

## KEDI-KÖPEK ASKARİTLERİNİN HALK SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÖNEMİ

### The Importance of Dog-Cat Ascarids for Public Health

H. Oğuz SARIMEHMETOĞLU\*

Geliş Tarihi : 23.12.1999

#### ÖZET

Bu derlemede insanlarla sürekli yakın ilişki içinde bulunan kedi ve köpeklerde yaşayan askaritlerin biyolojileri, kontrol ve sağıltımları ile bunların insan sağlığı açısından önemleri üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Kedi-köpek, Askarit, İç organ larva göçü

#### SUMMARY

In this review article, the biology, control and treatment of ascarids in cat and dogs which are closely in contact with humans were stated regarding to the importance for public health.

**Key Words:** Dog-Cat, Ascarid, Visceral larvae migrans

## GİRİŞ

Günümüzde çeşitli amaçlarla yetiştirilen ya- da evlerde süs için beslenen kedi ve köpeklerin yanı sıra sokaklarda başboş gezen çok sayıda sahipsiz kedi ve köpek de bulunmaktadır. Bu durum özellikle zoonozlar yönünden önem taşımaktadır. Çünkü bu hayvanlarda bulunan bakteri, virus, parazit gibi çeşitli enfeksiyon etkenleri bu hayvanların yanı sıra insanlara da bulaşarak hastalık yapmaktadır. Bunlar arasında kedi-köpek askaritleri de bulunmaktadır. Bu makalede kedi ve köpeklerde yaşayan askarit türlerinin kısaca biyolojileri ve halk sağlığı yönünden önemleri üzerinde durulmuştur.

### Toxocara canis

*Toxocara canis*'in olgunları başta köpek olmak üzere, tilki, kurt, çakal gibi et yiyen hayvanların ince bağırsaklarında, nadiren kalın bağırsaklarında ve midelerinde yaşarlar. *Toxocara canis*' in olgunları kedilerde de bulunabilmektedir. Bu parazitin biyolojisi karmaşık olup konağın yaşı ve cinsiyetine göre değişiklik gösterir. Enfeksiyon köpeklerde direkt, prenatal, galaktojen ve paratenik arakanaklarla olmak üzere dört şekilde meydana gelir(1-4).

**Direkt bulaşma:** Temel olan bu bulaşma

şeklinde son konağın dışkısı ile atılan yumurtalarda uygun ısı ve nemde 10-12 günde birinci dönem larva, 2-4 haftada ise 2. dönem larva gelişir(1,3,5). İçinde enfekte ikinci dönem larva taşıyan yumurtaların son konakça alınımını izleyen 2-4 saat içinde larvalar yumurtayı terk ederek bağırsak mukozasına yapışır, kan ve lenf damarları aracılığı ile portal dolaşma oradan da karaciğere ulaşır(1,3,5). Larvaların büyük kısmı enfeksiyonun 2. gününde karaciğere, 3-5. günlerde ise akciğere ulaşır ve burada bir gömlek değiştirip üçüncü dönem larva haline geçer. Akciğerlerde bulunan larvalar bronş ve bronşollere, buradan trachea yoluyla farenkse ve yutularak özefagusa buradan da ince bağırsaklara ulaşır (3,5). Sindirim sisteminde 14-15. günlerde görülen larvalar burada 2 gömlek değiştirerek yumurtanın alınmışından 20-30 gün sonra olgunlaşır. Dışkıda yumurtaya ise 30-34 gün sonra rastlanmaktadır (3,5). Temel olan bu gelişme konağın yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir. Üç aylıktan büyük köpeklerde tracheal göç yerini somatik göçe bırakır(1,3,5).

**Prenatal enfeksiyon:** Somatik göçün şekillendiği köpek gebe ise böyle köpeklerde gebeliğin 42. günden sonra dokularda inhibe halde bulunan 2. dönem larvalar gebeliğe bağlı hormanların etkisi ile serbest kalarak plasenta

yoluyla fötusa geçer(1,3,5). Fötusun karaciğerinde bulunan larvalar doğumdan çok kısa bir süre önce akciğerlere geçer ve burada bir gömlek değiştirip üçüncü dönem larva haline gelirler(1,3,5). Akciğerlerinde 3. dönem larva ile doğan yavruda, larvalar doğumunu izleyen ilk 6-7. günde ince bağırsakta dördüncü dönem larva, 2 hafta içinde de olgun duruma gelir(1,3,5).

