T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL AKUT BABESİOSİS'Lİ KOYUNLARDA BAZI PIHTILAŞMA PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ

Tezi Hazırlayan
Elif TUFAN

Tezi Yöneten
Yrd. Doç. Dr. Öznur ASLAN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Eylül 2008
KAYSERİ

T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL AKUT BABESİOSİS'Lİ KOYUNLARDA BAZI PIHTILAŞMA PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ

Tezi Hazırlayan
Elif TUFAN

Tezi Yöneten
Yrd.Doç.Dr. Öznur ASLAN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBT.07.25 nolu proje ile desteklenmiştir

Eylül 2008
KAYSERİ

Yrd.Doç.Dr.Öznur ASLAN Danışmanlığında **Elif TUFAN** tarafından hazırlanan: **"Doğal Akut Babesiosis'li Koyunlarda Bazı Pıhtılaşma Parametrelerinin Belirlenmesi"** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner İç Hastalıkları** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

…../09/2008

JÜRİ : **İmza**

Başkan :

Üye :

Üye :

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../….....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen danışmanım Yrd.Doç.Dr Öznur ASLAN'a, Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Abdullah İNCİ'ye, Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr Anıl İÇA'a, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç.Dr. Nazmi ÇETİN ve Yrd.Doç.Dr. Ebru ÇETİN'e, Eşim Veteriner Hekimi Adem TUFAN'a, Veteriner Hekimi Erhan KUM'a, Veteriner Hekimi Ayhan ALAN'a, Veteriner Hekimi Soner GÖNÜLALAN'a, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Merkez Laboratuarı çalışanlarına, Onkoloji Kliniği Hematoloji Laboratuarı çalışanlarına, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı Personeline ve aileme teşekkür ederim.

DOĞAL AKUT BABESİOSİS'Lİ KOYUNLARDA BAZI PIHTILAŞMA PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada, doğal enfekte akut Babesiosis'li koyunlarda trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (APTT) ve fibrinojen gibi bazı kan pıhtılaşma parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, Kayseri merkez ve ilçelerinde bulunan akkaraman koyun sürülerinde farklı cinsiyette (3'ü erkek, 47'si dişi), yaşları 1-6 arasında değişen toplam 50 hayvan kullanıldı. Klinik muayeneler sonucunda ateş, anemi ve hemoglobinüri gözlenen ve yapılan frotilerde *Babesia* parazitleri olduğu tespit edilen 25 adet (2'si erkek, 23'ü dişi ve yaşları 1-6 arasında değişen) koyun çalışma grubu (Grup 1) olarak belirlenirken, klinik muayeneler sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen 25 adet (1'i erkek, 24'ü dişi ve yaşları 1-6 arasında değişen) koyun sağlıklı kontrol (Grup 2) olarak kabul edildi.

Yapılan laboratuar muayenelerinde, babesiosisli koyunlarda eritrosit, lökosit, ve trombosit sayıları ile hemotokrit değerlerinde düşme, fibrinojen değerinde artış, PT ve APTT değerlerinde uzama belirlenmiştir.

Sonuç olarak; doğal enfekte akut babesiosisli koyunlarda fibrin değerinde artış ve uzamış PT, APTT değerlerinde uzama dissemine intravasküler koagülopati gelişebildiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Babesiosis, APTT, Koyun, Fibrinojen, PT

THE DETERMINATION OF SOME COAGULATION PARAMETERS AT SHEEP WITH NATURALLY ACUTE BABESİOSİS

ABSTRACT

The aim of this study was the determination of thrombocyte and some coagulation parameters; protrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen.

Totally 50 Akkaraman sheep (3 males and 47 females), aged between 1-6 years old from different flocks were used in this study. It was determined a study group (Grup 1) of 25 sheep (2 males and 23 females), aged between 1-6 years, diagnosed with fever, anemia, haemoglobinuria at clinical examination and with babesiosis in a blood smear. Twenty five sheep which were determined healthy with clinical examination (1 male and 24 females), aged between 1-6 years, was served healthy control at clinical examination.

According to the laboratory examinations, decreased erythrocyte, leucocyte, thrombocyte and hematocrit parameters, increased fibrinogen parameters, prolonged PT and APTT were determined.

Consequently, increased fibrinogen, prolonged PT and APTT parameters is showed disseminated intravascular coagulation may be occurred at sheep with naturally infected *Acute Babesiosis*

Key words: *Acute Babesiosis.* APTT, fibrinogen, PT, sheep

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK I
KABUL VE ONAY SAYFASI II
TEŞEKKÜR III
ÖZET IV
ABSTRACT V
İÇİNDEKİLER VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ VIII
KISALTMALAR X

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. BABESİOSİSİN TANIMI 3
2.1.1. Tarihçesi…….…… 3
2.1.2. *Babesıa* Türlerinin Sınıflandırmadaki Yeri……...…….. 4
2.1.3. Koyun ve Keçilerde Babesiosis 4
2.1.4. Klinik Bulgular 6
2.1.5. Biyoloji 7
2.1.6. Epidemiyolojisi 9
2.1.7. Patogenez.....10
2.1.8. Tanı 10
2.1.9. Tedavi ve Korunma 11
2.2. HEMATOLOJİK VE KAN PIHTILAŞMA PARAMETRELERİ.....13
2.2.1. Lökosit (WBC).....13
2.2.2. Eritrosit (RBC) 14
2.2.3. Hemoglobin (HGB) 14
2.2.4. Hematokrit (HCT).....14
2.2.5. Trombosit (PLT) 15
2.2.6. Fibrinojen 15
2.2.7. Protrombin Zamanı (PT) 15
2.2.8. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT) 17

Sayfa No

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....19
3.1. HAYVAN MATERYALİ.....19
3.1.1. Anamnezin Alınması.....19
3.1.2. Klinik Muayene.....19
3.1.3. Kan Froti Muayenesi.....20
3.1.4. Kan Örneklerinin Toplanması.....20
3.1.5. Örnek Analizleri.....20
3.1.6. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler.....21
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....23
4. BULGULAR.....24
4.1. Anamnez Bulguları.....24
4.2. Klinik Muayene Bulguları.....24
4.3. Kan Froti Bulguları.....24
4.4 Hematolojik ve Kan Pıhtılaşma Bulguları.....27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....37
6. KAYNAKLAR.....41
ÖZGEÇMİŞ

RESİM , TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Türlere ve büyüklüklerine göre *Babesia* etkenleri…….....5

Tablo 2.2 Çeşitli Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması …….....11

Tablo 4.1. Babesiosis'li ve sağlıklı koyunlarda WBC, RBC, HGB, HCT ve PLT değerleri (X**±Sd**)…….……... 35

Tablo 4.2. Babesiosis'li ve sağlıklı koyunlarda FİB, PT ve APTT değerleri (X**±Sd**)……..…35

Şekil 2.1 *Babesia* türlerine ait hayat siklusu…….…..…..9

Şekil 2.2. Kanamalı hastalıklarda tanıya götürebilecek laboratuar çalışma planı 18

Şekil 4.1. Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100…….....25

Şekil 4.2 Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100…….....26

Şekil 4.3 Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100…….26

Resim 3.1 Sysmex XT-2000i kan sayımı cihazı …….....22

Resim 3.2 COATRON MI Coagulation cihazı…..…….....22

Resim 3.3 Sysmex CA-7000 Coagulation Analyzer……...23

Grafik 4.1. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda WBC'nin, ortalama değer sonuçları……..... 27

Grafik 4.2. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda RBC'nin ortalama değer sonuçları…….... 28

Sayfa No

Grafik 4.3. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda HGB'nin ortalama değer sonuçları……..……..…29

Grafik 4.4. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda HCT'nin ortalama değer sonuçları….……..…….…..…..30

Grafik 4.5. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda ortalama trombosit sayıları……..……..……..…….31

Grafik 4.6. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda fibrinojenin ortalama değerleri……..…..……..……..……..32

Grafik 4.7. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda PT ortalama değerleri…….…..……...33

Grafik 4.8. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda APTT ortalama değerleri……..……..…..…….34

Grafik 4.9. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, FİB, PT ve APTT ortalama değerler sonuçları……...…. 36

KISALTMALAR

ACT	: Aktive edilmiş koagülasyon zamanı
APTT	: Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı
CFT	: Complement Fixation Test
DIC	: Dissemine intravasküler koagulopati
ELISA	: Enzym Linked immunosorbent Assay
FİB	: Fibrinojen
g/dl	: Gram/desilitre
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IFAT	: Indirect Fluorescent Antibody
mg/dl	: Miligram /desilitre
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCV	: Packed-cell volume
PLT	: Trombosit
PT	: Protrombin zamanı
RBC	: Eritrosit
s	: Saniye
WBC	: Lökosit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışma ile yurdumuzda koyunlarda çeşitli bölgelerde oldukça yaygın olan, kenelerle bulaşarak kısa sürede ölümle sonuçlanan ve oldukça büyük ekonomik kayıplara neden olan akut babesiosis vakalarında trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı (APTT) ve fibrinojen gibi bazı pıhtılaşma parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Babesiosis, *Babesia* soyuna ait intraeritrositik parazitlerle enfeksiyona neden olan, evcil ve vahşi hayvanların en yaygın enfeksiyonlarından biridir. Omurgalılarda oldukça yaygın enfeksiyon oluşturma yeteneği olmasına rağmen gelişimini tamamlayabilmesi için hem omugalılar hem de omurgasız konaklara ihtiyaç duymaktadır. Günümüzde tanımlanan tüm *Babesia* türleri omurgalı konaklarına *Ixodidae* ailesindeki kenelerle taşınmaktadırlar. Parazitler omurgalı konakların eritrositlerinde çoğalırlar ve enfekte konakçı hücrelerinde amoeboid, yuvarlak, tek ve çift armut formunda piroplazmalar oluşturmaktadırlar.

Koyunlarda *Babesia* etkenleri *Babesia ovis, B. motasi* ve *B. crassa* olarak bilinmektedir. *Babesia ovis* Avrupa'da, Yakın ve Orta Doğu, Orta Asya, Kuzey Batı ve Güney Afrika, Kuzey, Güney ve Orta Amerika'da; *B. motasi* Avrupa, Kafkas Cumhuriyetleri, Hindistan, Vietnam, Kuzey, Batı Afrika'da, İran; *B. crassa* İran'da görülmektedir. Türkiye'de bilhassa hastalık oldukça yaygın olup, ağrı, ağrıma, zerk, sıtma ve kan işeme olarak bilinmektedir.

Klinik olarak enfekte hayvanlarda ateş, anemi, hemoglobinüri, ikterus ve hemoglobinemi ile karakterizedir. Ayrıca şiddetli karaciğer ve böbrek hasarı, dissemine intravasküler koagulopati (DIC), doku anoksisine yol açan kan stazisi ve vasodilatasyon gibi vasküler değişimler de bildirilmiştir. DIC küçük damarlarda fibrin oluşumuna neden olan pıhtılaşmanın sürekli ve yaygın bir şekilde aktive edilmesi ve çeşitli organlara yeterli kanın sağlanmasında yetersizlikle karakterizedir. Pıhtı oluşumu; APTT, PT, trombin zamanı (TT) ve fibrinojen gibi değerler ile belirlenebilmektedir. Ayrıca D-Dimer değerinin gözlenmesi de düşünülebilir.

Babesiosis ülkemizde koyunlarda oldukça yaygın görülen ve ekonomik kayıplara neden olan bir enfeksiyondur. Yapılan araştırmalarda daha önce deneysel olarak enfekte edilmiş koyunlarda histopatolojik olarak DIC belirlenmesine rağmen, babesiosisle doğal enfekte Akut Babesiosis olgularında trombosit sayısı, PT, APTT ve fibrinojen gibi bazı pıhtılaşma parametrelerinin belirlenmesine dair herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle yapılan çalışma bilimsel anlamda literatürdeki açığın giderilmesi açısından önem kazanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BABESİOSİS TANIMI

Babesiosis *Apicomplexa* anacındaki *Babesia* türlerinin meydana getirdiği, tropik ve subtropik bölgelerde evcil ve yabani hayvanlarda yaygın olarak görülen paraziter bir kan hastalığıdır. Bu kan protozoonları, heteroxen olup, omurgalı hayvanların eritrositleri içerisinde gelişmelerini tamamladıktan sonra *Ixodidae* ailesindeki vektör kenelerde gelişmelerini sürdürürler ve biyolojik olarak nakledilirler (l).

Evcil ve vahşi hayvanlarda; babesiosis ateş, anemi, hemoglobinüri, ikterus ve hemoglobinemi ile karakterize intaeritrositik protozoer bir hastalıktır (2).

Piroplasmosis, tick fever, red water, texas fever, splenic fever olarak da isimlendirilen babesiosis, *Babesia* türleri tarafından meydana getirilir. Bugüne kadar hastalığa sebep olan 98'i memelilerde olmak üzere 112 tür tanımlanmıştır. *Babesia* türlerinin coğrafık dağılımı vektör kenelerin yayılışları ile yakından ilgilidir (3).

2.1.1.Tarihçesi

Babesiosis etkeni ilk defa 1888 yılında Babes tarafından hemoglobinürili bir sığırda küçük intra eritrositik organizmalar olarak görülmüş ve *Haematoccus bovis* olarak tanımlanmıştır. Diğer taraftan Smith 1889 yılında texas hummalı bir hastada gözlemlediği etkeni isimlendirmemiş, 1893 yılında Smith ve Kilborn bu paraziti önce *Pyrosoma bigeminum* daha sonra da *Babesia bigemina* olarak isimlendirmişlerdir. Aynı

araştırıcılar ilk defa patojenik bir protozoonun artropod bir ara konakla nakledilebileceğini bildirmişlerdir (3).

2.1.2. *Babesia* Türlerinin Sınıflandırmadaki Yeri

Babesia türlerinin sınıflandırmadaki yeri aşağıda verildiği gibi belirlenmiştir (4).

