5. ve 7. günlerde Glisson kapsülünde ödem, kanama ve hafif nötrofil lökosit infiltrasyonu şeklinde başlayan lezyonlar 9. ve 12. günlerde yoğun nekrozlara dönüştü (Şekil 5). Organın kapsülünden parankime doğru ilerleme gösteren bu nekrozların bir kısmı (Olgu no;19,22) sadece yüzeysel lezyonlar oluştururken diğerlerinde (Olgu no; 23,24) organın parankiminde gelişigüzel dağılım gösteren multifokal nekrozlar şeklindeydi. Nekroz alanlarının etrafında serbest olarak ve sağlam kalmış hepatosit sitoplazmalarında bol miktarda *T. gondii* takizoiti görüldü (Şekil 6,7). Kapsüldeki değişikliklerin yanısıra, vena sentralisler çevresinde ve portal aralıklarda histiyosit ve lenfosit infiltrasyonları mevcuttu. İki olguda (Olgu no;18,20) etrafında yangısal reaksiyon bulunmayan doku kistlerine rastlandı. Doku kistleri PAS pozitif boyanma gösterdi. Dalak lezyonları da organın

kapsülünde yerleşim gösterdi. Üç olguda (Olgu no; 13,15,21) dalakta bulguya rastlanmadı. Kapsülde ödem, kalınlaşma ve nötrofil lökosit infiltrasyonları (Olgu no; 14,16-19,22,23) 5. ve 7. günlerde, parankime ilerleyen nekrotik değişiklikler (Olgu no; 20,24) ise 9. ve 12. günlerde saptandı.

Bağırsak serozalarında; hiperemi, ödem, nötrofil lökosit ve histiyosit infiltrasyonları nedeniyle kalınlaşma görüldü. Bu bulgulara, bir olguda (Olgu no; 24) seroza ve musküler katta, bir olgu da ise (Olgu no; 23) mezenteriumda nekroz eşlik ediyordu. Mezenteriumdaki fokal nekroz alanında çok sayıda takizoit gözlemlendi. Submukozal lenfoid folliküllerde hiperplazi ve bazılarının merkezi kısımlarında nekroz vardı (Olgu no; 13,19). Lenf düğümlerinde, kortikal ve medullar sinusların genişlediği, lumenlerinde çok sayıda sinüzoidal makrofaj ile nötrofil lökositlerin bulunduğu dikkati çekti. İki olguda (Olgu no; 23,24) geniş nekrozlar mevcuttu. Böbreklerde, genellikle kortekste glomeruluslar çevresinde histiyosit, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonları (Olgu no; 13,16,17,19,21,23) görüldü. Özellikle yüzeyde şekillenen odaklarda, tubulus ve glomeruluslar gözden silinmişti. Böbrek üstü bezlerinin kapsüllerinde kalınlaşma (Olgu no; 16,21) ve kortekste fokal nekrozlara (Olgu no; 23), pankreasta (Olgu no; 15,21,22,24) interlobüler septal dokuda, idrar kesesinde ise (Olgu no; 19,22) serozada çoğunlukla histiyosit ve lenfosit olmak üzere az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonuna rastlandı. Testis (Olgu no; 13,24) kapsülünde ödem ve nötrofil lökosit infiltrasyonu mevcuttu.

Bu grupta, organların kapsüllerinde meydana gelen değişikliklerin dışında; akciğer (Olgu no; 13-16,18-21,23,24), kalp (Olgu no; 15-20,24), beyin (Olgu no; 13,14,18,20) ve gözde de (Olgu no; 21-23) lezyonlar saptandı. Akciğerde, perivasküler, peribronşial ve interalveolar septal dokunun histiyosit ve

lenfosit infiltrasyonları ile kalınlaştığı ve iki olguda (Olgu no; 20,23) fokal nekrozlar görüldü. Kalpte, birçok alanda kas fibrilleri arasında lenfosit, histiyosit ve az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonları ile bir olguda (Olgu no; 20) fokal nekrozlar birliktelik gösterdi. Meninkslerde ödem, hiperemi, histiyosit ve lenfosit infiltrasyonu ile beyin damarlarının çevresinde lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonlarına rastlandı. Gözde ise (Olgu no; 21), koroidea ve sklera'da ileri derecede hiperemi ile histiyosit, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu gözlemlendi.

Etkenin intradermal olarak verildiği koyalarda (grup 3); lezyonlar deri, lenf düğümleri, karaciğer, beyin ve akciğerde yoğunluk gösterdi. Bu gruptaki tüm koyaların, inokülasyon bölgesindeki deride ve bölgesel lenf düğümlerinde şiddetli lezyonlara rastlandı.