**Galaktojen bulaşma:** Prenatal enfeksiyona göre daha az önemli olan bu enfeksiyonda somatik göçün şekillendiği gebe köpeklerde inhibe haldeki larvalar gebeliğin son dönemleri ile laktasyonun erken dönemlerinde süt bezlerine geçmeye ve doğumdan sonra 5. haftaya kadar (ilk üç hafta çok yoğun) sütle yavru tarafından alınmaktadır(1,3,5).

**Paratenik arakonaklarla enfeksiyon:** Sonkonaklar, dokularında ikinci dönem larva bulunduran çeşitli kemirici, koyun, keçi, sığır, domuz, maymun, yer solucanı ve kanatlı hayvanlar gibi paratenik arakonakları yiyecek enfekte olabilmektedir. Enfekte paratenik ara konaklar sonkonak tarafından alındığında dokularda bulunan larvalar serbest hale geçer ve son konağın bağırsağında olgunlaşır(1,5).

**Kontrol:** Yavru köpeklerde *T. canis* enfeksiyonunun kontrolünde ilk hedef parazit taşıyan erişkin köpeklerin altı ayda bir uygun anthelmentikle sağaltıması olmalıdır. Ayrıca sağaltım ile birlikte barınakları ve gezindikleri yerler de temizlenmelidir. Köpekleri 2 haftalık olduğunda bir kez ve ilk ilaçlamadan 2 hafta sonra da ikinci kez yeniden ilaçlamak en ideal sağaltımıdır. Yavrularda ilaçlama 8. haftaya kadar sürmelidir. Ancak annenin de yavru ile birlikte sağaltıması gerekişi unutulmamalıdır(1,5,6)

**Sağaltım:** *Toxocara canis* ile enfekte köpeklerde 110mg/kg dozda uygulanan piperazin adipat veya sitratın bağırsakdaki askaritlere yüksek oranda etkidiği; 200mg/kg dozda uygulandığında genç parazitlere %80, erginlere %95 etkili olduğu bildirilmektedir(5). Güralp ve Tinar (7), fenbendazolü ağız yoluyla 100mg/kg dozda kullandıklarında *T. canis*'in genç şekillerine %96.8, olgun şakillerine ise %100 etkili bulmuşlardır. Bosse ve Stoye (8), *T. canis*'in somatik larvalına sadece albendazol, fenbendazol ve okfendazolun etkili bu-

lunduğunu, flubendazol, mebendazol ve okfendazolun ise ne somatik larvalara nede intestinal safhadaki larvalara etki göstermediğini bildirmiştir. Ayrıca tetramizolun 10mg/kg dozda oral uygulanan ve 24 saat sonra tek-rarlanan dozunun *T. canis* ile enfekte köpeklerde etkisinin %95 olduğu bildirilmiştir (9).

### Toxoara cati

*Toxocara cati*'nin olgunları kedilerin ve vahşi kanidelerin ince bağırsaklarında yaşar (2,6). Ayrıca köpeklerde de *Toxocara cati*'ye rastlandığı bildirilmiştir(5). Biyolojileri, *Toxocara canis*'e benzemekte ancak birkaç bakımından farklılık göstermektedir. Şöyledi;

1. Plasental yolu ile doğum öncesi enfeksiyon oluşmaz
2. Gastro-intestinal duvarda bazı larval gelişmeler olur
3. Paratenik konaklar, özellikle avcı karakterde olan son konak kediler için daha fazla önem taşırlar (5,6)

Olgun *Toxocara cati* dişilerinin günde 19000-24000 yumurta çıkardıkları tahmin edilmektedir. Yumurtalarda uygun nem ve ısında yaklaşık 20-28 günde 2. dönem enfekte larvalar gelişir. Son konaklar, 2. dönem enfektif larva taşıyan yumurtaları ağız yoluyla alarak enfekte olurlar. Paratenik konaklar aracılığı ile oluşan enfeksiyonlarda göç dönemi görülmemekte, yumurta ile olan enfeksiyonlarda karaciğer-trachea göçü görülmektedir. Enfeksiyonun 28. gününden itibaren olgun askaritler ortaya çıkar ve 56. günde de dışkıda yumurtalar görülür (2,3,5,6).

