

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TROPİKAL THEİLERİOZİSLİ
SIĞIRLARDA HEMOLİZ ÜZERİNE
ARAŞTIRMALAR

DOKTORA TEZİ

ONUR BAŞBUĞ

ELAZIĞ-2010

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu Tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf GÜL

Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Zahir Teyfik Ağaçolu

Prof. Dr. Mahmut OK

Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR

Prof. Dr. Yusuf GÜL

Doç. Dr. Ömer KIZIL

Yürürlükten Çıkartılanlar

[Handwritten signature]

Agam (Red)

~~Q~~ (Red)

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım süresince, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Yusuf GÜL başta olmak üzere, çalışmam sırasında büyük desteklerini gördüğüm sayın Prof. Dr. Haydar ÖZDEMİR, Prof. Dr. Edip ÖZER, Yrd. Doç. Dr. Engin BALIKÇI ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa İSSİ'ye, yine çalışmam sırasında her türlü desteklerini esirgemeyen Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Münir AKTAŞ ve Doktora öğrencisi Yasin BAYKALIR'a ve Akut Faz Proteinlerinin ölçüm işlemleri sırasında yardımlarını esirgemeyen Adanan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Pınar Alkım Ulutaş'a değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	5
3. GİRİŞ	9
3.1. Theileriozis	9
3.1.1. Tropikal theileriozisin tarihçesi.....	10
3.1.2. <i>Theileria annulata</i> 'nın sınıflandırılması.....	10
3.1.3. Sığırlarda görülen theileria türleri	12
3.1.4. <i>Theileria annulata</i> 'nın morfolojisi.....	12
3.1.4.1. Şizont formlar	12
3.1.4.2. Eritrositer formlar (piroplazm form)	13
3.1.5. Hastalığın nakil ve bulaşma yolları	13
3.1.5.1. Doğal nakil	13
3.1.5.2. Mekanik yolla bulaşma	14
3.1.5.3. İntrauterin yolla bulaşma	15
3.1.6. Parazitin gelişimi	15
3.1.6.1. Arakonakçı kenelerde parazitin gelişimi.....	15
3.1.6.2. Sığırlarda parazitin gelişimi	16
3.1.7. Hastalığın klinik seyrini ve insidansını etkileyen faktörler	17
3.1.7.1. Yaş	17
3.1.7.2. Irk.....	17
3.1.7.3. İklim ve çevre ısısı.....	17
3.1.7.4. Hastalığın yerleşimi	18
3.1.8. Patogenez	18

3.1.9. Klinik bulgular	20
3.1.9.1. Perakut form	20
3.1.9.2. Akut form	21
3.1.9.3. Subakut form	22
3.1.9.4. Kronik form.....	23
3.1.10. Klinik – laboratuvar bulgular	23
3.1.10.1. Biyokimyasal bulgular	23
3.1.10.1.1. Bazı enzim aktiviteleri ve biyokimyasal parametreler.....	23
3.1.10.1.2. Akut faz proteinleri	24
3.1.10.1.3. Antioksidant enzim aktiviteleri.....	26
3.1.10.2. Hematolojik bulgular	26
3.1.10.2.1. Anemi	27
3.1.10.2.1.1. Hemolitik anemiler.....	28
3.1.10.2.1.1.1. Ekstravasküler hemoliz.....	29
3.1.10.2.1.1.2. İntravasküler hemoliz	30
3.1.10.2.2. <i>Theileria annulata</i> enfeksiyonlarında anemi.....	32
3.1.11. Patalojik bulgular	35
3.1.11.1. Makroskobik bulgular	35
3.1.11.2. Mikroskobik bulgular.....	37
3.1.12. Tanı ve ayırıcı tanı	37
3.1.13. Prognoz	40
3.1.14. Tedavi	41
3.1.15. Profilaksi	44

4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
4.1. Gereç	46
4.2. Yöntem	47
4.2.1. Klinik muayeneler	47
4.2.2. Laboratuar muayeneleri	47
4.2.2.1. Kan frotilerinin mikroskopik muayenesi	47
4.2.2.2. Kan örneklerinin alınması ve serumun çıkarılması	48
4.2.2.3. DNA ekstraksiyonu	49
4.2.2.4. Hematolojik muayeneler	53
4.2.2.5. Biyokimyasal muayeneler	53
4.2.2.6. İdrar muayeneleri	56
5. BULGULAR	57
5.1. Klinik bulgular	57
5.2. Laboratuar bulguları	72
5.2.1. Kan frotilerinin mikroskopik muayeneleri	72
5.2.2. PZR ve RLB sonuçları	72
5.2.3. Hematolojik muayeneler	73
5.2.4. Biyokimyasal muayeneler	83
5.2.5. İdrar muayeneleri	86
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	91
7. KAYNAKLAR	105

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. RLB Testinde Kullanılan Primer ve Proplar ile Bunlara Ait Nükleotid Dizilimleri.....	52
Tablo 2. Kontrol Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları	62
Tablo 3. Hafif Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları	63
Tablo 4. Orta Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları	65
Tablo 5. Şiddetli Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları	67
Tablo 6. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulguları	69
Tablo 7. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulgularının Ortalamaları, Minimum – Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi	70
Tablo 8. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulguları	77
Tablo 9. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulgularının Aritmetik Ortalamaları, Minimum – Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi	79
Tablo 10. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulguları.....	87
Tablo 11. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulgularının Aritmetik Ortalamaları, Minimum – Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi	89

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarının Grafiksel Görünümü.....	71
Şekil 2. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarının Grafiksel Görünümü	81
Şekil 3. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarının Grafiksel Görünümü.....	90

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Ad	: Adet
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Serum veya plazma üre azotu
Cl	: <i>Clostridium</i>
Dk	: Dakika
DNA	: Deoksi ribo nükleik asit
ECL	: Chemiluminescence blotting substrate
EDAC	: Dimethyloamino-propyl carbodimide
EDTA	: Etilen diamin tetra aset asit
ELISA	: Enzyme-Linked immunobserbent assay
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
H	: <i>Hyaloma</i>
IFA	: İndirek floresan antikor
K	: Potasyum
KCl	: Potasyum klorür
LDH	: Laktat dehidrojenaz
Lnn	: Lenfonodi
M	: Molar
Mg/L	: Miligram / litre
Mg/ml	: Miligram / mililitre
MgCl	: Magnezyum klorür
mM	: Milimolar
mm³	: Milimetreküp
NaCl	: Sodyum klorür
NaHCO₃	: Sodyum bikarbonat
NaOH	: Sodyum hidroksit
P	: Nabız frekansı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

R	: Solunum frekansı
RES	: Retiküloendotelyal sistem
Rh	: Rumen hareketi
RLB	: Reverse line blotting
RNA	: Ribo nükleik asit
rRNA	: Ribozomal ribo nükleik asit
SAA	: Serum amiloid A
SDS	: Sodyum dodecyl sülfat
Spp	: Bir cinse ait tür
T	: Vücut sıcaklığı
Th	: <i>Theileria</i>
TMB	: Tetramethylbenzidi
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
UV	: Ultraviole transilluminatör
V	: Vena
$X \pm Sx$	: Ortalama ve standart hata
α	: Alfa
μ	: Mikron
μl	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre

1. ÖZET

Bu çalışmada tropikal theileriozisli sığırlarda aneminin oluşumunda etkili olan hemolizin tipi ve şiddetinin belirlenmesi amaçlandı.

Araştırmada, 10 baş sağlıklı (Grup I: Kontrol grubu) ve 30 baş *Theileria annulata* ile enfekte olmak üzere toplam 40 baş kültür ırkı ve bunların melezleri olan sığırlar kullanıldı. Hasta hayvanlar aneminin derecesine göre hafif (Grup II), orta (Grup III) ve şiddetli (Grup IV) derecede anemili olmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı.

Klinik bulgular ve Giemsa boyası ile boyanan kan frotilerinin muayene bulgularına dayanarak theileriozisin tanısı yapıldı. Ayrıca RLB testi ile tür tayini yapılarak etkenin *Theileria annulata* olduğu teyit edildi.

Araştırmada kullanılan tüm hayvanların sistematik olarak klinik muayeneleri yapıldıktan sonra laboratuvar muayeneleri için kan (*V. jugularis*'ten) ve idrar örnekleri alındı.

Hematolojik muayenelerden eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, trombosit ve total lökosit sayısı kan sayım cihazı (Sysmex Kx 21-N) kullanılarak, retikülosit sayımı Beckman Coulter Gen-S cihazı yardımıyla ve formül lökosit ise kan frotilerinin mikroskopta incelenmesiyle yapıldı. Biyokimyasal muayenelerden total bilirubin, indirekt bilirubin, AST ve LDH ölçümleri otoanalizatör (Cobas 6000 marka) ile yapıldı. SAA ve haptoglobin analizleri ELISA kitleri (Tridelta LTD, Ireland) ile prosedürlerine uygun olarak yapıldı. İdrarın makroskopik olarak rengi ve kokusu muayene edildikten sonra

ıdrar test şeridiyle (Compur 10) dansisitesi, pH'sı, protein, bilirubin, urobilinojen, keton, glikoz, kan, hemoglobin ve lökosit miktarları kantitatif olarak belirlendi. İdrar sedimenti mikroskopta incelendi. Ayrıca idrar sedimentinin karanlık saha mikroskopta leptospira yönünden muayenesi yapıldı.

İstatistiki hesaplamalar SPSS MS Windows Release 13.0 bilgisayar programı kullanılarak, gruplar arası faklılığın istatistiksel önemliliği varyans analizi ve Duncan testine göre yapıldı.

Çalışma hayvanlarının klinik muayene bulguları incelendiğinde; kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketlerinin ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.001$ düzeyinde önemli olduğu saptandı. Ayrıca kalp ve solunum frekansları ile rumen hareketleri ortalama değerleri açısından hafif ve orta derecede anemili gruplar ile şiddetli derecede anemi grubu arasındaki farklılıkların önemli ($p<0.001$) olduğu belirlendi.

Çalışmaya alınan hayvanların hematolojik parametreleri incelendiğinde; eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değerı ve trombosit sayısının kontrol grubuna göre hafif derecedeki anemi grubundan şiddetli derecedeki anemi grubuna doğru istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde azaldığı belirlendi. Retikülosit sayıları ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiki açıdan önemli farklılıklar olmasa da, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarında artış olduğu tespit edildi. Total lökosit sayısı açısından kontrol grubu ile hafif ve orta derecede anemi grubundaki hastaların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.05$ düzeyinde önemli olmasına rağmen, kontrol ile şiddetli derecede anemi

grubu ve anemili üç hasta grup arasında istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) değişikliklerin olduğu görüldü. Çalışmada, ortalama lenfosit yüzde oranları açısından kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubu arasında $p<0.01$ düzeyinde önemli farklılıklar olduğu belirlendi. Ortalama eozinofil yüzde oranları açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) azalmaların olduğu saptandı. Nötrofil, monosit ve bazofil ortalama yüzde oranları açısından gruplar arası farklılıkların önemli olmadığı ($p>0.05$) belirlendi.

Çalışma hayvanlarının biyokimyasal muayene bulguları incelendiğinde; total ve indirekt bilirubin seviyeleri ortalama değerleri açısından, kontrol grubu ile hafif derecede anemi grubu arasındaki farklılığın istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) olmasına rağmen, hafif derecede anemi grubundan şiddetli derecedeki anemi grubuna doğru istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde arttığı belirlendi. Ortalama AST seviyeleri açısından kontrol ve hafif derecede anemi grupları arasındaki değişikliklerin önemli olmadığı ($p>0.05$), ancak orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki ortalama değerlerin kontrol ve hafif derecede anemi grubuna göre önemli ($p<0.001$) derecede arttığı saptandı. LDH seviyelerinin ortalama değerleri arasındaki farkın kontrol grubundan şiddetli derecede anemi grubuna doğru $p<0.001$ güven eşiğinde önemli derecede arttığı tespit edildi. Ortalama SAA seviyelerinin kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.001$ düzeyinde önemli olmasına rağmen, orta ile şiddetli derecede anemi gruplarındaki hastaların ortalama SAA değerleri arasındaki farklılıkların önemsiz ($p>0.05$) olduğu belirlendi. Hafif derecede anemi grubundaki hayvanların ortalama

haptoglobin düzeylerinin kontrol, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarına kıyasla önemli derecede ($p<0.001$) artmasına rağmen, kontrol ile orta ve şiddetli derecede anemi grupları arasındaki farklılıkların önemsiz ($p>0.05$) olduğu saptandı.

Hastaların hiçbirinde hemoglobinüri görülmemiştir.

Sonuç olarak, *Theileria annulata*'nın neden olduğu tropikal theilerioziste oluşan aneminin patogenezinde rolü olan hemolizin ekstrasvasküler tipte olduğu ve hastalığın ilerlemesiyle şiddetinin arttığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sığır, *Theileria annulata*, tropikal theileriozis, hemoliz, anemi

2. ABSTRACT

In this study, it was aimed to detect the severity and the type of the haemolysis that effect the anemia formation in the cattles with tropical theileriosis.

In this study, totally 40 cultured strains and their crossbreeds as 10 healthy cattles (Group 1: Control Group) and 30 cattles infected with *Theileria annulata* were used. Patient cattles were separated into 3 equal groups according to the anemia level as mild (Group II), moderate (Group III) and severe (Group IV).

Theileriosis diagnosis was achieved by clinical signs and by referring to the inspection symptoms of blood smears stained with Giemsa's stain. Also RLB test was used to detect the species and the agent *Theileria annulata* was confirmed.

All animals used in this study were systematically inspected clinically and then blood (from *V. jugularis*) and urine samples were taken for laboratory testing.

Hematological parameters including erythrocyte number, hemoglobin concentration, hematocrit value, plateletes and total leukocyte numbers were measured by Sysmex Kx 21-N hematology analyzer, reticulocyte counting was evaluated by Beckman Coulter Gen-S and differential leukocyte was evaluated by examining the blood smears by microscope. Biochemical parameters including total bilirubine, indirect bilirubine, AST and LDH were measured by Cobas 6000 autoanalyzer. SAA and haptoglobin analysis were done with ELISA kits (Tridelta LTD, Ireland) according to the procedures. After examining the colour and the

odour of the urine, specific gravity, pH, protein, bilirubine, urobilinogen, ketone, glucose, blood, hemoglobin and leukocyte values were quantitatively examined with urine test stripes (Compur 10). Urine sediment was examined microscobically. Urine sediment was also examined with a dark field microscope in tems of leptospria.

SPSS MS Windows Release 13.0 package program was used for statistical analysis and analysis of variance and Duncan tests were used for comparison of statistical differences between the groups.

According to the clinical inspection symptoms of the inspected animals, the differences in the average values of rumen movements, heart and respiration frequencies, body temperatures between mild, moderate and severe anemia groups and the control group were observed to be significant ($p<0.001$). The differences in the average values of rumen movements and heart and respiration frequencies between the mild and moderate anemia group and the severe anemia group were observed to be significant ($p<0.001$). A significant decrease was observed between the control group and the mild to severe anemia group in terms of erythrocyte number, hemoglobin concentration, hematocrit value and plateletes ($p<0.001$). There were not significant differences in reticulocyte values between the groups but a significant increase was observed between the moderate and severe anemia groups. Although the differences in total leukocyte numbers between the control group and mild-moderate anemia group were significant ($p<0.05$), the differences was observed to be insignificant between the control group and severe anemia group and also three diseased anemia groups ($p>0.05$).

There were significant differences ($p<0.01$) in average lenfocyte percentages between the control group and mild, moderate and severe anemia groups. There were significant decreases ($p<0.001$) in average eosinophylia percentages between the control and diseased groups. The differences in average values of neutrophilia, monocyte and basophilia percentages between the groups were not significant ($p>0.05$).

According to the biochemical inspection symptoms, although the differences in total and indirect bilirubine levels were observed to be statistically insignificant between the control group and mild anemia group ($p>0.05$), a significant increase was observed in mild to severe anemia groups ($p<0.001$). Although the differences in average AST levels between the control group and mild anemia group were insignificant, the increases in the average levels in the moderate and severe anemia group were found to be significant ($p>0.001$). The differences in the average LDH values of the control group to the severe anemia group increased significantly ($p>0.001$). Although the differences in the average SAA levels between the control group and diseased groups of mild, moderate and severe anemia groups are significant ($p>0.001$), the differences between the moderate and severe anemia groups were insignificant ($p>0.05$). Although the average haptoglobin levels in the mild anemia group significantly increased when comparing to the control group and moderate and severe anemia groups, the differences in haptoglobin levels of the control group and moderate and severe anemia groups were found to be insignificant ($p>0.05$).

Hemoglobinuria was not seen in any of the diseased animals.

As a result, hemolysis, which plays a role in the pathogenesis of the anemia with the tropical theileriosis caused by *Theileria annulata*, is extravascular type and its severity increases as well as the disease progress.

Keywords: Cattle, *Theileria annulata*, tropical theileriosis, hemolysis, anemia

3. GİRİŞ

3.1. Theileriozis

Theileria annulata (*Th. annulata*)'nın neden olduğu tropikal theileriozis, Akdeniz havzası (Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Anadolu yarımadası), Ortadoğu, Orta ve Güney Asya'da yaygın olarak görülmekte (56,74,94,141) ve yaklaşık 250 milyon sığırı tehdit etmektedir (40,48,148). Ülkemizde de görülen hastalık son yıllardaki etkili tedavi ve yaygın aşı uygulamalarına rağmen bilhassa kültür ırkı hayvanlarda büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (23,37,62,81).

Türkiye'de hastalığın varlığı ilk kez 1930 yılında İbrahim Ekrem tarafından bildirilmiştir (41). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın Türkiye'nin tüm bölgelerinde yaygın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur (2,24,36,42,80,93).

Sayın ve ark. (129), hastalık sezonundan önce kan aldıkları sığırlardan, İndirek Floresan Antikor (IFA) testi ile Elazığ'da %41 oranında seropozitiflik elde etmişlerdir. Aktaş ve ark. (3), Elazığ, Malatya ve Tunceli illerinde tropikal theileriozise karşı aşı yapılmamış sığırlarda *Th. annulata*'nın seroprevalansını saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, IFA testi ve kan frotisi bakısı ile muayene edilen sığırların sırasıyla %42.8, %17.1 ve %34.8'nin seropozitif; %7, %5.5 ve %3'ünün ise piroplazm taşıyıcısı olduğunu saptamışlardır.

3.1.1. Tropikal theileriozisin tarihçesi

Dschunkowsky ve Luhs tarafından, İlk defa 1903 yılında Kafkasya sığırlarında saptanan hastalığa “*Tropical piroplasmose*”, bir yıl sonra ise alyuvarların içinde tespit ettikleri kan parazitlerinin çoğunun yuvarlak olması nedeniyle hastalığın etkenine “*Piroplasma annulatum*” adı verilmiştir (94).

Bettencourt, Franca ve Borges 1907 yılında *Piroplasma annulatum* ile *Piroplasma bigeminum*’un iç organlardaki gelişimlerini karşılaştırmalı incelemişlerdir. *Piroplasma annulatum*’un şizontlarını iç organlarda tespit ederken, *Piroplasma bigeminum* şizontlarını iç organlarda tespit edemediklerinden bu paraziti *Piroplasma* soyundan çıkarıp *Theileria* soyuna koymuşlardır (92). Daha sonraları sığırlarda bulunan ve ayrı birer tür olduğu ileri sürülen *Th. dispar*, *Th. türkestanica* ve *Th. sergent*’in *Th. annulata* ile sinonim oldukları yapılan çapraz immunolojik testler sonunda ortaya konmuştur (94).

Levine (88), *Th. annulata*’yı hayvanlar aleminin *Theileria* soyuna, *Theileridae* ailesine, *Piroplasmorida* takımına, *Piroplasmorida* sınıfına, *Apicomplexa* alt anacına, *Plasmodroma* anacına ve *Protozoa* alt alemine dahil etmiştir.

3.1.2. *Theileria annulata*’nın sınıflandırılması

Theileria türlerinin sınıflandırılmasında, uzun yıllar şizont ve piroplazmaların morfolojik yapıları, vektör kene spesifiği, patojenite, biyolojik karakterler ve serolojik tanımlamalar esas alınmıştır. Geçmişte serolojik tanımlamaların tür ayırımında güvenilir bir ölçüt olduğu ve en iyi sonuçların IFA testi ile alındığı

belirtilmekle birlikte, türler arasında çapraz reaksiyonların tespit edilmesi, serolojik tanımlamalar için önemli bir engel olmuştur (148). Ancak bugün *Theileiria* türlerinin ayırımında, tüm bu kriterlerin yeterli olmadığı, parazitteki moleküler ve genetik farklılıkları ortaya koyan analizlerin dikkate alınması gerektiği ifade edilmektedir (79). Son yıllarda *Theileria* türlerinin taksonomideki yerlerinin belirlenmesinde çeşitli genlerin (small subunit ribosomal RNA major piroplasm surface protein) filogenetik analizlerine dayalı çalışmalar ön plana çıkmıştır (20, 22).

Elektron mikroskoptaki ince yapılarına göre birçok araştırmacı tarafından sistematığı yapılan *Theileria* parazitleri Soulsby (141) tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır.

Alt Alem: *Protozoa*

Bölüm: *Apicomplexa*

Sınıf: *Sporozoea*

Alt Sınıf: *Prioplasma*

Takım: *Prioplasma*

Aile: *Theileriidae*

Soy: *Theileria*

Tür: *Theileria annulata*

3.1.3. Sığırlarda görülen theileria türleri

Theileria annulata, *Th. mutans*, *Th. parva*, *Th. orientalis*, *Th. taurotragi* ve *Th. velifera* olmak üzere sığırlarda altı *Theileria* türü bulunmaktadır (1,2,4,22,57,135). Bunlardan *Th. parva* ve *Th. annulata* en patojen iki tür olup, sığırlarda lenfoproliferatif karakterde, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden enfeksiyonlara neden olurlar (4, 40, 75). Diğer *Theileria* türlerinin nispeten daha az patojen veya non-patojen olduğu kabul edilmektedir (4,53,75,135).

3.1.4. *Theileria annulata*'nın morfolojisi

Theileria annulata'nın sığırlarda şizont ve eritrositer (piroplazm) olmak üzere 2 gelişme formu vardır (11,75,91).

3.1.4.1. Şizont formlar

Parazitin sığırların *Retikuloendotelial sistem* (RES) organlarında ve lenf dokularında görülen formlarıdır. Şizontlar, makroşizont ve mikroşizont olmak üzere iki çeşittir. Koch cisimcikleri olarak adlandırılan makroşizontlar karaciğer, dalak ve lenf yumrularından yapılan frotilerde görülür (141). Makroşizontlar ortalama 8 µm büyüklüğünde olup, 15-27 µm aralıktaki büyüklüklerde de bulunabilir ve 0.4-1.9 µm çapında kromatin granülleri içerirler (88). Mikroşizontlar ise 0.3-0.8 µm büyüklüktedir ve 0.7-1 µm çapta mikromerozoitleri oluştururlar (135).

3.1.4.2. Eritrositer formlar (piroplazm form)

Şizontlardan şekillenen ve eritrosit içine giren merozoitler parazitin piroplazm formlarını teşkil eder. Parazitin eritrosit içerisinde değişik şekillerde bulunan piroplazm formların %70-80'ini oval veya yuvarlak, % 20-30'u ise virgül şeklinde görülür. Bunlar arasında anaplazmoit formlar da vardır (88). Mimioğlu ve ark. (94), parazitlerin % 50'sinin yuvarlak, %0.5'nin anaplazmoit, geri kalanın ise virgül veya batone şeklinde olduğunu bildirmişlerdir. Yuvarlak formlar 0.5-2.7, oval formlar 0.6-2, virgül formlar 0.5-1,2 anaplazmoit formlar ise 0.5 µ büyüklüktedir (88).

3.1.5. Hastalığın nakil ve bulaşma yolları

Hasta ve portör hayvanlardan duyarlı sığırlara nakil doğal (biyolojik), mekanik ve intrauterin olmak üzere üç tarzda olur (77).

3.1.5.1. Doğal nakil

Doğal yolla biyolojik taşınmada direkt bulaşma mümkün değildir. Bu yolla taşınmada mutlaka arakonakçı kenelere gereksinim vardır (77).

Theileria annulata'nın arakonakçıları *Ixodidae* ailesinden *Hyaloma* soyuna bağlı kenelerdir (2,77,135,141). *Hyaloma* soyunda bulunan yaklaşık 15 kene türünün *Th. annulata*'yı doğal şartlarda naklettiği bildirilmiştir (148). Bu kene türleri ile hastalık transtadial olarak nakledilir. Yani arakonakçı kene enfekte hayvandan gelişme döneminin bir safhasında aldığı etkeni, diğer safhada kan

emdiği duyarlı hayvana nakleder. Etkenin kenelerde nesilden nesile geçmesi yani transovarial nakil söz konusu değildir (35,56,141).