Deride etkenin inoküle edildiği alanda, dermisin ödemli, hyalinize görünümde olduğu dikkati çekti ayrıca yoğun nötrofil lökosit ve histiyosit infiltrasyonu ile birlikte serbest takizoit grupları gözlemlendi (Olgu no; 25,26,28,29,31-33,35,36). Üç olguda ise (Olgu no; 27,30,34) dermisten başlayarak kaslara kadar ilerleyen yoğun nekrozlar saptandı (Şekil 8).

Lenf düğümlerinde, sinusların ileri derecede genişlediği ve içlerinde çok sayıda histiyosit, sinüzoidal makrofajlar ve lenfoid folliküllerde hiperplazi (Olgu no; 25-28,30-33,35,36) ile çok sayıda fokal nekroz (Olgu no; 29,34) görüldü. Karaciğerde iki olguda (Olgu no; 26, 27) lezyon görülmedi. Kupffer hücrelerinde hiperplazi, sinüzoid lümenlerinde tek tük nötrofil lökosit infiltrasyonu ile vena sentralis'ler çevresindeki hepatositlerde tek tük nekrozlar dışında (Olgu no; 25,28,30,31,34-36) lezyon saptanmadı. Ayrıca, üç olguda (Olgu no; 29,32,33) çok sayıda fokal nekroz vardı.

Beyinde herhangi bir bulguya rastlanmayan iki olgu dışında (Olgu no; 31,32)

perivasküler lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, fokal gliozis ve değişen derecelerde meningitis mevcuttu. Akciğerlerde; alveol, bronş ve bronşiol lümenlerinde ödem (Olgu no; 25-27), damar, bronş ve bronşiol'ler çevresi ile interalveolar septal dokuda histiyosit, lenfosit infiltrasyonları (Olgu no; 28, 30-36) gözlemlendi. Sadece bir olguda (Olgu no; 29) bu bulgulara ek olarak fokal nekrozlar dikkati çekti. Böbrek üstü bezlerinde, kortekste hafif nötrofil lökosit, histiyosit infiltrasyonu (Olgu no; 26) ile fokal nekrotik lezyonlar (Olgu no; 34) görüldü. Kortekste nekroz bulunan olguda, etrafında yangısal reaksiyon bulunmayan doku kistlerine rastlandı. İnce bağırsaklar (Olgu no; 25,27,31-36) ve midenin (Olgu no; 29-31,35,36) submukozası ile, pankreasın (Olgu no; 25,33,34) interlobüler dokularında perivasküler ödem ve histiyosit, lenfosit infiltrasyonları gözlemlendi.

Böbreklerde (Olgu no; 27,34) damarlar ve glomeruluslar çevresinde, kalpte (Olgu no; 25,26,31,32,35) ise kas fibrilleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonları dikkati çekti. Dalakta (Olgu no; 26,28,32-36) lenfoid folliküllerde hiperplazi ve merkezi kısımlarında nekrozun yanısıra kortikal ve medullar sinuslarda sinüzoidal makrofaj, histiyosit infiltrasyonu vardı. Gözde ise iki olguda (Olgu no; 28, 34), koroidea ve korpus siliarede şiddetli hiperemi, yoğun histiyosit, lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu şekillendi. Sklerada, damarlarda hiperemi ve perivasküler ödemle birlikte lenfosit ve histiyosit infiltrasyonları mevcuttu.

Elektron Mikroskopik Bulgular

Elektron mikroskopik incelemede, hücre dışında bulunan serbest takizoitlerle birlikte dokularda yoğun nekrotik değişiklikler görüldü. Nekrotik hücrelerin arasında şişkin ve iç yapısını yitirmiş dejenere takizoitlere rastlandı. Nekrozların hemen yakınında bulunan sağlam kalmış takizoitlerde, paraziti

dıştan çevreleyen çift katlı bir membran vardı (Şekil 9). Dejenere olan takizoitlerde parazit membranının yer yer kesintiye uğradığı ve gözden kaybolduğu görüldü. Takizoitlerin ön ucunda halka şeklinde bir konoid yer alıyordu. Parazitin ön ucundan çekirdek hizasına kadar uzanan, sayıları 2 ile 4 arasında değişen roptri'ler dikkati çekti (Şekil 10). Hücre içi gözlenen takizoitlerde, konoid yakınında içi boş bir kese şeklinde roptri kesesi gözlemlendi. Konoid yakınında çok sayıda mikronem ile çekirdeğin hemen önünde genellikle golgi aygıtları görüldü (Şekil 11,12). *Toxoplasma gondii* takizoitlerinin hemen hepsinde, elektron yoğun cisimcikler ile daha çok parazitin arka ucunda lokalize olan içi boş kesecikler şeklindeki amilopektin granülleri gözlemlendi. Bazı sağlam kalmış konakçı hücre duvarına invaze olmuş ve hücre içine girmek üzere olan takizoitler dikkati çekti. Parazitlere hücre içi olarak, çoğunlukla makrofaj sitoplazmalarında rastlandı. Hücre içinde bulunan parazitlerin sayısına bağlı olarak konakçı hücre çekirdeğinin kenara itildiği görüldü. Parazitli konakçı hücrelerinde, endodyogeni ile çoğalmış endozoitler de mevcuttu. Hücre içi bulunan endozoitlerin, konakçı hücre sitoplazmasından parazitofor vakuol ile ayrıldığı görüldü.