Toprak solucanı, hamam böceği, tavuk ve özellikle kemiricileri içeren geniş bir hayvan topluluğunun *T. cati* için paratenik konaklar olduğu ortaya konulmuştur. Bu paratenik konaklarca alınan yumurtalardan çıkan enfekte larvalar, somatik göç yaparlar. Somatic göç deneysel olarak enfekte edilmiş köpek yavrularında da gözlenmiştir(5,6).

Gebeliğin çeşitli dönemlerinde enfekte olmuş kedilerin normal doğumla veya sezeryanla doğmuş yavrularında doğum öncesi enfeksiyon oluşmadığı gözlenmiştir. Ancak galaktojen en

feksiyon yaygın olarak görülmekte ve muhtemelen yavru kedilerde enfeksiyonun esas kaynağını oluşturmaktadır. Dişî kedilerde bulunan somatik larvalar ile yumurtalarla alınan larvalar süt benzlerine yerleşir, süt bezlerinde bulunan enfekte larvalar dişî kedilerin laktasyonu süresince süte geçer. Bu bölgede larval hareketi başlatan faktörlerin hormanal dengedeki değişiklikler ile ilgili olduğu sanılmaktadır (3,5,6).

**Kotrol:** Kedilerin enfekte yumurtaları almalarının ve paratenik konakları yemelerinin önlenmesi önemlidir. Yavru kedilerde kontaminasyonu azaltmak için gebelik esnasında dişilerde tedavi uygulanmalıdır (6,10). Bu amaçla, gebelik döneminde ivermektin ve pyrantel tuzları kullanılabilir (11).

Yavru kedilerde; 4-8 haftalıkta 12 aylığa gelinceye kadar her 6-8 haftada tedavi uygulanmalıdır. Çünkü kediler yaşamları boyunca enfeksiyona duyarlıdır. Ayrıca kedilerde yaş gözetmeksizin düzenli olarak dışkı muayenesi yapılmalıdır (2,5,6).

Dışkı ve kusmukla dışarıya atılan olgun parazit ve larvalar önemli bir enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Bunların başka kediler tarafından yenilmesinin önüne geçilmelidir. Dışkılar yumurtaların enfekte hale geçişini önlemek amacıyla günlük olarak temizlenmelidir (5,6).

**Sağaltım:** Olgun *T. cati* enfeksiyonlarına karşı birçok anthelmentik kullanılmaktadır. Ancak larvalar üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ivermectin, pyrantel tuzları, mebendezol, fenbendazol ve flubendazol içeren ilaçlar kedilerde kullanılmaktadır. Ancak benzimidazol türevi ilaçlar olan mebendazol, fenbendazol ve flubendazole hayvanlara çifteşme zamanında ve gebeliğin erken dönemlerinde verildiğinde yüksek düzeyde teratojenik etkiye sebep olmaktadır. Aslan, kaplan ve çitalarda piperazin zehirlenmesi gözlendiğinden 3 gün süreyle 10mg/kg febendazol uygulanmasının bu vahşi felide grubu askaritleri üzerinde güvenli ve etkili bir tedavi şekli olduğu bildirilmiştir (4,11).

### Toxascaris leonina

*Toxascaris leonina*'nın olgunları kedi, köpek,

tilki ve diğer vahşi kanidelerin ince bağırsaklarında yaşar. Kedilerde *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*'nın gelişmesi üzerinde engelleleyici etkisi yaptığından *T. cati* ile karışık bir *T. leonina* enfeksiyonu nadir görülmektedir (5,6).