Theileria annulata'yı nakleden *Hyaloma* soyunda bulunan kenelerden *Hyaloma scupense* bir, *H. detritum* iki, *H. anaticum anaticum* (116) ve *H. anaticum excavatum* üç konakçılıdır (77). Türkiye'de *Hyolama* soyuna bağlı *H. anaticum anaticum* türünün enfeksiyonun naklinde ön sıralarda olduğu bildirilmiştir (2,131). Bir konakçılı kene olan *H. scupense* ergin dönemde *Th. annulata* ile enfekte bir konakçıda kan emerken aldığı etkenleri, doymadan bu konakçıdan ayrılıp başka bir konakçıya tutunması halinde, tutunduğu ikinci konakçıya nakledebilir (116). İki konakçılı kene olan *H. detritum* larva ve nimf döneminde enfekte bir konakçıda beslendiğinde bu konakçıdan aldığı etkenleri ergin dönemde duyarlı bir hayvana nakledebilir. *H. anaticum excavatum* gibi üç konakçılı keneler larva döneminde alınan etkenleri nimf döneminde, nimf döneminde alınan etkenleri olgun dönemde nakledebilirler (77).

3.1.5.2. Mekanik yolla bulaşma

Theileriozisin kan emen sinekler, bulaşık operasyon aletleri ve enjektörle mekanik olarak nakledilemediği ifade edilmesine rağmen (77), enfekte hayvandan alınan kan ve iç organ (dalak, karaciğer, lenf yumrusu) emülsiyonunun damar içi, deri altı veya intraperitoneal yolla nakledilebileceği bildirilmiştir (134).

Sergent ve ark. (134), *Th. annulata* ile enfekte kan inokule ettikleri duyarlı danalarda % 83 oranında theileriozisin meydana geldiğini ifade etmişlerdir.

Sayın ve ark. (130), doku kültüründen üretilen *Th. annulata*'nın şizontlarının duyarlı danalara inokulasyonu sonucunda tropikal theileriozisin meydana geldiğini belirtmişlerdir.

3.1.5.3. İntrauterin yolla bulaşma

Theilerioziste intrauterin yolla bulaşmanın çok nadir olduğu, özellikle *Th. annulata* ve *Th. sergenti*'nin bu yolla bulaştığı bildirilmiştir (77).

Theileria annulata'nın intrauterin bulaşması ilk defa Sergent ve ark. (134) tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar (134), *Th. annulata* ile enfekte olan 2 sığira ait fötusta ve theileirozisli bir inekten doğan 7 günlük buzağıda *Th. annulata*'ya rastlamışlardır.

Daha sonra bir çok araştırmacı (51,64,71,73,77,119) tarafından, prenatal tropikal theileriozis olguları görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca *Th. annulata* ile enfekte yavru atan veya ölen ineklerin fötuslarına ait iç organlarında (karaciğer, dalak, böbrek ve lenf yumrularında) *Th. annulata*'nın piroplazm formları ve Koch cisimcikleri saptandığı bildirilmiştir (71,77).

3.1.6. Parazitin gelişimi

3.1.6.1. Arakonakçı kenelerde parazitin gelişimi

Larva ve nimf safhasında enfekte sığırdan kan emen keneler, kanla birlikte parazitin piroplazm formlarını alırlar ve genellikle kenenin bağırsağında virgül formlar eritrositlerle beraber sindirilirken, halka formların farklılaşması ile mikro ve makrogametler meydana gelir (78,88). Gelişmiş mikro ve makrogamet

birleşmesi sonucunda zigot oluşur (88,141). Barsak epitel hücreleri içinde bulunan zigotlar zamanla gelişerek çomak şeklinde hareketli kinetlere dönüşür. 14-19 gün sonra kinetler bağırsak epitel hücrelerini terk ederek, kenenin vücut boşluğuna geçer ve hemolenf içinde serbest hale gelir (144). Daha sonra kinetler hemolenfte gelişme dönemi geçirmeden tükürük bezlerine ulaşır (78,144). Tükürük bezlerinin asini hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde sporozoitler şekillenir. Kan emme esnasında kene tarafından bu partiküllerin son konakçıya inokulasyonu ile enfeksiyon nakledilir (35,56).

3.1.6.2. Sığırlarda parazitin gelişimi

Enfekte kenenin tükürük bezi içerisindeki enfektif partiküller (sporozoitlerin), kenenin kan emmesi esnasında hayvana geçerek enfeksiyonu şekillendirir. Tükürük salgısıyla birlikte konakçıya inokule edilen enfektif partiküller enfekte kenenin konakçıya yapıştığı yerden lenf sıvısı ile en yakın bölgesel lenf yumrusuna taşınırlar. Daha sonra kan yoluyla RES'e bağlı diğer organlara giderek lenfoit hücrelere girerler (88,141,144). Lenfosit sitoplazması içindeki bu etkenler şizogoni ile çoğalarak önce makroşizontları (Koch cisimcikleri) ve bunu takiben nükleer partiküllerin birkaç bölünme siklusundan sonra mikroşizontları oluştururlar. Meydana gelen mikroşizontlardan merozitler oluşur. Bu merozitler eritrositleri istila ederler ve gametoit adını alırlar (35,135). Eritrositlerde şizogoni yoluyla çoğalırlar, bunlara *Th. annulata*'nın eritrositer veya piroplazm formları denir (127,135).

3.1.7. Hastalığın klinik seyrini ve insidansını etkileyen faktörler

3.1.7.1. Yaş

Her yaştaki sığırdaki theileriozis görülmekte ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Genç hayvanların çoğunlukla klinik belirti göstermeden hastalığı geçirdikleri, bu hayvanlarda semptomların nadir olarak gözlemlendiği bildirilmektedir (11,16).

Keleş ve ark. (81) tarafından yapılan bir çalışmada, buzağların theileriozise inek ve tosunlara kıyasla daha dirençli olduğu belirlenmiştir.

Yeni doğanlarda, yeterli antikor üretilmediğinden dolayı yetişkinlere oranla daha dirençsiz olmalarına bu da hastalığın yeni doğanlarda mortalitesinin yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir (16,62,94) .

3.1.7.2. Irk

Theileria annulata'dan ileri gelen enfeksiyonların bütün sığır ırklarında şekillendiği, özellikle yerli ırklara kıyasla kültür ırkı sığırların (Holştayn, Simental, Montofon gibi yüksek verimli ırklar ve bunların melezleri) daha duyarlı olduğu birçok kaynakta ifade edilmiştir (19,65,81,93,131).

3.1.7.3. İklim ve çevre ısı

Kenelerin biyolojik gelişimlerini tamamlamaları uygun çevre ısısında mümkündür. Bu nedenle enfekte kenenin hastalığı nakletmesi üzerine çevre ısının büyük etkisi vardır (11,39,94).

Kaynaklarda (11,94), Türkiye’de tropikal theileriozisin özellikle mayıs-eylül ayları arasında görüldüğü ifade edilmiştir. Sayın ve ark. (131)’da, Türkiye’de *Hyolama* soyuna bağlı kene türlerinin en fazla mayıs-eylül aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir.

Mimioğlu ve ark. (94), *Hyolama* soyuna bağlı kene türlerinin gelişebilmeleri için sıcak, nisbeten rutubetli ve gölgelik yerleri tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

3.1.7.4. Hastalığın yerleşimi

Theilerioziste hastalığı atlatan hayvanlar uzun süre kanlarında az miktarda da olsa etken taşırlar. Bu sebeple hastalığın yerleştiği bölgelerde sığırların büyük çoğunluğu latent enfeksiyon taşırlar. Rezervuar durumda olan sığırlar, bir bölgeye girdiklerinde uygun kene türlerinin bulunması halinde, o bölgede hastalık yıllarca görülür ve enzootik bir şekil alır (94).

3.1.8. Patogenezi

Parazitin biyolojisindeki iki safha hastalığın patogenezinin sorumludur. Bunlar, parazitin son konakçısının RES’in lenfoid dokularda görülen şizont formları ve intra eritrositik piroplazm formlarıdır (69,85,117,118,135). Şizontlar makroşizont ve mikroşizont olmak üzere iki çeşittir ve en çok lenf yumruları ile dalak, lenfosit, histosit ve eritroblast gibi hücrelerin içinde bulunur. Eritrosit içindeki merozoitler parazitin piroplazm formlarını teşkil eder (61).

Enfeksiyonda görülen ilk reaksiyon, konakçının kenenin kan emdiği tarafa yakın lenf yumrularının birkaç gün içinde büyümesine neden olur (61,135). Bu

lenf yumrularından yapılan kesitlerde veya frotilerde çok sayıda, sitoplazmaları yoğun, büyük lenfoblastlar ve bölünen lenfositler görünür. Lenf yumrularında büyüme başladıktan bir veya iki gün sonra konakçının vücut ısısı yükselir. Ancak bazı *Th. annulata* enfeksiyonlarında lenf yumrularında reaksiyon kısa süreli ve hafif seyirlidir. Buna paralel olarak konakçının vücut ısısında kısa süreli, hafif bir yükselme görülür. Bazı olaylarda ise enfeksiyon o kadar hafif seyreder ki vücut ısısı yükselmeyebilir (127).

Şizontlar ateşin yükselmesinden 2 gün önce ve sadece enfeksiyon etkeninin giriş yerine yakın lenf yumrularında rastlanabilir (53). Bunu takiben kısa zamanda bütün lenf yumrularında büyüme görülür (127). Konakçının lenfoit doku elementlerinde meydana gelen üremeyi lenfositler içinde parazite ait makroşizontların oluşması izler (132). Makroşizontlarda tedrici artışla birlikte seyreden 4-5 günlük ateşli dönemden sonra, lenf yumrularında mikroşizontlara rastlanılabılır ve eritrositlerde piroplazmlar ortaya çıkmaya başlar (127). Etkenler eritrositleri fazla istila ettiklerinden anemi oluşur. Ayrıca hemoglobinemide ve bilirubinemi meydana gelir. Hastalarda genellikle 5-20 gün süre ile devamlı veya düzenli aralıklarla yüksek ateş görülür. Eritrositlerde görülen parazit sayısı ve klinik semptomların şiddeti zamanla artar. Hastalık 2-3 hafta kadar sürer. Üçüncü haftadan itibaren parazitler kandan çekilmeye başlar. Hastalığı atlatanlarda piroplazmlar 5-54 gün içerisinde eritrositlerden tamamen kaybolur. Parazitler lenforetiküler dokularda barınırlar, bu nedenle theileriozisi atlatan hayvanlar yıllarca portör kalır. Hastalığı atlatanlar bağışıklık kazanır, ancak diğer *Theileria* enfeksiyonlarına duyarlılık devam eder (56,61).

3.1.9. Klinik bulgular

Doğal enfeksiyonlarda hastalığın kuluçka süresi 8-25 gün, ortalama 2 haftadır (56). Deneysel enfeksiyonlarda ise kuluçka süresi 12-30, ortalama 17 gün sürmektedir (53,94). Sergent ve ark. (134) tarafından, enfektif kan verildikten 1-6 gün sonra hastalığın görülebileceği ifade edilmiştir.

İrk, yaş, gebelik, laktasyon gibi etmenlerin hastalığın klinik seyrini etkilediği bildirilmektedir (62,94).

Tropikal theileriosis enfeksiyonlarında hastalığın şiddet ve süresine göre perakut, akut, kronik ve subklinik olmak üzere dört farklı klinik tablonun görüldüğü bildirilmektedir (53).

3.1.9.1. Perakut form

Hastalığın bu formu doğal veya deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlarda görülür ve bir hafta içinde ölümler şekillenir (135). Ani olarak başlayan hastalıkta, yüksek ateş ($40.4-42.5^{\circ}\text{C}$), iştahsızlık, rumen hareketlerinin azalması, salivasyon, seröz burun akıntısı, yüzeysel lenf yumrularında büyüme, mat ve karışık kıl örtüsü, süt veriminde belirgin azalma, durgunluk ve sallantılı yürüyüş gibi semptomlar gözlenir. Hastalığın sonuna doğru hafif bir anemi ve ikter şekillendiği, ateşin düşmesini takiben 3-4 gün içinde hayvanların öldüğü bildirilmektedir (94). Babesiosis, anaplasmozis, leptospirozis ve antraks gibi hastalıklar ile madensel ve bitkisel maddelerle zehirlenme olaylarıyla karıştırılabilir (53).

3.1.9.2. Akut form

Theileriozisin en çok görülen formudur. Hastalık aniden vücut sıcaklığında artış (41-42 °C), süt veriminin azalması ve durgunluk ile başlar. Vücut sıcaklığı genellikle hayvanlar iyileşinceye veya ölüm şekilleninceye kadar yüksek seyreder (135).

Hastalarda genel durum bozulur, iştahsızlık, rumen hareketleri ve ruminasyonda azalma veya tamamen durma görülür. Nabız ve solunum sayıları artar, kıl örtüsü mat ve karışıktır, bazı hastalarda kıllar dikleşir. Mukoza ve konjunktivalar önce hiperemik, birkaç gün sonra anemik ve hastalığın ilerlemesiyle hafif ikterik olur. Konjunktivalarda ödem ve ülserler gelişir, göz kapakları şişer. Görülebilen mukoza ve konjunktivalarda peteşi ve ekimoz tarzında kanamaların görülür, benzeri kanamalara sklera, damak, dil ve derinin kılsız kısımlarında, özellikle kuyruk altı, perianal bölge, arka bacakların iç yüzü ve karın altında da rastlanılır (8,17,28,53,56,72,112,135,151,153). Gül (61) tarafından, önceden antibiyotik uygulanan hastalarda kanamaların oluşmadığı belirtilmiştir. Bazen tüm vücutta yaygın hemorajilere bağlı olarak deride kabartılar oluşur (134).

Hastaların çoğunda yüzeysel lenf yumruları (özellikle *Lnn. servicalis superficialis* ve *Lnn. subiliaci*) tek veya çift taraflı olarak az veya çok büyüyebilir. Bu lenf yumrularından birinin tek taraflı olarak belirgin şekilde büyümesi hastalık için tipik bir bulgu olarak kabul edilir (17,62,135). Bazı hayvanlarda diş gıcırdatma, inleme, sallantılı yürüyüş, iskelet kaslarında titreme, yatıp kalkmada güçlük ve hastalığın ileri dönemlerinde hiç kalkamama görülür (94).

Gözyaşı ve seröz burun akıntısı, ağızdan salya akıntısı, hastalığın ileri dönemlerinde oluşan akciğer ödemine bağlı olarak solunum güçlüğü ve öksürük (akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler ses) ve nadiren sinirsel semptomlar bulunabilir (17,53,61). Özellikle gençlerde burun kanaması görülebilir (59,81).

İlk günlerde konstipasyon görüldüğü halde daha sonra ishal başlar, fakat hastalığın son döneminde abomazum ülserine bağlı olarak kanlı ishal (melana) görülebilir (11,17,153). Gebe ineklerin çoğu yavru atar veya erken doğum yapar. Hastalığın sonuna doğru özellikle iyileşmek üzere olan hayvanlarda pika görülür (17,61).

Hasta hayvanlar 1-2 hafta içerisinde hızla zayıflar, şayet bu dönem içinde yemeye başlar ve eritrositlerde rejenarasyona rastlanırsa iyileşme şekillenebilir. Aksi takdirde hastalığın son döneminde yatalak hal ve vücut sıcaklığında düşüş saptanır. Şiddetli anemi, solunum güçlüğü ve sekonder enfeksiyonlar sonucunda ölüm şekillenir (53,61).

3.1.9.3. Subakut form

Bu form, *Th. annulata*'nın nispeten az patojen bir suşu ile enfekte olan hayvanlarda (53) veya önceki yıllarda aşılanmış olanlarda görülür (61). Ayrıca, hastalığın yerleşmiş olduğu bölgelerde, yerli sığırlarda hastalık çoğunlukla gizli kalır ve hafif klinik semptomlarla seyrederek (61). Semptomlar akut formdakine benzer ama çok belirgin değildir. Düzensiz aralıklarla seyreden ateş, iştahsızlık, hafif sindirim bozuklukları, süt veriminin azalması, gözyaşı akıntısı ve birkaç gün

süren halsizlik tablosu görülür. Hasta hayvanların 2-3 hafta sonra iyileşmeye başladığı ve ölümün nadiren görüldüğü ifade edilmektedir (135).

3.1.9.4. Kronik form

Bu form akut ve subakut formdan daha uzun sürmektedir. Ateş düzensiz aralıklarla seyredir. İştahsızlık, zayıflama, değişebilen derecede bir anemi ve ikter gözlenebilir. Hayvanlar dört hafta sonra iyileşebilir. Eski durumuna gelebilmesi için iki ay veya daha fazla zaman gerekebilir. Ancak nadiren kaşektik durumda kaldıkları bildirilmektedir. Bazı durumlarda hastalık akut şekle dönüşebilir ve kısa sürede ölümler şekillenir (35,94).

3.1.10. Klinik – laboratuvar bulgular

3.1.10.1. Biyokimyasal bulgular

Theileria annulata enfeksiyonunda özellikle hemopoetik sistem başta olmak üzere bütün organların etkilendiği ve hemen hemen tüm iç organlarda dokusal bozuklukların olduğu ifade edilmiştir (16).

3.1.10.1.1. Bazı enzim aktiviteleri ve biyokimyasal parametreler

Şiddetli klinik seyri takiben, hastalıkta böbrek ve karaciğer gibi parankim organlardaki bozukluklar nedeniyle serum karaciğer enzim aktivitelerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) (27,86,123,126) ve laktat dehidrojenaz (LDH) artışı yanında, total ve indirekt bilirubin düzeyleri artışı bildirilmiştir (86,102,123). Hastalığın son dönemlerinde, özellikle yatalak hastalarda toksemi ve anemi ile ilişkili kas

hasarının kreatin kinaz düzeylerinde artışa neden olduğu ifade edilmiştir. Hastalık esnasında özellikle gelişen böbrek hasarını takiben serum veya plazma üre azotu (BUN) ve ürik asit konsantrasyonlarında önemli artışların olduğu belirtilmiştir (126). Can (16), üre miktarındaki artışın hastalığın klinik seyriyle ilişkili olduğunu ifade etmiştir.

Gül ve Grunder (63), AST aktivitesi 100 IU/L, total bilirubin 8.5 μ mol/L'nin altındaki değerlerde karaciğerin sağlıklı olduğunu, bu değerlerden birinin normal değerlerin üstünde olduğunda şüpheli, her ikisinin de üstünde olduğu durumlarda karaciğer tahribatı yönünden pozitif olarak değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir.

İlerleyen karaciğer yetmezliklerinde hipoalbuminemi ve hipoglobulinemi ile ilişkili olarak serum protein düzeylerinde azalmaların olabileceği bildirilmiştir (123,138). Ayrıca, hastalıkta oluşan anoreksi ve diyare nedeni ile kolesterol ve trigliserit düzeylerinde azalmaların olabileceği belirtilmiştir (27).

3.1.10.1.2. Akut faz proteinleri

Akut faz yanıt sonucu oluşan, çoğu karaciğer kökenli ve glikoprotein yapıda olan proteinlere akut faz proteinleri denir (147). Kanda konsantrasyonları artan akut faz proteinleri pozitif (haptoglobin, serum amiloid A, C-reaktif protein, seroplasmin, α_1 - asit glikoprotein), azalanlar ise negatif akut faz proteinleri (prealbumin, albumin, transferin) olarak adlandırılır (38,114,142).

İnsan ve hayvanlarda bilinen akut faz proteinleri C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), haptoglobin, fibrinojen, seroplasmin, α_1 -antitripsin, α_1 -makroglobin, komplement ve koagulasyon proteinleridir (147).

Akut faz yanıt; doku hasarını sınırlandırmada, travma, enfeksiyon veya yangıyı takiben iyileştirmeyi stimule etmede rol oynayan doğal bir savunma mekanizmasıdır. Klinik olarak ise ateş ve anoreksi ile kendini gösterir (89).

Ayrıca akut faz proteinleri, inflamasyon sürecindeki akut ve kronik olayları tanımlamak için kullanılır. Diğer bir bakış açısıyla; akut faz yanıt terimi, vücuttaki yanıtla ilişkili olarak bir dizi plazma proteininin konsantrasyonundaki değişimi ifade etmektedir. Bu değişimler karaciğerdeki protein sentezinde meydana gelen etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (70,110). Akut faz yanıtla bir organın daha fazla hasara uğramasının engellenmesi, enfeksiyöz ajanın izolasyonu ve yok edilmesi, zararlı moleküllerin ve artıkların uzaklaştırılması ve organın normal fonksiyonlarına dönebilmesi için gerekli olan onarım sürecinin başlatılması sağlanmaktadır (13). Ruminantlarda SAA ve haptoglobin önemli pozitif akut faz proteinleri olarak bildirilmiştir (68,108) .

Hemolizle seyreden enfeksiyöz hastalıklarda hemolizin şiddetine göre haptoglobin miktarı azalır veya tayin edilemeyecek kadar düşer (10,50,150). Ancak, haptoglobin bir akut faz proteini olduğu için inflamasyon, enfeksiyon ve maling olaylarda kandaki konsantrasyonları artar (114,139).

Nazifi ve ark. (100), *Th. annulata* enfeksiyonlarında SAA, haptoglobin ve α_1 -asit glikoprotein düzeylerinin şizontların ortaya çıkmasıyla vücut ısısındaki

artışı takiben yükseldiğini, SAA ile α_1 -asit glikoproteininin hastalığın klinik seyriyle güçlü bir ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir.

Glass ve ark. (49), sığırlarda deneysel olarak oluşturulan *Th. annulata* enfeksiyonlarında SAA'nın ilk ortaya çıkan akut faz proteinlerinden biri olduğunu ve hastalığın başlangıç dönemi ile bazı klinik görünümle güçlü bir ilişki içinde olabileceğini ifade etmişlerdir. Yine birçok araştırmacı (49,50,99,104) tropikal theileriozisli sığırlarda SAA seviyelerinin arttığını ifade etmişlerdir.

3.1.10.1.3. Antioksidant enzim aktiviteleri

Theileriozisli sığırlarda eritrositlerdeki oksidatif stresin aneminin patogeneze etkisinin olduğu ve eritrositlerde serbest radikal metabolizmasında rol oynayan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ile süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidant enzim aktivitelerinin paraziteminin artmasıyla azaldığı belirtilmiştir (101,120).

Grewal ve ark. (55) tarafından, tropikal theileriozisli sığırlarda vücudun bir savunma mekanizması olarak antioksidant enzim aktivitesinin arttığı ifade edilmiştir.

3.1.10.2. Hematolojik bulgular

Theileria annulata enfeksiyonlarında aneminin şiddetiyle ilişkili olarak eritrosit, hemoglobin ve hematokrit yüzdesinde azalmaların olduğu belirtilmiştir (26,82,85,106).

Muraleedharan ve ark. (97), paraziteminin derecesi ile aneminin şiddeti arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir.

Singh ve ark. (138) tarafından, *Th. annulata* enfeksiyonunda trombosit sayısındaki azalmanın trombosit üretiminden sorumlu olan kemik iliğindeki megakaryosit hücrelerine olan etkileri sonucu oluşabileceği bildirilmiştir.

Theileria annulata enfeksiyonlarında total lökosit sayısının arttığını ifade eden bildirimlere (8,37,72,97,126) karşın kimi araştırmacılar (37,72,82,84,85,118,126) azaldığını, kimi araştırmacılar (52,69,72,97,112) ise değişmediğini bildirmişlerdir.

3.1.10.2.1. Anemi

Anemi başlı başına bir hastalık olmayıp, birçok hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan, eritrosit sayısının ve hemoglobin miktarının azalmasıyla karakterize bir sendromdur (1,61,121,146). Deri ve mukozalarda solgunluk, nabız frekansında artış, taşikardi, hipoksi, hipoksemi, dispnö ve genel vücut zayıflığı ile karakterizedir (61,146).

Geviş getiren hayvanlarda anemiler etyopatogeneze göre; hemorajik anemiler, hemolitik anemiler, hipoplastik anemiler (kemik iliğinde kan yapımının azalmasına yol açan anemiler) ve nutrisiyonel anemiler olmak üzere 4 grupta toplanır (11).

3.1.10.2.1.1. Hemolitik anemiler

Eritrositlerin hücre zarlarının tahrip olarak parçalanması (hemoliz) veya vaktinden önce fagosit edilerek yıkımlanması sonucu ortaya çıkan anemilerdir. Normal koşullarda yaşam süreleri sığırlarda 120-160 gündür ve dolaşımdaki eritrositlerin % 1'i her gün yenilenmektedir (147). Hemolitik anemilerde eritrositlerin yaşam süresi çok kısalmıştır. Bu durum, eritropoezin hızlanmasına ve kemik iliğinin 6-8 kez daha fazla çalışmasına neden olarak periferde retikülosit sayısının artmasına neden olur (6,98).