TARTIŞMA

Toxoplasma gondii' nin ilk kez ortaya konulduğu 1908 yılından (30) bugüne kadar, hayvanlarda toksoplazmozis konusunda yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalar arasında, kobaylarda *T. gondii* enfeksiyonu ile ilgili olanların sayısı oldukça azdır (18,28,32,33,38). Kobaylardaki bu çalışmalardan yalnızca birisi doğal olarak şekillenen *T. gondii* enfeksiyonunun raporudur (18). Diğerlerinde ise deneysel yolla toksoplazmozis oluşturulmuş ancak hastalıkta bağışıklık mekanizması (28,32,33), etkenin patojenitesi ve tedaviye yönelik (38) incelemeler kaydedilmiştir. Bu çalışmada;

kobaylara intravenöz, intraperitoneal ve intradermal yollarla *T. gondii* takizoitleri inoküle edilmiş ve kobaylarda daha önceden bu yollar kullanılarak oluşturulan bir enfeksiyon modeline rastlanılmamıştır

Deneysel enfeksiyonlarda; etken intraperitoneal yolla verildiğinde akut sistemik toksoplazmozis ve ölümler görülürken, konjunktiva veya deri yoluyla verildiğinde ise lezyonların inokülasyon bölgesiyle sınırlı kaldığı bildirilmektedir. Etkenin verilme yolu ile enfeksiyonun şiddeti arasındaki ilişki; *T. gondii* takizoitlerinin dokulara invazyonunun kısa sürdüğü inokülasyon yollarında, humoral bağışıklığın gelişmesine fırsat tanınmaması ile açıklanmaktadır (28,32,33). Çalışmada; intravenöz ve intraperitoneal yollarla etken verilen gruplarda (grup 1 ve 2) sistemik akut toksoplazmozis şekillenirken, etkenin intradermal olarak verildiği (grup 3) kobaylarda ise, en belirgin lezyonlar inokülasyon alanı, bölgesel lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerde gözlenen kronik karakterli bir enfeksiyondur. Çalışmada gruplar arasında görülen bu farklılıklar, *T. gondii* takizoitlerinin grup1 kobaylarda kan yoluyla yayılarak, grup 2 kobaylarda ise serozal yüzeylerden invaze olarak hedef organlara kolaylıkla ulaşması ve bu organlardaki sayılarının kısa sürede artmasıyla açıklanabilir. Grup 3'te ise etken verildikten sonra, takizoitlerin öncelikle deri ve deri altı dokularda çoğalarak lenf damarları yoluyla bölgesel lenf düğümlerine yayıldığı düşünülmüştür. Bu grupta, takizoitlerin hedef organlara ulaşabilmesi için gereken zaman içerisinde, konakçıda gelişen humoral bağışıklığın etkisiyle kronik lezyonlar oluşmuştur. Bununla birlikte, bu gruptaki üç olguda karaciğer ve bir olguda böbrek üstü bezinde nekrozların görülmesi; intradermal inokülasyon sırasında inokulumun bir kısmının deri altı dokulara da verilebileceği

düşünülerek, etkenin beklenilenden daha çabuk yayılım göstermesine bağlanmıştır.

Evcil hayvanlarda doğal ve deneysel akut toksoplazmoziste organlarda oluşan lezyonlar birbirine benzerlik gösterir ve ortak histopatolojik bulgu fokal pıhtılaşma nekrozlarıdır (2,24,31). Grup 1 kobaylarda akciğer, karaciğer, böbrek üstü bezleri ve dalakta multifokal pıhtılaşma nekrozları görülmüştür. Bu grupta nekrozlar, enfeksiyonun 3. gününden itibaren şekillenmeye başlamış ve enfeksiyonun süresiyle doğru orantılı olarak yayılımı ve organ dağılımı artmıştır. Grup 2'de, etkenin intraperitoneal yolla verilmesinden 9 gün sonra karın boşluğu organlarının serozal yüzeylerinde nekrozlar şekillenmiş ve 9. ve 12. günlerde karın boşluğu dışındaki diğer organlarda nekrozlar görülmüştür. Grup 3'te ise inokülasyon sonrası 7. günde deride nekroza rastlanmıştır. Sistemik *T. gondii* enfeksiyonunda en sık etkilenen organ akciğerdir. Bu çalışmada da enfeksiyondan en çok etkilenen organ akciğerdir ve en şiddetli akciğer lezyonları sırasıyla grup 1 ve grup 2'de görülmüştür.