*Toxascaris leonina*, kedi ve köpek askaritleri içinde en basit biyolojiye sahip olanıdır. Kedi ve köpekler, enfekte yumurtaları alarak yada dokularında kapsüllenmiş enfekte larva bulunduran paratenik konakları iyerek enfeksiyona yakalanırlar. Son konaklarda tracheal göç ve prenatal enfeksiyon oluşmaz. Dışkı ile dışarıya atılan yumurtalarda, diğer askaritlerde de olduğu gibi larva bulunmamaktadır. Yumurtalar, dışında uygun ısı ve nemde enfekte hale geçmektedir. Yumurtalar, 30 °C da en erken 3 günde, 25 °C da 5 günde ve oda ısısında (17-22 °C) 6-10 günde enfekte duruma gelir (5,6).

Fare, tavşan, tavuk, toprak solucanı ve hamam böcekleri bu parazit için paratenik konak olabilmektedir. *Toxocara canis* ve *T. cati* enfeksiyonlarından farklı olarak, *T. leonina* larvaları paratenik konakların dokularında önemli bir büyümeye gösterir (3,5,6).

**Kontrol:** *Toxocara canis* ve *T. cati*'de uygulanan yöntemler uygulanabilir. Kontrolde kedi ve köpeklerdeki enfeksiyonun iki kaynağı olan enfekte yumurtalar ve paratenik taşıyıcılarla mücadele şarttır. Prenatal ve galaktojen enfeksiyonlarının oluşmamasından dolayı, kontrolde diğer iki parazitten daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak *T. leonina* yumurtaları ısı şartlarına karşı oldukça dayanıklıdır. *Toxocara* türlerinin yumurta gelişmesini engelleyen 37 °C da, *T. leonina* yumurtaları gelişebilmekte, ayrıca -4 °C da da gelişimini sürdürbilmektedir. Çoğu yumurtalar ise -15 °C da 40 gün yaşayabilmekte, 25 °C a dönündüğünde enfektif olabilmektedir. Yumurtalar, 5 gün direkt güneş ışığı altında bırakılırsa gelişmemektedir (6).

**Sağaltım:** Genelde *Toxocara canis* ve *T. cati*'ye karşı etkili antelmentiklerin *Toxascaris leonina*'nın tedavisinde de uygun olduğu bilinmektedir. Piperazine adipate, köpek ve kedilerde 240mg/kg verildiğinde *T. leonina*'ya karşı %95-100 etkili olmuştur. Üç gün süreyle

50mg/kg dozda verilen fenbendazol köpeklerde %100 etkili bulunmuştur. Aynı ilaç aslan ve kaplanlardaki *T. leonina* ve *T. cati* enfeksiyonlarına karşı 3 gün süreyle 10mg/kg dozda verildiğinde de etkili sonuçlar vermiştir (6,11).

Enjektable ivermectinin 0.4mg/kg dozda etkisi sınırlı olmakla beraber, oral yolla 0.1-0.2mg/kg tek doz da verildiğinde doğal enfeksiyona karşı etkili bulunmuştur (6,10,11).

Nitroscanat 50mg/kg tek dozda verildiğinde, olgun *T. leonina*'lara karşı %100, 50mg/kg 2 doz verildiğinde ise, 4. dönem larvalara %90-95 düzeyinde etkili bulunmuştur (5).

Kedi-köpek askaritleri olarak bilinen bu önemli 3 parazitin dışında domuz ve insanların paraziti olarak bilinen *Ascaris lumbricoides*'in kedi ve köpeklerde, domuzlarda parazitlenen *Ascaris suum*'un ise köpeklerde bulunduğu bildirilmiştir (12). *Ascaris suum*'un biyolojisinde de *T. canis* ve *T. cati*'de olduğu gibi karaciğer-trachea göçü görülmektedir (6).

*Ascaris suum*'a Türkiye'de insan ve köpeklerde rastlanmamıştır. Ancak bu parazite, A.B.D., Üngiltire ve Zimbabwe'de insanlarda rastlandığı bildirilmiştir (12).

*Ascaris lunbricoides*'in biyolojisinde dışkı ile dışarıya atılan yumurtalarla 2-3 haftada larvalar gelişir. Bu yumurtalar besin ve gıdalarla alındığında mideye gelerek, burada açılır ve serbest larvalar ince bağırsaklara geçerek çeperi delip, vena portae yoluyla karaciğere, 2-3 gün sonra kalbe oradan da akciğerlere gelir. Akciğerde bir gömlek değiştiren larvalar, bronş yoluyla tracheadan larinkse gelip, tekrar yutularak bağırsağa geçer ve buraya yerleşir (6).