Alem: Animalia

Alem Altı: Protozoa

Kök: Apicomplexa

Sınıf: Aconoidasida

Dizi: Piroplasmida

Aile: Babesidae

Soy: *Babesia*

Tür: *B. ovis*

B. motasi

B. crassa

2.1.3 Koyun ve Keçilerde Babesiosis

Koyunlarda *Babesia* etkenleri *Babesia ovis, B. motasi* ve *B. crassa* olarak bilinmektedir (2-5). *Babesia* etkenleri türlere göre Tablo 2.1. de verilmiştir. *Babesia ovis* Avrupa'da, Yakın ve Orta Doğu, Orta Asya, Kuzey Batı ve Güney Afrika, Kuzey, Güney ve Orta Amerika'da; *B. motasi* Avrupa, Kafkas Cumhuriyetleri, Hindistan, Vietnam, Kuzey, Batı Afrika'da, İran; *B. crassa* İran'da görülmektedir (6-10).

Türkiye'de bilhassa hastalık oldukça yaygın olup, ağrı, ağrıma, zerk, sıtma ve kan işeme olarak bilinmektedir (11).

Babesia ovis; Rhipicephalus bursa, R.turanicus, Hyalomma anatolicum excavatum ve R. *evertsi; B. motasi ise Rhipicephalus bursa, Heamaphysalis punctata* ve *Ixodes ricinus* adı verilen kenelerle taşınmaktadır. *Babesia crassa*'nın ise vektörü henüz bilinmemektedir (12).

Babesia ovis oldukça patojendir (2) ve saha çalışmalarında %30-50 ölüm gözlenmiştir. *Babesia motasi'*nin enfekte koyunlarda orta virulense sahip olduğu (8) ve *B. crassa*'nın az patojen olduğu bildirilmiştir (13-14).

Konak	**1.0-2.5 µM (küçük)**	**2.5-5.0 µM (büyük)**
Sığır	*B.bovis* *B. divergens*	*B.bigemina* *B. major* *B .jakimovi* *B.ovata* *B. occultans*
At	*Theileria equi*	*B. caballi*
Koyun	*B. ovis*	*B. motasi*
Domuz	*B. perroncitoi*	*B. trautmanni*
Köpek	*B. gibsoni*	*B. canis*
Kedi	*B. felis* *B.cati*	*B. herpailuri*
İnsan	*B. microti* *B. divergens*	

Tablo 2.1. Türlere ve büyüklüklerine göre *Babesia* etkenleri (15)

Türkiye'de *B.ovis*'in varlığı gerek klinik ve mikroskobik muayene gerekse serolojik testler ile ortaya konulmuştur (16). Türkiye'de *B. ovis'*in varlığının ilk kez Nicolle ve Laveran tarafından 1899'da rapor edildiği bildirilmiştir (17). Ülkemizde koyunlarda *B. ovis*'in prevalansı Urfa'da ivesi koyunlarında yapılan çalışmada %41,02 (18), Afyon'da Akkaraman koyunlarında %51,96 (19), Kayseri'de %2,6 (20) ve Aktaş ve ark.(21)'nın yaptığı çalışmada Muş'ta %18, Malatya'da %16, Elazığ'da %2, Diyarbakır'da %6, Mardin'de %4, Iğdır'da %4, Erzurum'da (%10) ve Erzincan'da %6 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Kayseri yöresinde yapılan çalışmada *B. ovis* ve *T. ovis*

enfeksiyonlarının %5,1 oranında miks seyrettiği bildirilmiştir (13). Van yöresinde yapılan mikroskobik bir çalışmada, *B. motasi* 'nin varlığı rapor edilmiştir (22). Diğer taraftan bugüne kadar Türkiye'de *B. crassa'*nın varlığı ile ilgili bir yayına rastlanamamıştır.

2.1.4. Klinik Bulgular

Klinik semptomların şiddeti, enfeksiyonu meydana getiren kene adetine, kene türüne ve enfeksiyon suşunun virulansına bağlıdır (23).

Babesiosis perakut, akut ya da kronik olarak seyredebilmektedir. Akut Babesiosis enfeksiyonlarında klinik olarak ateş, anemi, hemoglobinüri, lökopeni, sarılık, mukozalarda peteşiyel kanamalar ve ölüm göze çarpar (24). Komplike olmuş babesiosiste bu semptomlara ek olarak renal yetmezlik, hepatopati, respiratorik disstres, myokardial lezyonlar ve sentral sinir sistemi semptomları (hipoglisemiden ve serebral babesiosisten ileri gelen sinirsel semptomlar) ortaya çıkmaktadır (25-26).

Atlarda babesiosisin klinik bulguları değişiklilik gösterirken, genellikle ateş, abdomenin ventralinde ödem, sarılık ve hemoglobinüri gözlenmektedir (27).

Köpeklerde babesiosisin klinik bulguları ateş, iştahsızlık, depresyon, oligüri, hemoglobinüri, kusma, letarji, dehidrasyon, sarılık, mukoz membranlarda solgunluk, dalakta büyüme ve dispne olarak bildirilmektedir (28).

Sığır babesiosisinde klinik olarak şiddetli ateş, hemoglobinüri, iştahsızlık, depresyon ve ani ölüm görülebileceği bildirilmektedir (29).

Koyunlarda da sığırlarda olduğu gibi babesiosis ateş, hemoglobinüri, sarılık, anemi, iştahsızlık ve depresyon gibi klinik semptomlar oluşturmaktadır (30).

Aneminin şiddeti oldukça değişkendir. *Babesia equi* gibi küçük babesialarda hastalık subklinik seyrederken, *B. canis rossi* gibi enfeksiyonlarda oldukça şiddetlidir (31). Aneminin derecesi parazitemi oranı ile ilişkili değildir. PCV (packed-cell volume) %30-40 oranında azalmaktadır (30).

Deneysel olarak babesiosis ile enfekte edilen koyunlarda dissemine intravasküler koagulapati (DIC) belirlenmiştir (32). Gopegui ve ark., (33)'nın *Babesia* ile doğal enfekte

köpeklerde yaptıkları çalışmada trombositopeni, PT ve APTT süresinde uzama, fibrinojen konsantrasyonunda değişim ve fibrinolizis oluştuğunu bildirmişlerdir.

Böbrek en çok etkilenen organlardan biridir ve akut glomerulonefritis gözlenmektedir. Yapılan biyokimyasal çalışmalar karaciğer ve böbrekte muhtemel hasar oluşabileceğini göstermektedir (30). İdrar kırmızı renkte ve köpüklüdür (34). Ayrıca koyunlarda burundan sarımtırak renkte akıntı ve öksürük görülebilmektedir. Bazen kanlı ishal de ortaya çıkmaktadır ve gebeler abort yapabilmektedir. Mortalite oranının %50–60 kadar olduğu bildirilmiştir.

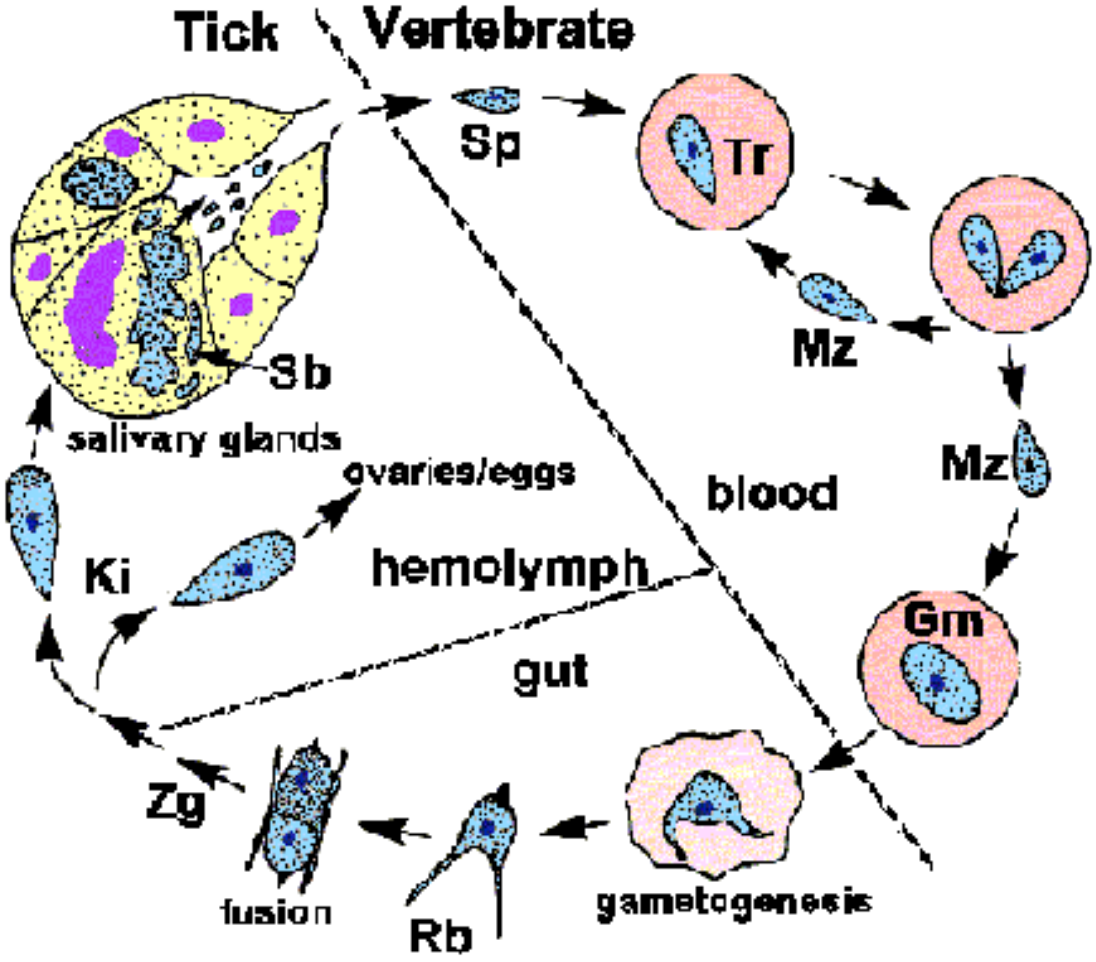
Hastalık kenelerin aktif olduğu mevsimlerde yani Nisan-Temmuz aylarında gözlenmektedir. Hastalığa yakalanan hayvanlar genellikle ilk 24 saat içerisinde ölmektedir. Bazı olaylarda ateşli devre bir hafta kadar devam edebilmekte ve hastalığın süresi 3 haftaya kadar uzayabilmektedir (34-35).

2.1.5. Biyoloji

Babesia türleri, obligat heteroksen gelişen protozoonlardır. Gelişmelerini omurgalı konaklar ile *Ixodidae* ailesine bağlı kenelerde sürdürürler. Her bir *Babesia* türünün geliştiği gerek omurgalı gerekse *Ixodidae* keneleri türe özgüdür. Hiç bir zaman sığırda bulunan bir tür koyunda, koyundaki tür atta, attaki tür ise köpekte gelişemez. Aynı durum omurgalıdaki gibi olmasa da keneler içinde geçerlidir. Ancak hayvanlarda bulunan bazı *Babesia* türlerinin (*B. equi, B. microti* ve *B. divergens*) insanlarda da gelişebildiği görülmüştür (3).

Vektör kene türlerinin, enfekte hayvanlardan kan emmesi esnasında, eritrositler içindeki etkenleri almasıyla vektördeki gelişmeler başlar. Eritrositlerdeki parazitler trofozoitlere dönüşerek, yeni merozoitleri meydana getirirken, özellikle ovoid ve yuvarlak formlar, kenenin bağırsağında beslenmesinden iki gün soma sitostom, mikrotubuller, ok benzeri yapılar ve uzun bir kuyruk kazanarak gametleri meydana getirirler. Beslenmeden 2- 4 gün sonra ışınsal cisimlerin ikisi, hücre membranı tek olan zigotu oluşturmak için temas noktalarından kaynaşırlar. Zigotu meydana getiren gametler ışık mikroskopta izogamet gibi görünmesine rağmen, farklı elektron yoğunluğu olması sebebiyle anizogamet olarak kabul edilirler (36).

Bağırsakta oluşan zigottan, üç katlı membranla örtülmüş, ön ucu şemsiye şeklinde olan kinetler gelişir. Bağırsağı delen kinetler, hemolenf aracılığı ile vektör kenenin hematositleri, kas fıbrilleri, malpighi tubul hücreleri ve dişi kenelerde ovaryum hücrelerini bulunduran çeşitli dokulara girerler. Bu dokularda geçirdikleri eşeysiz çoğalmalar sonucunda yeni kinetler meydana gelir. Bu döngü kene ölünceye kadar sınırsız olarak devam eder. Transovarial nakil sebebiyle yumurtalar ve bu yumurtalardan gelişecek yeni nesiller de enfekte olurlar. Benzer bölünmeler, embriyoda, beslenen, doymuş veya gömlek değiştiren larva, nimf ve ergin kenelerin çeşitli organlarında da meydana gelir. Tükrük bezi hücrelerine penetrasyonla giren kinetler, karakteristik yapılarını kaybederler ve polimorfik sporontlara dönüşmeye başlarlar. Tüm türlerde, sporontun çoğalarak bölünmeleri sonucunda meydana gelen sporozoitlerin gelişimi sadece enfekte kene, omurgalı bir konağa tutunduğunda başlar ve sporozoit kan emme esnasında omurgalı konağa verilir. . Bu sporozoitler kanda eritrositler içerisinde girerler. Tomurcuklanarak üreyen etkenler eritrositi yıkımlayarak sağlam diğer eritrositleri istila eder ve çoğalmasını sürdürürler. Böylece yaşam döngüsü tamamlanmış olur (10-36). *Babesia* türlerine ait hayat siklusu Şekil 2.1. de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. *Babesia* türlerine ait hayat siklusu

2.1.6. Epidemiyolojisi

Babesiosis'in epidemiyolojisinde, bölgenin iklim özellikleri, vejetasyon durumu, coğrafik konumu, bölgede bulunan vektör kene türleri, bunların mevsimsel aktiviteleri, spesifik konakların varlığı, kene enfestasyon ve enfeksiyon oranları, önceki yıllarda o bölgedeki hastalıkların durumu, bunların yayılışları ve mevsimlere göre dağılımları değerlendirilmektedir (3).