Doğal toksoplazmozis olgularında, nadiren de olsa böbrek üstü bezlerinin hem korteks hem de medullasında pıhtılaşma nekrozları şekillenmektedir (22,34). Deneysel olarak, konjenital yolla enfekte edilmiş kedi yavrularının böbrek üstü bezlerinde yoğun nekrozlar gözlemlendiği bildirilmiştir (11). Grup 1'de 5 olguda, grup 3'de ise 1 olguda böbrek üstü bezinde nekrozlar gözlenmiştir. Böbrek üstü bezinde görülen nekrozların, enfeksiyonun şiddetine bağlı olduğu ve bu hayvanlarda sistemik toksoplazmozis geliştiği kanısına varılmıştır.

Göz lezyonları, insanlarda konjenital toksoplazmozisin bir sekeli olarak ortaya çıkar ve genç yaşlarda görülen korioretinitis ile karakterizedir (25). Hay ve ark.(1984), *T. gondii* ile enfekte edilen gebe farelerin

yavrularında deneysel korioretinitis modeli oluşturmuşlardır. Dubey ve ark.(1996) ise toksoplazmozisli kedilerden doğan yavruların koroidea, korpus siliare ve retinasında kronik yangısal değişiklikler tanımlamışlardır. Bu çalışmada kobaylarda, koroidea, korpus siliare ve sklerada mononükleer hücre infiltrasyonları şekillenmiş ancak retinada herhangi bir lezyona rastlanılmamıştır.

Toksoplazmozisin tanısında; serolojik (5,12), histopatolojik (19,22,24), immunohisto kimyasal (8,23,27) ve elektron mikroskopik (14,21,37) teknikler kullanılmaktadır. Serolojik ve histopatolojik teknikler tanıda tek başına yeterli değildir ve diğer tekniklerle tanının doğrulanması gereklidir. Elektron mikroskopik inceleme ile, *T. gondii*'ye yapısal benzerlik gösteren *Neospora caninum*, *Besnoitia besnoiti* ve *Hammondia hammondi* gibi coccidian protozoonların ayrımı yapılabilmektedir (8). *T. gondii*, az sayıda roptri ve hücre içi formlarının etrafında parazitofor vakuol içermesi nedeniyle *N. caninum*' dan kolaylıkla ayrılmaktadır (8,21). Benzer şekilde bu çalışmada gözlenen takizoitlerde 2-4 arasında roptri ile hücre içindeki gelişim formlarının etrafında belirgin bir parazitofor vakuol yapısı seçilmiştir.

T.gondii' nin konakçı hücre sitoplazmasına girme aşamasında, konoid ve roptri'lerin büyük rol oynadığı bilinmektedir (21,36). Parazitin konakçı hücreye invazyonu sırasında, roptrilerin içeriği konoid'e açılan iki adet kanala boşaltılır. Konakçı hücre duvarının bu salgıların etkisiyle eritildiği ve parazitin aktif penetrasyonla invaze olduğu söylenmektedir (29,36,37). Bu nedenle, takizoitlerde konoid'e yakın olarak içi boş roptri kesesine raslanmaktadır (29,36). Bu çalışmada da hücreler arasına invaze olmuş takizoitler ile, bazı takizoitlerde konoid'e yakın roptri keselerinin görülmesi bu kanıyı doğrular niteliktedir.

Bu çalışmayla, *T. gondii* enfeksiyonuna karşı kısmen dirençli bir laboratuvar hayvanı olan kobaylara etken intravenöz, intraperitoneal ve intradermal yollarla verildiğinde enfeksiyonun şekillenebileceği ortaya konulmuştur. Etken intravenöz yolla verildiğinde, doğal olgularda görülen akut sistemik toksoplazmozise benzer bulgular gözlenmiş ve lezyonlar sıklıkla akciğerlerde lokalize olmuştur. İntraperitoneal yolla enfekte edilen kobaylarda, lezyonlar karın boşluğu organlarının serozal yüzeylerinde şekillenmiş ve zamanla organların parankimine ilerleme göstermiştir. İntradermal grupta ise, deri ve bölgesel lenf düğümleri sıklıkla etkilenmiştir. Her üç grupta da enfeksiyonun süresiyle, lezyonların şiddeti ve organlara dağılımı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Dokularda etkenin varlığı, elektron mikroskopik inceleme ile ortaya konulmuş ve parazitin çeşitli gelişim aşamalarındaki elektron mikroskopik yapısı izlenmiştir.