Hemolitik aneminin nedenleri; enfeksiyonlar [Bakteriyel enfeksiyonlar: Leptospirozis, basilleriktero-hemoglobinüri, buzağılarda enterotoksemi (*Cl. perfringens tip A*), streptokoklar, stafilokoklar], kan parazitleri (piroplazmozis, eperythrozoonoz, theileriozisin son dönemlerinde, trypanozome, anaplasmozis), metabolik hastalıklar (sığırların puerperal hemoglobinürisi), zehirlenmeler [kronik bakır zehirlenmesi, ağır metal tuzları, safra tuzları, benzen, kurşun, naftalin, furadantin, fenotiazin, KCl, NaCl, toluen, sülfonamidler, saponin ihtiva eden bitkiler (yonca, lahana, soğan, yabani sarımsak, kolza, şalgam, hardal, turp, üzüm posası, şeker pancarı), hemaglutinin ihtiva eden yemlerin verilmesi (lahana), arı, yılan, örümcek sokması, küflü yemler (mantar toksinleri)], uygun olmayan kan transfüzyonları (kan nakli sırasında ortaya çıkan uyumsuzluklar) ve paroksimal hemoglobinüri (özellikle buzağılara bol miktarda soğuk su içirilmesi sonucu), lösemi (bazı olgularda), damar içi yolla hipotonik sıvıların verilmesi hemolitik anemiye neden olur (61).

Hemolitik anemilerde eritrosit yıkım, RES’de (ekstravasküler hemoliz) veya damar içinde (intravasküler hemoliz) şekillenir (1,38,142,146).

3.1.10.2.1.1.1. Ekstravasküler hemoliz

Ekstravasküler hemoliz oluşabilmesi için eritrosit membranına bağlı antikorların veya eritrosit deformabilitesini etkileyen bazı fiziksel faktörlerin olması gerekir (38,147,150).

Eritrosit tahribat yerleri karaciğer, dalak ve kemik iliğinin venal sinüslerine yakın makrofajlarında meydana gelir (142).

Rejenerativ cevap normal ya da artan plazma protein konsantrasyonu ile ilişkilidir (38).

Ekstravasküler hemolizde plazma hemoglobin düzeyinde belirgin bir artış olmadığı için (38) hemoglobinemi ya da hemoglobinüri beklenmez (38,142). Ancak bazı olaylarda intravasküler hemoliz şekillense de hemoglobinemi ve hemoglobinüri çok belirgin değildir (142).

Şiddetli hemoliz durumlarında hiperbilirubinemi meydana gelir. Başlangıç dönemlerinde genellikle unkonjuge bilirubin predominantken, daha sonra konjuge bilirubin seviyesinde artış gözlenebilir (38).

Haptoglobin seviyesinde düşüş gözlenir (142).

Serum LDH düzeyleri intravasküler hemolizdeki değerlerden daha az olmak üzere yükselir (150).

Artan eritrosit yıkımını karşılamak için makrofajların prolife olması sonucu gelişen splenomegali ve hepatomegali ekstrasvasküler hemolizin önemli semptomudur (122,147).

3.1.10.2.1.1.2. İnvasküler hemoliz

İnvasküler hemolizde eritrositler dolaşımda parçalanır ve eritrosit içeriği plazmaya karışır (1,142). Şiddetli invasküler hemolizde plazma hemoglobin konsantrasyonu artışı nedeniyle klinik olarak hemoglobinemi ve hemoglobinüri görülür (38,98,142). İnvasküler hemoliz olgularının çoğunda aynı zamanda ekstrasvasküler bir hemoliz de görülebilir (142).

İnvasküler hemolizin başlangıcından hemen sonra hiperbilirubinemi ve bilirubinuri muhtemelen oluşmayabilir. Zamanla invasküler hemolizden dolayı artan hemoglobinin yıkımı, aşırı miktarda bilirubin oluşumuna ve bu yüzden hiperbilirubinemi ya da bilirubinüri şekillenmesine katkı sağlayabilir. İnvasküler hemolizle birlikte yeterli süre ve şiddette bir ekstrasvasküler hemoliz şekillendiği zaman hiperbilirubinemi ve bilirubinüri oluşması daha fazla beklenilir (142).

Haptoglobin karaciğer tarafından yapılan, serum ve plazmada yüksek miktarda bulunan bir α -globulindir (147). Hemoglobinin globin kısmına sıkı bir şekilde bağlanır ve hemoglobin-haptoglobin kompleksi dakikalar içinde mononükleer fagositer sistem tarafından dolaşımdan alınır (150). Böylece hemolizin şiddetine göre haptoglobin miktarı azalır veya tayin edilemeyecek kadar düşer (10,49,50,147,150).

Haptoglobin plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak idrar ile atılmasını engeller (113, 122).

Şiddetli hemoliz olaylarında, haptoglobin hemoglobini bağlama kapasitesini aşacak derecede hemoglobin açığa çıkacağından plazmada serbest hemoglobin bulunur. Hemoglobin plazmayı kırmızıya boyar. Haptoglobin kullanımı ihtiyacı aştığında hemoglobin böbreklerle atılır. İdrarda değişmeden bulunur ve idrarı kırmızıya boyar (hemoglobinüri) (38,122). Hemoglobinüri hemolizi takiben genellikle 12-24 saat içinde meydana gelebilir (38).

İntravasküler hemolizde haptoglobin katabolizma hızı yapım hızını geçer, bu nedenle plazma haptoglobin düzeyi ölçülemeyecek kadar düşer ya da kaybolur. Ancak, haptoglobin bir akut faz proteini olduğu için inflamasyon, enfeksiyon ve maling olaylarda artar (114,139). Bu nedenle, bu durumlardan birisi ile birlikte hemoliz görüldüğünde haptoglobin düzeyi normal bulunabilir (49,50). Hemolitik anemilerde, haptoglobinin değerlendirilmesinde bu iki noktaya dikkat edilmelidir. Buna mukabil theilerioziste gelişebilecek akut faz proteinlerden α_1 -asit glikoprotein ve serum amiloid A düzeylerinin arttığı da bildirilmiştir (49).

Laktat dehidrojenaz, eritrositler içinde bol bulunan bir enzimdir ve intravasküler hemoliz durumunda LDH düzeyleri çok yükselebilir. Özellikle intravasküler hemolizde LDH düzeyindeki artış, ekstrasvasküler hemolizden daha fazladır (150).

Hemolizin tanısında indirekt bilirubin artışından yararlanılır. Hem'in oksidatif katabolizması sırasında oluşan konjüge olmamış (indirekt) bilirubin,

plazma yoluyla taşındığı karaciğerde konjüge (direkt) bilirubine dönüşür. Hemolizli hastalarda indirekt bilirubin artışı, karaciğerin konjüge etme kapasitesinin üstündeki hem katabolizmasını göstermesi bakımından değerli bir bulgudur (58,60). Özellikle hemolitik olay başladıktan 8-10 saat sonra bilirubin artışı gözlenir ve başlangıçta unkonjüge bilirubin belirgin olarak artarken, zamanla konjüge bilirubin önem kazanmaya başlar (38).

Hemolizin her iki tipinde de ikter oluşmasına rağmen, intravasküler hemolizde hem daha sık hemde daha şiddetli bir ikter şekillenir (147).

Önemli olan bir diğer noktada, tüm hemolitik anemilerde retikülositoz olayıdır ve kemik iliğinin hemolizin neden olduğu anemiye verdiği cevabı göstermektedir (122,147). Özellikle rejenarativ cevabın oluşması için 2-3 günlük bir dönem gerekli olduğundan, erken dönemlerde bu rejenarativ cevap şekillenmeyebilir (38). Retikülosit sayımı, kemik iliğinin eritrosit yapımını değerlendirmede rutin olarak kullanılan çok basit bir ölçüm metodudur (147).

3.1.10.2.2. *Theileria annulata* enfeksiyonlarında anemi

Theileria annulata enfeksiyonlarında önemli hematolojik değişikliklerin meydana geldiği ve en tipik değişikliğin ise anemi olduğu vurgulanmıştır (62,82,69,101). Ancak, *Th. annulata* enfeksiyonlarında aneminin patogenezi halen tartışmalıdır (16,120). Aneminin oluşumu konusunda çok değişik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen, tam mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir (82,120,125,136,137,138).

Sahoo ve ark. (125) ile Preston ve ark. (117), gözlenen aneminin intra-eritrositik piroplazmların sonucu oluşabileceğini; Hoosmand-Rad (69), anemiye auto-immuno reaksiyonların katkı sağladığını; Singh ve ark. (138), aneminin parazitli eritrositlerin RES’de tahribatı sonucu şekillendiğini ifade etmişlerdir. Sahoo ve ark. (125) ile Rezaei ve Dalir-Naghadeh (120), *Th. annulata* ile oluşan theilerioziste aneminin patogenezisinde eritrositlerdeki oksidatif zararın etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Singh ve ark. (138), eritrositlerdeki kırılabilirliğin artışının anemiye neden olabileceği ifade etmişlerdir. Laiblin (85) ise, *Th. annulata* ile enfekte ettiği hastalarda başlangıçta 9 milyon/mm³ olan ortalama eritrosit sayısının paraziteminin başlaması anında 5-7 milyon/mm³’e ve hastalığın seyrinde minimal 1.6 milyon/mm³’e düştüğünü bildirmiştir. Ayrıca araştırmacıya (85) göre, parazitemiden önce aneminin oluşması (kanda eritrositer safhanın ortaya çıkmasından önce anemi semptomu gözlemlendiğini ve aneminin oluşumunda şizontların eritrositer safhadan daha etkili olduğunu ifade ediyor), perifer kanda retikülositlere rastlanmaması, aneminin parazitin toksinine bağlı olarak ortaya çıkan hemopoetik sistem blokajından ileri geldiğini kanıtlamaktadır. Laiblin (85), eksperimental olarak yaptığı bu çalışmada tüm bulguların muhtemelen toksine bağlı kemik iliği harabiyeti olduğunu ve buradan da aplastik aneminin sonuçlandığını vurguluyor. Yani aneminin kemik iliği defektlerine bağlı olarak hemopoetik sistem blokajından kaynaklandığını ifade etmektedir. Birçok kaynakta (11,94,127), Laiblin (85)’in belirlediği gibi theilerioziste belirgin bir kemik iliği depresyonu olduğu ve buna bağlı olarak hipoplastik anemi şekillendiği ifade edilmektedir. Kimi araştırmacılar (43,134), parazitin şizogonik çoğalması sırasında oluşan toksine bağlı olarak kapiller permeabilitenin arttığını, çok sayıda kanama

ve nekroz oluştuğunu bildirmektedir. Bu nedenle hastalıkta konjunktiva ve mukazalarda ve ileri dönemlerde deride peteşi ve ekimoz şeklinde kanamaların görülmesi yanında, hastalığın son dönemlerinde abomazumda zimba ile delinmiş gibi ülserlerin oluştuğu ve bunların hemorajik anemiye neden olduğu ifade edilmiştir.

Bütün bunlar çok hızlı ve şiddetli bir aneminin gelişimini açıklamaktan uzak kalmaktadır. Aytuğ (11), dolaşım kanındaki eritrositlerin aniden belirgin olarak azalmasının eritrositlerin diskler halinde kümeleşerek, kılcak damarlar içinde yığılmalarına bağlı olduğunu belirtmektedir. Ayrıca eritrositleri işgal eden parazitlerin eritrositlerin yaşam süresini kısalttığı ve enfekte hücrelerin fagosit hücreler tarafından kandan uzaklaştırıldığını, buna bağlı olarak hastalıkta hemolizin geliştiğini ve hemoglobinemi, bilirubinemi ile ikterusun meydana geldiğini vurgulamıştır.

Çoğu klasik bilgilerde (11,61), tropikal theilerioziste hemoglobinürinin asla görülmediği ifade edildiği halde, bazı araştırcılar (1,14,56,125,134) tarafından hemoglobinüri görüldüğü bildirilmiştir. Bazı yazarlar (73,94,134) da hematüri görüldüğünü ifade etmektedir. Yine kimi araştırcılar (16,43) tarafından, bu hastalıkta görülen hemoglobinemi ve bilirubineminin eritrositlerdeki parçalanmadan değil, daha ziyade karaciğerdeki lezyonlardan ileri geldiği belirtilmiştir.

Kaynaklarda (10,98,150) hemolitik aneminin tanısını koyabilecek tek bir testin olmadığı, bu nedenle birçok testin yapılması gerektiği ifade edilmektedir. Hemolitik hastalıkların yaygın sınıflandırılması, hemolizin şekillendiği bölgeye

göre intravasküler (dolaşımda) veya ekstrasvasküler (RES’de, özellikle dalak ve karaciğerde) şekilde gerçekleşir (1,98,146). İntravasküler hemoliz ekstrasvasküler hemolizden daha akut ve şiddetli gelişir, ayrıca hemoglobinemi ve hemoglobinüri ile karakterizedir. Ekstrasvasküler hemolizde plazma hemoglobin düzeyinde belirgin artış olmadığı için hemoglobinüri beklenmez (150).

3.1.11. Patolojik bulgular

3.1.11.1. Makroskobik bulgular

Patolojik bulgular hastalığın seyri ve süresine bağlı olarak değişir. Theilerioziste görülen en tipik patolojik değişiklik akut anemidir (16,62,69,82,101,102,137,138). Kan çok sulu ve açık renktedir. Görülebilen mukoza ve konjunktivalar solgun ve hafif ikteriktir. Deri altı dokusunda, kasların üzerinde ve kesit yüzeylerinde ekimoz ve peteşiler görülebilir (16). Hastalık uzun süre devam etmişse kaşeksiye varan düzeyde zayıflama dikkati çeker (94,135).

Lenf yumruları genellikle ödematoz ve bazen hemorajik olabilir (62,67,135). Lenf düğümlerinin kesit yüzünde kırmızı-kahverenkli korteks fokal kanamalar içerir, medullar bölge koyu kırmızı-kahverenkli dir.

Karaciğer sarımsı-kahverenkte, gevrek ve büyümüş olarak görülür (75,105). Safra kesesi esmer-yeşil kahverengimsi renkte, koyu kıvamlı bir safra ile doludur (43). Bazı araştırmacılar (43,135), dalağın büyüdüğü ve pulpasının yumuşamış olduğunu ifade ederken, Omer ve ark. (107), birkaç olguda dalağın küçüldüğünü ifade etmişlerdir. Ayrıca, dalak ve timusta peteşiyal ve ekimotik kanamalar görülebileceği ifade edilmiştir (105).

Böbrekler ödematoz ve konjesyonlu görünüştedir. Böbrek korteksinde çeşitli büyüklükte beyaz veya kırmızı odaklar şekillenebilir (67,135).

Abomazum mukozasında peteşi ve ekimoz tarzında kanamalar, erezyonlar, derinliği kas tabakalarına kadar varabilen boz-sarımsı ya da kanlı görünüşte nekroz odakları gözlenir (43). Bunların dökülmesi sonucu geniş ülserlerin ortaya çıktığı (43) ve abomazumda çok sayıda zimba ile delinmiş gibi ülserler görülebileceği belirtilmiştir (16,96,105,107).

İnce barsakta hemorajik ülserler ve nekrotik nodüller saptandığı ve hemorajik enterit gözlemlendiği bildirilmiştir (135). Kolonda zebra çizgisi görünümü söz konusudur (96).

Ertürk ve ark. (43), idrar kesesinin parlak ya da bulanık kahve-kırmızımsı renkte (hemoglobinüri-hematüri) ve fazlaca miktarda idrar birikmesi sonucu genişleyip, çapının 10-15'cm ye ulaşabildiğini ifade etmişlerdir.

Akciğerler konjesyonel, ödematoz ve anfiyatöz görünüşte (105), larenks ve trake köpükle doludur (128) .

Kalbin endokardium ve miyokardiumu üzerinde peteşiyal kanamalar bulunur (43,135).

Ertürk ve ark. (43) tarafından, beyin zarlarında ödem olduğu ve damarlarında hiperemi ile subdural kısımlarında peteşiyal ve ekimotik kanamaların görüldüğü belirtilmiştir.

3.1.11.2. Mikroskopik bulgular

Başlıca mikroskopik bulgu; böbrek, karaciğer, akciğer, kalp kası, ince bağırsak payer plakları, dalak ve lenf nodüllerinde lenfositik hücrelerin proliferasyonudur (67,75).

Lenf düğümlerinde şiddetli akut yangısal reaksiyon ve hiperplazi ile hemen ardından geniş kanamalar, kortikal germinatif merkezlerin tamamen silinmesine kadar giden geniş koagülasyon nekrozları görüldüğü ifade edilmiştir (43)

Akciğerlerdeki lenfositik infiltrasyon ve dejenerasyon karakteristiktir (107).

Omer ve ark. (107), kalpte kardiyak kas dejenerasyonu, şiddetli lenfositik infiltrasyon ve hemorajiler gözlemlemiştir.

İnce bağırsaklarda tunica muskularisin dejenerativ lenfosit infiltrasyonu ve mukozal deskumasyon ile lenfositik infiltrasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (107).

3.1.12. Tanı ve ayırıcı tanı

Hastalığın mevsimsel oluşu, coğrafi durum, daha önceki yıllarda bölgede hastalığın görülmesi, hasta hayvanların ırkı, klinik ve nekropsi bulguları tanıda dikkate alınmalıdır (54).

Özellikle anemi, yüksek ateş, tek taraflı lenf yumrularında büyüme, iştahsızlık, öksürük, konjunktiva ve mukozalarda kanamalar gibi klinik bulgular theileriozisten şüphe ettirir (26,62,106,138).

Kesin tanı perifer kandan ve lenf yumrularından yapılan sürme preparatların mikroskopik muayenesinde eritrositer ve şizont formların görülmesiyle konur (23,26,62,151). Hastalığın başlangıcında ve perakut olaylarda eritrositer formlara rastlanılmaması veya çok az miktarda görülmesi mümkündür. Bu bakımdan kan frotisi muayeneleri ertesi gün tekrarlanmalıdır (54,61).

Mimioğlu ve ark. (94), Türkiye’de *Th. annulata* ve *Th. mutans* enfeksiyonlarının aynı yörelerde bulunduğunu, hastalığın tanım ve sağltım yönünden bu iki *Theileria* türünün ayırt edilmesinin çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, diğer parazitlerle oluşan miks enfeksiyonlarda etkenlerin ayrıntılı tanısı yapılmalıdır (54).

Ölen hayvanların nekropsisinde çeşitli sistem ve organlarındaki lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak araştırılır (43,105).

Latent enfeksiyonların tanısında (mikroskopta etkenlerin görülmesi güç olduğundan) ve şizont aşısı ile aşılanmış sığırlarda immun cevabın değerlendirilmesinde serolojik ve moleküler teşhis metotlarından yararlanılır (54,115).

Theileria annulata enfeksiyonun serolojik muayenesinde spesifik antikorlar aranır. Bu antikorlar invitro ortamlarda *Th. annulata*’nın sporozoit, şizont ve piroplazm antijenleri ile reaksiyon verirler (29). İndirekt Floresan Antikor (İFA) (3), Complement-Fixation (29), Microcytotoxicity (76), Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) (12), Improved Serum Antibody (15), Capillary – Tubeagglutination (30), Hemagglutination – Inhibition, Indirect Hemagglutination

ve Agar – Gel – Precipitation (31) testlerinden faydalanılır. Özellikle burada dikkat edilmesi gereken noktalar; miks enfeksiyonların varlığı, türler arasında çapraz reaksiyonların görülmesi, uzun süreli portörlük durumunda antikorlar her zaman tespit edilemediğinden serolojik testlerde yanlış sonuçlar alınabilmesidir (111,115).

Son yıllarda moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde kan parazitleri etkenlerinin DNA'sını daha iyi tanımaya yönelik yöntemler ortaya çıkmaya başlamıştır. Günümüzde bu yöntemler hastalık etkenlerinin tanısında vazgeçilmez unsur oluşturmuşlardır. Bu gelişmelere paralel olarak sığırlarda görülen kan parazitlerinin teşhisi için her türe özgü birçok primer tasarlanmış ve kullanılmıştır (34,36,152).

Parazit DNA'sının ortaya konması ilkesine dayanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) testi, çeşitli *Theileria* ve *Babesia* türlerinin duyarlı ve özgül biçimde teşhisine olanak sağlamıştır (34).

Birden fazla türün PZR ile aynı anda teşhis edilebilmesini sağlayan ilk çalışmalar (Multi PZR) Figueroa ve ark. (44) tarafından, *B. bovis*, *B. bigemina* ve *A. marginale*'ye yönelik olarak yapılmıştır. Ancak gerçek anlamda ilk gelişme Reverse Line Blotting (RLB) tekniğinin ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Teknik, birçok etkenin aynı anda birçok prob ile karşılaştırılmasına olanak sağladığından oldukça pratik ve kullanışlıdır. Nitekim bazı araştırmacılar (46,57), bu teknikle sığırlardaki *Th. annulata*, *Th. parva*, *Th. mutans*, *Th. taurotragi*, *Th. velifare*, *B. bovis*, *B. bigemina* ve *B. divergens*'in aynı anda spesifik olarak teşhis edilebileceğini saptamışlardır.

Günümüzde RLB kullanımı gittikçe artmakta ve hayvanlarda bulunan bütün kene kaynaklı hastalıkların teşhisinde kullanılan bir standart haline gelmektedir (5,46,47,57).

3.1.13. Prognoz

Theileria annulata enfeksiyonlarında süşun virulensi yanında hayvanın direnci, yaşı, ırkı, sekunder bir hastalığın (mastitis, yabancı cisim, ketozis, endometritis gibi) mevcudiyeti, bakım ve beslenme şartları prognoz üzerine önemli derecede etkilidir (16,62,94).

Theilerioziste kandaki parazit miktarına ve aneminin derecesine bakarak prognoz hakkında karar vermek güçtür (11). Yüksek parazitemiye rağmen bazı hastaların iyileştiğı, buna karşın kanlarında az sayıda parazit bulunan hastalardan bir kısmının öldüğü veya zorunlu kesime tabi tutulduğı bildirilmektedir (16).

Hastalığın son dönemlerinde vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi, kanlı ishalin görülmesi (melana) ve yatalak hal prognozun kötü olduğunu gösterir (11,61). Can (16) tarafından, total lökosit sayısında artış, nötrofil oranının yükselmesi, kanda üre ve ALP aktivitesinin artması, gaitada kan bulunması gibi belirtilerin prognozon kötüye gittiğinin bir işareti olarak sayılabileceğı ifade edilmiştir.

Yerli ırklar kültür ırklarına göre daha dirençlidir (11,81,93). Hayvanın şiddetli zayıflamasına ve anemik olmasına rağmen azda olsa yemesi ve içmesi, özellikle pikanın görülmesi ve frotilerde genç eritrositlerin bulunması (anisositozis, poikilositozis, polikromazi, joli cisimcikleri) hemopoetik organların

aktif olduğunu ve hayvanın hastalığa direnç göstereceğini işaret eder. Yaklaşık, 10-15 gün içerisinde ölmeyen hastaların kurtulma şansı yüksektir (61).

3.1.14. Tedavi

Theileria annulata'dan ileri gelen theileriozisin sağlaltımında, günümüze kadar çok sayıda değişik ilaçlar denenmiştir ve denenmeye devam edilmektedir.

Tropikal theileriozise karşı bugüne kadar arsenik preparatları, antimon ve bizmut bileşikleri, gümüş bileşikleri, acridin grubu bileşikler, üre-quinoleine biguanide deriveleri, 4 ve 8-amino qinoleine deriveleri, diazo-aminobenzol deriveleri, sülfonamidler, antibiyotikler ve biyolojik maddeler kullanılmıştır (66,93,94).

Tedavide başarı oranını artırmak amacıyla birçok araştırmacı (17,19,93) tarafından, *Th. annulata*'ya karşı spesifik etkili olmayan bu ilaçlardan birkaçının bir arada kullanılması önerilmektedir. Ayrıca literatürlerde (17,66,84,151), etiyolojik tedavinin yanında semptomatik tedavinin de önemli olduğu, başarıyı daha da artırdığı belirtilmiştir.

Doğal enfeksiyonlarda, aynı ve benzeri ilaçlarla yapılan tedavi denemelerinden alınan sonuçların farklı olduğu, bu farklılığın hastanın ırkı, yaşı ve direncine, reenfeksiyonlara, parazitin virulansına ve değişik suşta olmasına, diğer hastalıkların tabloya iştiraklerine, erken müdahaleye, bakım ve beslenme şartlarına bağlı olabileceği belirtilmektedir (16,17,94).

Son yıllarda naphthoquinonlar (menoctone, parvaquone ve buparvaquone (62,66,90,91,112,151) ve halofuginon (19,65,66) ile yapılan çalışmalarda sığır theileriozisinin tedavisinde olumlu sonuçlar alındığı, özellikle buparvaquone'un şimdiye kadar kullanılan en etkili anti-theilerial ilaç olduğu (32,62,90,91), ayrıca profilaktik etkisinin (90,96) bulunduğu bildirilmiştir. Buparvaquone'un etkenin hem eritrosit içindeki piroplazm formlarına hem de lenfoblastlar içindeki şizontlara etkili olduğu vurgulanmıştır (32, 96).