*Ascaris lumbricoides* Türkiye'de ve dünya'da insanlarda oldukça yaygındır (2,6,13).

#### İç organ larva göçü (Visceral larva migrans)

Başa *Toxocara canis* ve *T. cati* olmak üzere bazı helmint larvalarının normal olmayan konakların özellikle insanların iç organlarında yapmış olduğu göçe iç organ larva göçü (visceral larva migrans) denilmektedir (10,13-18).

İnsnlarda iç organ larva gücünün oluşması şu şekilde olmaktadır: İnsanlar tarafından ağız yoluyla alınan enfekte askarit yumurtaları ince bağırsaklarda 2-4 saat içinde açılarak 2. dönem larvalar serbest kalmakta ve çoğu bağırsak mu-kozasını delerek hepatik vene ulaşmaktadır. Az sayıda larva da mezenter lenf yumrularına, oradan da kalbe geçerek genel kan dolaşımı yoluyla çeşitli organ ve dokulara gelmektedir. Larvalara en çok karaciğer, akciğer ve beyinde daha seyrek olarak da kas ve göz gibi organlarda rastlanmaktadır (19,20).

Kuvvetli eozinofili, karaciğerin granülomatöz lezyonları ve akciğer infiltrasyonları ile karakterize olan ve belirli bir klinik semptom göstermeyen bu hastalık (18,21,22), özellikle 15-35 aylık çocuklarda görülmektedir. Dört ve daha yukarı yaşındaki çocuklarda görülen olaylar daha çok atipik karakter göstermektedir (16,21,22).

Göze gelen larvalar, yüzeysel kütüküler antijenleri ile eozinofilik granülomların oluşmasına neden olmaktadır (14). İç organ larva göçünde görülen eozinofili, pneumonitis ve hepatomegali larvaların antijenlere karşı oluşan yangısal ve alerjik reaksiyonların neden oldukları doku bozuklukları ve yıkımı sonucu olmaktadır. İç organ larva göçünde larvaların özellikle beyinde yaptıkları göç sonucunda aşırı hareketlilik ve dikkatsizlik görülmektedir (10,14,16).

Larvaların göçleri sırasında bazı bakteri ve virusleri de beraberinde dokulara taşıyarak, sekunder enfeksiyonlara neden olabilecekleri belirtilmiştir (16).

İnsnlarda iç organ larva gücünün şiddeti, alınan larva sayısına bağlı olup, enfeksiyon 2 yıl kadar sürebilmektedir. Bu süre, diğer paratenik konaklardan rodentlerde 2 yıl, maymunlarda 9-10 yıl kadar olabilmektedir. Ayrıca larva paratenik konaklar arasında da geçiş yapabilmektedir (15).

Sağaltım: Abo-Shehada ve Herbert (23), *T. canis* yumurtaları ile iç organ larva göçü oluşturdukları farelerde kulandıkları 4 antihelmentik ilaç arasından en etkili olanların levamizol ve ivermektin olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir başka çalışmada (24) ise *T. canis* ile

deneysel enfekte farelerde denenen anthelmintiklerden, ivermektinin en etkili bulunduğu, buna albendazol, fenbendazol ve tiabendazolun izlediği bildirilmiştir. Pişkin (25), bir çalışmada, levamizol hidroklorid, ivermektin ve albendazolun farelerde deneysel olarak oluşturulan iç organ larva göçüne etkisini incelemiş ve kullanılanlar içerisinde en etkili ilaçın levamizol hidroklorid olduğunu, bunu ivermektin ve albendazolun izlediğini bildirmiştir.

Birçok anthelmintik ilaçın bağırsaktaki *T. canis*'lere yüksek etkili olduğu, ancak dokularda bulunan somatik larvalara veya genç parazitlere etkisi konusundaki araştırmaların sınırlı olduğu bilinmektedir. Dokularında somatik larva bulunduran dişi köpekler, yavruları için her zaman bir enfeksiyon kaynağı olmaktadır. Bunun içinde dokulardaki somatik larvaları öldürebilecek iyi bir anthelmintik arayışı tüm dünyada halen devam etmektedir(1,3,5).