Sonuç olarak, deneysel *T. gondii* enfeksiyonunda etkenin verilmiş yolunun, şekillenen enfeksiyonun şiddeti ile lezyonların dağılımında etkili olduğu ve kobayların da deneysel *T. gondii* enfeksiyonunda bir hayvan modeli olabileceği ortaya konulmuştur.

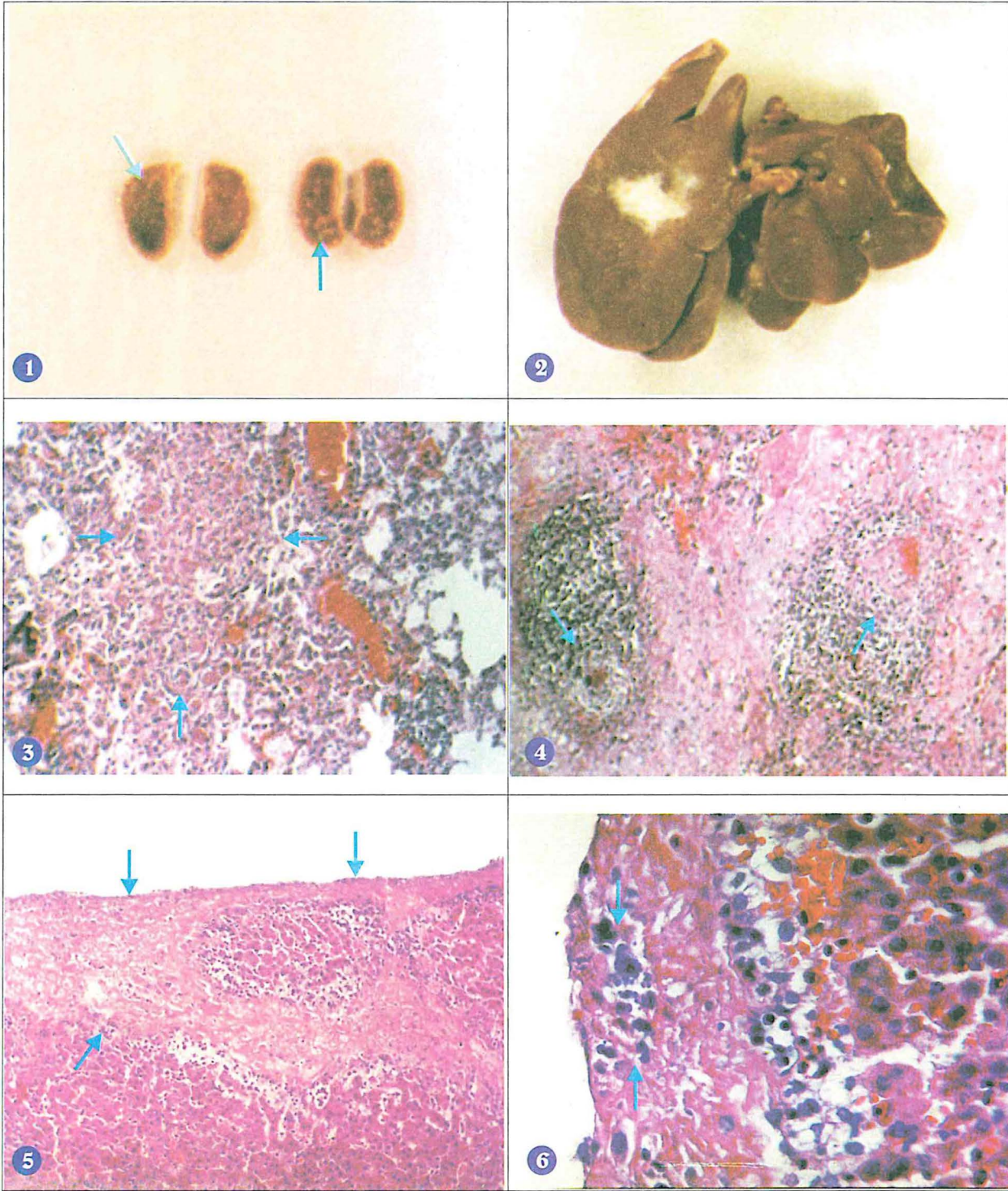
KAYNAKLAR

1. AKÇAY Ş, PAMUKÇU M, BARAN S (1950). Bir köpekte Toxoplasma observasyonu. *Türk Vet Hek Dern Derg*, **47**: 245.
2. AVERILL DR, de LAHUNTA A (1971). Toxoplasmosis of the canine nervous system: clinicopathologic findings in four cases *JAVMA*, **159**: 1134-1141.
3. BABÜR C, PİŞKİN FÇ, BIYIKOĞLU G, DÜNDAR B, YARALI C (1999). Eskişehir Çifteler harası keçilerinde anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının Sabin-Feldman Dye test (SFDT) ile araştırılması. *T Parazit Derg*, **23**: 72-74.
4. CAPEN CC, COLE CR (1966). Pulmonary lesions in dogs with experimental and naturally occurring toxoplasmosis. *Vet Pathol*, **3**: 40-63.
5. ÇAKMAK A, KARAER Z, BIYIKOĞLU G, BABÜR C, PİŞKİN FÇ (1996). Ankara'da sokak köpeklerinde toksoplazmozisin seroprevalansı. *FÜ Sağlık Bil Derg*, **10**: 279-282.
6. DUBEY JP (1986). Toxoplasmosis. *JAVMA*, **189**: 166-170.
7. DUBEY JP (1987). Toxoplasmosis in goats. *Agric Pract*, **8**: 43-52.
8. DUBEY JP, BEATTIE CP (1988). Toxoplasmosis of Animals and Man CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida., p.: 1-26.
9. DUBEY JP, FRENKEL JK (1974). Immunity to feline toxoplasmosis: Modification by administration of corticosteroids. *Vet Pathol*, **11**: 350-379.
10. DUBEY JP, FRENKEL JK (1976). Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of toxoplasma cysts. *J Protozool*, **23**: 537-546.
11. DUBEY JP, MATTIX ME, LIPSCOMB TP (1996). Lesions of neonatally induced toxoplasmosis in cats. *Vet Pathol*, **33**: 290-295.
12. EKMEH H (1970). Köpek ve kedilerde toxoplasma antikorları. *Mikrobiol Bült*, **4**:11-15.
13. EKMEH H, ALTINTAŞ K (1973): Bir köpekte *Toxoplasma gondii* izolmanı. *Türk Hij Tek Biol Derg*, **33**: 17.
14. FERGUSON DJP, HUTCHISON WM(1987). An ultrastructural study of the early development and tissue cyst formation of *Toxoplasma gondii* in the brains of mice. *Parasitol. Res*, **73**: 483-491.
15. FOLKERS C (1964a). Toxoplasmosis in pigs I.- The influence of age on the pathogenicity of *Toxoplasma gondii* for pigs. *Vet Rec*, **76**: 747-749.
16. FOLKERS C (1964b). Toxoplasmosis in pigs. II- Experiments on the pathogenicity of *Toxoplasma gondii* for pigs infected by different routes. *Vet Rec*, **76**: 770-774.