McHardy ve ark. (91), *Th. annulata* ile doğal enfekte 6 sığırda 2.5 mg/kg dozda buvarvaquone uygulaması sonucunda bütün sığırların iyileştiklerini gözlemlemişlerdir.

Gül ve ark. (62) tarafından, *Th. annulata* ile doğal enfekte 96 sığıra 2.5 mg/kg dozda buvarvaquone uygulamasından sonra 3 buzağının ve 1 ineğin öldüğü, 1 genç sığırın hayvan sahibi tarafından kestirildiği, diğer hastaların ise klinik olarak düzeldiği bildirilmiştir.

Dhar ve ark. (33), buvarvaquone ile yaptıkları çalışmada paraziteminin ilaçla kontrol altına alınmasına rağmen şiddetli anemi sonucu ölümlerin meydana geldiğini ifade etmişlerdir.

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin sekonder bakteri enfeksiyonlarına etkileri yanında parazitin şizont formları üzerine de etkili olduğu bildirilmiştir (11,28,93,84). Kaynaklarda (11,61,81), özellikle buparvaquone ile birlikte oksitetrasiklin kullanımının faydalı olacağı belirtilmiştir.

Mimioğlu ve ark. (93), theileriozisin erken dönemlerinde oksitetrasiklin grubu antibiyotiklerin tek başına veya anti-theilerial ilaçlarla birlikte kullanımının hastalığın seyrini olumlu etkilediğini ifade etmektedirler.

Theileria annulata enfeksiyonlarının seyri sırasında anemi olduğu, özellikle hastalığın sonuna doğru alyuvar sayısı ve hemoglobin miktarında çok belirgin azalmaların olduğu bildirilmiştir (62,69,82,85,102). Bu nedenle theilerioziste anemiye karşı kan nakli yapılabilir veya antianemik preparatlar (B₁₂ vitamini veya Co, Fe preparatları) kullanılabilir (28,61,81,126).

Theilerioziste büyük zarar gören organlardan biri olan karaciğeri korumak amacıyla % 20'lik methionin solusyonundan 25 ml deri altı yolla enjekte edilir. Yine hem karaciğeri korumak hem de enerji ihtiyacını karşılamak ve dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresini uzatmak amacıyla %5'lik glikoz infüzyonları yapılabilir (11,61).

Diüretik etki sağlamak ve kanda üre birikimini azaltmak için ozmotik diüretiklerden yararlanılabilir (Örneğin; % 30 luk glikoz solüsyonundan 300-500 ml damar içi) (11).

Gerektiğinde dolaşımın desteklenmesi amacıyla kardiotonik ve analeptik ilaçlar (11), metabolik aktiviteyi yükseltmek amacıyla tonik ve roborant ilaçlar verilebilir. Safra söktürücü, stomaik ve hafif pürgatif etkisi nedeniyle günde 70-80 gr karlsbad tuzu, kanamaları önlemek için damar içi kalsiyum infüzyonları yapılabilir (61).

Hastanın direncini korumak için bakım ve besleme şartlarının düzeltilmesine ilave olarak hayvanlara kolay sindirilebilir protein ve karbonhidrat bakımından zengin yemler verilir. İştah tamamen kaybolduysa günde 5-10 litre taze rumen sıvısı verilmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir (61).

Hastaların sıcaktan korunması, gerektiğinde ahırda bırakılması önerilir (94).

3.1.15. Profilaksi

Profilakside hastaların spesifik ilaçlarla tedavi edilmesi, sağlıklı olanlara koruyucu amaçla aşı veya ilaç uygulanması, vektör kenelerle mücadele ve hayvan hareketlerinin kontrolü en önemli tedbirlerdir (61, 94).

Theileriozisin eradikasyonu için kenelerin imhası gerekli olduğundan kenelerle savaş ön planda olmalıdır. Kenelerle savaş hayvan üzerinde, ahırda ve meralarda gerekli tedbirler alınarak mümkündür. Hayvanlarda kenelerin yapıştığı bölgeler (daha çok kuyruk altı, kulak içi, kulak dışı, apış arası ve memeler) günlük olarak kontrol edilmeli ve hayvan üzerinde görülen keneler mekanik olarak imha edilmelidir. Ancak sürü halindeki hayvanlarda bu kontrolleri yapmak güç olduğundan, hayvan üzerindeki kenelerin uzaklaştırılması için akarisit-insektisit ilaçlar (toz solüsyon, enjektabl veya pour on) mevsime göre serpmeye, banyo, yıkama-püskürtme veya enjeksiyon yöntemleriyle uygulanabilir. Ahırdaki kenelerle savaşta mevsim gözönüne alınarak ahırlar sık sık akarisit-insektisitlerle ilaçlanmalı ve bu işlem mart ayından itibaren 10-15 gün aralıklarla eylül sonuna kadar periyodik olarak yapılmalıdır. Meradaki kenelerle savaşta bataklık-sulak meraların drenaj ve ıslahı (keneler rutubetten yoksun kaldıklarında

yaşayamadıklarından), meralar parsellere ayrılarak padoklanmalı ve buralarda hayvanlar periyodik olarak otlatılmalıdır (61,93,94,95).

Mimiğlu ve ark. (94), sığırların dokuz ay süre ile enfekte kenelerin bulunduğu meralara sokulmaması gibi önlemlerin alınması ile meraların kenelerden arındırılabilceğini ifade etmektedirler.

Vektör kene mücadelesinde kullanılan akarisitlerin pahalı olması, ilaçların sığırlarda et ve süte geçmesi, çevresel toksisitesi ve bunların uzun süre kullanımına bağlı olarak kenelerde bağışıklık gelişmesi hastalıkla mücadelede karşılaşılan sorunlardan bazılarıdır (95).

Aşılanmanın olmadığı pek çok ülkede hastalığa karşı tedavi kemoterapi (parvaquone, buparvaquone) ile yapılmaktadır. Ancak ilaçla tedavi çok pahalı olup, erken dönemde başlanılmadığında iyi sonuç vermemektedir (90). Tropikal theileriozise karşı makroşizont ile enfekte hücre kültürü (canlı-atenüye) kullanılarak aşılama korunmada önemli bir yer tutmaktadır. Canlı atenüye aşılar Türkiye dahil pek çok ülkede başarıyla kullanılmaktadır (48,130). Bağışıklık 45 günde oluştuğundan, hastalığın çıkışından en az 2 ay öncesi aşı yapılmalıdır (61).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Gereç

Bu çalışma, 2008-2009 yıllarında Elazığ ve çevresinde F.Ü Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine getirilen veya bizzat mahallinde muayene ve tedavi edilen, doğal olarak *Th. annulata* ile enfekte 30 hasta sığır (deney grubu) ile yine aynı bölgeden 10 sağlıklı sığır (kontrol grubu) olmak üzere toplam 40 hayvan üzerinde yürütülmüştür.

Deney grubundaki sığırlar Rosenberger (121)'e göre; eritrosit sayısı 5 milyon/mm³'ün altında olanlar hafif, 2.5-3.5 milyon/mm³ arasında olanlar orta, 2.5 milyon/mm³'ün altındakiler ise şiddetli derecede anemili hastalar olarak değerlendirilmiştir. Buna göre sağlıklı ve hasta sığırlar aşağıdaki şekilde 4 gruba ayrılmıştır.

Grup I: Sağlıklı hayvanlar (Kontrol grubu, n: 10)

Grup II: Hafif derecede anemili hastalar (n: 10)

Grup III: Orta derecede anemili hastalar (n: 10)

Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar (n: 10)

Araştırmaya alınan farklı ırk (Holştayn, Montofon, Simental ve bunların yerli melezleri), yaş ve cinsiyetteki hayvanlar Tablo 2-5'te topluca gösterilmiştir.

Araştırma hayvanlarından; 0-3 ay arasındakiler buzağı, 3-12 ay arasındakiler dana, 12-24 aylık erkek hayvanlar tosun, dişi hayvanlar doğum yapana kadar düve ve doğum yapanlar ise inek olarak değerlendirilmiştir (62).

Araştırmada, daha 6nceden koruyucu amaçla aşı yapılmayan ve herhangi bir tedavi (etiyojik ve semptomatik) uygulanmayan hastaların seçimine 6zel bir itina g6sterilmiştir.

alışmalar klinik ve laboratuvar muayeneleri olmak 6zere 2 safhada y6r6t6lm6řt6r.

4.2. Y6ntem

4.2.1. Klinik muayeneler

Klinie getirilen hayvanlar bir s6re dinlendirildikten sonra Rosenberger (121)'in muayene şemasına g6re sistematik klinik muayeneleri yapıldı. Bu muayenelerden 6ncelikle anamnezden hayvanların kaç g6nden beri hasta oldukları 6ğrenildi ve 6zellikle yem - evre ile ilişkili genel durumları g6zlendi. V6cut sıcaklığı (T), kalp (P), solunum frekansları (R) ve rumen hareketleri (Rh) kontrol edildi. Akciğerlerin durumu, y6zeyssel lenf yumrularının b6y6kl6ė6, g6r6lebilir mukoza ve konjunktivaların rengi, peteşi, ekimoz ve 6demin bulunup bulunmadığı, deride 6zellikle kuyruk altında kanamalar olup olmadığı, gaitanın kıvamı ve rengi kontrol edildi.

4.2.2. Laboratuvar muayeneleri

4.2.2.1. Kan frotilerinin mikroskopik muayenesi

Klinik olarak theileriosis ř6pheli hastaların kulak venalarından usul6ne uygun olarak alınan birer damla kan ile iki s6rtme preparat hazırlandı. Frotiler tekniğine uygun olarak metil alkol ile beş dk tespit edildikten sonra %5'lik

Giemsa solusyonu ile 30 dk boyandı ve bunlardan bir tanesi immersiyon yağı damlatılarak mikroskopta muayene edildi. Diğer froti, konulan teşhisi kontrol amacıyla Parazitoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Her frotide en az 50 mikroskop sahası *Theileria spp.* *Babesia spp.* ve *Anaplasma spp.* yönünden tarandı ve frotilerin değerlendirilmesi parazitli alyuvar ortalamaları dikkate alınarak (62)

(+) : Seyrek

++ : % 50

+++ : % 75

++++ : % 75'ten fazla şeklinde ifade edildi.

4.2.2.2. Kan örneklerinin alınması ve serumun çıkarılması

Klinik muayeneler yapıldıktan sonra laboratuvar muayeneleri için kan örnekleri hayvanların *V. jugularis*'inden steril iğnelerle yöntemine uygun olarak alındı.

Hematolojik muayeneler ve kandan DNA ekstraksiyonu için EDTA'lı iki tüpe kan örnekleri alındı. Tüplere alınan kanlar 5-6 kez yavaş yavaş alt üst edilerek antikoagülanla karışması sağlandı. Kan örneklerinin birinde hematolojik muayeneler (2 saat içinde) yapıldı ve diğer kan örneği ekstraksiyon işlemi yapılincaya kadar -20 °C'de saklandı.

Biyokimyasal muayenelerin tayini için steril 10 ml'lik cam tüplere alınan kan, serumunun çıkarılması için 37 °C'deki benmaride 1-2 saat inkübe edildikten

sonra 3000 rpm’de 15 dk santrifüj edildi. Cam tüplere alınan serum örneklerinde indirekt bilirubin ve total bilirubin tayinleri 2 saat içinde yapıldı. AST, LDH, SAA ve haptoglobin analizleri yapılmaya kadar serum örnekleri -20 °C’de saklandı.

4.2.2.3. DNA ekstraksiyonu

Kandan DNA ekstraksiyonu: Kandan DNA ekstraksiyonu ticari DNA ekstraksiyon kiti (Purelink Genomic DNA Mini Kit, İnvitrogen) ile yapıldı. Ekstraksiyonda kit protokolü uygulandı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz zincir reaksiyonu Thermo Sprint marka cihazda, Altay ve ark. (5)’nin bildirdiği hacim ve şartlarda yapıldı. Polimeraz Zincir Reaksiyonunda, *Babesia* ve *Theileria* türlerinin 18S rRNA geninde 460-540 bp’lik bir bölgeyi çoğaltan biotin işaretli RLB-F2/RLB-R2 primerleri ile *Anaplasma* ve *Ehrlichia* türlerinin 16S rRNA geninde 492-498 bp’lik bölgeyi çoğaltan 16S8FE/B-GA1B primerleri kullanıldı (47,57,133). PZR’nda elde edilen ürünlerin bir kısmı (20 µl) sonuçları görüntülemek amacıyla jel elektroforezde kullanılırken, bir kısmı (30 µl) RLB testinde kullanılmak üzere +4 °C’de tutuldu. Testin her seferinde pozitif ve negatif kontroller kullanıldı.

Reverse Line Blotting (RLB)

Biodyne-C membran üzerine PZR ürünleri ile hibridize olacak oligonükleotidlerin yerleştirilmesi Gubbels ve ark. (57), Altay ve ark. (5) ve Taoufik ve ark. (143)’nin bildirdiği şekilde yapıldı. Buna göre, Biodyne C

membran oda ısısında 10 dk, 10 ml % 16 EDAC (1-ethyl-3-(3-dimethyloamino-propyl) carbodimide) ile aktive edildikten sonra, distile su ile yıkanarak MN45 miniblottera (Immunetics, Cambridge) yerleştirildi. Membran, üzerindeki kalıntı sıvı alındıktan sonra, 500 mM NaHCO₃ (pH 8.4) ile 50-800 pmol/150µl konsantrasyonlarda sulandırılan problardan, membranın ilk ve son kanalları dışındaki tüm kanallarına 150 µl döküldü. İlk ve son kanallara ise sulandırılmış mürekkep dökülerek oda ısısında 1-2 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, kanallardaki sıvılar aspire edilerek uzaklaştırıldı. Bunu takiben membran, miniblotterden çıkartıldı ve 100 mM NaOH içinde inkübe edilerek inaktivasyonu sağlandı. İnaktivasyondan sonra membran, 2X SSPE/0,1 SDS içinde 60°C’de 5 dk yıkanarak kullanıma hazır hale getirildi.

Hibridizasyon aşamasında, önceden elde edilen PZR ürünlerinden 30 µl alınarak, 2X SSPE/0,1 SDS ile 150 µl’ye tamamlandı ve 100°C’de 10 dk tutularak denatüre edildi. Önceden dökülen prob sıraları ile miniblotter kanalları 90° açı yapacak şekilde, miniblottera yerleştirilen membran üzerindeki fazla sıvı alınıp uzaklaştırıldıktan sonra, hazırlanmış olan PZR ürünleri miniblotter kanallarına dökülerek ve 42°C’de 1 saat bekletilerek hibridizasyon sağlandı. Hibridizasyon işleminden sonra, kanallardaki sıvı alınarak membran miniblotterden çıkarıldı ve 2X SSPE/0,1 SDS solüsyonu ile 2 defa 52°C’de 10 dk yıkandı. Daha sonra 42°C’de 30 dk, 2X SSPE/ % 0,5 SDS ile 1: 4000 oranında sulandırılmış 10 ml Horseradish Peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin solüsyonunda hafifçe çalkalanıp inkübe edildi. İnkübasyonu takiben membran, 2X SSPE/0,5 SDS ile 2 defa 42°C’de 10 dk ve 2X SSPE ile 2 kez oda ısısında 5 dk yıkandı. 10 ml ECL sıvısında 1 dk inkübe edildikten sonra, sert bir zemine alınarak, üzeri asetatla

örtüldü ve hava kabarcıkları uzaklaştırıldı, membran üzerine karanlık ortamda ECL hyperfilm (Amersham Biotech) konulup banyo edildi. Değerlendirmede, filmler üzerinde prob ve PZR ürünlerinin döküldüğü sıraların kesiştiği kısımlarda meydana gelen siyah lekeler pozitif olarak kabul edildi.

RLB’de kullanılan primer ve problemler

RLB testinde kullanılan problemler, 5’-uçlarında amino grubu N-(Trifluoracetamidohexyl-eyanoethyl, N, N, - diisopropyl phosporamidite (TFA)-C₆ aminolinker) içerecek şekilde sentezletirilmiştir. Bu çalışmada Catchall (*Theileria+Babesia*, *Anaplasma+Ehrlichia*) ve soy spesifik (*Theileria* spp. ve *Babesia* spp.) problemler dahil toplam 14 farklı prob kullanılmıştır. RLB testinde kullanılan primer ve problemler ile bunlara ait nükleotid dizilimleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. RLB Testinde Kullanılan Primer ve Proplar ile Bunlara Ait Nükleotid Dizilimleri

Primer ve prob adı	Nükleotid dizilimi (5'-3')
RLB-F2 (forward primer)	GACACAGGGAGGTAGTGACAAG
RLB-R2 (revers primer)	CTAAGAATTTACCTCTGACAGT
Catchall (<i>Theileria+Babesia</i>)	TAATGGTTAATAGGA(AG)C(AG)GTTG
<i>Theileria</i> spp.	TGATGGGAATTTAAACC(CT)CTTCCA
<i>Theileria annulata</i>	CCTCTGGGGTCTGTGCA
<i>Theileria buffeli/orientalis</i>	GGCTTATTTTCGGWTTGATTTT
<i>Babesia</i> spp.	CCT(GT)GGTAATGGTTAATAGGAA
<i>Babesia bigemina</i>	CGTTTTTTCCCTTTTGTTGG
<i>Babesia bovis</i>	CAGGTTTCGCCTGTATAATTGAG
<i>Babesia major</i>	TCCGACTTTGGTTGGTGT
<i>Babesia divergens</i>	GTTAATATTGACTAATGTCTGAG
16S8FE (forward primer)	GGA ATT CAG AGT TGG ATC ATG GCT CAG
B-GA1B (revers primer)	CGG GAT CCC GAG TTT GCC GGG ACT TCT TCT
Catchall (<i>Anaplasma+Ehrlichia</i>)	GGG GGA AAG ATT TAT CGC TA
<i>Anaplasma centrale</i>	TCG AAC GGA CCA TAC GC
<i>Anaplasma marginale</i>	GAC CGT ATA CGC AGC TTG
<i>Anaplasma phagocytophylum</i>	TTG CTA TRR AGA ATA RTT AGT GG
<i>Anaplasma (Ehrlichia) bovis</i>	GTA GCT TGC TAT GRG AAC A

4.2.2.4. Hematolojik muayeneler

Hematolojik muayeneler (eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı ve total lökosit sayısı) Sysmex Kx 21-N (ABD) marka kan sayım cihazı ile belirlendi. Retikülosit sayımı Beckman Coulter Gen-S (ABD) ile yapıldı. Formül lökosit değerleri ise kan frotilerinin mikroskopta incelenmesiyle yapıldı (121).

4.2.2.5. Biyokimyasal muayeneler

Biyokimyasal muayenelerden total bilirubin, indirekt bilirubin, AST ve LDH ölçümleri otoanalizatör (Cobas 6000 İsviçre) ile yapıldı. SAA ve haptoglobin analizleri ELISA kitleri (Tridelta LTD, Ireland) ile prosedürlerine uygun olarak yapıldı.

Serum amilod A düzeyinin belirlenmesi

Prensip: Tridelta Phase range SAA kiti bir solid faz ELISA kitidir. SAA için spesifik monoklonal antikorlar kuyucuklara kaplanmıştır. Örnekler ve bilinen miktarda SAA içeren standartlar kuyucuklara eklenir. Kuyucuktaki SAA, playtte kaplı immobilize antikor tarafından yakalanır. Bir adımlık bir prosedür ile konjugat antikor ile işaretlenir. Bağlanmamış materyalin uzaklaştırılması için yıkama işlemi yapılır ve Streptavidin- Horse Radish Peroxidaz konjugatı eklenir ve inkübe edilir. İkinci inkübasyonu takiben TMB substrat eklenir. Oluşan renk orijinal örnekteki SAA konsantrasyonunu gösterir.

Ayır  lar;

1. SAA kaplı plate
2. Yıkama solüsyonu
3. Seyreltme solüsyonu
4. SAA kalibratörü
5. Biotinylated anti SAA
6. Streptavidin-HRP
7. TMB Substrat
8. Durdurma Solüsyonu

Yapılışı;

1. Her kuyucuğa 50 µl seyreltilmiş Biotinylated anti-SAA eklendi.
2. Serum  rnekleri vortekslendi ve 1:500 oranında seyreltme solüsyonu ile sulandırıldı. Kuyucuklara yerleştirildi. Standartlar da hazırlanarak kuyucuklara kondu.
3. Plate kapatılarak 1 saat 37 °C' de inkübe edildi.
4. İnkübasyondan sonra 4 kez yıkama işlemi yapıldı ve plate kurutuldu.
5. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin-peroksidaz eklendi.
6. Kapatılarak, karanlıkta 30 dk inkübasyona bırakıldı.
7. Yıkama işlemi tekrarlandı.
8. 100 µl TMB substrat eklendi.
9. Plate kapatılarak 30 dk oda ısısında inkübe edildi.
10. 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda okundu.

Hesaplanması: Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart grafik kağıdı kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar serum örnekleri 1:500 oranında sulandırıldığı için 500 ile çarpıldı.

Serum haptogloblin düzeyinin belirlenmesi

Prensip: Serbest hemoglobin, düşük pH da peroksidaz aktivitesini inhibe eder. Örnekte bulunan haptogloblin hemoglobin ile bağlanır ve bağlı hemoglobin peroksidaz aktivitesini düşük pH’da korur. Hemoglobinin peroksidaz aktivitesinin korunması örnekte bulunan haptogloblin miktarını gösterir.

Ayırıcılar:

1. Hemoglobin
2. Hemoglobin diluent
3. Kalibratör
4. Kromojen
5. Substrat
6. Örnek sulandırıcı

Yapılışı:

1. 7.5 µl örnek ve hazırlanmış standartlardan her kuyucuğa konuldu.
2. Standartlara ve örneklere 100 µl hemoglobin solüsyonu eklendi. Plate karıştırılarak örnek, standart ve hemoglobinin birleşmesi sağlandı.
3. Tüm kuyucuklara 140 µl kromojen/substrat solüsyonu eklendi.
4. 5 dk oda ısısında inkübe edildi ve 630 nm’de okundu.

Hesaplanması: Her örneğin, kontrol ve standardın absorbansı belirlendi. Standart grafik kağıdı kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlandı ve örneklerin konsantrasyonu bu eğriden yararlanılarak belirlendi.

4.2.2.6. İdrar muayeneleri

İdrar örnekleri erkek hayvanların prepişumuna, dişi hayvanlarda ise vulva dudaklarına masaj yapılarak spontan olarak alındı. Ancak spontan olarak idrar alınamayan düve ve ineklerden idrar kateteri yardımıyla idrar kesesinden alındı.

İdrarın makroskopik olarak rengi ve kokusu muayene edildikten sonra idrar test şeridiyle (Compur 10) dansitesi, pH'sı, protein, bilirubin, ürobilinojen, keton, glikoz, kan, hemoglobin ve lökosit miktarları kantitatif olarak belirlendi.

İdrar sedimenti mikroskopta muayene edildi. Ayrıca idrar örneği leptospira yönünden karanlık saha mikroskobunda incelendi.

İstatistiki hesaplamalar SPSS MS Windows Release 13.0 bilgisayar programı kullanılarak, gruplar arası farklılığın istatistiksel önemliliği varyans analizi ve Duncan testine göre yapıldı.

5. BULGULAR

Bulgular; klinik ve laboratuvar bulguları olmak üzere iki kısımda incelendi.

5.1. Klinik bulgular

Araştırmaya alınan sağlıklı ve hasta sığırların anamnez ve bazı klinik muayene bulguları Tablo 2–5'te, genel klinik muayene sonuçları (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketleri) Tablo 6'da, aritmetik ortalamaları, minimum-maksimum değerleri ile gruplar arasındaki farkların istatistiksel önemi Tablo 7'de ve aritmetik ortalamaların grafiksel görünümü Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2 incelendiğinde; kontrol grubundaki hayvanların anamnezlerinden hiçbir şikayetlerinin olmadığı ve klinik olarak sağlıklı oldukları anlaşılmaktadır.

Tablo 3'te görüldüğü gibi; hafif derecede anemi grubundaki hayvanların anamnezinden en erken 2 gün, en fazla 4 günden beri iştahsız ve durgun oldukları, 8 hastada hafif öksürüğün olduğu, 2 hastada süt veriminin azaldığı, 1 hayvanın ateşinin yüksek olması nedeniyle soğuk suyla yıkandığı ve 1 olgunun yavru attığı hayvan sahipleri tarafından ifade edilmiştir.