Enzootik bölgelerde hastalığı atlatan hayvanlarda genellikle steril olmayan bir bağışıklık (preimnisyon) oluşmakta ve hayvanlar uzun süre latent taşıyıcı (portör) hale gelmektedirler. Bu latent enfeksiyon uzun süre devam etmektedir. Endemik bölgede doğan kuzu, genç kuzu ve oğlaklar ilk olarak kolostrum yolu ile maternal bağışıklık kazandıkları için, enfeksiyona daha duyarlıdırlar (23).

Hastalık vektör kenelerin ekolojik özelliklerinden dolayı, mevsimsel olarak seyretmektedir. Bu nedenle hastalık, bölge özelliklerine göre kenelerin aktif olduğu dönemlerde görülmektedir. Türkiye için bu dönemler ilkbahar ve yaz aylarıdır (37).

2.1.7. Patogenez

Babesia'lar eritrosit içinde hızla bölünerek çoğalırlar. Akut hastalık olaylarında, alyuvarlardaki hızlı tahribat damar içi hemolize neden olur. Damarların genişlemesi ve geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak dolaşım şoku meydana gelebilir.Hemolize bağlı olarak şiddetli anemi, hemoglobinemi ve sarılık şekillenir. *B. ovis* enfeksiyonlarında anemi daima mevcuttur fakat hemoglobinüri bulunmayabilir.

Ölüm parazitlerin ve hemolize uğrayan eritrositlerin artıklarının kapiller damarları tıkamasından ve anemik anoksiden meydana gelir (23).

2.1.7. Tanı

Kenelerin evcil hayvanlarda aktif olduğu mevsimlerde (Türkiyede mart-ekim ayları) ateş, anemi, hemoglobinüri ve lökopeni gibi klinik belirtilerin görüldüğü hastalarda babesiosis' in düşünülmesi gerekmektedir. Kesin tanı hayvanların kuyruk ya da kulak ucundan yapılan Giemsa ile boyanmış frotilerde eritrositler içinde etkenlerin görülmesiyle konulabilmektedir. Ayrıca bölgenin hastalık yönünden değerlendirilmesi amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda, ELISA (Enzym Linked immunosorbent Assay), IFAT (Indirect Fluorescent Antibody), CFT (Complement Fixation Test) ve bazı moleküler biyolojik yöntemlerden de yararlanılabilmektedir (6,7,13). Ancak bu serolojik yöntemlerin Babesia türleri arasında çapraz reaksiyon oluşturabilmesi sebebiyle spesifitesi düşüktür ayrıca yanlış pozitif ve negatif sonuç verme olasılıkları yaygındır. Son yıllarda Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) babesiosisin tanısı için önerilen metotlardır (21, 38, 39).

Parazit hastalıklarında etkene yönelik araştırmalar, doğrudan etkenin kendisine veya ona karşı oluşan antikorlara dayandırılmakta olup, her tanı metodunun parazitin tipi ya incelenen klinik örnekten bağımsız olarak, kendi avantajları ve dezavantajları bulunduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (40). (Tablo 2. 2).

Yöntem	*Avantajları*	*Dezavantajları*
Moleküler Biyolojik	Doğrudan Paraziti İmmum sistemden ya da geçirilmiş hastalıklardan bağımsız Varyant araştırılması ve ayrımı	Pahalı Araştırılması çok aşamalı
Kültür Yöntemleri	Virulans ve infektifenin ölçülmesi Canlı parazitler saptanabilmesi	Ölü organizmaların da saptanması İnhibitörleri nedeniyle olası yanlış negatiflik (PZR) Kontaminasyon nedeniyle olası yanlış pozitiflik (PZR)
Mikroskobik inceleme	Basit	Yavaş
	Parazitin direkt araştırılması	Zahmetli ve Yorucu
	Morfolojik olarak farklı organizmalar ın ayrımı	Parazit sayısının yüksek olmadığında düşük duyarlılık göstermesi Morfolojik olarak benzer organizmaların ayırt edilememesi Deneyimli mikroskobiste gereksinim duyulması
Serolojik tetkikler	Basit ve hızlı	Düşük özgüllük
	Otomasyona olanak vermesi Çok sayıda örneğin incelenmesine elverişli	Aktif ile geçirilmiş yada latent enfeksiyonun ayırt edilememesi Standardize ayıraçların gerekliliği

Tablo 2.2. Çeşitli Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması

2.1.8. Tedavi ve Korunma

Babesiosis'in tedavisinde, uzun yıllardır çeşitli kimyasal bileşikler başarı ile uygulanmaktadır. Başarının derecesi babesiosis'i oluşturan *Babesia* türüne ve ilaca karşı hayvanın gösterdiği toleransa bağlıdır. Genellikle küçük *Babesia* etkenleri tedaviye daha dirençli olup, büyük *Babesia* etkenlerine göre daha geç sonuç alınmaktadır (41, 42).

Akut babesiosis'in tedavisi, parazitemi sonucu ortaya çıkan anemi ve yüksek ateş ile karakterize olan klinik belirtilerin hafifletilmesi ile ilgilidir. Anti-babesidal bileşiklerin bazıları çok etkilidir ve tek bir enjeksiyonla paraziteminin ortadan kaldırılması mümkündür. Bu durum hasta hayvan açısından olumlu bir sonuçtur. Ancak

organizmanın parazitten tamamen arınması preimmünisyonun da sonu olacağından ve hayvan endemik bir bölgede ise reenfeksiyonlara duyarlı hale geleceğinden, ilaçların etki mekanizmalarının da iyi bilinmesi gerekmektedir (42).

Saha da yaygın olarak kullanılan İmidocarb; Karbanilid türevi bir maddedir ve genellikle dipropiyanat tuzu şeklinde bulunur; beyaz renkli suda çözülmeyen bir tozdur. İlaç özellikle paranteral yolla kullanılır. Vücudu değişmemiş halde ve büyük ölçüde idrar ve dışkı yoluyla terk eder. İlaç verilen hayvanların doku ve organlarında 5,5- 6 ay süreyle kalıntılarına rastlanır; bu sebeple, besi hayvanlarında kullanmaktan kaçınılmalıdır (12).

Tedavi süresince ve son ilaç uygulamasından sonra koyunlar 21 gün geçmeden kesime gönderilmemelidir ve etleri insan gıdası olarak tüketilmemelidir. Sütü insan tüketimine sunulacak sağmal koyunlara uygulanmaz. İmidocarb koyunlara 1-1,2 mg/kg dozda deri altı olarak 24 saat aralıkla 2 defa verilir (12).

Babesiosis'de korucuyucu önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Bu teknikler arasında, vektör kenelerle mücadele, suni preimmunizasyon ve aşılama önemlidir (10, 13, 43).

Hastalık kenelerle nakledildiği için bu hastalıktan, korunma ve kontrolde, kenelerle mücadele, yapılması gerekenlerden en önemlisidir. Vektör kenelerle mücadele edilmedikçe, hastalığı eradike etmek mümkün değildir. Kenelerle savaş için bölgenin kene faunası tespit edilmeli ve bu kenelerin bio ekolojik özellikleri araştırılmalıdır. Kene mücadelesi çeşitli akarisitlerle yapılabileceği gibi biyolojik ajanlarla da yapılabilir. Akarisit olarak, organik klorlu, organik fosforlu ve karbamatlı ilaçlardan banyo ve püskürtme şeklinde yararlanılabildiği gibi ivermektin deriveleri de enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (44-45).

Enzootik alanlarda yetiştirilen hayvanlar babesiosis'e karşı ilk altı ayda, enfeksiyon immünitesi ya da preimmunizasyon kazanırlar. Sonuç olarak bu hayvanlar az miktarda parazit taşırlar ve bölgedeki lokal şuşlara karşı belirli ölçüde bağışıktırlar, buna bağlı olarak ta kilinik belirti göstermezler. Bölgeden kenelerden tamamen uzaklaştırılması ve küratif ajanlarla enfeksiyonun tamamen ortadan kaldırılması sonucu hayvan duyarlı hale gelir. Bu durumda olan ya da parazitin bulunmadığı instabil bölgelerden böyle endemik bölgelere gelecek olan hayvanlara suni preimmunizasyon kazandırma uygulamaları yapılabilir. Bunun için duyarlı olan hayvanlara, *Babesia* taşıyıcısı olan

hayvanların kanı verilir ve oluşan ateş ve parazitemi takip edilir. Klinik belirtilerin oluşması ile birlikte kuratif dozun altında imidazol preparatı uygulanarak hastalığın çıkışı önlenir. Ancak belirli bir miktar parazitin canlı kalmasına müsade edilir. Böylece uygulama yapılan hayvanlarda yapay olarak preimmunizasyon uygulamaları sağlanmış olur (45).

Babesiosis'in naklinden sorumlu olan kenelere karşı yürütülen mücadelede çeşitli akarasitlere karşı gelişen direnç sebebiyle, hastalıkla mücadelede etkene karşı aşılama yapılması önem kazanmıştır. Uzun yıllar preimmun durumdaki hayvanların kanları aşılamada kullanılmıştır (46, 43).

Son yıllarda moleküler biyoloji ve gen teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak, DNA aşıları geliştirilmeye başlamıştır. İmmünolojik özelliği iyi olduğu tespit edilen, antijenik proteinleri kodlayan gen bölgesi saptanarak klonlanmış ve bu klonlama ile çoğaltılan antijanik proteinler aşılamada kullanılmıştır (45).

2.2. HEMATOLOJİK VE KAN PIHTILAŞMA PARAMETRELERİ

2.2.1. Lökosit (WBC)

Lökogram tam kan sayımının önemli bir kısmıdır ve total lökosit sayısı /mm^3 ve farklı lökosit sayılarını; nötrofiller (bant ve segmentli nötrofiller), lenfositler, eozinofiller, monositler ve bazofilleri kapsar. Lökogramın iki primer fonksiyonu vardır; yangının mevcudiyetini gösterebilir ve hastanın prognozunu belirlemede yardımcı olabilir. Lökogram değerlendirilirken yaş, hayvanın durumu ve tür spesifik lökosit cevapları göz önünde bulundurulmalıdır. Lökositozis fizyolojik (stres, heyecan veya ekzersiz) veya patolojik nedenlere bağlı gelişebilirken, lökopeni her zaman patolojik olarak kabul edilir.

Babesiosisli köpeklerde lökopeni, lökositozis, nötropeni, nötrofili, eozinofili ya da monositozis gibi lökosit değişiklikleri bildirilirken (47-49), atlarda (50) ve sığırlarda lökositozis bildirilmiştir (29).

Koyunlarda total lökosit sayısı 4.0-12. x$l0^3$/uL'dir (51-53).

2.2.2. Eritrosit (RBC)

Eritrosit sayısı hayvanın türü, yaşı, cinsiyeti, ırkı, beslenme durumu, yaşadığı ortamın yüksekliği, fizyolojik durumu ve iklim gibi birçok faktörlere bağlı olarak değişebilir. Yorgunluk, heyecan ve ortam ısısının artması geçici olarak eritrosit sayısını artırır. Deri, bağırsak, böbrek yoluyla fazla su kaybedildiğinde, kaşekside, hava basıncı ve kan basıncının düştüğü durumlarda eritroit yoğunluğu artar (51-53).

Babesiosiste klinik ve hematolojik olarak anemi tipik belirtilerdendir. Aneminin şiddeti oldukça değişkendir. *Babesia equi* gibi küçük babesialarda hastalık subklinik seyrederken, *B. canis rossi* gibi enfeksiyonlarda oldukça şiddetlidir (31). Aneminin derecesi parazitemi oranı ile ilişkili değildir (30).

Sağlıklı yetişkin bir koyun ortalama değeri 8.0-15.0x $10^6/mm^3$'dür (52, 53).

2.2.3. Hemoglobin (HGB)

Kandaki hemoglobin miktarı 100 ml kanda gram ya da % olarak ifade edilir ve eritrositin oksijen taşıma kapasitesini gösterir. Hayvanın ırkı, cinsiyeti, yaşı, bireysel özellikleri, beslenme durumu ve yaşadığı ortama göre değişiklikler gösterir. Ayrıca bedensel çalışmaya, ruhsal duruma, mevsimlere, hava basıncına, türün yaşam biçimine ve hastalıklara göre de hemoglobin miktarı azalır ya da çoğalır.

Koyunlarda normal hemoglobin miktarları 8-16g/dl'dir (51-53).

2.2.4. Hematokrit (HCT)

Hematokrit kan hücreleri hacminin total kan volümüne oranıdır. Başka deyişle kan hücrelerinin yüzde olarak hacmini belirlemeye hematokrit denir. Genellikle hematokrit değer 100 ml kanda bulunan şekilli elemanların ml olarak hacmini gösterir. Hematokrit değeri kandaki eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ile doğru orantılı olarak değişir ve genellikle hemoglobin miktarının 3 katıdır.

Koyunlarda hematokrit değer % 24-49 olarak belirtilmektedir (52, 53).

2.2.5. Trombosit (PLT)

Kandaki tormbositler, kemik iliğindeki kök hücrelerinden; megakaryositlerden köken alırlar. Trombositlerin yaşam süreleri yaklaşık olarak 3-5 gündür (52). Trombositopeni; klinik olarak çoğunlukla peteşiyel hemorajilerle ortaya çıkar (18).

Babesiosisli hayvanlarda orta ile şiddetli değişen derecede trombositopeni bildirilmiştir (29, 47, 49). Zygner ve ark. (54) köpek babesiosisi ile ilgili yaptıkları araştırmada %15,3 oranında trombositozis geliştiğini bildirmişlerdir.

Erişkin bir koyunda ortalama 300-800' $xl0^3$/uL dir (51-53).

2.2.6. Fibrinojen

Hipofibrinojenemi fibrinojenin hepatik sentezinin bozulması, DIC sırasında tüketiminin artması, primer hiperfibrinolizis sırasında yıkımlanması veya yaygın hemoraji sırasında kompanse edilemeyen kayıp sonucu gelişebilir. Bu protein karaciğerde bol miktarda üretilir ve akut faz protein olarak görev yapar. Değişik yangısal ve prokoagülant uyarıda hızla salınır. Atlarda karaciğerin fibrinojen üretme kapasitesi büyüktür. Çünkü, hipofibrinojenemi sadece akut fulminant hepatik nekrozun bir özelliğidir. Edinsel disfibrinojenemi büyük hayvanlarda bildirilmemiştir. Hipofibrinojeneminin klinik semptomları, oluşumuna neden olan hastalıkta ve diğer hemostatik anormalliklerin bulunması halinde ortaya çıkar (52).