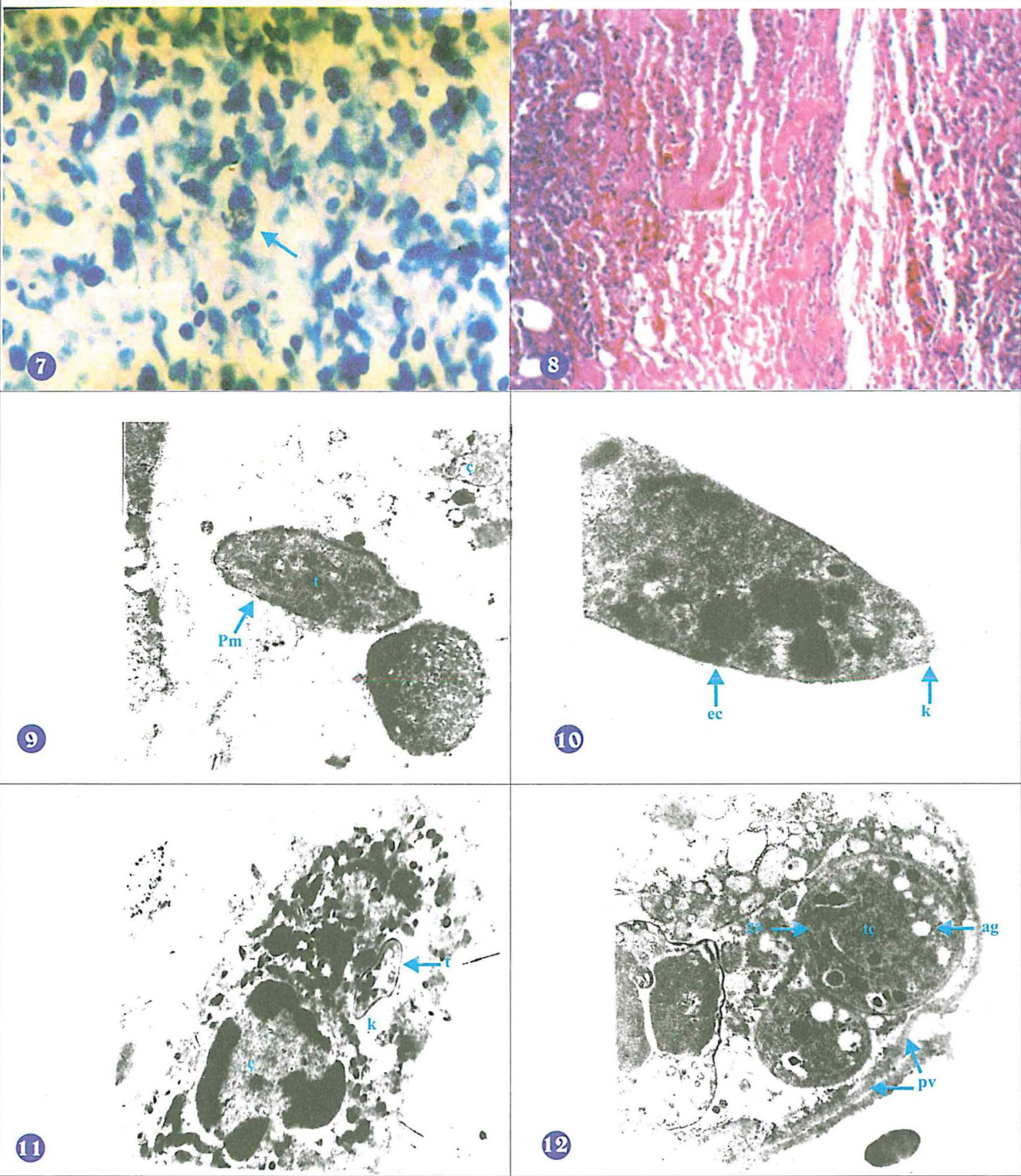
17. FRENKEL JK (1990). Transmission of toxoplasmosis and the role of immunity in limiting transmission and illness. *JAVMA*, **196**: 233-240.
18. GREEN LE, MORGAN KL (1991). Toxoplasma abortion in a guinea pig. *Vet Rec*, **129**: 266-267.
19. GUSTAFSSON K, UGGLA A, JARPLID B (1997). *Toxoplasma gondii* infection in the mountain hare (*Lepus timidus*) and domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). I. Pathology *J Comp Path*, **117**: 351-360.
20. HAY BJ, LEE WR, DUTTON GN, HUTCHISON WM, SIIM JC (1984). Congenital toxoplasmic retinochoroiditis in a mouse model. *Ann Trop Med Parasitol*, **78**: 109-116.
21. HAZIROGLU R (1993): An ultrastructural study of *Toxoplasma gondii* developmental stages in the lungs of the cat *Isr J Vet Med*, **48**: 65-68.
22. HAZIROĞLU R, ALTINSAAT MS, ATASEVER A, AKIN HG(1988). Kedilerde fatal toksoplazmozis. *AÜ Vet Fak Derg*, **35**: 330-340.
23. HAZIROGLU R, GULBAHAR MY, ALTINTAS K (1994) Demonstration of *Toxoplasma gondii* antigen in naturally-infected cats using immunoperoxidase technique *Isr J Vet Med*, **49**: 28-30.
24. ITAKURA C, NIGI H (1968). Histopathological observations on two spontaneous cases of toxoplasmosis in the monkey (*Lemur catta*). *Jpn J Vet Sci*, **30**: 341-346.
25. KANRA G, ERDEM MD, CEYHAN MD (1995). Konjenital toksoplazmozis. 1. Ulusal Toksoplazma Kongresi Özet Kitabı, s: 32-37. 12-13 Ekim 1995, Ankara.
26. KEAGY HF (1949): Toxoplasma in the chinchilla. *JAVMA*, **114**: 15.
27. KITTAS S, KITTAS C, PAIZI-BIZA P, HENRY L (1984). A histological and immunohistochemical study of the changes induced in the brains of white mice by infection with *Toxoplasma gondii*. *Br J Exp Path*, **65**: 67-74.