Aynı tablodan anlaşıldığı gibi, hafif derecede anemi grubundaki hayvanların özel klinik muayenelerinde, 8 hayvanda konjunktivaların hiperemik ve 2 hayvanda hafif anemik olduğu gözlenmiştir. İki hayvanın ağız mukozasının, 1 hayvanın ağız ve vajina mukozasının hiperemik olduğu görülmüştür. İki hayvanın konjunktivasında, 1 hayvanın hem konjunktivasında hem de anüs çevresinde

peteşi tarzında kan oturmaları tespit edilmiştir. Lenf yumrularının muayenesinde; *Lnn. cervicalis superficialis*'in 8, *Lnn. subiliacea*'nın 2 hayvanda tek taraflı olarak az veya çok büyüdüğü palpe edilmiştir. Tüm bu hayvanların akciğerlerinin oskültasyonunda sert veziküler sesler alınmıştır. Yine tüm bu hayvanlarda kılların mat ve karışık olduğu ve bazılarında kılların dikleştiği görülmüştür.

Tablo 4'te görüldüğü gibi, orta derecede anemi grubundaki hayvanların anamnezinden en erken 3 gün, en fazla 10 günden beri iştahsız ve durgun oldukları, 7 hastada öksürüğün olduğu, 4 hastada süt veriminin azaldığı, 2 hayvanın ateşinin yüksek olması nedeniyle soğuk suyla yıkandığı hayvan sahipleri tarafından ifade edilmiştir.

Aynı tablodan anlaşıldığı gibi, orta derecede anemi grubundaki hayvanların özel klinik muayenelerinde; iki hayvanda konjunktivaların hiperemik, 2 hayvanda hafif anemik ve 2 hayvanda hafif ikterik olduğu gözlenmiştir. Dört hayvanda konjunktivaların ve vajina mukozalarının anemik olduğu belirlenmiştir. Beş hayvanın konjunktivasında, 2 hayvanın konjunktiva ve vajina mukozasında, 2 hayvanın ise konjunktiva, vajina mukozası ve anüs etrafında peteşi tarzında kan oturmaları tespit edilmiştir. Lenf yumrularının muayenesinde; *Lnn. cervicalis superficialis*'in 7, *Lnn. subiliacea*'nin 2 hayvanda tek taraflı olarak az veya çok büyüdüğü palpe edilmiştir. Bir hayvanda hafif ekzoftalmus belirlenmiştir. Tüm hayvanların akciğer oskültasyonunda sert veziküler sesler tespit edilmiştir. Yine tüm hayvanların kıllarının mat ve karışık olduğu ve bazılarında kılların dikleştiği görülmüştür.

Tablo 5'ten anlaşıldığı gibi, şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların anamnezinden en erken 3 gün, en fazla 15 günden beri iştahsız ve durgun oldukları, hastaların tümünde öksürüğün olduğu, 2 hayvanda süt veriminin olmadığı, 1 hayvanın vücut sıcaklığının yüksek olması nedeniyle soğuk suyla yıkandığı hayvan sahipleri tarafından ifade edilmiştir.

Aynı tablodan anlaşıldığı gibi, şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların özel klinik muayenelerinde; dört hayvanda konjunktivaların, 2 hayvanda konjunktivalar, vajina ve ağız mukozasının, 1 hayvanda konjunktivalar ve ağız mukozasının anemik olduğu belirlenmiştir. İki hayvanda konjunktivalarda hafif ikter tespit edilirken, 1 hayvanda konjunktivalar, vajina ve ağız mukozasında anemiyle birlikte hafif derecede ikter belirlenmiştir.

İki hayvanın konjunktivasında, 2 hayvanın konjunktiva ve anüs çevresinde, 2 hayvanın konjunktiva, vajina mukozası ve anüs çevresinde, 1 hayvanda konjunktiva, vajina mukozası, meme ve anüs çevresinde, 1 hayvanın konjunktiva, göz kapakları, palpebra tersia ve anüs çevresinde peteşial kan oturmaları tespit edilmiştir. Ayrıca 1 hayvanda konjunktiva, vajina ve ağız mukozasında ekimotik tarzda kan oturmaları görülmüştür. Bir hayvanda kan oturmaları tespit edilmemiştir. Dört hayvanda konjunktivalarda ödem tespit edilmiştir. Yine başka bir hayvanda deri üzerinde nodüller görülmüştür. Lenf yumrularının muayenesinde; 3 hayvanda *Lnn. subiliacea*'nın, 2 hayvanda *Lnn. cervicalis superficialis*'in ve 1 hayvanda *Lnn. submandibularis*'in büyüdüğü palpe edilmiştir. Bu gruptaki tüm hayvanların akciğer oskültasyonunda belirgin olarak

sert veziküler sesler alınmıştır, yine tüm hayvanlarda kılların mat ve karışık olduğu ve bazılarında kılların dikleştiği saptanmıştır.

Tablo 6 incelendiğinde; çalışmaya alınan kontrol grubundaki hayvanların vücut sıcaklıklarının 37.5–38.4 °C, kalp frekanslarının 64–72, solunum frekanslarının 24–30 ve rumen hareketleri sayısının 8–11 ad/5 dk arasında değiştiği tespit edilmiştir.

Yine Tablo 6'dan; hafif derecede anemi grubundaki hayvanların vücut sıcaklıklarının 39.0–41.7 °C, kalp frekanslarının 70–92, solunum frekanslarının 30–44 arasında olduğu ve rumen hareketlerinin 2–6 ad/5 dk arasında değiştiği anlaşılmaktadır. Aynı tabloda görüldüğü gibi; hafif derecede anemi grubundaki hayvanların vücut sıcaklığının 8 hayvanda 39.5 °C'nin üzerinde, kalp frekansının 6 hayvanda 80'in üzerinde, solunum frekansının 4 hayvanda 35'in üzerinde ve tüm hayvanların rumen hareketi sayısının 8 ad/5 dk'nın altında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6'da görüldüğü gibi, orta derecede anemi grubundaki hayvanların vücut sıcaklıklarının 39.4–41.3 °C, kalp frekanslarının 70–96, solunum frekanslarının 30–62 ve rumen hareketleri sayısının 2–6 ad/5 dk arasında değiştiği saptanmıştır. Aynı tablodan anlaşıldığı gibi; orta derecede anemi grubundaki hayvanların vücut sıcaklığının 8 hayvanda 39.5 °C'nin üzerinde, kalp frekansının 4 hayvanda 80'in üzerinde, solunum frekansının 4 hayvanda 35'in üzerinde ve tüm hayvanların rumen hareketi sayısının 7 ad/5 dk'nın altında olduğu gözlenmiştir.

Şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların vücut sıcaklıklarının 39.4–41.2 °C, kalp frekanslarının 84–160, solunum frekanslarının 38–56 arasında olduğu ve rumen hareketleri sayısının 0–5 ad/5 dk arasında değiştiği Tablo 6’da görülmektedir. Aynı tablodan; şiddetli derecede anemi grubundaki hastalardan 9’unda vücut sıcaklığının 39.5 °C’nin üzerinde, tümünde kalp frekanslarının 80’in üzerinde, tüm hayvanların solunum frekanslarının 35’in üzerinde olduğu ve yine tüm hayvanların rumen hareketi sayısının 6 ad/5 dk’nın altında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7 incelendiğinde; kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketlerinin ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.001$ düzeyinde önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Yine aynı tablo kalp ve solunum frekansları ile rumen hareketleri ortalama değerleri açısından incelendiğinde; hafif ile orta derecede anemili gruplar arasında farkın önemsiz ($p>0.05$) olmasına rağmen, bu iki grup ile şiddetli derecede anemi grubu arasındaki farklılıkların önemli ($p<0.001$) olduğu belirlenmiştir. Vücut sıcaklığı ortalama değerleri açısından hafif, orta ve şiddetli derecede anemili gruplar arasındaki değişikliklerin önemli olmadığı ($p>0.05$) görülmektedir.

Tablo 2. Konrol Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları

No	Irk	Cinsiyet	Yaş	Anamnez	Klinik Bulguları
1	S	D	3 Yaş	Saman, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
2	M	D	2 Yaş	Yeşil ot, Saman, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
3	S	E	3 Yaş	Saman, arpa, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
4	H	E	2 Yaş	Saman, arpa, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
5	SM	D	6 Ay	Saman, yeşil ot ve sanayi yemi veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
6	M	E	3 Yaş	Saman, arpa, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
7	H	D	2 Yaş	Saman, yeşil ot ve sanayi yemi veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
8	M	D	3 Yaş	Saman, yeşil ot ve sanayi yemi veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
9	S	E	2 Yaş	Saman, arpa, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
10	S	D	6 Yaş	Saman, arpa, sanayi yemi ve kepek veriyormuş. Herhangi bir şikayeti yok.	Sağlıklı
S: Simental M: Montofon H: Holştayn			SM: Simental X Yerlikara Melezi		E: Erkek D: Dişi

Tablo 3. Hafif Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları

N o	Irk	Cinsiyet	Yaş	Anamnez	Klinik Bulguları
1	M	D	3 Yaş	Üç günden beri iştahsızlık, durgunluk ve bazen hafif öksürük dikkati çekmiş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +, konjunktivalar hafif derecede hiperemik. Sağ konjunktivada peteşi tarzında kanama olduğu görüldü. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kılalar mat ve karışık.
2	M	D	2 Yaş	İki günden beri iştahsızlık, durgunluk ve bazen hafif öksürük dikkati çekmiş. Yeşil ot, saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi (+?), konjunktivalar hafif derecede hiperemik. Sol <i>Lnn. subiliacea</i> belirgin büyük. Lenf yumrusu froti muayenesinde şizontlar görüldü. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kılalar dikleşmiş, mat ve karışık.
3	M M	D	3 Yaş	İki günden beri iştahsızlık, durgunluk ve süt veriminin azaldığı dikkati çekmiş. Vücut sıcaklığının arttığı fark edilince soğuk su ile yıkanmış. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar hiperemik. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kılalar dikleşmiş, mat ve karışık.
4	M M	E	1 Yaş	İki günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Bazen hafif öksürüyormuş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar ve ağız mukozası hiperemik. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kılalar dikleşmiş, mat ve karışık.
5	S	E	1 Yaş	Üç günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Bazen hafif öksürüyormuş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar ve ağız mukozası hiperemik. Sol <i>Lnn. subiliacea</i> hafif derecede büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kılalar mat ve karışık.

Tablo 3'ün devamı

6	S M	E	2 Yaş	İki günden beri iştahsızlık, durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi + +, konjunktivalar hiperemik. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık
7	M	D	3 Yaş	İki günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Hasta yavru atmış. Saman, sanayi yemi, kepek ve bazende yeşil ot veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar hiperemik. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
8	H	D	3 Yaş	Dört gün günden beri iştahsızlık, süt veriminin azaldığı ve durgunluk dikkati çekmiş. Hafif öksürük olduğu görülmüş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar hafif anemik, her iki konjunktivada da peteşi tarzında kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
9	M	E	1 Yaş	Üç gün günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Hafif öksürük olduğu görülmüş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif anemik. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Konjunktivada ve anüste peteşi tarzında kanama görüldü. Kıllar mat ve karışık.
10	M	D	3 Yaş	İki gün günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Bazen öksüyormuş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar ağız ve vajina mukozası hiperemik. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.

S: Simental
M: Montofon
H: Holştayn

SM: Simental X Yerlikara Melezi
MM: Montofon X Yerlikara Melezi

E: Erkek
D: Dişi

Tablo 4. Orta Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları

No	Irk	Cinsiyet	Yaş	Anamnez	Klinik Bulguları
1	S	D	5 Yaş	Dört günden beri iştahsızlık, durgunluk, hafif öksürük olduğu ve süt veriminin azaldığı ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++ , konjunktivalar hafif anemik, konjunktivada peteşi tarzında kanama görüldü. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
2	M	D	5 Yaş	Üç günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu belirtilmiştir. Yeşil ot, küspe, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hiperemik, konjunktivada peteşi tarzında kanama görüldü. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
3	H	D	6 Yaş	On günden beri iştahsızlık durgunluk, hafif öksürük olduğu ve süt veriminin azaldığı ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif ikterik, konjunktivada ve vajina mukozasında peteşi tarzında kanama görüldü. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
4	M	E	1.5 Yaş	Beş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu belirtilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hiperemik. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.

Tablo 4'ün devamı

5	H	D	8 Yaş	Yedi gündür iştahsızlık, durgunluk ve süt verimin azaldığı dikkati çekmiş. Vücut sıcaklığının arttığı fark edilince soğuk su ile yıkanmış. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar ve vajina mukozası anemik. konjunktivada ve vajen mukozasında peteşial kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
6	S	D	8 Yaş	Beş günden beri iştahsızlık, durgunluk ve süt veriminde azalma dikkati çekmiş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar ve vajina mukozası hafif anemik. Konjunktivalarda, vajina mukozasında ve anüs etrafında peteşi tarzında kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
7	S	D	1 Yaş	Yedi günden beri iştahsızlık ve durgunluk dikkati çekmiş. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar ve vajina mukozası hafif anemik. Konjunktivada peteşi tarzında kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. subiliacea</i> belirgin derecede büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş mat ve karışık.
8	M	D	2 Yaş	On günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Vücut sıcaklığının artmış olduğu ve soğuk su ile yıkanmış. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar ve vajina mukozası anemik. Konjunktivalarda, vajina mukozasında ve anüs etrafında peteşi tarzında kanama görüldü. Hayvanda hafif bir ekzoftalmus gözlemlendi. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
9	M	E	6 Ay	Beş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Sanayi yemi, arpa kırması, kuru ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif anemik. Konjunktivada peteşi tarzında kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. subiliacea</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
10	M M	E	1.5 Yaş	Yedi günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif ikterik. Konjunktivalarda peteşi tarzında kanama görüldü. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
S: Simental M: Montofon				H: Holştayn MM: Montofon X Yerlikara Melezi	E: Erkek D: Dişi

Tablo 5. Şiddetli Derecede Anemi Grubundaki Hayvanların Irk, Cinsiyet, Yaş, Anamnez ve Bazı Klinik Bulguları

N o	İrk	Cinsiyet	Yaş	Anamnez	Klinik Bulguları
1	M	E	1.5 Yaş	Yedi günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Sanayi yemi, arpa kırması, kuru ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif ikterik. Her iki göz kapağı üzerinde, palpebra tersiada, konjunktivada ve anüs çevresinde peteşi tarzında kanama görüldü. Sol <i>Lnn. subiliacea</i> büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
2	S	E	1.5 Yaş	On günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Sanayi yemi, arpa kırması, kuru ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar ve ağız mukozası anemik. Her iki konjunktivada ve anüs çevresinde peteşi tarzında kanama görüldü. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
3	S	D	15 Gün	Üç günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Yeşil ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar anemik. Sol <i>Lnn. subiliacea</i> hafif büyümüş. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
4	S M	D	8 Ay	Onbeş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Yeşil ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar, ağız vajina mukozası anemik ve mukozalar üzerinde ekimotik tarzda kan oturmaları görüldü. Konjunktivalar ödemli ve göz kapakları şişkin, <i>Lnn. submandibularis</i> belirgin derecede büyük olduğu tespit edildi. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
5	M M	E	1 Yaş	On günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar anemik. Konjunktivada ve anüs etrafında peteşi tarzında kanama görüldü. Sağ <i>Lnn. subiliacea</i> hafif büyümüş Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.

Tablo 5'in devamı

6	M	D	3 Yaş	Onbeş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu belirtilmiş. Süt veriminin azaldığı ve 2 gündür süt gelmediği ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++++, konjunktivalar anemik, Konjunktivada, vajina mukozası ve anüs çevresinde peteşi tarzında kanama görüldü. Konjunktivalar ödemli. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
7	S	D	6 Ay	Dört günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi ++, konjunktivalar anemik. Konjunktivalarda peteşi tarzında kanamalar görüldü. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
8	H M	E	6 Ay	On günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Sanayi yemi, arpa, kuru ot ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar hafif ikterik. Konjunktivalar peteşi tarzında kanama görüldü. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar dikleşmiş, mat ve karışık.
9	M	D	10 Yaş	Onbeş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ve tamamen süten kesildiği olmadığı ifade edilmiştir Vücut sıcaklığının artmış olduğu ve soğuk su ile yıkanmış. Saman, sanayi yemi ve kepek veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar, ağız vajina mukozası anemik ve hafif derecede ikterik. Konjunktivalarda, vajina mukozasında, meme ve anüs çevresinde peteşi tarzında kanama görüldü. Konjunktivalar ödemli. Deri üzerinde nodüller görüldü. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyük. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
10	M	D	2 Yaş	Onbeş günden beri iştahsızlık durgunluk ve hafif öksürük olduğu ifade edilmiştir. Bazen öksürük görülmüş. Yeşil ot, sanayi yemi ve saman veriyorlarmış.	Kan frotisi muayenesi +++, konjunktivalar, ağız ve vajen mukozası anemik ve hafif derecede ikterik. Her iki konjunktivada, vajina mukozasında ve anüs çevresinde peteşi tarzında kanama görüldü. Konjunktivalar ödemli. Sol <i>Lnn. cervicalis superficialis</i> büyümüş büyük. Akciğerlerin oskültasyonunda sert veziküler sesler alındı. Kıllar mat ve karışık.
S: Simental M: Montofon H: Holştayn				SM: Simental X Montofon melezi E: Erkek D: Dişi	MM: Montofon X Yerlikara Melezi HM: Holştayn X Yerlikara Melezi

Tablo 6. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulguları

No	Vücut Sıcaklığı (°C)				Kalp Frekansı				Solunum Sayısı				Rumen Hareketi (ad / 5 dk)			
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	38.4	40.2	41.3	40.3	64	78	70	104	29	30	30	38	9	5	2	5
2	37.8	40.5	40.2	39.8	72	86	76	96	28	32	32	40	8	6	4	2
3	38.2	41.7	40.8	41.0	68	86	78	160	30	44	46	52	8	2	6	0
4	37.6	40.6	40.4	41.2	70	70	76	108	28	34	42	44	10	5	2	2
5	38.2	40.4	40.6	39.4	66	76	88	84	24	36	32	48	10	5	6	5
6	37.5	40.0	39.5	40.1	72	76	74	116	26	32	44	56	11	4	4	0
7	38.2	39.4	41.0	39.8	67	86	82	96	27	38	34	40	8	4	2	2
8	38.0	40.1	39.4	40.7	62	86	90	104	30	30	32	46	10	4	3	2
9	37.6	40.3	39.8	40.5	69	88	78	84	28	38	34	42	10	2	6	4
10	37.7	39.0	39.8	40.2	70	92	96	96	26	32	62	40	11	4	2	0
Grup I: Sağlıklı hayvanlar					Grup III: Orta derecede anemili hastalar											
Grup II: Hafif derecede anemili hastalar					Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar											

Tablo 7. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulgularının Ortalamaları, Minimum-Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi

Parametre	Grup I X ± Sx	Grup II X ± Sx	Grup III X ± Sx	Grup IV X ± Sx	P
Vücut Sıcaklığı (°C)	37.92 ^b ± 0.10 (37.50 – 38.40)	40.22 ^a ± 0.23 (39.00 – 41.70)	40.28 ^a ± 0.21 (39.40 – 41.30)	40.30 ^a ± 0.18 °C (39.40 – 41.20)	***
Kalp Frekansı (ad/dak)	69.00 ^c ± 0.87 (64.00 – 72.00)	82.40 ^b ± 2.19 (70.00 – 92.00)	80.80 ^b ± 2.57 (70.00 – 96.00)	104.80 ^a ± 6.90 (84.00 – 160.00)	***
Solunum Sayısı (ad/dak)	27.60 ^c ± 0.60 (24.00 – 30.00)	34.60 ^b ± 1.40 (30.00 – 44.00)	38.80 ^b ± 3.14 (30.00 – 62.00)	44.60 ^a ± 1.86 (38.00 – 56.00)	***
Rumen Hareketleri (ad/5 dak)	9.50 ^c ± 0.37 (8.00– 11.00)	4.10 ^b ± 0.41 (2.00 – 6.00)	3.70 ^b ± 0.56 (2.00 – 6.00)	2.20 ^a ± 0.53 (0.00 – 5.00)	***

– : p > 0.05 * p < 0.05 ** : p < 0.01

*** : p < 0.001

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri içeren grup ortalamaları arası farklar önemlidir (p< 0.05)

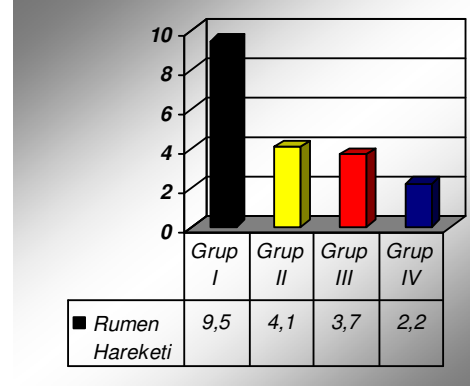
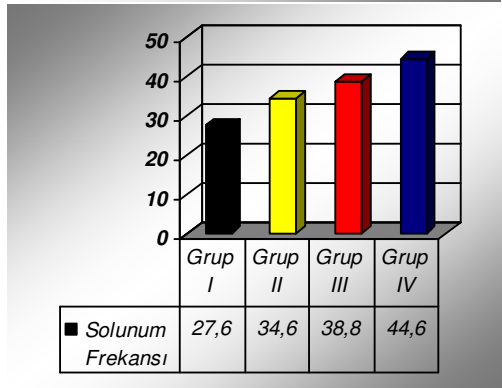
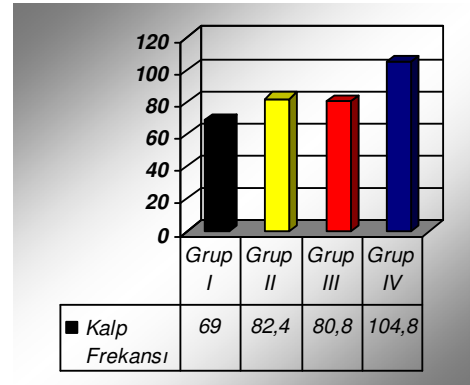
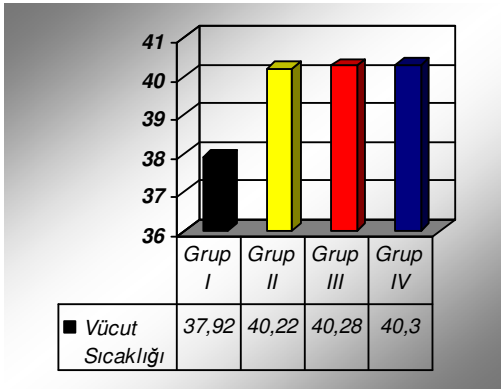
Grup I: Sağlıklı hayvanlar

Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar

Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

Grafik 1. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Genel Klinik Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarını Grafikselsel Görünüm



Grup I: Sağlıklı hayvanlar
Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar
Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

5.2. Laboratuvar bulguları

5.2.1. Kan frotilerinin mikroskopik muayeneleri

Sağlıklı hayvanların kan frotilerinin hiç birinde etkenin piroplazm formları görülmemiştir. Hafif, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki hayvanların kan frotileri muayene bulguları ise Tablo 3 – 5’te gösterilmiştir.

Tablo 3 – 5’ten anlaşılacağı gibi; hasta hayvanların kan frotilerinde etkenin piroplazm formlarının hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda (+) ile +++ arasında (genellikle ++), orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda etkenin ++ ile +++ arasında (genellikle +++), şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda etkenin ++ ile ++++ arasında (genellikle +++) bulunduğu görülmüştür.

5.2.2. PZR ve RLB sonuçları

RLB-F2/RLB-R2 (*Theileria/Babesia*) primerleri kullanılarak yapılan PZR sonucunda, 30 örneğin hepsinde *Theileria* ya da *Babesia* türlerinin varlığını gösteren amplifikasyon ürünü elde edildi. 16S8FE/B-GA1B (*Anaplasma/Ehrlichia*) primerleri ile yapılan PZR sonucunda ise örneklerin hiçbirinde pozitiflik belirlenmedi. RLB-F2/RLB-R2 primerleri ile elde edilen pozitif PZR ürünleri, *Theileria* ve *Babesia* türlerine spesifik problemlerin bağlandığı membranda hibridizasyona tabi tutulduğunda, sadece *Th. annulata* spesifik prob ile sinyal elde edildi. 16S8FE/B-GA1B primerleri ile elde edilen PZR ürünlerinin RLB hibridizasyonunda, membrana bağlanan *Anaplasma* ve *Ehrlichia* tür spesifik problemlere karşı herhangi bir sinyal oluşmadı. Sonuç

olarak, incelenen örneklerin sadece *Th. annulata* ile enfekte oldukları belirlendi.

5.2.3. Hematolojik muayeneler

Sağlıklı ve hasta sığırların (hafif, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki hayvanların) hematolojik muayene sonuçları Tablo 8’de ve hematolojik bulguların aritmetik ortalamaları, minimum - maksimum değerleri ile gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel önemi Tablo 9’da, aritmetik ortalamaların sütunsal ifadesi ise Grafik 2’de verilmiştir.