Babesiosisli hayvanlarda fibrinojen miktarında genellikle artmış olduğu bildirilmektedir (29, 47, 49).

Koyunlarda normal fibrinojen değerleri 100-500mg/dl olarak bildirilmektedir (52).

2.2.7. Protrombin Zamanı (PT)

Protrombin zamanı ekstrinsik (doku faktörü, faktör VII) ve yaygın sistemi (faktörler V, X, protrombin, fibrinojen) değerlendirir. Antikoagülant (Vitamin Kı yetersizliği) zehirlenmesinin teşhisinde ACT (Aktive edilmiş koagülasyon) zamanı testinden daha sensitif bir testtir (52).

Test için sitratlı kandan elde edilen plazma gereklidir. Örnekler serin yerde tutulmalı ve ölçüm kan örneği alındıktan sonra 30 dakika içinde yapılmalıdır. Aynı zamanda sağlıklı kontrol hayvanında da ölçüm yapılmalıdır. Hastanın PT'ı kontrol hayvanınkinden 4 sn daha uzun ise PT uzamıştır. Referans sınırlar kullanılan metoda bağlıdır (52).

Yaygın sistemde muhtemelen klinik problemlere neden olan faktörler X, V, trombin ve fıbrinojendir. PT için en yaygın kullanımlardan birisi varfarin zehirlenmesinin değerlendirilmesi veya vitamin K ile ilgili koagülasyon faktörlerinin hepatik sentezinin bozulduğu benzer durumlardır. Vitamin K ile ilgili koagülasyon faktörleri arasında (II, VII, IX ve X), faktör VII en kısa yarı ömre sahiptir. Bu faktörlerin sentezi durur ise veya önemli derecede yavaşlarsa, faktör VII' deki eksiklik öncelikle başlar. Faktör VII ekstrinsik sistemde bulunduğundan ve PT yaygın sistemin değerlendirilmesindeki tek test olduğundan, öncelikle PT uzar ve normal ortalamanın üstünde bir yüzde artışı olarak en büyük relatif artışa sahiptir. PT, APTT veya ACT ile birlikte kullanılır. Çünkü, PT intrinsik ve yaygın sistem içinde bu iki testle değerlendirilen bölgeyi böler (52, 55).

Protrombin zamanı fibrinojen konsantrasyonu 100 mg/dL'nin altında, protrombin konsantrasyonu normal konsantrasyonunun %30'undan daha az ve/veya pıhtılaşma faktörleri V, VIII ve X'dan herhangi birisinin konsantrasyonu normalin %50'sinden daha az olduğunda uzar. Bu faktörlerin eksikliğinden başka, fonksiyonel anormallikleri veya faktör inhibitörleri de PT'da değişikliklere yol açabilir. PT uzamasının en yaygın nedenleri ilgili pıhtılaşma faktörlerinin artan tüketimi veya bu faktörleri üreten karaciğer yetmezliğidir. Büyük hayvanlarda intrinsik veya yaygın sistemde koagülasyon faktörlerinin tek konjenital yetersizliği, keçilerde afibrinojenemidir (55).

Faktör tüketiminde artış genellikle DIC 'de oluşur. Dissemine intravasküler koagulapatide aynı zamanında APTT'nın uzaması ve trombositopeni de görülür. Ekstrinsik koagülasyon faktörlerinin selektif tüketimi, herhangi bir sendromda oluşmaz. Üretiminin azalması vitamin K eksikliği nedeniyle, hepatoseluler hastalıklar sonucu oluşur. Vitamin K faktör II, VII, IX ve X'un hepatik üretimi için gereklidir. Vitamin K'nın etkisi, kumarin ile inhibe edilir. Kumarin, küflü tatlı yonca samanı veya rodentisitlerde bulunabilir. Kumarin derivatları (varfarin) bazen atlarda terapötik amaçla kullanılır (52).

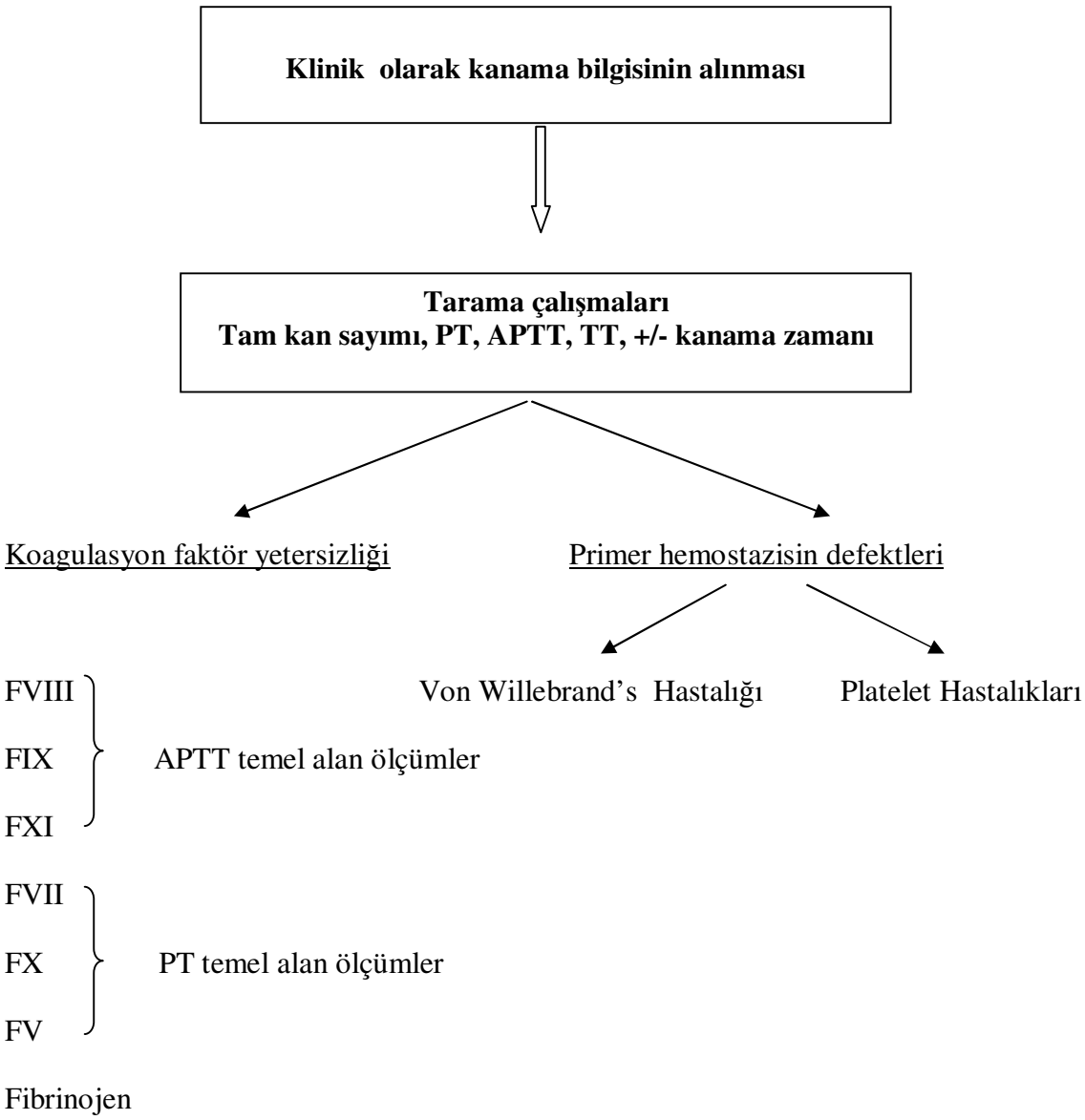
Babesiosisli hayvanlarda PT değerinde uzama olduğu bildirilmektedir (29, 47,49).

2.2.8. Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)

Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), intrinsik sistemin (faktörler XII, XI, IX ve VIII) ve yaygın sistemin (faktörler V, X, protrombin, fibrinojen) en duyarlı ve spesifik testidir. Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı, faktör VH'in dışında tüm koagülasyon faktörlerini test eder. Bu nedenle, bu test bir veya daha fazla koagülasyon faktörlerinin azalan aktivitesini araştırmakta mevcut testlerin en önemlisidir. Test aynı zamanda, heparin tedavisinin takibi ve antikoagulant toksikasyonlarının (faktör X) teşhisi için de kullanılabilir. Testte, 1 kısım % 3.8'lik sodyum sitratın, 9 kısım kanla karışımından elde edilen plazma kullanılır. Plazma örnekleri serin yerde tutulmalı ve ölçüm kan örneği alındıktan sonra 30 dakika içinde yapılmalıdır. Aynı zamanda sağlıklı kontrol hayvanda da ölçüm yapılmalıdır. Hastanın APTT'ı kontrol hayvanınkinden 4 sn daha uzun ise APTT uzamıştır. Referans sınırlar kullanılan metoda bağlıdır. Plazma/antikoagulant oranı düşükse, vakumlu tüpe yetersiz miktarda kan alınırsa veya eritrositozis mevcut ise, APTT yanlış-uzamış olabilir (52).

Spontan kanamanın olması için, faktör VIII veya faktör IX'un seviyeleri, normal değerin %5'inden daha düşük olmalıdır. Hemofili A bir faktör VIII eksikliğidir (52, 55).

Babesiosisli hayvanlarda APTT değerinde uzama olduğu bildirilmektedir (29, 47, 49).



Şekil 2.2. Kanamalı hastalıklarda tanıya götürebilecek laboratuar çalışma planı (40)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HAYVAN MATERYALİ

Bu çalışmada, Kayseri merkez ve ilçelerinde bulunan akkaraman koyun sürülerinde farklı cinsiyette (3'ü erkek, 47'si dişi), yaşları 1-6 arasında değişen toplam 50 hayvan kullanıldı. Klinik muayeneler sonucunda ateş, anemi ve hemoglobinüri gözlenen ve yapılan frotilerde *Babesia spp.* parazitleri olduğu tespit edilen 25 adet (2'si erkek, 23'ü dişi ve yaşları 1-6 arasında değişen) koyun çalışma grubu (Grup 1) olarak belirlenirken, klinik muayeneler sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen 25 adet (1'i erkek, 24'ü dişi ve yaşları 1-6 arasında değişen) koyun sağlıklı kontrol (Grup 2) olarak kabul edildi.

3.1.1. Anamnezin Alınması

Hayvan sahiplerinden koyunların klinik durumları hakkında bilgiler alındı.

3.1.2. Klinik Muayene

Hayvanların yaş, ırk, cinsiyetleri, ateş, nabız, solunum sayıları, mukozaların durumu, idrarın rengi belirlendi ve kene kontrolü yapıldı.

3.1.3. Kan Froti Muayenesi

Klinik olarak babesiosis olduğundan şüphe edilen koyunların kulak uçları tıraş edilip alkolle temizlendikten sonra punksiyon yapılarak froti çekildi. Yapılan frotiler Giemsa boyama tekniğine göre boyanarak immersiyon objektifle ışık mikroskobunda incelendi. Yapılan incelemeler sonucunda parazitler soy düzeyinde incelenmiştir.

Giemsa boya yöntemi: Havada kurutulmuş froti üzerine metil alkol döküküp 3-5 dakika bekletilir, alkol atılır ve lam üzerine Giemsa solüsyonu (5 cc distile suya 5 damla Giemsa ana solüsyonundan damlatılır ve iyice karışması sağlanır) dökülür. Üzerine boya dökülmüş froti 30-40 dakika bekletilir, sonunda boya dökülür sudan geçirilir, kurutulur ve üzerine bir damla sedir yağı damlatılarak immersion büyütmeyle muayene edilir (34).

Kan Örneklerinin Toplanması

Hayvanlardan kan örnekleri *Vena jugularis*'ten EDTA'lı (2,5ml) ve Sitratlı (2,5ml) tüplere alındı. EDTA'lı kan örneklerinde trombosit sayısını içeren hematolojik muayenesini Sysmex XT-2000i (Resim 3.1.) kan sayımı cihazı ile E.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Laboratuarında belirlendi. Sitratlı (2,5ml) kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazma çıkarıldı. Plazma örneklerinde PT, APTT Değerleri COATRON MI Coagulation Cihazı (Resim 3.2.) ile İç Hastalıkları ABD laboratuarında ve fibrinojen değerleri Sysmex CA-7000 Coagulation Analyzer (Resim 3.3) ile E.Ü. Onkoloji hastanesi laboratuarında belirlendi.

3.1.4. Örnek Analizleri

Plazma örneklerinde PT ve APTT değerlerinin belirlenmesi amacıyla ticari TEClot test kiti kullanıldı.

PT değeri için kitler 37 ºC ısıtıldı. Plazma örneğinden 0.1 ml alınarak 37 ºC de 2 dk beklendi. Plazmaya TEClot PT kitinden 0.2 ml eklenerek pıhtılaşma için geçen süre COATRON MI Coagulation cihazı ile belirlendi.

APTT değeri için kitler 37 ºC de ısıtılıp iyice karıştırıldı. Plazma örneğinden 0,1 ml alınarak 37 ºC de 2 dk beklendi. Plazmaya TEClot APTT kitinden 0,1 ml eklenerek inkübasyon için 5 dk beklendi. Plazma ve APTT birleşiminin üstüne 0,025 molar

Kalsiyum klorit eklenerek pıhtılaşma için geçen süre COATRON MI Coagulation cihazı ile belirlendi

3.1.6 Araştırmada Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler

PT Kit (TEClot): Sağlıklı ve babesiosis'li koyunlardan alınan plazma örneklerinde PT değerinin hesaplanması amacıyla kullanıldı.

APTT Kit (TEClot): Sağlıklı ve babesiosis'li koyunlardan alınan plazma örneklerinde APTT değerinin hesaplanması amacıyla kullanıldı.

Kalsiyum Klorit: 0,025 M değerinde APTT değerinin hesaplanması sırasında kullanıldı.

Giemsa Boya Solüsyonu: Kan frotilerinin boyanarak *Babesia* etkenlerinin eritrosit içinde görülmesi amacıyla kullanıldı.