28. KRAHENBUHL JL, BLAZKOVEC AA (1975) *Toxoplasma gondii*: Immunopathology of cutaneous hypersensitivity reactions in guinea pigs injected with living parasites. *Exp Parasitol*, **37**: 83-91.
29. NICHOLS BA, CHIAPPINO ML, O'CONNOR GR (1983). Secretion of *Toxoplasma gondii* during host-cell invasion. *J. Ultrastruct. Res.*, **83**: 85-98.
30. NICOLLE C, MANCEAUX L (1908) Sur une infection a corps de Leishman (ou organisms voisins) du gundii, *CR Acad Sci*, **147**: 763, "Alınmıştır" Levine, ND (1977). Taxonomy of *Toxoplasma* *J Protozool*, **24**: 36-41.
31. OCHOLI RA, KALEJAIYE JO, OKEWOLE PA (1989). Acute disseminated toxoplasmosis in two captive lions (*Panthera leo*) in Nigeria. *Vet Rec*, **124**: 515-516.
32. PAVIA CS (1987). Thymocyte-dependent immunity to toxoplasmosis in the normal and immunocompromised guinea-pig host. *Parasite Immunol*, **9**: 205-218.
33. PAVIA CS, BITTKER SJ, CURNICK KE (1992). Passive immunization protects guinea pigs from lethal toxoplasma infection. *FEMS Microbiol Immunol*, **89**: 97-104.
34. REED WM, TUREK JJ (1985). Concurrent distemper and disseminated toxoplasmosis in a red fox. *JAVMA*, **187**:1264-1265.
35. RIFAAT MA, SALEM SA, AZAB ME, BESHIR SR, SAFER EH, EL-SHENNAWY SFA (1981). Effect of *Toxoplasma gondii* on histopathology and histochemistry of reticuloendothelial system in experimental animals. *Folia Parasitol (Prague)* **28**: 117-124.
36. SKORICH DN, CHIAPPINO MN, NICHOLS BA (1988). Invasion of the guinea pig conjunctiva by *Toxoplasma gondii*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **29**: 1871-1880.
37. SULZER AJ, STROBEL PL, SPRINGER EL, ROTH IL, CALLAWAY CS (1974). A