Tablo 8’de görüldüğü gibi; çalışma hayvanlarının eritrosit sayılarının kontrol grubundaki hayvanlarda 5.55–8.31 milyon/mm³, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 3.91–4.82 milyon/mm³, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 2.94–3.49 milyon/mm³ ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1.09–2.45 milyon/mm³ arasında olduğu tespit edilmiştir. Aynı tablodan, tüm hasta gruplarında eritrosit sayılarının 5.0 milyon/mm³’ün altında olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 8 incelendiğinde; çalışmaya alınan hayvanların hemoglobin miktarının kontrol grubu hayvanlarda % 9.8–13.1 gr, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 7.4–9.5 gr, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 5.0–7.3 gr ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların % 2.1–4.8 gr arasında değiştiği anlaşılmaktadır. Aynı tabloda, hemoglobin miktarının hafif derecede anemi grubundaki hayvanların 1’inde % 9 gr’ın üzerinde ölçüldüğü görülmektedir.

Tablo 8’den anlaşılaçağı gibi; çalışma hayvanlarında hematokrit değerin kontrol grubu hayvanlarda % 30.2–38.6, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 22.4 – 26.8, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 16.3–22.5 ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 6.6–13.9 arasında olduğı saptanmıştır. Aynı tabloda; hematokrit değerin hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların tümünde % 30’un altında olduğı görölmektedir.

Tablo 8 incelendiğinde; trombosit sayılarının kontrol grubundaki hayvanlarda 325–510 bin/mm³, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 146–418 bin/mm³, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 116–177 bin/mm³ ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 21–149 bin/mm³ arasında olduğı anlaşılmaktadır. Aynı tabloda göröldüğü gibi; trombosit sayısı hafif derecede anemi grubundaki hayvanların 2’sinde, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların tümünde 200 bin/mm³’ün altında sayılmıştır.

Tablo 8’de; retikülosit yüzdesinin kontrol grubu hayvanlarında 0.0 olduğı, hafif derecede anemi grubundaki hastalarda retikülosit yüzdesinde hiç bir artış tespit edilemezken, orta derecede anemi grubundaki hayvanların 4’ünde, şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların 6’sında retikülosit yüzdesinin arttığı görölmektedir.

Tablo 8’den anlaşılaçağı gibi; total lökosit sayılarının kontrol grubundaki hayvanlarda 7.7–11.0 bin/mm³, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1.9–12.3 bin/mm³, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1.6–7.7 bin/mm³ ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda, 1.5–15.7 bin/mm³ arasında

olduğu belirlenmiştir. Aynı tablodan; total lökosit sayısının hafif derecede anemi grubunda 5, orta derecede anemi grubunda 4 ve şiddetli derecede anemi grubunda 4 hayvanda 4.0 bin/mm^3 'ün altında, hafif anemi grubunda 1 ve şiddetli derecede anemi grubunda 3 hayvanda 12.0 bin/mm^3 'ün üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8 de; çalışmaya alınan hayvanların lenfosit, nötrofil, eoznofil, monosit ve bazofil yüzdeleri sırasıyla kontrol grubundaki hayvanlarda % 54 – 65, 27–37, 2–10, 0–3 ve 0–1; hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 60 – 86, 14–40, 0–4, 0–1 ve 0–0; orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda % 58– 82, 14–41, 0–10, 0–2 ve 0–1; şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda ise % 58–90, 10–41, 0–4, 0–2 ve 0–0 arasında değiştiği anlaşılmaktadır.

Tablo 9 incelendiğinde; çalışmaya alınan hayvanların eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre hafif derecedeki anemi grubundan şiddetli derecedeki anemi grubuna doğru istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde azaldığı görülmektedir.

Aynı tablodan; trombosit sayısı ortalama değerleri açısından, kontrol grubuna göre hafif derecedeki anemi grubundan şiddetli derecedeki anemi grubuna doğru istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde azalmanın olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 9'da görüldüğü gibi, retikülosit sayıları ortalama değerleri açısından gruplar arasında istatistiki açıdan önemli farklılıklar olmasa da, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarında artış olduğu dikkat çekicidir.

Tablo 9’da, total lökosit sayısı açısından kontrol grubu ile hafif ve orta derecede anemi grubundaki hastaların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.05$ düzeyinde önemli olmasına rağmen, kontrol ile şiddetli derecede anemi grubu ve anemili üç hasta grup arasında istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) değişikliklerin olduğu görülmektedir. Çalışmada kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubu arasında ortalama lenfosit yüzde oranları açısından $p<0.01$ düzeyinde önemli farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Aynı tablodan, ortalama eozinofil yüzde oranları açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) azalmaların olduğu anlaşılmaktadır. Tablo 9’dan; nötrofil, monosit ve bazofil ortalama yüzde oranları açısından gruplar arası farklılıkların önemli olmadığı ($p>0.05$) görülmektedir.

Tablo 8. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulguları

No	Eritrosit Sayısı (milyon/mm ³)				Hemaglobin Miktarı (% g)				Hematokrit Değer (%)				Retikülosit (%)				Trombosit (bin/mm ³)			
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	7.54	4.36	3.21	2.33	11.7	8.0	5.3	4.4	35.5	24.1	17.8	13.5	0	0	0	0	419	330	144	40
2	5.80	4.26	3.39	1.95	9.8	8.0	6.1	3.8	31.1	23.9	21	11.5	0	0	6.12	0	396	280	156	21
3	6.10	4.82	3.49	2.43	10.6	9.5	5.6	4.4	33.2	26.8	16.5	13.2	0	0	0	0.90	325	256	136	110
4	8.02	4.1	3.44	2.45	11.1	7.4	5.9	4.4	32.8	22.4	20.2	13.8	0	0	11.11	1.50	418	146	177	90
5	6.55	3.98	3.48	1.81	11.3	7.9	7.1	3.8	32.80	22.9	20.9	12.1	0	0	0	1.50	461	164	116	100
6	8.31	4.33	2.94	1.09	13.1	8.6	5.7	2.1	38.60	24.3	16.9	6.6	0	0	0.99	2.80	510	291	124	149
7	6.77	3.91	3.0	2.44	10.3	7.9	6.2	4.8	30.20	22.8	18.1	13.9	0	0	0	0	363	418	160	145
8	6.73	4.36	3.21	2.23	10.8	8.4	5.7	4.0	31.60	24.2	17.4	12.2	0	0	0	0	397	245	175	62
9	5.95	4.23	2.94	1.86	10.3	7.4	5.0	4.6	30.50	23.9	16.3	13.0	0	0	0	8.80	451	225	154	86
10	5.55	4.43	3.48	1.71	10.5	8.4	7.3	3.5	32.0	24.10	22.5	11.3	0	0	3.50	7.90	410	227	130	38

Tablo 8'in devamı

No	Total Lökosit (bin /mm ³)				Nötrofil (%)				Lenfosit (%)				Eozinofil (%)				Monosit (%)				Bazofil (%)			
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	7.8	10.6	1.6	3.60	30	30	21	10	64	70	76	90	2	0	1	0	3	0	1	0	1	0	1	0
2	8.0	3.8	3.6	3.4	27	22	38	38	62	73	62	60	10	4	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
3	8.9	2.9	4.2	4.2	36	22	18	40	59	78	80	58	5	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1	0
4	8.9	12.3	4.4	4.6	28	17	41	36	64	81	59	59	7	1	0	4	1	1	0	1	0	0	0	0
5	10.2	3.6	3.2	7.8	31	18	14	34	63	80	76	61	5	2	10	4	0	0	0	1	1	0	0	0
6	9.8	4.4	3.2	15.0	29	14	30	36	62	86	70	61	8	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
7	11.0	3.5	4.5	2	37	26	18	15	54	74	82	84	8	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
8	7.7	5.4	7.7	1.5	34	40	34	41	56	60	64	58	9	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
9	8.30	1.9	4.6	15.7	30	14	30	17	62	86	70	83	6	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
10	8.20	5.0	4.3	13.9	28	29	40	20	65	70	58	80	7	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Grup I: Sağlıklı hayvanlar									Grup III: Orta derecede anemili hastalar									Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar						
Grup II: Hafif derecede anemili hastalar																								

Tablo 9. Sağlıklı Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulgularının Aritmetik Ortalamaları, Minimum-Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi

Parametre	Grup I X ± Sx	Grup II X ± Sx	Grup III X ± Sx	Grup IV X ± Sx	P
Eritrosit sayısı (milyon/mm³)	6.73 ^d ± 0.30 (5.55 – 8.31)	4.28 ^c ± 0.08 (3.91 – 4.82)	3.26 ^b ± 0.07 (2.94 – 3.49)	2.03 ^a ± 0.14 (1.09 – 2.45)	***
Hemoglobin miktarı (% gr)	10.95 ^d ± 0.30 (9.80 – 13.10)	8.15 ^c ± 0.20 (7.40 – 9.50)	5.99 ^b ± 0.23 (5.00 – 7.30)	3.98 ^a ± 0.25 (2.10 – 4.80)	***
Hematokrit Değer (%)	32.83 ^d ± 0.80 (30.20 – 38.60)	23.94 ^c ± 0.38 (22.40 – 26.80)	18.76 ^b ± 0.70 (16.30 – 22.50)	12.11 ^a ± 0.68 (6.60 – 13.90)	***
Trombosit sayısı (bin/mm³)	415.00 ^a ± 16.32 (325.00 – 510.00)	258.20 ^b ± 24.94 (146.00 – 418.00)	147.20 ^c ± 6.58 (116.00 – 177.00)	84.10 ^c ± 13.91 (21.00 – 149.00)	***
Retikülosit (%)	0.0 ^a ± 0.0 (0.00 – 0.00)	0.0 ^a ± 0.0 (0.00 – 0.00)	2.17 ^a ± 1.19 (0.00 – 11.11)	2.34 ^a ± 1.04 (0.00 – 8.80)	—

Tablo 9'un devamı

Parametre	Grup I X ± Sx	Grup II X ± Sx	Grup III X ± Sx	Grup IV X ± Sx	P
T. Lökosit Sayısı (bin/mm ³)	8.88 ^a ± 0.35 (7.70 – 11.00)	5.34 ^b ± 1.07 (1.90 – 12. 30)	4.13 ^b ± 0.49 (1.60 – 7.70)	7.17 ^{ab} ± 1.77 (1.50 –15.70)	*
Lenfosit (%)	61.10 ^b ± 1.15 (54.00 – 65.00)	75.80 ^a ± 2.55 (60.00– 86.00)	69.70 ^a ± 2.75 (58.00 – 82.00)	64.40 ^a ± 4.13 (58.00 – 90.00)	**
Nötrofil (%)	31.00 ± 1.11 (27.00 – 37.00)	23.20 ± 2.60 (14.00 – 40.00)	28.40 ± 3.16 (14.00 – 41.00)	28.70 ± 3.73 (10.00 – 41.00)	–
Eozinofil (%)	6.70 ^a ± 0.73 (2.00 – 10.00)	0.70 ^b ± 0.42 (0.00 – 4.00)	1.30 ^b ± 0.98 (0.00 – 10.00)	1.30 ^b ± 0.52 (0.00 – 4.00)	***
Monosit (%)	0.9 ± 0.28 (0.00 – 3.00)	0.3 ± 0.15 (0.00 – 1.00)	0.4 ± 0.22 (0.00 – 2.00)	0.6 ± 0.22 (0.00 – 2.00)	–
Bazofil (%)	0.3 ± 0.15 (0.0 – 1.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 – 0.0)	0.2 ± 0.13 (0.0 – 1.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 – 0.0)	–

– : p > 0.05, * p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri içeren grup ortalamaları arası farklar önemlidir (p< 0.05).

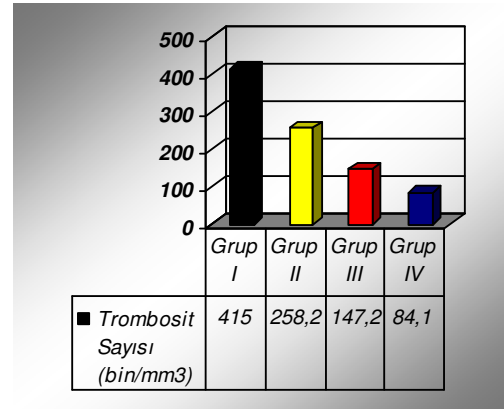
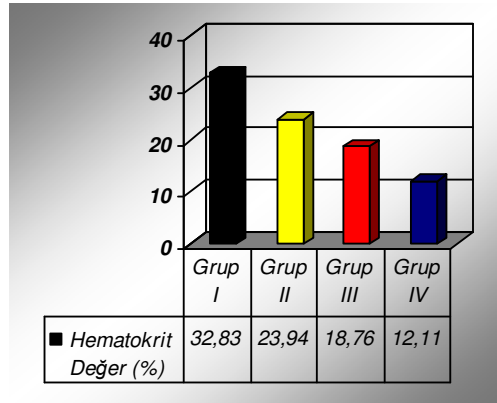
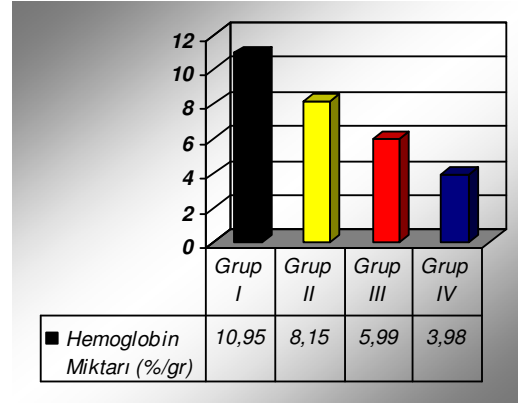
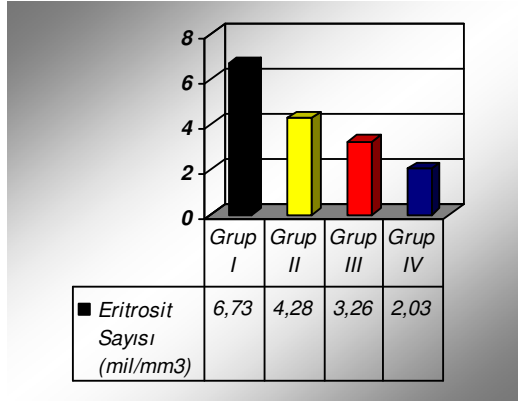
Grup I: Sağlıklı hayvanlar

Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

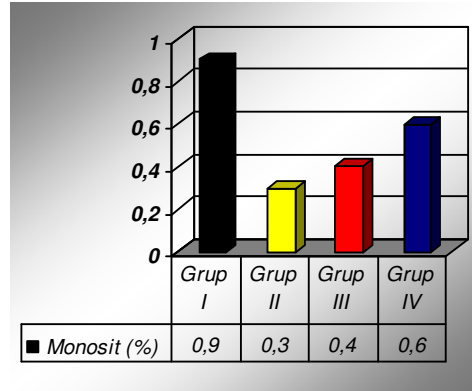
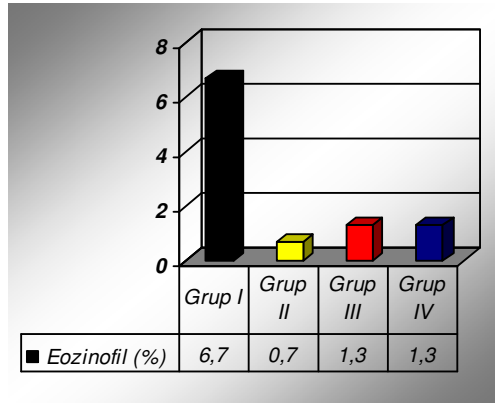
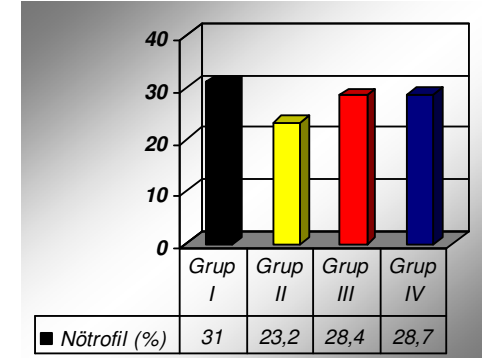
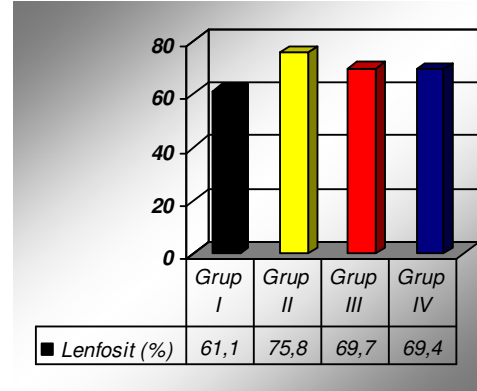
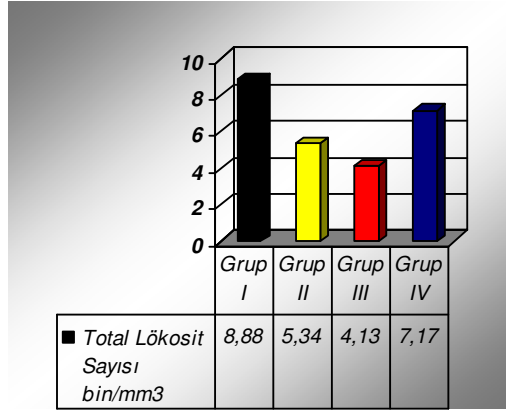
Grup III: Orta derecede anemili hastalar

Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

Grafik 2. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Hematolojik Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarının Grafiksel Görünümü



Grafik 2'nin devamı



Grup I: Sağlıklı hayvanlar
Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar
Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

5.2.4. Biyokimyasal muayeneler

Sağlıklı ve hasta sığırların (hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların) biyokimyasal muayene sonuçları Tablo 10'da, biyokimyasal bulguların aritmetik ortalamaları, minumum-maksimum değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel önemi Tablo 11'de, aritmetik ortalamaların sütunsal ifadesi ise Grafik'3 te verilmiştir.

Tablo 10'dan anlaşılaçağı gibi; total bilirubin değerlerinin kontrol grubundaki hayvanlarda 0.04–0.09 mg/dL, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.09–1.38 mg/dL, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1.01–6.42 mg/dL ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1.60–5.25 mg/dL arasında değıştiğı görölmektedir. Aynı tablo incelendiğinde; total bilirubin değerlerinin hafif derecede anemi grubundaki hayvanların 2'sinde, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların tümünde 0.47 mg/dL'nin üzerinde ölçüldüğü anlaşılacaktır.

Aynı tabloda görüldüğü gibi; indirekt bilirubin değerlerinin kontrol grubundaki hayvanlarda 0.00–0.03 mg/dL, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.00–0.93 mg/dL, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.79–5.83 mg/dL ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.76–4.89 mg/dL arasında olduğı belirlenmiştir. Yine aynı tablo incelendiğinde; indirekt bilirubin değerinin hafif derecede anemi grubundaki hayvanların 3'ünde, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların tümünde 0.3 mg/dL'nin üzerinde olduğı anlaşılacaktır.

Tablo 10’da görüldüğü gibi; çalışmaya alınan hayvanların AST düzeylerinin, kontrol grubunda 58–78 IU/L, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 68–124 IU/L, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 129–477 IU/L ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 244–509 IU/L arasında değiştiği belirlenmiştir. Aynı tablodan; AST düzeylerinin orta derecede anemi grubundaki 9 sığırdan ve şiddetli derecede anemi grubundaki tüm sığırlarda 132 IU/L’nin üzerinde olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 10’da; çalışmaya alınan hayvanların LDH değerlerinin kontrol grubundaki hayvanlarda 945–1075 IU/L, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1209–1323 IU/L, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1505–1689 IU/L ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 1945–2356 IU/L arasında değiştiği görülmektedir. Aynı tablodan anlaşılabileceği gibi; LDH düzeylerinin orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların tümünde 1500 IU/L’nin üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 10 incelendiğinde; çalışma hayvanlarında SAA düzeylerinin kontrol grubundaki hayvanlarda 22.35–39.87 mg/L, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 78.33–241.14 mg/L, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 75.26–159.27 mg/L ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 72.40–184.30 mg/L arasında olduğu görülmektedir.

Aynı tabloda haptoglobin düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubundaki hayvanlarda 0.07–0.1 mg/L, hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.08–1.32 mg/L, orta derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.05–0.38 mg/L ve

şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda 0.04–0.11 mg/L arasında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 11 incelendiğinde; çalışmaya alınan hayvanların total ve indirekt bilirubin seviyelerinin ortalama değerlerinin kontrol grubu ile hafif derecede anemi grubu arasındaki farklılıklar istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) olmasına rağmen, bu gruplar ile orta ve şiddetli derecedeki anemi grubuna doğru total ve indirekt bilirubin ortalamalarının istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde arttığı belirlenmiştir. Ortalama AST seviyeleri açısından kontrol ve hafif derecede anemi grupları arasındaki değişikliklerin önemli ($p>0.05$) olmadığı, ancak orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki ortalama değerlerin kontrol ve hafif derecede anemi grubuna göre önemli ($p<0.001$) derecede arttığı saptanmıştır. Aynı tablodan; LDH seviyelerinin ortalama değerleri arasındaki farkın kontrol grubundan şiddetli derecede anemi grubuna doğru $p<0.001$ güven eşiğinde önemli derecede arttığı anlaşılmaktadır.

Tablo 11 incelendiğinde; ortalama SAA seviyelerinin kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.001$ düzeyinde önemli olmasına rağmen, orta derecede anemi grubu ile şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların ortalama SAA değerleri arasındaki farklılıkların önemsiz ($p>0.05$) olduğu anlaşılmaktadır. Aynı tablodan anlaşılabileceği gibi; hafif derecede anemi grubundaki hayvanların ortalama haptoglobin düzeyleri kontrol, orta ve şiddetli derecede anemi gruplarına kıyasla önemli derecede artmasına rağmen, kontrol ile orta ve şiddetli derecede anemi grupları arasındaki farklılıkların önemsiz ($p>0.05$) olduğu görülmektedir.

5.2.5. İdrar muayeneleri

Kontrol grubu ile hafif derecede anemi grubundaki tüm hayvanların idrar muayenelerinde pH'nın alkali, dansiteninin 1015–1030 arasında ve protein, bilirubin, urobilinojen, keton, glikoz, kan, hemoglobin ve lökositin negatif olduğu tespit edilmiştir.

Orta ve şiddetli derece anemi grubundaki tüm hayvanlarda pH'nın alkali, dansiteninin 1015-1030 arasında olduğu ve bilirubin, urobilinojen, keton, glikoz, hemoglobin, lökosit parametrelerinin negatif olduğu idrar test şeridiyle saptanırken, orta derecede anemi grubundaki 2 hayvanda +1 düzeyinde protein, şiddetli derecede anemi grubundaki 9 hayvanda +1 ile +2 arasında değişen düzeyde protein ve şiddetli derecede anemi gözlenen 5 hayvanda +1 oranında kan tespit edilmiştir. Ayrıca orta derecede anemi grubundan 2 ve şiddetli derecede anemi grubundan 9 hayvanda yapılan idrarın mikroskopik muayenesinde az sayıda eritrosit ve böbrek epitel hücresi saptanmıştır.

İdrar sedimentinin karanlık saha mikroskobu muayenesinde leptospiraya rastlanmamıştır.