#### KAYNAKLAR

- Dunn AM: Veterinary Helmintology. 2nd. ed., William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1978.
- Owergaau PA: Aspect of *Toxocara* epidemiology: Toxocariasis in dogs and cats. *Crit Rev Microbiol.* 23: 233-251, 1997.
- Solusby EJL: Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. 7th. ed., Bailliere Tindall, London, 1982.
- Tınar R, Coşkun SZ, Doğan H, Demir S, Akyol ÇV, Aydin L: Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı. *T Parazitol Derg.* 8: 113-120, 1989.
- Parson J: Ascarid infections of cats and dogs. Veterinary clinics of North America. *S Anim Prac.* 17: 1307-1339, 1987.
- Güralp N: Helmintoloji. AÜ Vet Fak Yayın, 368/266.
- Güralp N, Tınar R: Fenbendazol'ün kedi ve köpeklerin barsak nematodlarına etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 25: 440-447, 1978.
- Bosse M, Stoye M: Zur wirkung verschiedener benzimidazolcarbamate auf somatische larven von *Ancylostoma caninum* Ercolani 1859 (Ancylostomidae) und *Toxocara canis* Werner 1782 (anisakidae). 2. Untersuchungen an der graviden hündin. *Zbl Vet Med B,* 28: 265-279, 1981.
- Thienpont D, Vanparijs O, Spruyt J, Marsboom R: The anthelmintic activity of tetramisole in the dog. *Vet Rec.* 83: 369-372, 1968.
- Sprent JFA, English PB: The large roundworms of dogs and cats a public health problem. *Aust vet J.* 34: 161-171, 1958.
- Şanlı Y, Kaya S: Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağım Seçenekleri. Medisan Yayanları No: 4, 1. Baskı, Ankara 1991.
- Steel JH: CRC Handbook Series In Zoonoses. Section C: Parazitic Zoonoses Vol: 2 CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1982.
- Okulewicz A, Zlotorzyka J: *Toxocara canis* (Nematoda) and toxocariasis of anilams and humans. *Wiad Parazytol.* 43: 3-25, 1997.
- Beaver PC, Synder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW: Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. *Pediatrics.* 9: 7-19, 1952.
- Sprent JFA: Visceral larva migrans. *Aust J Sci.* 25: 344-354, 1963.
- Tığın Y: İnsan ve evcil hayvanlarda visceral larva migrans. *Türk vet Hek Dern Derg.* 40: 45-52, 1970.
- Woodruff AW: Toxocariasis. *Med Int.* 2: 206-208, 1984.
- Yaşarol Ş: Visceral larva muhacereti hastalığının etiyolojisi. *Ege Tıp Cemiyeti Mecmuası.* 4: 1-6, 1961.
- Ghafoor SYA, Smith HV, Lee WR, Quinn R, Girdwood RWA: Experimental ocular toxocariasis: A mouse model. *Br J Ophthal.* 68: 89-96, 1984.
- Zinkham WH: Visceral larva migrans. A review and reassessment indicating two forms of clinical expression: Visceral and ocular. *Am J Dis Child.* 132: 627-633, 1978.
- Chitkara RK, Sarinas PS: Dirofilaria, visceral larva migrans, and tropical pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Infect.* 12: 138-148, 1997.
- Hohenschild S: Toxocariasis a neglected ubiquitous helminthiasis in children and adolescents. *Klin Padiatr.* 210: 139-143, 1998.
- Abo-Shehada MN, Herbert IV: Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice. *Res vet Sci.* 36: 87-91, 1984.
- Samata S: Studies on some aspect of experimental infection of *Toxocara canis* (Werner, 1782) larvae in albino mice. *J Vet Parasit.* 3: 163, 1989.
- Pişkin Ç: Farelerde Deneysel *Toxocara canis* Larva Migransına Karşı Levamizol Hidroklorid, Übermectin ve Albendazolun Etkileri. Doktora Tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1995.