Ependorf Tüpü 1.5 ml: Plazma örneklerinin saklanmasında kullanıldı.

Holder ve Uygun İğne: Koyunların *V. jugularis'* inden kan almak amacıyla kullanılan iğne takımları.

Plazma İçin ETDA'lı Tüp 10 ml: Kan sayımının yapılmasında kullanılan kan alma tüpleri

Na-Sitratlı Tüp 3 ml : Pıhtılaşma faktörlerinin belirlenmesi için kullanılan kan alma tüpleri



Resim 3.1 Sysmex XT-2000i kan sayımı cihazı



Resim 3.2 COATRON MI Coagulation Cihazı



Resim 3.3 Sysmex CA-7000 Coagulation Analyzer

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler için SPSS 12.01 programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki fark independent-t testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ANAMNEZ BULGULARI

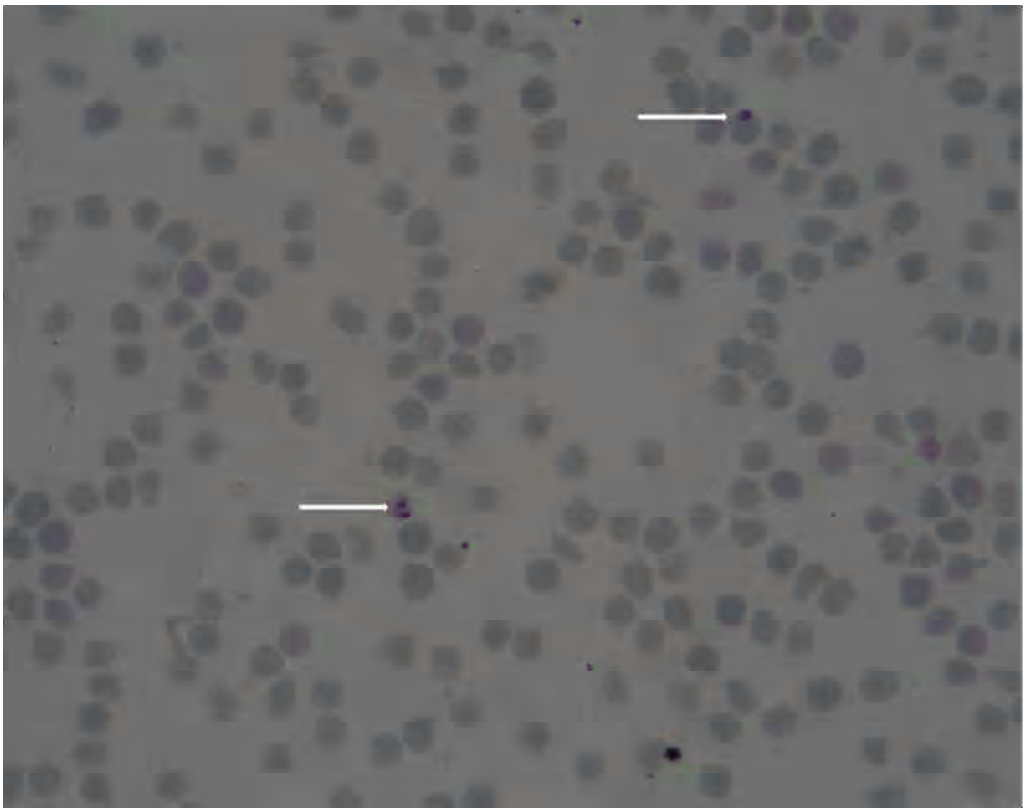
Koyun sahipleri ile yapılan görüşmelerde koyunların iştahsız, durgun, halsiz oldukları, sürünün gerisinde kaldıkları, kan işeme şikayetleri olduğu ve sürüde aynı şikayetle bazı hayvanların öldüğü öğrenilmiştir.

4.2. KLİNİK BULGULAR

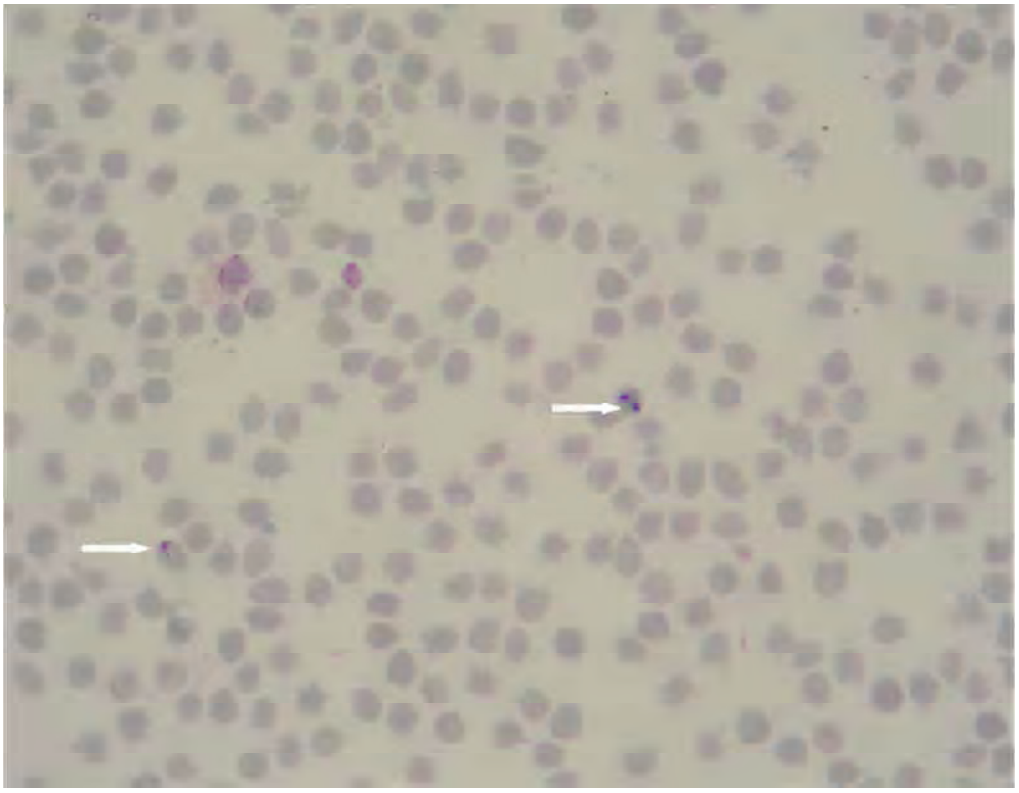
Yapılan klinik muayenede babesiosis belirlenen koyunlarda ateş, hemoglobinuri ve kene varlığı tespit edildi. Ayrıca bu hayvanların 6'sında sarılık belirlendi. Sağlıklı kontrol grubundaki hayvanların genel muayeneler sonunda sağlıklı oldukları tespit edildi.

4.3. KAN FROTİ BULGULARI

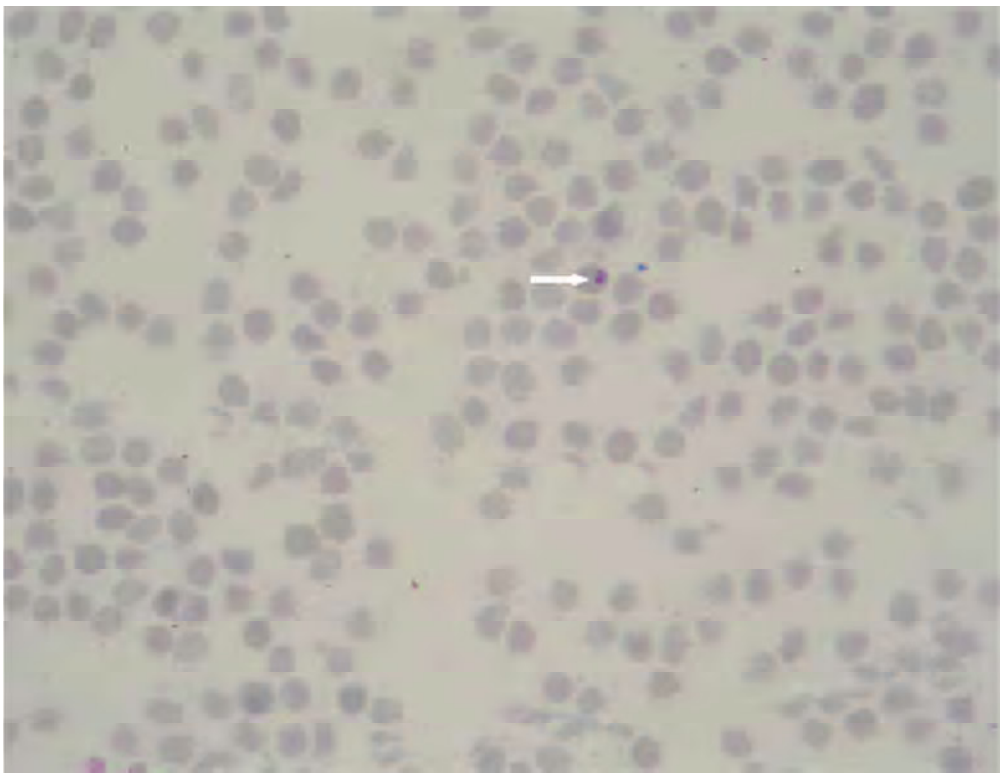
Kan froti muayenelerinde parazitler *Babesia spp.* olarak eritrositler içinde tespit edilmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).



Şekil 4.1: Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100



Şekil 4..2: Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100

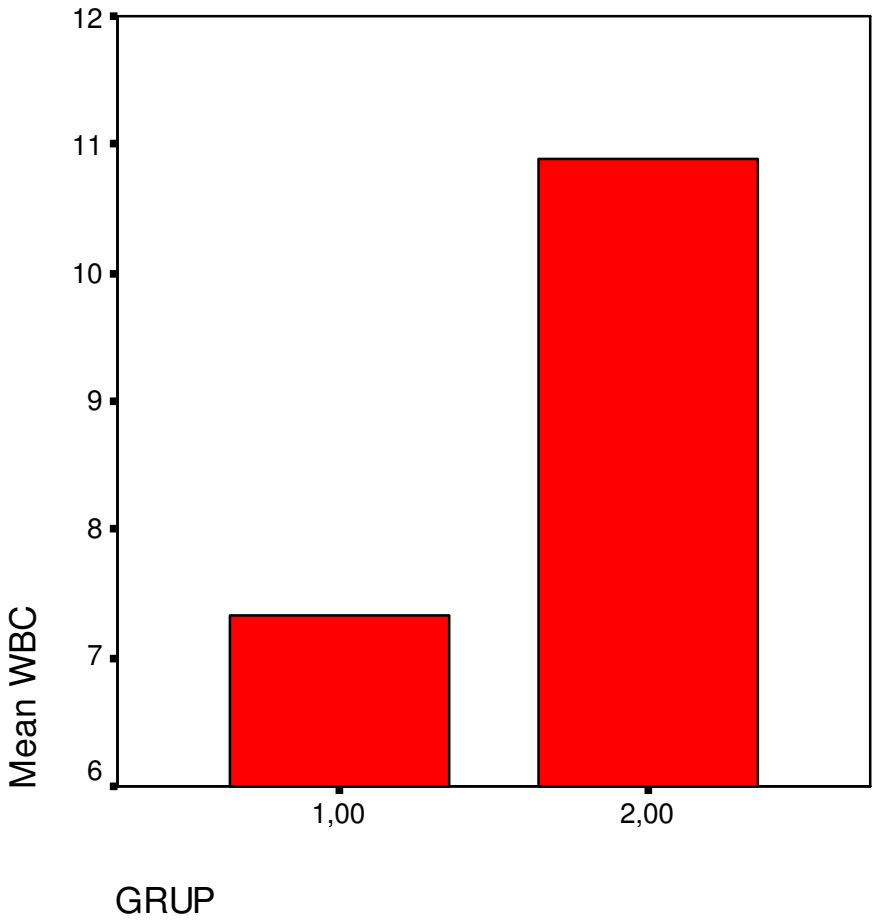


Şekil 4..3: Kan frotilerinde babesiosis etkenlerinin ertirosit içindeki görünümü (oklar). Giemsa BoyamaX100

4.4 HEMATOLOJİK VE KAN PIHTILAŞMA BULGULARI

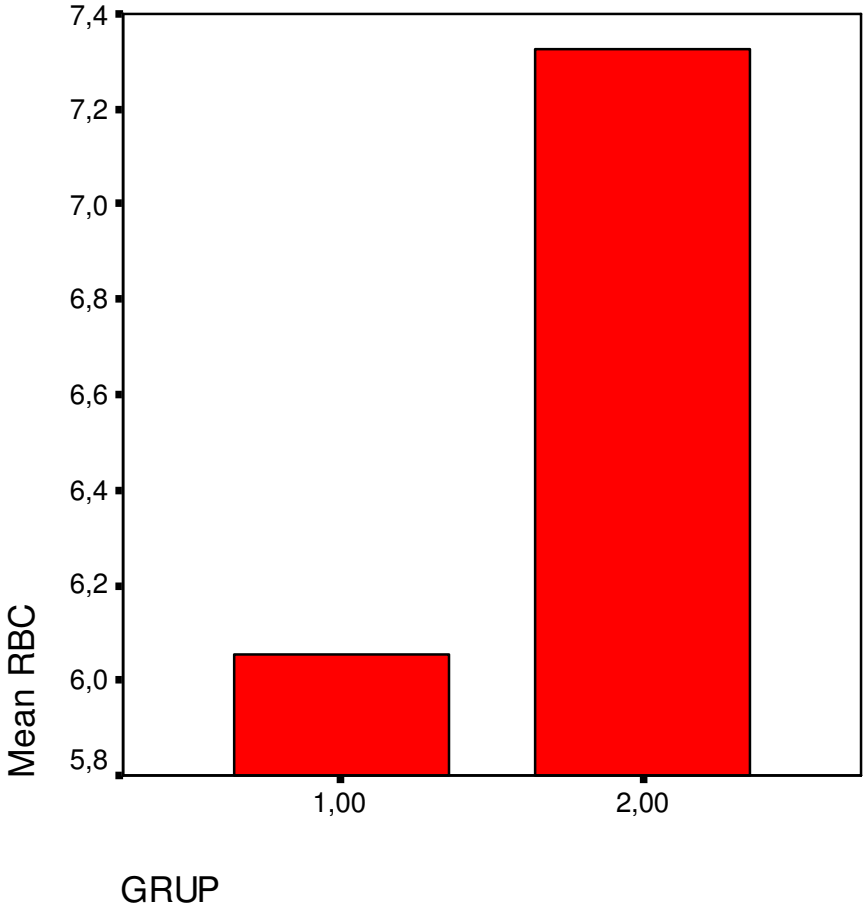
Bu araştırmada, babesiosis'li (25) ve sağlıklı koyunlarda (25) WBC, RBC, HGB, HCT ve PLT gibi hematolojik parametreler (Tablo 4.1.) ile FİB, PT ve APTT gibi bazı kan pıhtılaşma parametreleri (Tablo 4.2.) değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki parametreler ortalama (Mean)±Standart sapma olarak değerlendirilmiş ve grafikte belirtilmiştir (Grafik 4.9.).