Comparative electron microscopic study of the morphology of *Toxoplasma gondii* by freeze-etch replication and thin sectioning technic. *J Protozool*, **21**: 710-714.

38. YOUSSEF MYM, EL-RIDI AMS, ARAFA MS, EL-SAWY MF, EL-SAYED WM(1985). Effect of levamisole on toxoplasmosis during pregnancy in guinea-pigs. *J Egypt Soc Parasitol*, **15**: 41-48



- Şekil 1. Korteks ve medullada milier odaklar (oklar), Böbrek üstü bezi, (İntravenöz grup, Olgu no; 7).
- Şekil 2. Karaciğerin viseral yüzünü yer yer kaplayan fibrin kümeleri, (İntraperitoneal grup, Olgu no; 22).
- Şekil 3. Damarlarda şiddetli hiperemi ve fokal nekrozlar (oklar). Akciğer, (İntravenöz grup, olgu no; 1), HE x 90.
- Şekil 4. Geniş pıhtılaşma nekrozu ve kanama alanları, lenfoid folliküllerin merkezinde (oklar) ve a. Sentralis' lerde de nekrotik değişiklikler gözlenmekte. Dalak, (İntravenöz grup, olgu no; 12), HE, x 380.
- Şekil 5. Glisson kapsülünden parankime doğru ilerleyen geniş nekroz alanı (oklar). Karaciğer, (İntraperitoneal grup, olgu no 19), HE, x 90
- Şekil 6. Kapsülde nekroz ve serbest takizoit grupları (oklar). Karaciğer, (İntraperitoneal grup, olgu no; 19), HE x 380.



- Şekil 7. Nekrotik alanda, hepatosit sitoplazmasında bulunan çok sayıda takizoit (ok) Karaciğer, (İntra peritoneal grup, olgu no; 24), May Grünwald Giemsa x 760.
- Şekil 8. Dermis ve kas dokuya kadar ilerlemiş yaygın nekroz alanı, çok sayıda nötrofil lökosit ve histiyosit infiltrasyonu bulunmakta. Deri, inokülasyon bölgesi, (İntradermal grup, olgu no; 27), HE x 90.
- Şekil 9. Nekrotik bir hepatosit'in hemen yakınında, serbest kalan ve dejenere olmuş bir takizoit görülmekte. Takizoiti dıştan çevreleyen çift katlı parazit membranı (pm) seçilmekte (t: takizoit, ç: çekirdek). (Karaciğer, intraperitoneal grup) X 12750
- Şekil 10. Takizoitin ön ucunda yeralan halka şeklindeki konoid (k), elektron yoğun cisimcikler (ec) ve roptri'ler (r) görülmekte. (Karaciğer, intraperitoneal grup) X 36000.
- Şekil 11. Alveolar makrofaj sitoplazması içerisinde bulunan bir takizoit (t: takizoit, ç: konakçı hücre çekirdeği, k: konoid). (Akciğer, intravenöz grup) X 6200.
- Şekil 12. Konakçı hücre sitoplazmasında bölünmesi yeni tamamlanmış iki adet takizoit. Takizoitler ile konakçı hücre sitoplazması arasında parazitofor vakuol (pv) seçilmekte (tç: takioit çekirdeği, ga: golgi aygıtı, ag: amilopektin granülleri). (Akciğer, intravenöz grup) X 12750.