Tablo 10. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulguları

No	T. Bilirubin (mg/dL)				İ. Bilirubin (mg/dL)				AST (IU/L)				LDH (IU/L)			
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	0.08	0.09	1.29	3.93	0.03	0.03	1.09	3.72	65	118	456	421	1015	1224	1534	1945
2	0.09	0.24	2.59	4.73	0.03	0.014	2.18	4.48	78	83	477	451	974	1288	1665	2189
3	0.06	0.48	2.21	1.62	0.02	0.32	1.88	0.76	78	124	460	309	987	1265	1632	2198
4	0.05	0.18	1.01	1.60	0.0	0.0	0.79	1.26	76	91	288	264	1013	1256	1674	2212
5	0.07	0.11	6.42	1.89	0.01	0.0	5.83	1.61	76	78	424	509	1075	1212	1648	2157
6	0.05	1.38	2.76	4.30	0.0	0.93	2.57	4.16	65	115	301	367	964	1323	1594	2356
7	0.07	0.32	1.73	4.47	0.02	0.28	1.40	4.35	72	85	439	244	987	1231	1523	2235
8	0.09	0.6	1.64	5.25	0.03	0.47	1.38	4.89	58	81	222	418	945	1256	1511	2318
9	0.07	0.26	1.13	4.22	0.02	0.24	1.05	4.16	72	75	178	244	967	1293	1505	2345
10	0.04	0.42	4.0	4.63	0.02	0.24	3.67	4.26	69	68	129	378	1015	1209	1689	2233

Tablo 10'un devamı

No	SAA (mg/L)				Haptoglobin (mg/mL)			
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1	22.35	119.23	138.18	136.75	0.07	1.08	0.38	0.08
2	30.93	221.48	93.85	184.30	0.10	0.08	0.12	0.07
3	39.87	90.99	136.39	72.76	0.09	0.70	0.05	0.09
4	30.57	90.99	76.69	84.55	0.08	0.22	0.08	0.11
5	25.21	78.33	76.33	88.49	0.08	0.08	0.08	0.05
6	39.15	160.70	127.10	80.62	0.08	0.18	0.10	0.10
7	26.64	241.14	112.80	123.52	0.08	1.18	0.06	0.08
8	29.28	103.14	103.86	108.15	0.08	0.09	0.25	0.04
9	39.87	176.43	75.26	72.40	0.09	0.95	0.09	0.05
10	32.36	227.55	159.27	148.90	0.09	1.32	0.13	0.08

Grup I: Sağlıklı hayvanlar

Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar

Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

Tablo 11. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulgularının Aritmetik Ortalamaları, Minimum-Maksimum Değerleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Önemi

Parametre	Grup I X ± Sx	Grup II X ± Sx	Grup III X ± Sx	Grup IV X ± Sx	P
T. Bilirubin (mg/dl)	0.07 ^c ± 0.005 (0.04 – 0.09)	0.40 ^c ± 0.12 (0.09 – 1.38)	2.48 ^b ± 0.52 (1.01 – 6.42)	3.66 ^a ± 0.44 (1.60 – 5.25)	***
I. Bilirubin (mg/dl)	0.01 ^c ± 0.004 (0.00 – 0.03)	0.25 ^c ± 0.091 (0.00 – 0.93)	2.18 ^b ± 0.49 (0.79 – 5.83)	3.37 ^a ± 0.48 (0.76 – 4.89)	***
AST (IU/L)	70.90 ^b ± 2.09 (58 – 78)	91.80 ^b ± 6.27 (68 – 124)	337.40 ^a ± 41.14 (129 – 477)	360.50 ^a ± 29.19 (244 – 509)	***
LDH (IU/L)	994.2 ^d ± 11.71 (945 – 1075)	1255.7 ^c ± 11.91 (1209 – 1323)	1597.5 ^b ± 23.13 (1505 – 1689)	2208.8 ^a ± 38.81 (1945 – 2356)	***
SAA (mg/L)	31.62 ^c ± 1.98 (22.35 – 39.87)	151.00 ^a ± 19.85 (78.33 – 241.14)	109.97 ^b ± 9.41 (75.26 – 159.27)	110.04 ^b ± 11.88 (72.40 – 184.30)	***
Haptoglobin (mg/ml)	0.08 ^b ± 0.002 (0.07 – 0.1)	0.59 ^a ± 0.16 (0.08 – 1.32)	0.13 ^b ± 0.03 (0.05 – 0.38)	0.08 ^b ± 0.007 (0.04 – 0.11)	***

–: p > 0.05, * p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri içeren grup ortalamaları arası farklar önemlidir (p < 0.05).

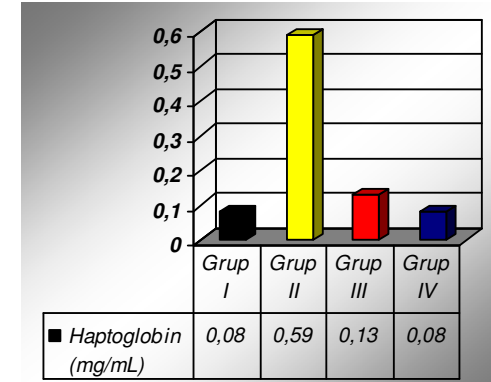
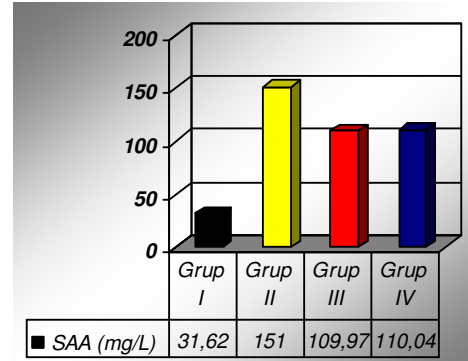
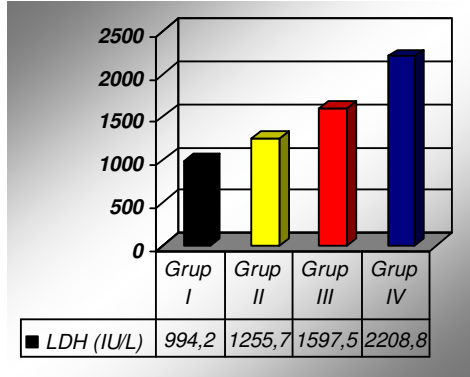
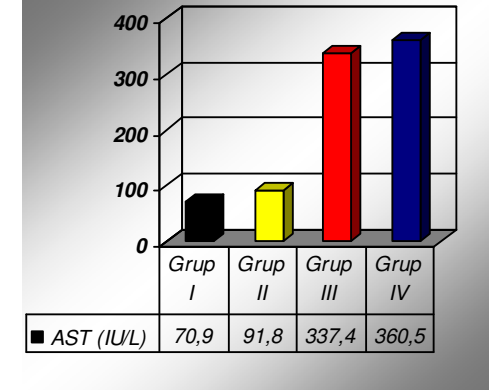
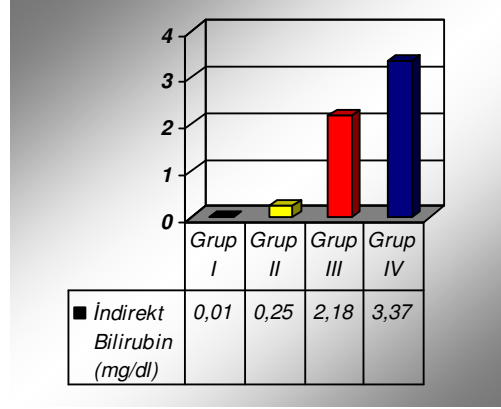
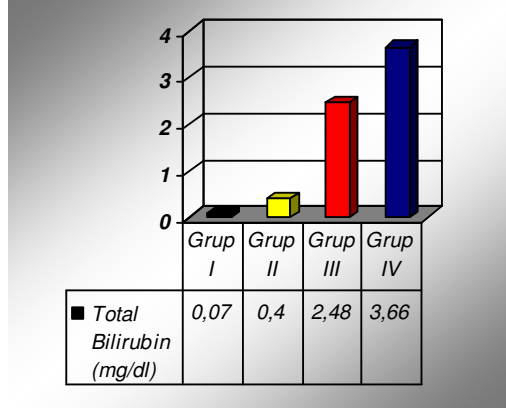
Grup I: Sağlıklı hayvanlar

Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar

Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

Grafik 3. Sağlıklı ve Hasta Sığırların Biyokimyasal Muayene Bulgularının Aritmetiksel Ortalamalarının Grafiksel Görünümü



Grup I: Sağlıklı hayvanlar
Grup II: Hafif derecede anemili hastalar

Grup III: Orta derecede anemili hastalar
Grup IV: Şiddetli derecede anemili hastalar

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Theileria annulata'nın neden olduğu tropikal theileriozis Türkiye'deki sığırların önemli bir protozoon hastalığıdır (18,23,62,65,93). Türkiye'deki sığırlarda ilkbahar sonu, yaz ve sonbahar'da sık olarak görülen theileriozis, özellikle yüksek verimli kültür ırkı sığırlarda büyük oranda ölümlere neden olmaktadır (37,81,93,131). Islah çalışmaları (suni tohumlama) ve yurt dışından getirilen kültür ırkı sığırların sayılarının artması ile birlikte theileriozisin önemi de artmaktadır (62,131). Bu nedenle araştırma materyalini kültür ırkı hayvanlar ve bunların melezleri oluşturmuştur.

Kontrol grubundaki hayvanların genel klinik muayenelerinden elde edilen tüm bulguların (vücut sıcaklığı, kalp ve solunum frekansı ile rumen hareketi) araştırmacıların (9,11,60,121) sağlıklı sığırlardaki bildirimleriyle uyum içinde olduğu görülmüştür.

Kontrol grubundaki hayvanların hematolojik muayene bulgularından eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri, retikülosit yüzdesi, trombosit sayısı, total lökosit sayısı ile lenfosit, nötrofil, eozinofil, monosit ve bazofil yüzde değerlerinin sağlıklı sığırlarda bildirilen sınırlarda olduğu belirlenmiştir (9,121).

Aynı hayvanların biyokimyasal muayene bulgularından total bilirubin, indirekt bilirubin, AST (140), LDH (7,9,121,140), SAA (25,87) ve haptoglobin (21,25,104) ortalama değerlerinin sağlıklı sığırlardaki bildirimlerle uyum içinde olduğu anlaşılmaktadır.

Kontrol grubu hayvanlarda idrar test şeridiyle saptanan idrar dansisitesi, pH'sı, protein (-), bilirubin (-), ürobilinojen (-), keton (-), glikoz (-), kan (-), hemoglobin (-) ve lökosit (-) sonuçlarının sağlıklı sığırlardaki bildirimlerle (60,121,142) uyum içinde olduğu görülmüştür.

Araştırmacılar (16,62,65)'ca, theileriozisli sığırların klinik belirtilerin görülmesinden 2–20 gün sonra kliniğe getirildikleri bildirilmektedir. Bu çalışmada hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarında hastalık belirtilerinin ortaya çıkışından 2–15 gün sonra kliniğe getirildiği gözlenmiştir. Ancak hasta sahiplerinin gözünden kaçan ilk birkaç günlük süre de hesaplanırsa, yukarıda ifade edilen sürelerde kliniğe getirildikleri anlaşılabacaktır. Bu da parazitin süşunun patojenitesi ve hayvanın direncine göre hastalığın genellikle akut veya subakut seyrettiğini ifade eden literatürleri desteklemektedir (56,61,74).

Theileria annulata'nın neden olduğu tropikal theilerioziste klinik semptomlar ve patolojik bulgular enfeksiyonun seyri ve süresine bağılı olarak değiştiği gibi, klinik tablonun yaş ve ırk ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,62,94). Hastaların kliniğe geliş sürelerinin klinik bulgularla özellikle de aneminin şiddetiyle ilişkili olması, hastaların kültür ırkı holştayn, montofon, simental ve bunların melezleri oluşu, ayrıca 25 hasta hayvanın bir yaşın üstünde olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Tüm theileriozisli hastalarda vücut sıcaklığının 39.5 °C'nin üzerinde olması, iştahsızlık, durgunluk ve bazı hastalarda öksürüğün olması, konjunktiva, ağız ve vajina mukozasının hiperemik, anemik veya hafif ikterik görünümü, özellikle

konjunktiva ve anüs çevresi başta olmak üzere vücudun çeşitli yerlerinde kan oturmaları, yüzeysel lenf yumrularının özellikle tek taraflı büyümesi, kılların mat ve karışık olması gibi bulguların çoğunun hastalarda saptanmış olması kaynaklarla (8,17,52,62,72,74,86,112,135,151) uyum göstermektedir.

Theilerioziste kalp ve solunum frekansında artışın olabileceğini bildiren literatürlere (52,62,72,112,151) uygun olarak hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda bu parametrelerin ortalama değerlerinde artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca literatür bilgilerine (52,72,112,151) uygun olarak, hasta hayvanların tümünde rumen hareketi sayısının azalmış olduğu saptanmıştır.

Kaynaklarda (16,17,62,72,112,135), tropikal theileriozisli sığırlarda göz kapakları ve konjunktivada ödem şekillenebileceği bildirimine uygun olarak, çalışmada şiddetli derecede anemili 4 hastada konjunktivada ödem olduğu belirlenmiştir.

Literatürlerde (16,26,37,62,69,82,85), tropikal theileriozisli sığırlarda önemli hematolojik değişikliklerin meydana geldiği ve en önemli değişikliğin anemi olduğu ifadesiyle uyumlu olarak hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların kan tablolarından eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerinin literatürde (9,121) ifade edilen normal fizyolojik sınırların (sırasıyla 5-8 milyon / mm³, % 9-14 gr ve %28-38) altına düştüğü ve kontrol grubu hayvanlarına göre $p<0.001$ güven eşiğinde azaldığı görülmüştür. Ayrıca hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değer ortalamaları arasındaki farklılığın da önemli olduğu ve aneminin şiddetine paralel olarak Grup II'den Grup IV'e doğru azaldığı

belirlenmiştir (Tablo 8). Bu bulgular araştırmacıların (8,52,82,101,104,117,126,138) bulgularıyla uyum içerisindedir.

Omer ve ark. (106), doğal olarak ve Laiblin (85) deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte hayvanlarda retikülosite rastlamadıklarını ifade ederken, Can (16) çalışmasında, doğal olarak enfekte olmuş 46 hastadan 20'sinde az sayıda retikülosit bulunduğunu belirtmiştir. Singh ve ark. (138), deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte ettikleri melez buzağılarda, inokulasyondan 16 ve 20 gün sonra retikülosit yüzdesinin önemli derecede arttığını belirtmişlerdir. Çöl ve Uslu (26), şiddetli theileriozisli sığırlarda belirgin bir retikülozis saptadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, doğal olarak *Th. annulata* ile enfekte olmuş 30 sığırın 10'unda retikülosit yüzdesinin artışı tespit edilmiştir. Özellikle orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki bazı hayvanlarda artan retikülosit yüzdesi hemolitik aneminin önemli bir bulgusudur ve kemik iliğinin hemolize verdiği cevabı göstermektedir (98,142,147).

Hasta hayvanların ortalama trombosit sayılarının, hafif derecede anemi grubundaki hayvanların ikisinde, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanların tümünde sağlıklı hayvanlar için bildirilen (9,121) fizyolojik değerlerin (200-800 bin/mm³) altında olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grupları arasında trombosit sayılarının ortalamaları açısından farkın istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) olduğu belirlenmiştir. Çalışmada, trombosit sayısı ortalamalarının aneminin şiddetine paralel olarak Grup II'den Grup IV'e doğru önemli ölçüde azalması, kimi araştırmacıların (26,85,138) bildirimiyle uyum göstermektedir.

Singh ve ark (138), *Th. annulata* enfeksiyonunda trombosit sayısındaki azalmanın paraziteminin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (138), trombosit sayısındaki azalmanın parazit ya da ürünlerinin trombosit üretiminden sorumlu olan kemik iliğindeki megakaryosit hücrelerine olan etkileri sonucu oluşabileceğini ifade etmişlerdir.

Laiblin (85), *Th. annulata* ile enfekte sığırlarda hastalığın seyrinde düşük bulunan trombosit sayısının 6 hayvanda ölümden önce hafif yükseldiğini bildirmiştir.

Kimeto (83), *Th. parva* enfeksiyonunda trombosit sayısındaki azalmayı hastalığın terminal safhasındaki bir çok immun kompleks ürünün trombositlerde yaptığı dejenerasyona bağlamıştır.

Çalışmada, hasta hayvanlarda saptanan trombosit sayısındaki azalmaların konjunktiva ve mukozalardaki peteşi benzeri kanamaların nedeni olabileceği düşünülmektedir (83).

Hoosman-Rad (69), deneysel olarak oluşturduğu *Th. annulata* enfeksiyonlarında lökosit değişikliğinin oluşmadığını, Preston ve ark. (118) ile Kızıl ve ark. (82) şiddetli anemi gözlenen tropikal theileriozisli sığırlarda lökosit sayısının azaldığını; Laiblin (85), theileriozisli sığırlarda total lökosit sayısının başlangıçta düştüğünü ölümden önce yükseldiğini, Dumanlı ve ark. (37), deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte danalarda klinik enfeksiyon döneminde düşük olan total akyuvar sayısının daha sonra aşırı bir artış gösterdiğini belirlemişlerdir. Can (16), theileriozisin başlangıç dönemlerinde lökopeninin olduğunu, iyileşenlerde

fizyolojik sınırlarda kaldığını, fakat prognozu kötüye doğru giden ve kesilen hayvanlarda lökositoz görüldüğünü ifade etmiştir. Sandhu ve ark. (126), deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte danalarda hastalığın başlangıcında önemsiz bir lökositoz olduğunu, ancak ilerleyen dönemlerde lökopeni şekillendiğini bildirmişlerdir.

Theileria annulata enfeksiyonlarında total lökosit sayısının arttığı (8,16,37,72,97,126), değişiklik olmadığı (52,69,72,97,112) veya azaldığını belirten araştırmacıların (16,37,72,82,84,85,118,126) bildirimine uyumlu olarak, hasta hayvanların bazılarında lökopeni veya lökositoz saptandığı gibi normal fizyolojik sınırlarda kalan olgular da gözlenmiştir.

Theileria annulata ile enfekte hayvanlarda, hastalığın başlangıcındaki lökositozisin periferik kan mononükleer lökosit sayısının artmasıyla, son dönemlerde artan lökosit sayılarının ise periferik kan polimorfonükleer lökositlerin sayı ve oranlarının artmasıyla ilgili olabileceği bildirilmiştir (8,118,126). Tropikal theileriozisin ilk dönemlerinde artan lökosit sayısının protozoonların istilasına karşı bir savunma cevabı olarak lenfoid organlardaki lenfositlerin proliferasyonu sonucu şekillendiği, hastalığın son dönemlerinde oluşan lökopeninin ise vücudun çeşitli organlarına lenfositlerin infiltrasyonu ve lenfoid organlarda şizogoni yoluyla lenfositlerin büyük ölçüde tahribatının bir sonucu olduğu belirtilmiştir (118,126). Forsyth ve ark. (45), *Th. annulata* enfeksiyonlarında lökopeninin TNF- α sayesinde oluştuğunu belirtmişlerdir.

Çalışmada hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grupları ile kontrol grubu lenfosit ve eozinofil ortalama yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiki

açından önemli (sırasıyla, $p<0.01$, $p<0.001$) bir azalma tespit edilirken; nötrofil, monosit ve bazofil ortalama yüzdelerinde istatistiki açıdan önemsiz ($p>0.05$) değişiklikler saptanmıştır.

Omer ve ark. (106); hastalıkta lenfosit, eozinofil, nötrofil ve bazofil yüzdelerinde önemsiz değişikliklerin oluşmasına karşın, monosit yüzdesinde önemli değişikliklerin meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Çöl ve Uslu (26), theileriozisli sığırlarda lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofil sayılarında önemli düşüşler görüldüğünü belirtmişlerdir.

Dumanlı ve ark. (37) tarafından, deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte danalarda lenfosit oranlarında artış, nötrofillerde azalma gözlenmiş, eozinofil ve bazofil oranlarında değişiklik olmadığı ifade edilmiştir.

Muraleedharan ve ark. (97), *Th. annulata* ile enfekte sığırların %44.94'ünde lenfositosis, % 1.71'inde monositosis, %16.69'unda nötrofili, %4.21'inde eozinofili ve %2.22'sinde bunların birlikte görüldüğünü ifade ederken %30.23'ünde ise lökosit oranlarının normal sınırlarda olduğunu belirtmişlerdir.

Can (16) tarafından, doğal olarak *Th. annulata* ile enfekte sığırlarda yapılan çalışmada hasta hayvanların ilk kontrollerinde lenfosit oranının fizyolojik sınırlar içinde olduğu, iyileşen grupta giriş ve çıkış günleri lenfosit ortalamaları arasında önemli bir fark meydana gelmemesine rağmen, kesilen grupta lenfosit oranının kliniğe giriş gününe kıyasla ($p<0,05$) güven eşiğinde azaldığı belirlenmiştir. Aynı araştırmacı (16), tüm hasta gruplarda eozinofil oranının azaldığını, nötrofil oranının ise arttığını ifade etmiştir.

Sergent ve ark. (134), hasta hayvanlarda eozinofil ve nötrofil oranında azalmalar olduğunu saptamışlardır.

Sandhu ve ark. (126), nötrofillerin kemik iliğinden dokulara tek yönlü hareketlerine karşıt olarak, lenfositlerin kan dışına ve lenfoid doku içine göç edebildiğini, dağılımdaki bu değişikliklerin kandaki lenfosit sayısını etkileyebildiğini ifade etmişlerdir.

Çöl ve Uslu (26), theileriozisli hastalarda lenfosit, nötrofil, eozinofil, monosit ve bazofildeki değişikliklerin muhtemelen hastalığın şiddeti ve seyrindeki farklılıklardan ileri geldiğini ifade etmişlerdir.

Çalışmada, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda ortalama total ve indirekt bilirubin seviyelerinin, sağlıklı hayvanlar için bildirilen (121,140) fizyolojik değerlere (0.01–0.47 mg/dL, 0–0.3 mg/dL) kıyasla arttığı saptanmıştır. Araştırmada gruplar arasındaki fark incelendiğinde, özellikle Grup II den Grup IV'e doğru total ve indirekt bilirubin seviyelerinin istatistiki olarak önemli ($p<0.001$) düzeyde artışı görülmektedir. Kaynaklarda (69,123,126,138,153), *Th. annulata* enfeksiyonlarında özellikle total ve indirekt bilirubinin arttığı ve bu durumun hemolitik aneminin karakteristik özelliği olduğu belirtilmiştir. Hemolizli hastalarda indirekt bilirubin artışı, karaciğerin konjuge etme kapasitesinin üstündeki hem katabolizmasını göstermesi bakımından önemli bir bulgudur (58,60).

Can (16) ve Laiblin (86), *Th. annulata* enfeksiyonlarında bilirubin miktarının artışının karaciğerdeki patolojik değişikliklere bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Omer ve ark. (105), *Th. annulata* enfeksiyonlarında bilirubin konsantrasyonundaki önemli artışların muhtemelen hemolitik anemiden kaynaklandığını ve hepatik disfonksiyonların da katkı sağladığını bildirmektedir.

AST özellikle karaciğerde, kalp ve iskelet kasında yüksek, eritrositlerde ve böbreklerde ise az konsantrasyonda bulunan bir enzimdir. Sığırlarda karaciğer hasarını veya kaslardaki nekrozu takiben AST düzeyleri 7–10 gün süreyle dolaşımda yüksek seviyelerde bulunur (147).

Çalışmada, hasta hayvanların ortalama AST seviyelerinin hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda literatürlerde (7,140) ifade edilen fizyolojik sınırlarda (43 – 132 IU/L) olduğu, ancak orta ve şiddetli derecede anemi olan gruplarda belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir. Çalışma sonuçları araştırmacıların (27,86,112,123), theileriozisli sığırlarda AST seviyelerinde belirgin artışların olduğuna dair bildirimleriyle uyum göstermektedir. Ortalama AST seviyeleri açısından kontrol ve hafif derecede anemi grupları arasındaki değişikliklerin önemli olmadığı ($p>0.05$), ancak orta ve şiddetli derecede anemi gruplarındaki ortalama değerlerin kontrol grubuna göre önemli ($p<0.001$) derecede arttığı saptanmıştır. Çalışmada, orta ve şiddetli derecede anemi gözlenen deney gruplarında artışların belirgin olması muhtemelen karaciğer tahribatı (27,63,105,109,112,153) ve eritrositlerin hemolizi (112) ile açıklanabilir. Sandhu ve ark. (126) tarafından, *Th. annulata* enfeksiyonunda sarılık ve anemi sonucu

şekillenen hipoksiye bağlı olarak, hepatik doku hasarının oluştuğu ifade edilmektedir.

Gül ve Gründer (63) tarafından, sığırlarda AST ve total bilirubin değerlerinin birlikte artışı karaciğer tahribatının göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki hasta hayvanların ortalama LDH seviyelerinin hafif derecede anemi grubundaki hayvanlarda literatürlerde ifade edilen (9,121) normal fizyolojik sınırlarda olduğu (500–1500 IU/L), ancak orta ve şiddetli derecede anemi olan gruplarda belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Gruplar arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli ($p<0.001$) olduğu belirlenmiştir (Grup I den, Grup IV'e doğru). Hastalığın ilerlemesiyle görülen LDH düzeylerindeki değişmelerin muhtemelen iskelet kası, kalp kası ve karaciğer tahribatı (16,43,105) yanında, hemoliz sırasında plazmaya eritrosit enzimlerinin salınması sonucu oluşabileceği düşünülmektedir (142).

Nazifi ve ark. (102), *Th. annulata* enfeksiyonlarında LDH düzeylerindeki artışın muhtemelen karaciğer ve böbreklerdeki ödem, doku nekrozu, hemoraji ve vasküler trombozisten dolayı olduğunu ifade etmişlerdir.

Kaynaklarda (142), anemi sonucu oluşan hipoksiye bağlı olarak gelişen karaciğer hasarında AST ve LDH aktivitelerinin arttığı ifade edilmektedir.