Babesiosis'li koyulardan 4'ünde (%16) lökositozis gözlenirken, 6 koyunda (%24) lökopeni belirlenmiştir. Babesiosis'li grup lökosit değerleri ortalama 7.32±4.01 $X10^3$/ul ve sağlıklı grup lökosit değerleri 10.89±2.95 $X10^3$/ul olarak belirlenmiştir(Grafik 4.1.). Her iki gruptaki lökosit değerleri normal sınırlar içinde olmasına rağmen gruplar arasında istatiksel olarak fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$).



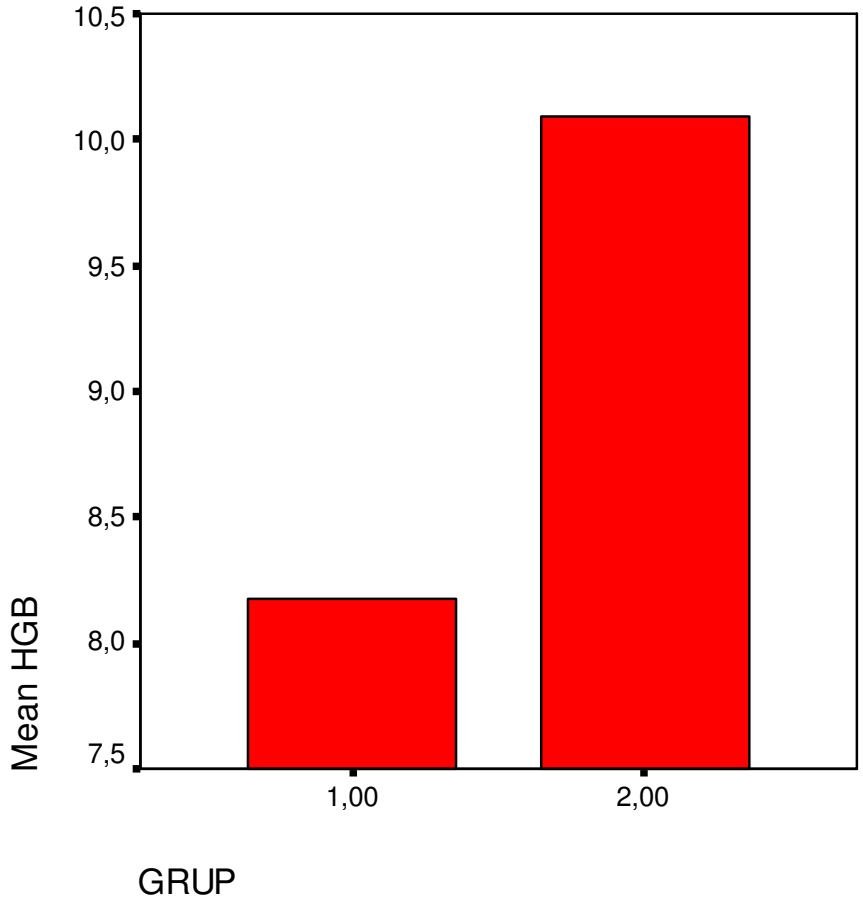
Grafik 4.1. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda WBC'nin , ortalama değer sonuçları

Babesiosis'li grup eritrosit değerleri ortalama 6.05±1.43 $X10^6$/ul ve sağlıklı grup eritrosit değerleri 7.32±0.89 $X10^6$/ul olarak belirlenmiştir (Grafik 4.2.). Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında babesiosis'li gruptaki eritrosit sayısı istatiksel açıdan fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$).



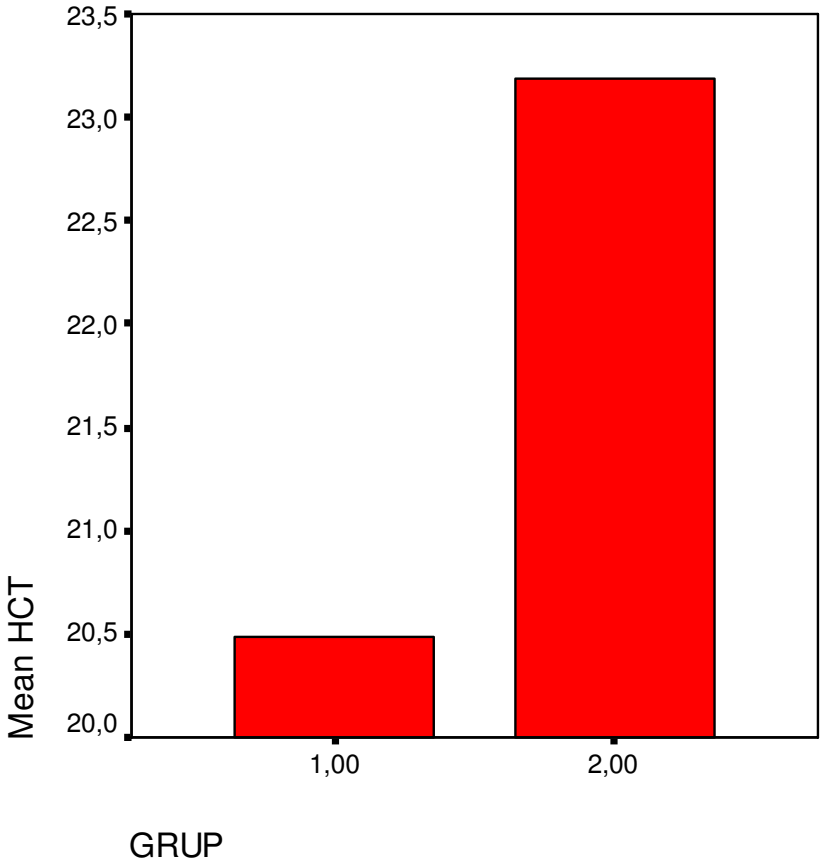
Grafik 4.2. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda RBC'nin ortalama değer sonuçları

Babesiosis'li grup hemoglobin değerleri ortalama 8.17±1.5.4 g/dl ve sağlıklı grup hemoglobin değerleri 10.08±1.81 g/dl olarak belirlenmiştir (Grafik 4.3.). Enfekte gruptaki hayvanlar bireysel olarak değerlendirildiğinde 11 hayvanda (%44) hemoglobinemi belirlenmiştir. Bu değerlere göre her iki grup değerleri normal sınırlar içerisinde olup, gruplar arasında istatiksel olarak fark bulunmamıştır.



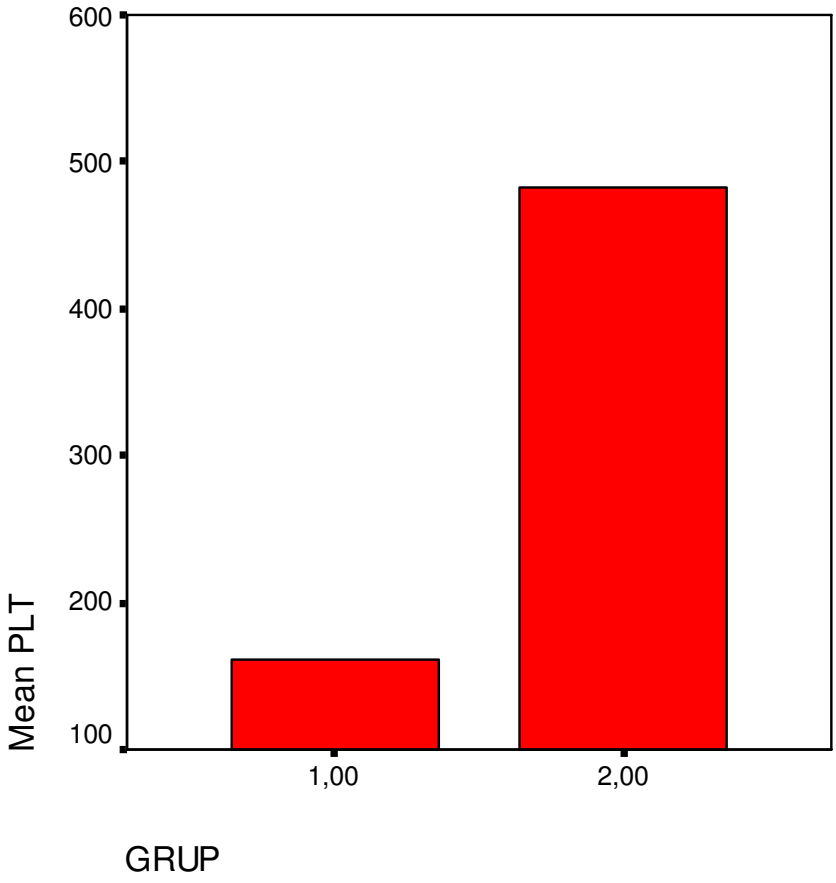
Grafik 4.3. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda HGB'nin ortalama değerler sonuçları

Babesiosis'li grupta hematokrit değeri ortalama 20.49±4.6 ve sağlıklı grupta hematokrit değeri ortalama 23.18±5.36 olarak belirlenmiştir (Grafik 4.4.). Bu değerlere göre babesiosis'li grupta hematokrit değer normal değerlere göre düşük bulunmuş ve her iki grup değerleri arasında istatiksel olarak önemli fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).



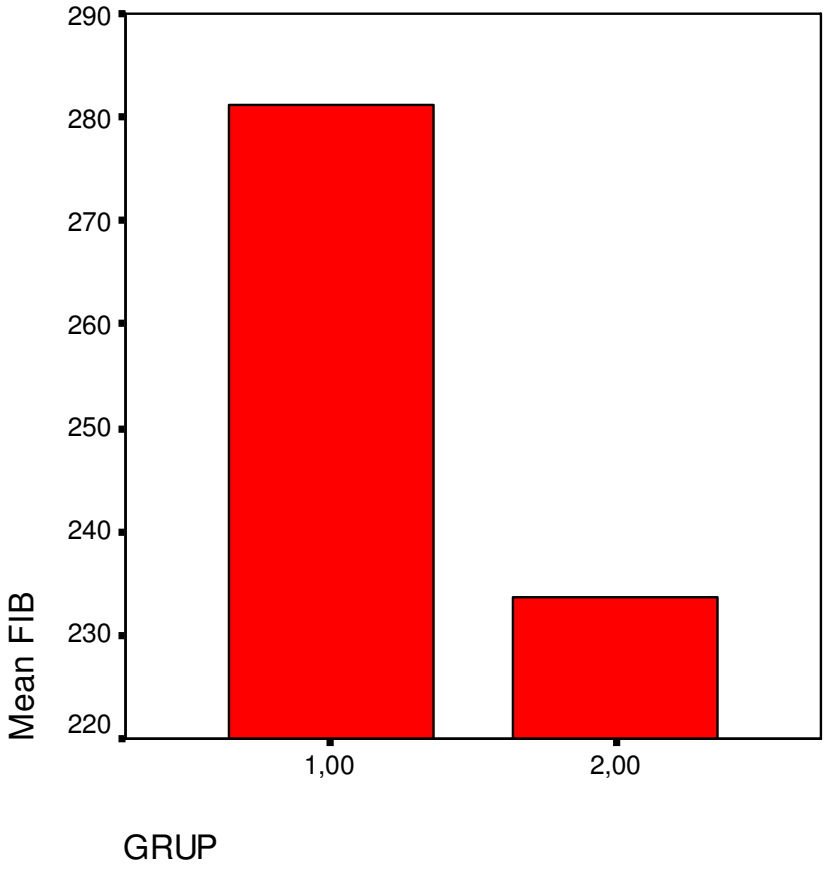
Grafik 4.4. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda HCT ortalama değer sonuçları

Babesiosis'li grupta trombosit sayıları ortalama 161.08.±151.28 $X10^3$/ul ve sağlıklı grupta trombosit sayıları 482.52±111.02 $X10^3$/ul olarak belirlenmiştir (Grafik 4.5.). Bu değerlere göre babesiosis'li grupta trombositopeni olduğu tespit edilmiştir ve her iki grup değerleri arasında istatiksel olarak önemli fark bulunmuştur ($p<0.001$).



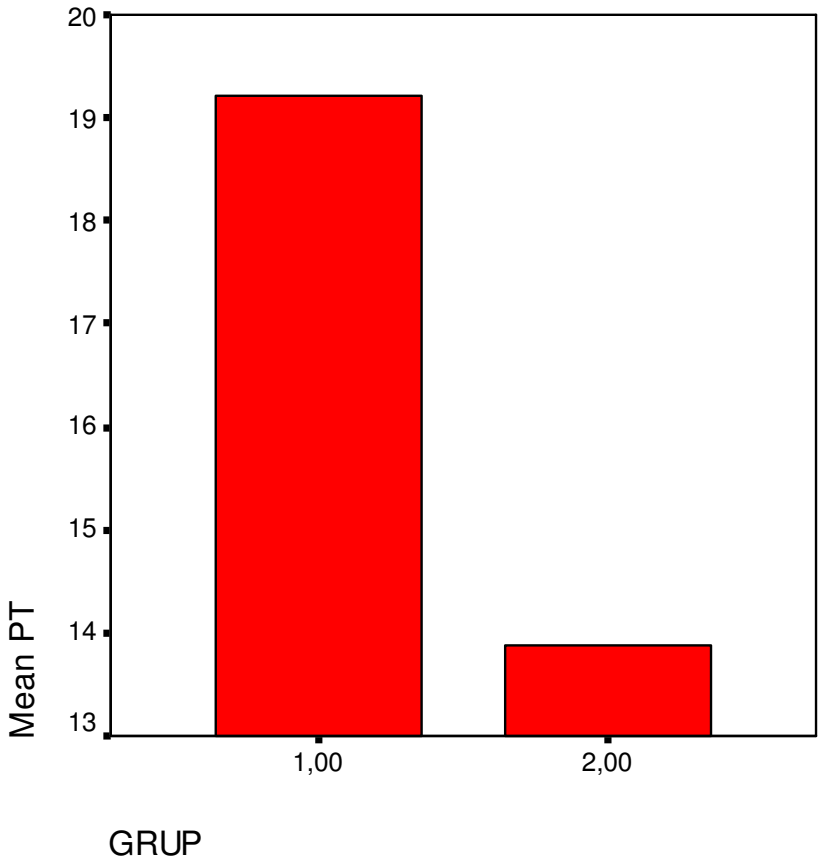
Grafik 4.5. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda ortalama trombosit sayıları

Babesiosis'li grupta fibrinojen değeri ortalama 281.14±86.96 mg/dl ve sağlıklı grupta fibrinojen değeri 233.74±64.58 mg/dl olarak belirlenmiştir (Grafik 4.6.). Bu değerlere göre her iki grup değerleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen babesiosis'li gruptaki değerlerin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu ve gruplar arasında istatiksel olarak önemli fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.005$).



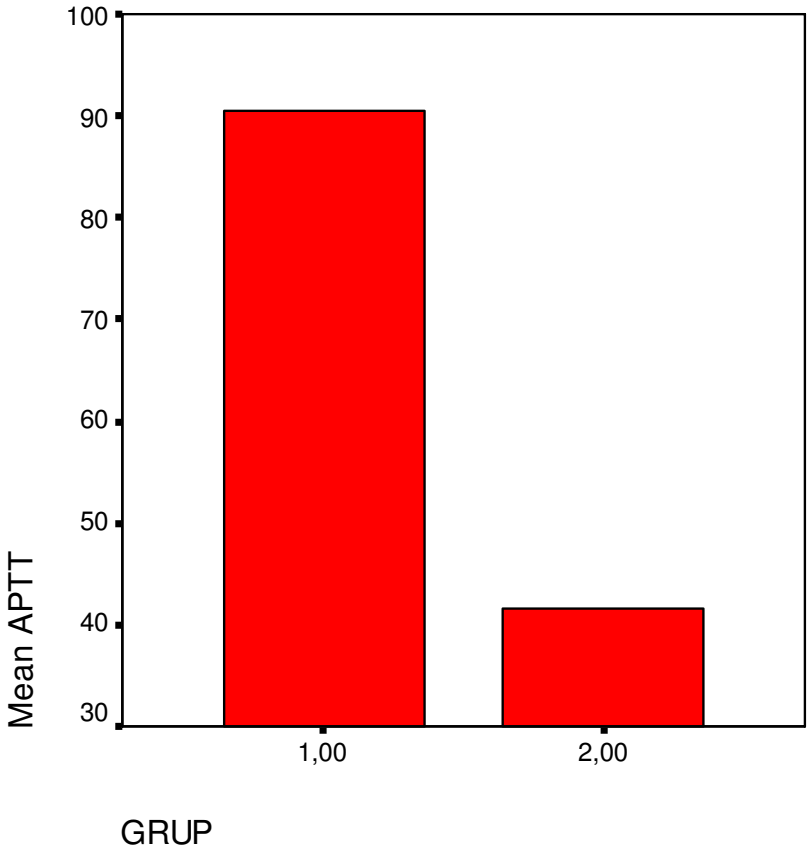
Grafik 4.4.6. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda fibrinojenin ortalama değeri

Babesiosis'li grupta protrombin zamanı ortalama 19.21±5.28 s ve sağlıklı grup protrombin zamanı ortalama 13.89±1.81 s olarak belirlenmiştir (Grafik 4.7.). Bu değerlere göre babesiosis'li grupta protrombin zamanlarının sağlıklı gruba göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir ve bu uzama istatiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.001$).



Grafik 4.4.7. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda PT ortalama değerleri

Babesiosis'li grupta aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ortalama 90.53±49.86 s ve sağlıklı grupta aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ortalama 41.50±14.17 s olarak belirlenmiştir (Grafik 4.8.). Bu değerlere göre babesiosis'li grupta aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanıdaki uzama sağlıklı gruba göre daha önemli bulunmuştur ($p<0.001$).



Grafik 4.8. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda APTT ortalama değerler i

Tablo 4.1. Babesiosis'li ve sağlıklı koyunlarda WBC, RBC, HGB, HCT ve PLT değerleri (X**±Sd**)

	N	**WBC** (10^3/ ul)	**RBC** (10^6/ ul)	**HGB** (g/dl)	**HCT** (%)	**PLT** (10^3/ ul)
Sağlıklı kontrol	25	10.89±2.95[a]	7.32±0.89[a]	10.08±1.81	23.18±5.36[b]	482.52±111.02[a]
Babesiosis'li grup	25	7.32±4.01[b]	6.05±1.43[b]	8.17±1.54	20.49±4.6[a]	161.08.±151.28[b]

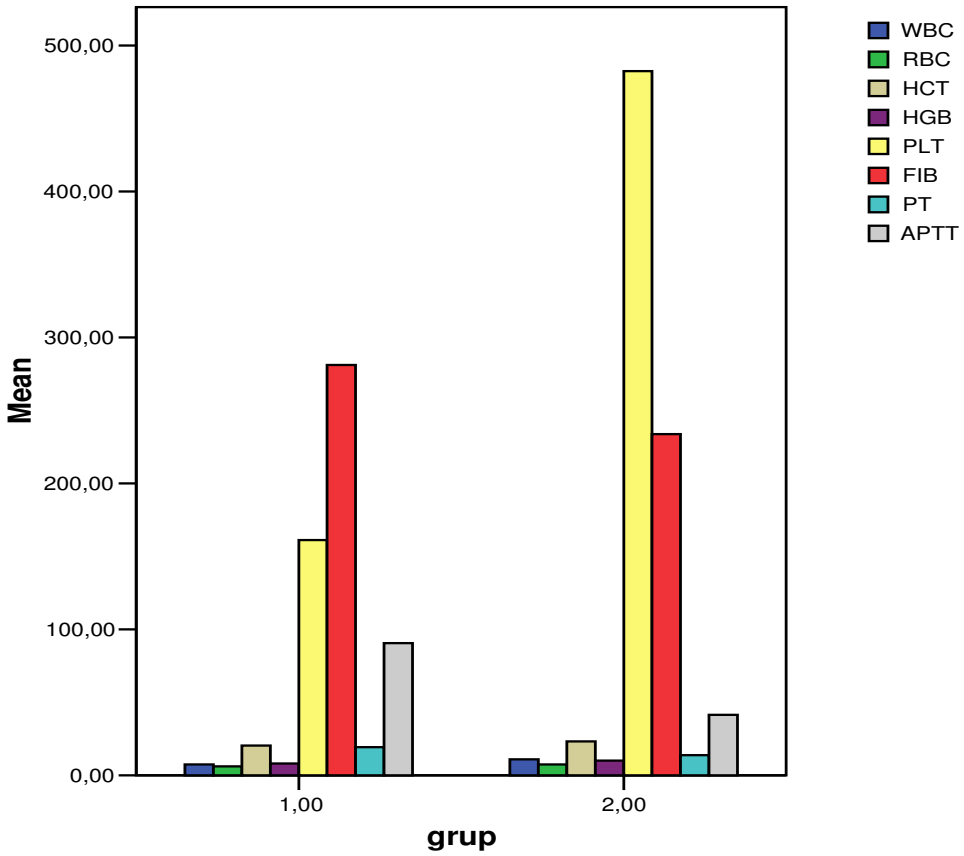
a,b: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.001)

Tablo 4.2. Babesiosis'li ve sağlıklı koyunlarda FİB, PT ve APTT değerleri (X**±Sd**)

	N	**FİB** (mg/dl)	**PT** (s)	**APTT** (s)
Sağlıklı kontrol	25	233.74±64.58[c]	13.89±1.81[a]	41.50±14.17[a]
Babesiosis'li grup	25	281.14±86.96[d]	19.21±5.28[b]	90.53±4986[b]

a,b: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.001)

c,d: Aynı sütunda farklı harfler taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05)



Grafik 4.9. Babesiosis'li (grup 1) ve sağlıklı (grup 2) koyunlarda WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, FİB, PT ve APTT ortalama değerler sonuçları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut Babesiosis enfeksiyonlarında klinik olarak ateş, anemi, hemoglobinüri, lökopeni, sarılık, mukozalarda peteşiyel kanamalar ve ölüm gözlendiği bildirilmektedir (24, 29, 30, 56). Yaptığımız çalışmada da Babesiosisle doğal enfekte koyunlarda klinik muayenelerde anemi, hemoglobinüri, sarılık ve ölüm gibi klinik bulgular elde edilmiştir.

Babesiosisli köpeklerde lökopeni, lökositozis, nötropeni, nötrofili, eozinofili ya da monositozis gibi lökosit değişiklikleri bildirilirken (47-49), atlarda (50) ve sığırlarda lökositozis geliştiği vurgulanmaktadır (29). Bu çalışmada da Babesiosis'le doğal enfekte koyunlarda lökosit değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, sağlıklı koyunlardaki değerleriyle karşılaştırıldığında lökosit sayısının düştüğü tespit edilmiştir. Bu hayvanların 4'ünde (%16) lökositozis gözlenirken, 6 koyunda (%24) lökopeni gözlenmesi literatürlerle uyumludur (29, 47-50). Lökositozisin genellikle olgun nötrofili ve lenfositozis ile açıklanırken, lökopeni nedeni ise babesiosisin tüm sistemlerde yangı oluşturması ve solunum sistemine yerleşmesi olarak açıklanmaktadır (49).

Babesiosiste klinik ve hematolojik olarak anemi tipik belirtilerdendir. Aneminin şiddeti oldukça değişkendir. Aneminin derecesi parazitemi oranı ile ilişkili değildir (24, 30, 31). Babesiosiste aneminin sebebi genellikle hemoliz olarak bildirilmektedir (57). Hemolizin mekanizması köpek babesiosisinde mekanik, immun ilişkili ve parazitlerin ürettiği toksinler gibi 3 hipotez ile açıklanmaktadır. Ancak hemoliz mekanizmasının

tam olarak açıklanabilmesi için flow cytometri gibi yöntemler gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca aneminin sebebi ve şiddeti genellikle parazitlerin eritrositleri yıkımlanması ve hasta hayvanın immun cevabı ile açıklanabilmektedir (49). Bu çalışmada da babesiosisli koyunlarda eritrosit sayısında düşme literatür bilgileriyle uyumludur (24, 30, 31).

Kandaki hemoglobin miktarı 100 ml kanda gram ya da % olarak ifade edilir ve eritrositin oksijen taşıma kapasitesini gösterir. Hayvanın ırkı, cinsiyeti, yaşı, bireysel özellikleri, beslenme durumu ve yaşadığı ortama göre değişiklikler gösterir. Ayrıca bedensel çalışmaya, ruhsal duruma, mevsimlere, hava basıncına, türün yaşam biçimine ve hastalıklara göre de hemoglobin miktarı azalır ya da çoğalır (51-53). *Akut Babesiosis* enfeksiyonlarında anemi ve hemoglobinüri gözlenmektedir (24-30) Babesiosisli koyunlardan 11 (%44)'ünde hemoglobineminin gözlenme sebebi eritrositlerin parçalanması, total eritrosit sayısının azalması ve hemoglobinüri olduğu düşünülmektedir.

Hematokrit kan hücreleri hacminin total kan volümüne oranıdır. Başka deyişle kan hücrelerinin yüzde olarak hacmini belirlemeye hematokrit denir. Genellikle hematokrit değer 100 ml kanda bulunan şekilli elemanların ml olarak hacmini gösterir. Hematokrit değer kandaki eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı ile doğru orantılı olarak değişir (52). Furlanello ve ark. (49) babesiosisli köpeklerde yaptıkları araştırmada hematokrit değerin azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada hematokrit değerin sağlıklı koyunlara göre düşük bulunması literatürle uyumludur (49).

Kandaki trombositler, kemik iliğindeki kök hücrelerinden; megakaryositlerden köken alırlar. Trombositlerin yaşam süreleri yaklaşık olarak 3-5 gündür. Trombositopeni; klinik olarak çoğunlukla peteşiyel hemorajilerle ortaya çıkar, koagülasyon faktör ve/veya faktörlerinin yetersizliği; büyük vasküler defektleri kapatmak için trombositlerin yetersizliği sonucu klinik hemoraji ile ortaya çıkar ve disseminant intravasküler koagülopati; küçük damarlarda pıhtı oluşumunun artması ve aynı anda fibrin yıkımlanma ürünlerinde artışla sonuçlanan fibrinolizisin artması nedeniyle ortaya çıkar (52).

Babesiosisli hayvanlarda orta ile şiddetli derecede değişen trombositopeni bildirilmiştir (29, 47, 49). Bu çalışmada da Babesiosisli koyunlarda trombositopeni gözlenmesi bildirimlerle uyumludur. Trombositopenin muhtemel nedeni ise kemik iliğinin yetersiz üretimi, trombosit alıkonulması ya da yıkımlanması olarak bildirilmiştir (58). Ayrıca,

sistemik DIC, immun ilişkili trombosit yıkımlanması ve dalakta trombosit alıkonulması ile açıklanmaktadır (49). Zygner ve ark. (54), köpek babesiosisi ile ilgili yaptıkları araştırmada %15.3 oranında trombositozis olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada trombosit değerleri sağlıklı koyunlara göre düşük bulunması literatürle uyumludur (29, 47, 49).

Hipofibrinojenemi fibrinojenin hepatik sentezinin bozulması, DIC sırasında tüketiminin artması, primer hiperfibrinolizis sırasında yıkımlanması veya yaygın hemoraji sırasında kompanse edilemeyen kayıp sonucu gelişebilir. Bu protein karaciğerde bol miktarda üretilir ve akut faz protein olarak görev yapar. Değişik yangısal ve prokoagülant uyarıda hızla salınır. Atlarda karaciğerin fibrinojen üretme kapasitesi büyüktür. Çünkü, hipofibrinojenemi sadece akut fulminant hepatik nekrozun bir özelliğidir. Edinsel disfibrinojenemi büyük hayvanlarda bildirilmemiştir. Hipofibrinojeneminin klinik semptomları, oluşumuna neden olan hastalıkta ve diğer hemostatik anormalliklerin bulunması halinde ortaya çıkar (52).

Babesiosisli hayvanlarda fibrinojen miktarında genellikle artmış olduğu bildirilmektedir (47, 49, 52)

Babesiosisli hayvanlarda başta trombositopeni olmak üzere hemostazis profilinde değişimler gözlenmektedir. Protrombin zamanı ve APTT gibi koagulasyonla ilgili parametreler ile fibrinojen konsatrasyonunda değişiklikler babesiosisli hayvanlarda belirlenen değişikliklerdendir. Hemostazis değişimlerinin mekanizması, hem hemoliz nedeniyle oluşan endotelial hasar ve akut faz proteinleri hem de endotelial hücrelerle parazitli eritrositlerin etkileşimi ile açıklanmaktadır (29, 47, 49, 59, 60). Fibrinojen miktarındaki artış akut faz protein reaksiyonu sonucu oluşmaktadır (47). Diğer bir deyişle, bu çalışmada da babesiosisli koyunlardaki fibrinojen miktarı sağlıklı koyunlardaki fibrinojenlerle karşılaştırıldığında daha fazladır ve aralarındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.001$).

Babesiosisli hayvanlarda PT ve APTT değerlerinde uzama olduğu bildirilmektedir (29, 47, 49). Uzamış PT, APTT, trombositopeni ve fibrinojen değişiklikleri babesiosisli hayvanlarda DIC oluşabileceğinin bir göstergesidir. Dalgliesh ve ark., (29) splenektomize buzağılarda *B. bovis* ile yaptıkları çalışmada DIC oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca koyunlarda deneysel *B. ovis* enfeksiyonlarda histopatolojik olarak

DIC oluştuğu literatürlerde bildirilmektedir (30, 32). Bu çalışmada da PT ve APTT değerlerinde uzama literatürlerle uyumludur (29, 47, 49).

Sonuç olarak, doğal enfekte Akut Babesiosisli koyunlarda değişik şiddette hemostatik anormallikler gözlenmiştir. Belirlenen hemostatik anormallikler, trombositopeni, fibrinojen artışı, uzamış PT ve APTT değerlerini içermektedir. Bu sonuçlar, Akut Babesiosisli koyunlarda DIC' in gelişebildiğini gösterir.

6. KAYNAKLAR

1. İnci A, Çakmak A, Dinçer Ş, ve ark. Kayseri Yöresinde Sığırlarda Babesiosisin Seroprevalansı, Türk J Vet. Anim Sci. 2002; 26:134-135

2. Ferrer D, Castella J, Gutierrez JF, et al. Seroprevalence of *Babesia ovis* in Spanish ibex *(Capra pyrenaica)* in Catalonia, northeastern Spain. Vet Parasitol 1998; 75: 93-98.

3. İça A. Sığırlarda Bazı *Babesia* Türlerinin Reverse Line Blotting ve Indrect Floresan Antikor Testi ile Karşılaştırılmalı Tanısı Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2003.

4. Boch J, Supperer R. Veterinary Medizinische Parasitologie. 3. Auflae, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1983: 2-5

5. Uilenberg G. Babesiosis. In Wallingfor MW (ed) Encyclopedia of Artropod-Transmitted Infection of Man and Domesticated Animals. CABI publishing, UK 2001.

6. Friedhoff KT. Transmission of Babesia. Ristic M. Ed. Babeziosis of Domestic Animals and Man. CRC Press., Boca Raton, Florida. 1988:23-52.

7. Kaufmann J. Parasitic Infections of Domestic Animals. A Diagnostic manual.Birkähuser Verlag, Basel, Boston, Berlin. 1996:423

8. Razmi GR, Naghibi A, Aslani MR, et al. An epidemiological study on ovine babesiosis in the Mashhad suburb area, province of Khorasan, Iran Vet Parasitol 2002;108: 109-115

9. Rommel M. Protozoenenfektionen der Wiederkauer. Rommel M, Eckert J, Kutzer E, Körting W. Schnieder T. eds. Veterinamediziniche Parazsitologie.5.,Vollständing neubearbeitete Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 2000:121-191.

10. Soulsby ELJ. Helminths, Artropods and Protozoa of Domesticated Animals. 7.Edition. Baillilere Tindall, London, 1986: 809.

11. Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F. Veteriner ve Tıbbi Protozooloji 2. Ankara Üniv Vet Fak Yay no:248. Ankara Univ Basımevi, Ankara, 1969:1313.

12. Karaer Z, Nalbantoğlu S. Protozoon Hastalıklarında Tedavi. Ed: Burgu A, Karaer Z. Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıklarında Tedavi.İzmir, 2005:15-16.

13. Levine ND, Veterinary Protozoology. Lowa State University Press, Ames, 1985:291-413.

14. Hashemi-Fesharki R . Tick-borme diseases of sheep and goats and their related vectors in Iran. Parassitologia 1997;39:115-117

15. Ristic M, Montenegro-James S. Immunization Against Babesia. in Babrsiosis of Domestic Animals and Man. Miodrac Ristic (eds). United States. CRC pres, 1988: 163-191.

16. İnci A, Karaer Z, İça A. Kayseri yöresinde koyun ve keçilerde babesiosis. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2002; 16(1):79-83

17. Göksu K. Yerli koyunlarımızda Babesidae ve Theileridae'lerin epizootiyolojik durumlarıyla biyolojilerine dair araştırmalar. A.Ü. Vet.Fak.Yay. 1976;205

18. Emre Z, Düzgün A, İriadam M, Sert H. Seroprevalence of Babesia ovis in Awassi sheep in Urfa, Turkey, Turk J Vet Anim Sci 2001;25:759-762

19. Çiçek H, Düzgün A, Emre Z, Karaer Z. Seroprevalence of Babesia ovis in sheep around Afyon Turk J Vet Anim Sci 2004;28: 683-686

20. İça A, Yıldırım A, İnci A. Kayseri yöresinde koyunlarda kan protozoonlarının reserve line blotting yöntemi ile araştırılması. XIV Ulusal Parazitoloji Kongresi (2005-İzmir).

21. Aktaş M Altay K, Dumanlı N . Determination of prevalence and risk factors for infection with *Babesia ovis* in small ruminants from Turkey by polymerase chain reaction. Parasitol Res. 2007;100: 797-802

22. Taşcı S. Van Bölgesinde sığır ve koyunlarda görülen kene türleri ile bunların taşıdığı kan parazitleri arasındaki ilişkiler. A Ü Vet Fak Derg1989;36(1):53-63

23. Aytuğ CN, Yalçın BC, Alaçam E ve ark. Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği.TÜM VET Hayvancılık Hizmetleri Yayını. İstanbul. 1990:202-2003

24. Sevinc F, Turgut K, Sevinc M. et al. Therapeutic and prophylactic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental Babesia ovis infection of lambs. Vet Parasitol 2007; 149: 65-71

25. Lobetti RG, Diver E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. J Vet Intern Med 2002;16: 63-68

26. Lobetti RG. Canine babesiosis. Compend Contin Educ Prac Vet 1998;20: 418-430

27. Irwin P. Babesiosis and cytauxzoononsis. InShaw SE, Day MJ (Eds). Arthropod-borne Infectious Diseases of the Dog and Cat. Manson Publishing, Barcelona, 2005: 46-79

28. Blood DC, Radostits OM. Veterinary Medicine, 7th edn. Bailliére Tindall, London 1987.

29. Dalgliesh RJ, Dimock CK, Hill MWM, Mellors LT. *Babesia argentina*: Disseminated intravascuar coagulation in acute infections in splenectomixed calves. Exp Parasitol 1976;40:124-131

30. Yeruham I, Hadani A, Galker F. Some epizootiological and clinical aspects of ovine babesiosis caused by *Babesia ovis*—a review. Vet Parasitol 1998; 74:153-163

31. Murase T, Ueda T, Yamato O, Tajima M, Maede Y. Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with *Babesia gibsobi.* Journal of Vet Med Sci 1996; 58: 259-261

32. Habela MA, Reina D, Navarrete I, Redondo E, Hernandez S. Histopathological changes in sheep experimentally infected with Babesia ovis. Vet Parasitol 1991;38 (1): 1-12

33. Gopegui RR, Penalba B, Goicoa A, et al. Clinico-pathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. The Vet J 2006 (In press)

34. İmren HY, Şahal M, Veteriner İç Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara. Medisan Yayınevi, 1994:158

35. Karaer Z, Nalbantoğlu S, Protozoon Hastalıklarında Tedavi. Burgu A. Karaer Z. Eds. Parazit Hastalıklarında Tedavi. META Basım Matbaacılık, İzmir. 2005:1-19

36. Melhorn H, Schein E. The piroplasm life cycle and sexual stages. Advences in Parasitology. Ed:JR Baker, R. Müller Academic Pres, 1984:69-89

37. Sayın F, Dumanlı N. Elazığ Bölgesinde Evcil Hayvanlarda görülen Kene Türleriyle ilgili Epizootilojik Araştırmalar A Ü Vet Fak Derg 1982;29(3-4):344-362

38. Schnittger L, Yin H, Qi B, et al. Simultaneous detection and differentiation of *Theileria* and *Babesia* parasites infecting small ruminants by reverse line blotting. Parasitol Res. 2004;92:189-196

39. Böse R, Jorgensen WK, Dalgliash RJ, Friedhoff KT, de Vos AJ. Current state and future trends in the diagnosis of babesiosis. Vet Parasitol 1995;57:61-74

40. Atambay M, Özensoy S, Özbel Y, Alkan Z. Moleküler Biyolojik Yöntemler Ed: Özcel MA, Altıntaş N. Parazit Hastalıklarında Tanı. 1. Baskı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no: 15, İzmir, 1997:373-441

41. Lunemann JD, Zarmes S, Priem S, Franz J, Schanderlein R. et al. Rapid typing of *Borrelia burdgoferi* sensu lato spesies in specimens from patients with different manifestation of lyme boreliosis.J Clin Microbiol 2001;39:1130-1133

42. Kuttler KL. Chemotherapy of Babesiosis; A review. In Babesiosis Ed:M.Ristic J.P.Kreier Newyork Academic Pres, 1981:65-85

43. Dinçer Ş. Ruminantlarda Babesiosis ve Theileriosis. Tigem Eğitim Semineri, Dalaman 8 Haziran 1990

44. Pipano E, Hadani A, Control of bovine babesiosis. In Malarıa and Babesiosis, Ed: M.Ristic P.Ambroise- Thomas J. Kreier Dardrectht Boston Lancaster Mortinus Nijhoff Publishers, 1984:263-303

45. Melhorm H. Encyclopedic Reference of Parasitology Diseases, Treatment Therapy. Berlin: Springer-Verlag 2001:61-71

46. Bose R, Jongensen WK, Dalglresh RS, Fredhoff KT, de Vos AJ. Current state and future trendsin the diagnosis of babesiosis Vet Parasitol 1995;57:61-64

47. Gopegui RR, Penalba B, Goicoa A, Espada Y, Fidalgo E, Espino L. Clinico-pathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. The Vet J 2007;174:129-132

48. Mathe A, Vörös K, Papp L, Reiczigel J. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). Acta Vet Hung 2006;54:367-385

49. Furlanello T, Fiorio F, Caldin M, Lubas G, Gallego-Solano L. Clinicopathological findings in naturally occuring cases of babesiosis caused by large form *Babesia* from dogs of northeastern Italy. Vet Parasitol 2005;134:77-85

50. Hailat NQ, Laif SQ, Al-Darraji AM, Al-Ani FK. Equine babesiosis associated with strenuous exercise: clinical and pathological studies in Jordan. Vet Parasitol 1997; 69:1-8

51. Tilley LP, Smith FWK. The 5 minute vetarinary consult. Lea Fibiger, Newyork, 1997: 1166-1171

52. Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis, Konya, Bahçıvan Basım, 2000:17-166

53. Yılmaz B. Fizyoloji, Baki Yılmaz, 2. Basım, Ankara, Feyal Matbaacılık, 2000:45-133

54. Zygner W, Gojska O, Rapacka G, Jaros D, Wedrychowicz H. Hematological changes during the course of canine babesiosis caused by large *Babesia* in domestic dogs inWarsaw (Poland). Vet Parasitol 2007;145: 146-151

55. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, et al. Haemophilia 2006;12: 68-75

56. Ristic M, Montenegro-James S. Immunization Against Babesia. In Babrsiosis of Domestic Animals and Man. Miodrac Ristic (eds). United States, CRC pres, 1988:163-191.

57. Kraje AC. Canine haemobartonellosis and babesiosis. Compend Contin Educ Prac Vet 2001;23:310-319

58. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med 1993;13:937-950

59. Schetters T. Vaccination against canine babesiosis. Trends Parasitol. 2005;12:179-184.

60. Ulutas B, Bayramli G, Ulutas PA, Karagene T. Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: preliminary study. Vet Clin Pathol 2005;34: 144-147

ÖZGEÇMİŞ

22/02/1982 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Ankara'da tamamladı. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne 1999 yılında kayıt yaptırdı. Aynı Fakülteden 2004 yılında mezun oldu. 2004-2006 yılları arasında Ankara'da Pet Veteriner Kliniklerinde çalışmaya başladı. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi oldu. 2006 yılında Yıldızeli İlçe Tarım Müdürlüğünde göreve başladı. 2008 yılının başlarında Kayseri Tarım İl Müdürlüğü Hayvan Sağlığı Şubesine tayin oldu. Halen aynı şubede çalışmaktadır ve evlidir.

Veteriner Hekim
Elif TUFAN

Cumhuriyet Mah.İldem Yapı Koop.
Samanyolu Apt A/53 Daire no:25
İLDEM/KAYSERİ
Tel :0 505 888 70 27