Çalışmadaki, hasta hayvanların (Grup II, III ve IV) tümünde SAA seviyelerinin araştırmacılarca (25,87,99) sağlıklı hayvanlar için bildirilen fizyolojik değerlerin üzerinde olduğu saptanmıştır. SAA seviyelerinin kontrol grubu ile

hafif, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastaların ortalama değerleri arasındaki farklılıkların $p<0.001$ düzeyinde önemli olduğu, özellikle kliniğe erken getirilen hastaların bulunduğu hafif derecede anemi grubundaki artışın orta ve şiddetli derecede anemi gruplarından daha fazla olduğu görülmüştür. Bu da hastalığın başlangıcındaki akut faz yanıtın üst seviyede olduğunu ve enfeksiyonun devamında da akut faz yanıtın devam ettiğini göstermektedir.

Glass ve ark. (49), sığırlarda deneysel olarak oluşturulan *Th. annulata* enfeksiyonlarında SAA'nın ilk ortaya çıkan akut faz proteinlerinden biri olduğunu ve hastalığın başlangıç dönemi ile bazı klinik görünümlemlerle güçlü bir ilişki içinde olabileceğini ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar (49), hastalığın 9 ile 14'üncü günleri arasında SAA konsantrasyonlarının pik seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir.

Nazifi ve ark (99), *Th. annulata* enfeksiyonlarında SAA düzeylerinde önemli artışların olduğunu ve inflamasyonun önemli bir işareti olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmada, hafif derecede anemi grubundaki hayvanların ortalama haptoglobin düzeylerinin (21,103,104,124), sağlıklı hayvanlar için bildirilen fizyolojik değerlere göre önemli ölçüde ($p<0.001$) arttığı, ancak orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki ortalama haptoglobin düzeylerinin fizyolojik sınırlarda olduğu saptanmıştır.

Özellikle haptoglobin düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiki olarak incelendiğinde, hafif derecede anemili hastalarda diğer gruplardan istatistiki olarak $p<0.001$ güven eşiğinde artmasına rağmen, diğer gruplar kendi

aralarında karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemsiz değişikliklerin olduğu görülmektedir.

Farklı hastalıklı klinik olarak akut ve kronik dönemde değişik ırk, cinsiyet ve yaşlarda, 81 sığırdan yapılan bir çalışmada (70), haptoglobin düzeyleri ölçülmüş ve haptoglobin konsantrasyonundaki artış akut dönemdeki hayvanlarda %68, kronik dönemdeki hayvanlarda ise %24 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada, hafif anemili hastalarda haptoglobin düzeylerinin artışı akut faz yanıtı ile açıklanabilir (103,104). Özellikle hafif derecede anemili hayvanlarda önemli artışların görülmesi hastalığın akut döneminde gözlenen akut faz yanıtın bir göstergesi olarak kabul edilir.

Haptoglobin akut yangısal durumlarda yüksek olmasına rağmen, hemolitik anemi olaylarında diğer yangısal durumlardan farklı olarak belirgin şekilde düşmektedir (145). Ancak bu düşüş intravasküler hemolizde, ekstrasvasküler hemolizden çok daha fazla olmakta, hatta belirlenemeyecek düzeylere düşmektedir. Bu nedenle, çalışmadaki orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hastalarda akut faz yanıtın devam etmesine rağmen ortalama haptoglobin düzeylerinin kontrol grubundaki düzeyde kalması, normal değerlerin altına düşmemesi *Th. annulata* enfeksiyonunda hemolizin tipinin ekstrasvasküler olduğunu ve de çok şiddetli olmadığını düşündürmektedir.

Nazifi ve ark. (100), *Th. annulata* ile enfekte sığırlarda yaptıkları çalışmada, ortalama haptoglobin konsantrasyonlarını sağlıklı sığırlarda 0.08 gr/L, şiddetli parazetemi görülen sığırlarda ise 1.01 gr/L olduğunu saptamışlardır.

Ulutaş ve ark. (149), babesia ile enfekte köpeklerde yaptıkları çalışmada, sağlıklı köpeklerle kıyasla enfekte köpeklerde haptoglobin düzeylerinde önemli düşüşler saptamışlardır.

Kaynaklarda (6,38,98,142), intravasküler hemolizin en önemli göstergesi olarak hemoglobinüri (idrarın şarap kırmızısı renk alması, serbest hemoglobin) olduğu ifade edilirken, ekstrasvasküler hemolizde hemoglobinürinin şekillenmediği bildirilmiştir. Çalışmadaki hayvanlarda hemoglobinürinin görülmemesi *Th. annulata* enfeksiyonlarında hemolizin ekstrasvasküler olduğunu desteklemektedir.

Hastaların test şeridiyle kontrol edilen idrarlarının 11'inde +1 ya da +2 protein olduğu ve bunların 5'inde +1 kan bulunduğu görülmüştür. Bu hastaların idrarlarının mikroskopik muayenesinde ortalama her sahada 3-4 böbrek epitel hücresine, az sayıda eritrosit ve lökosit hücresine rastlanması, Gökçe ve ark. (52)'nın bildirimiyle tamamen uyushmaktadır. Bu durumun, böbreklerde şekillenen yangısal ve dejeneratif bozukluklardan ileri geldiği düşünülmektedir (16).

Ertürk ve ark. (43), deneysel olarak *Th. annulata* ile enfekte danalarda hematüri ve hemoglobinüri gözleendiğini bildirmişlerdir.

Sahoo ve ark. (125), *Th. annulata* enfeksiyonunda piroplazmların aşırı mevcudiyetinde eritrositlerdeki lipid peroksidasyonu artışı nedeniyle hemoglobinüri şekillendiğini ifade ederlerken, bazı literatürlerde (126,138) ise hemoglobinürinin oluşmadığı bildirilmiştir. Çalışmada tüm hasta gruplarındaki hayvanların hiçbirinde hemoglobinüri gözlenmemiştir. Bu da tropikal

theileriozisli hastalarda hemolizin tipinin intravasküler olmadığını gösteren önemli bir bulgudur.

Sonuç olarak, hasta gruplarında görülen anemi, eritrositlerde parazitin piroplazm formlarının yoğunluğu ile hastalığın klinik seyri arasında bir paralellik görülmektedir.

Theileriozisli sığırlarda hastalığın seyriyle artan total ve indirekt bilirubin ile AST, LDH seviyelerindeki artışlar karaciğerdeki patolojik değişikliklere ve eritrositlerin hemolizine bağlanabilir.

Bu çalışmada hafif derecede anemi grubundaki haptoglobin ve SAA seviyelerindeki artış hastalığın başlangıcındaki akut faz yanıtın üst seviyede olduğunu ve enfeksiyonun seyrinde akut faz yanıtın devam ettiğini göstermekle birlikte, orta ve şiddetli derecede anemi grubundaki hayvanlarda hemolizin bir göstergesi olan haptoglobin düzeyindeki azalmalar, kontrol grubundaki hayvanlara göre önemsiz düzeyde kalmaktadır.

Ayrıca, çalışmadaki hastaların hiç birinde hemoglobinüri görülmemiştir.

Araştırmadaki tüm bu bulgular *Theileria annulata*'nın neden olduğu tropikal theilerioziste oluşan aneminin patogenezinde rolü olan hemolizin ekstrasvasküler tipte olduğunu ve hastalığın ilerlemesiyle şiddetinin arttığını göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Aiello SE. (1998). The Merck Veterinary Manual. Merck and Co, Inc, USA.
2. Aktaş M, Altay K, Dumanlı N. (2006). A molecular survey of bovine *Theileria* parasites among apparently healthy cattle and with a note on the distribution of ticks in eastern Turkey. Vet Parasitol. 138: 179-185.
3. Aktaş M, Sevgili M, Dumanlı N, Karaer Z, Çakmak A. (2001). Elazığ, Malatya ve Tunceli illerinde *Theileria annulata*'nın seroprevalansı. Turk J Vet Anim Sci. 25: 359-363.
4. Altay K, Aktaş M. (2004). Sığır Theileriosisi. FÜ Sağlık Bil Derg. 18 (2). 79-86.
5. Molecular identification, genetic diversity and distribution of *Theileria* and *Babesia* species infecting small ruminants. Vet Parasitol. 147: 161-165.
6. Aleman M. and Carlson GP. (2009). Diseases of the hematopoietic and hemolymphatic systems. "Large Animal Internal Medicine" BP Smith. (Editör). Forth Edition, United States. Sayfa 1144-1188.
7. Altıntaş A, Fidancı UR. (1993). Evcil hayvanlarda ve insanda kanın biyokimyasal normal değerleri. Ank Üniv Vet Fak Derg. 40 (2). 173-186.
8. Altuğ N, Yüksel N, Ağaoğlu ZT, Keleş İ. (2008). Determination of adenosine deaminase activity in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. Trop Anim Health Pro. 40 (6): 449-456.
9. Deutsche Veterinaermedizinische Gesellschaft (1976). Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik. Tieraerztl Prax. 4: 83-102.
10. Anonim. (2007). Hemolitik anemilerde tanı ve tedavi. Ders konuları. Erişim: (<http://www.gata.edu.tr>). Erişim tarihi: 18.06.2007.
11. Aytuğ CN, Görgül S, Tuncer ŞD, Alaçam E, Gökçen H, Yılmaz K. (1991). Sığır hastalıkları. İkinci basım. Tüm Vet Hayvancılık ve Veteriner Hizmetleri San. Tic. Ltd. Yayını: No:3: 352-358.
12. Bakheit MA, Schnittger, Salih DA, Boguslawski K, Beyer D, Fadl M, Ahmed JS. (2004). Application of the recombinant *Theileria annulata* surface protein in an indirect ELISA for the diagnosis of tropical theileriosis. Parasitol Res. 92: 299-302.
13. Baumann H, Gauldie J. (1994). The acute phase response. Immunology Today. 15: 74-80.
14. Blood DC, and Radostits OM. (1989). Veterinary Medicine. Seventh Edition. Bailliera Tindall. Sayfa 989.

15. Campbell J, El-Hasnaoui M, Ahmet J and Spooner RL. (1994). An improved serum antibody test for *Theileria annulata*. ‘‘European Union third Coordination Meeting on tropical theileriosis’’ RL Spooner, J Campbell (Editörler). Antalya, Turkey. Sayfa 55-58.
16. Can R. (1979). *Theileria annulata* (Dschunkowsky et Luhs, 1904)’dan ileri gelen Theileriosis üzerinde klinik-patolojik çalışmalar ve tedavi denemeleri. Doçentlik Tezi. FÜ Vet Fak, Elazığ.
17. Can R, Aslan V. (1984). *Theileria annulata*’dan ileri gelen Theileriosis’te, pıhtılaşma mekanizmasında görülen mekanizmalar ve tranexamic asid’in (transamin) sağültima etkisi üzerine araştırmalar. Elazığ Böl Vet Hek Odası Derg. 1 (1): 20-30.
18. Can R, Gül Y, Yılmaz K, Aksoy G, Özdemir H. (1988-1989). Kliniğimize 1972-1988 yılları arasında getirilen hayvanların iç hastalıkları yönünden genel analizleri. Elazığ Böl Vet Hek Odası Derg. 3-4: (1-3).
19. Can R, Güler S, Özdemir H. (1987). Tropical Theileriosis’in halofuginone ve transamine ile tedavisi üzerine araştırmalar. Ank Üniv Vet Fak Derg. 34 (1). 39-44.
20. Chae J-S, Allsopp BA, Waghela SD, Park JH, Kukuda T, Sugimoto C, Allsopp MTEP, Wagner GG, Holman PJ. (1999). A study of the systematics of *Theileria* spp. based upon small subunit ribosomal RNA gene sequences. Parasitol Res. 85: 877-883.
21. Chan JPW, Chu C, Fung HP, Chuang ST, Lin YC, Chu RM and Lee SL. (2003). Serum haptoglobin concentration in cattle. J Vet Med Sci. 66 (1): 43-46.
22. Chansiri K, Kawazu S, Kamio T, Terada Y, Fujisaki K, Philippe H, Sarataphan N. (1999). Molecular phylogenetic studies on *Theileria* parasites based on small subunit ribosomal RNA gene sequences. Vet Parasitol. 83: 99-105.
23. Cicek H, CicekH, Eser M, Tandogan M. (2009). Current status of ruminant Theileriosis and Its economical impact in Turkey. Türkiye Parazitoloji Derg. 33 (4): 273 – 279.
24. Çakmak A, Öz İ. (1993). Adana yöresi sığırlarında kan protozoonlarının serodiagnozu. Ank Üniv Vet Fak Derg. 4 (1). 70-77.
25. Çitil M. (2003). Puerperal enfeksiyonlu ve abamasum deplasmanlı ineklerde serum amiloid-A ve haptoglobin düzeyleri. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 9 (2): 147-151.
26. Çöl R, Uslu U. (2006). Haematological and coagulation profiles during severe tropical theileriosis in Cattle. Turk J Vet Anim Sci. 30: 577-582.
27. Çöl R and Uslu U. (2007). Changes in selected serum components in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. B Vet I Pulawy. 51: 15-18.
28. Deore PA, Sabnis MG, Bendre VU. (1979). Acase of cutaneous Theileriosis in a graded calf. Indian Vet J. 56 (9): 794-795.

29. Dhar S and Gautom OP. (1977b). *Theileria annulata* infection of cattle, I. complement fixation and conglutinating-complement-obsorbition test for serodiagnosis. Indian J Anim Sci. 47 (7). 389-394. .
30. Dhar S and Gautom OP. (1977c). *Theileria annulata* infection of cattle. 2. Capillary tube agglutination Test for Serodiagnosis. Indian J Anim Sci. 47 (8): 458-462.
31. Dhar S and Gautom OP. (1977a). *Theileria annulata* infection in cattle. 3. Haemagglutination-inhibition, indirect haemagglutination and agar-gel-precipitation tests for serodiagnosis. Indian J Anim Sci. 47 (9): 566-470.
32. Dhar S, Malhotro DV, Bhushan C and Gautam OP. (1986). Chemotherapy of *Theileria annulata* infection with buparvaquone. Vet Rec 20 (27): 635-636.
33. Dhar S, Malhotro DV, Bhushan C and Gautam OP. (1988). Treatment of experimentally induced *Theileria annulata* infection in cross-bred calves with buparvaquone. Vet Parasitol. 27: 267-275.
34. D'Oliveira C, Van Der Weide M, Habela MA, Jacquet P, Jongejan F. (1995). Detection of *Theileria annulata* in blood samples of carrier cattle by PCR. J Clin Microbiol 33: 2665-2669.
35. Dumanlı N. (1999). Veteriner Protozooloji Ders Notları, Veteriner Fakültesi Ders Teksir No: 40.
36. Dumanlı N, Aktaş M, Çetinkaya B, Çakmak A, Koroglu E, Saki CE, Erdogmus Z, Nalbantoglu S, Ongor H, Simşek S, Karahan M, Altay K. (2005). Prevalence and distribution of tropical theileriosis in Eastern Turkey. Vet Parasitol. 127: 9-15.
37. Dumanlı N, Keleştimur H, Nizamlioğlu M. (1987). *Theileria annulata* ile deneysel olarak enfekte edilmiş danalarda hematolojik araştırmalar. Doğa TU Vet ve Hay Derg. 11 (2). 108-114.
38. Duncan JR, Prasse KW, Edward AM. (1994). Veterinary Laboratory Medicine (Clinical Pathology). Third Edition, Iowa State University Press. Ames, ABD.
39. Durrani AZ, Shakoori AR. (2009). Study on ecological growth conditions of cattle *Hyalomma* ticks in Punjab, Pakistan. Iranian J Parasitol. 4 (1). 19-25.
40. Dyer M and Tait A. (1987). Dyer of *Lymphoprophoproliferation* by *Theileria annulata*. Parasitol Today. 3 (10): 309-311.
41. Ekrem İ. (1930). Piroplasmose'lar hakkında en yeni malumat. Türk Baytarlar Cemiyeti Mecmuası, 6: 66-73. "Alınmıştır". Mimioğlu MM, Ulutaş M, Güler S. (1971). Yurdumuz sığırlarında Theileriosis etkenleri ve diğer kan parazitleri. Ajans Türk Matbaacılık Sanayi, Ankara.
42. Eren E, Çakmak A, Yukarı BA. (1995). Türkiye'nin farklı bölgelerinde *Theileria annulata*'nın sero-prevalansı. Ank Üniv Vet Fak Derg. 42: 57-60.

43. Ertürk E, Laiblin, Urman HK. (1976). A Clinico-pathologic study on calves experimentally infected with *Theileria annulata* (Dschunkowsky and Luhs, 1904) Wenyon 1926. Ank Üniv Vet Fak Derg. 23 (3-4): 352-367.
44. Figueroa VJ, Chieves LP, Johnson GS, Buening GM. (1993). Multiplex polymerase chain reaction based assay for the detection of *Babesia bigemina*, *Babesia bovis* and *Anaplasma marginale* DNA in bovine blood. Vet Parasitol. 50: 69-81.
45. Forsyth LM, Minns FC, Kirvar E, Adamson RE, Hall FR, McOrist S, Brown CG, Preston PM. (1999). Tissue damage in cattle infected with *Theileria annulata* accompanied by metastasis of cytokine-producing, schizont-infected mononuclear phagocytes. J Comp Pathol. 120 (1): 39-57.
46. Garcia-Sanmartin J, Nagore D, Garcin-Perez AL, Raste R and Hutado A. (2006). Molecular diagnosis of *Theileria* and *Babesia* species infecting cattle in Northern Spain using reverse line blot macroarray. BMC Vet Res. 21 (16): 1-7
47. Georges K, Loria GR, Greco A, Caracappa S, Jongejan F, Sparagano O. (2001). Detection of haemoparasites in cattle by reverse line blot hybridisation with a note on the fistribution of ticks in Sicily. Vet Parasitol. 99: 273-286.
48. Gharbi M, Sassi L, Dorchies P and Darghouth MA. (2006). Infection of calves with *Theileria annulata* in Tunisia: Economic analysis and evaluation of the potential benefit of vaccination. Vet Parasitol. 137: 231-241.
49. Glass EJ, Craigmile S, Springbett A, Preston PM, Kirvar E, Wilkie GM, Eckersall PD, Hall FR, Brown CGD. (2003). The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology. Int J Parasitol. 33: 1409-1418.
50. Glass EJ, Preston PM, Springbett A, Craigmile S, Kirvar E, Wilke G, Brown CGD. (2005). *Bos taurus* and *Bos indicus* (Sahiwal) calves respond differently to infection with *Theileria annulata* and produce markedly different levels of acute phase proteins. Int J Parasitol. 35: 337-347.
51. Godara R, Sharma RL, Sharma CS. (2009). Bovine tropical theileriosis in a neonate calf. Trop Anim Health Pro. 42: 551-553.
52. Gökçe G, Paşa S, Öcal N. (1998). Theileriosis’li sığırlarda bazı kan parametreleri, kan gazları ve idrar analizleri. Kafkas Üniv Vet Fak Derg. 4 (1-2): 43-47.
53. Göksu K. (1985). Theileriozis’in klinik semptomlarıyla ilgili gelişmeler. “4. Ulusal Parazitoloji Kongresi” F Sayın (Editör), Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bursa. Sayfa 97-109.
54. Göksu K. (1985). Theileriozisin teşhisi ile ilgili gelişmeler. “Theileriosis” F Sayın (Editör). 4.Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir. Sayfa 149-163.

55. Grewal A, Ahuja CS, Singha SPS and Chaudhary KC. (2005). Status of lipid peroxidation, some antioxidant enzymes and erythrocytic fragility of crossbred cattle naturally infected with *Theileria annulata*. Vet Res Commun. 29:387-394.
56. Gründer HD. (1994). Krankheiten durah protozoen. Rosenberger G. “Krankheiten des Rindes” G Rosenberger (Editör). 3. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin. Sayfa 893-911.
57. Gubbels JM, De Vos AP, Van Der Weide M, Viseras J, Schouls LM, De Vries E, Jongejan F. (1999). Simultaneous detection of bovine *Theileria* and *Babesia* species by reverse line blot hybridization. J Clin Microbiol. 37: 1782-1789.
58. Guyton AC. (1986) Tıbbi Fizyoloji. Textbook of Medical Physiology, 7. Edition. Nobel Tıp Kitabevi/ saunders.
59. Gül Y. (1999). Theileriosis’li bir buzağda semptomatik burun kanaması. Turk J Vet Anim Sci 23: (Ek sayı 1) 209-212.
60. Gül Y. (2000). Veteriner İç Hastalıklarına Giriş. FÜ Vet Fak Ders Teksiri No:44 Elazığ.
61. Gül Y. (2006). Dolaşım Sistemi ve Kan Hastalıkları. “Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi)” Y Gül (Editör). Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. Malatya. Sayfa 241-299.
62. Gül Y, Aksoy G, Özdemir H. (1991). Elazığ ve çevresinde *Theileria annulata* ile enfekte sığırların buparvaquone (butalex)’la tedavisi üzerine araştırmalar. YYÜ Vet Fak Derg. 2 (1-2), 97-116.
63. Gül Y, Grunder HD. (1988). Estimation of bile acids in blood-serum and its diagnostic-value for liver disease in cattle. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 95 (4): 140-146.
64. Gül Y, İssi M. (2009). Tropical theileriosis in newborn Two Calves – A Case Report. J of New World Sci Academy. 4 (3): 34-38.
65. Güler S. (1982). Saha şartlarında *Theileria annulata*’dan ileri gelen Theileriosis’in halafuginone ile tedavisi üzerine araştırmalar. Ank Univ Vet Fak Derg. 29 (1): 1-9.
66. Güler S. (1989). Tropikal theileriosis’in tedavisinde kullanılan preparatlar. “Uluslar Arası Mycoplasmosis ve Theileriosis Sempozyumu” A Köklü (Editör). “İnternational Symposium on Mycoplasmosis and Theileriosis” A Köklü (Editör). Pendik Hay Hast Merkez Araşt Enst, Pendik, Turkey. Sayfa 111-113.
67. Haziroğlu R, Milli Ü. (1998). Veteriner Patoloji II. Cilt. Tamer Matbaacılık, Yayıncılık, Tan Hiz Tic ve Paz Ltd. Şti. Ankara.
68. Heegaard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, Tjørnehoj K, Larsen LE, Viuff B, Ronsholt L. (2000). The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. Vet Immunol Immunop. 77: 151-159.

69. Hoosmand-Rad. (1976). The pathogenesis of anaemia in *Theileria annulata* infection. Res Vet Sci. 20: 324-329.
70. Horadogada NU, Knox KMG, Gibbs HA, Reid SWJ, Horadogada A, Edwards SER, Eckersall PD. (1999). Acute phase proteins in cattle discrimination between acute and chronic inflammation. Vet Rec. 144 (16): 437 – 441.
71. Hubbert WT, Bryner JH, Foley JW, Estes PC. (1975). Parasitic infection of the bovine perinate: a review. Theriogenology. 3:43-63.
72. İssi M, Gül Y. (2001). Sığırların bazı enfeksiyöz hastalıklarında serum vitamin C düzeyleri üzerine araştırmalar. FÜ Sağ Bil Derg. 15 (1): 113-120.
73. İssi M, Gül Y. (2008). Bir buzağda hematüri ile seyreden prenatal tropikal tayleriyozis olgusu. YYÜ Vet Fak Derg. 2: 67-69.
74. Jianxun L, Wenshun L. (1997). Cattle Theileriosis in China. Trop Anim Health Pro. 29: 4-7.
75. Jones TC, Hunt RD, King NW. (1997). Veterinary Pathology “Diseases Due to Protozoa” TC Jones (Editör). Williams and Wilkins, ABD. Sayfa 598-599.
76. Kachani M and Spooner RL. (1992). Anti-lymphocyte antibodies generated in animals immunised with *Theileria annulata* infected cells. Immunol Immunop. 33 (1-2): 163-169.
77. Karaer Z. (1985). Theileriozis’in bulaşması ile ilgili gelişmeler. “4. Ulusal Parazitoloji Kongresi” F Sayın (Editör). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bursa. Sayfa 47-76.
78. Karaer Z. (1987). Doymuş *Hyalomma Dromedarii* (Koch,1844) nimfinin barsağında *Theileria annulata* (Dschunkowsky ve Luhs, 1904)’nın gelişmesi üzerine araştırmalar. Ank Univ Vet Fak Derg. 34 (3): 105-118.
79. Karaer Z. (2003). Sığırlarda *Theileria* türlerinin reverse line blotting (RLB) ve indirek floresan antikor testi ile karşılaştırmalı tanısı üzerine araştırmalar. Ank Univ Bilimsel Araştırma Projeleri.
80. Kaya G, Çakmak A, Karaer Z. (2006). Seroprevalence of theileriosis and babesiosis of cattle. Medycyna Wet. 62 (2): 156-158.
81. Keleş İ, Değer S, Altuğ N, Karaca M, Akdemir C. (2001). Tick-borne diseases in cattle: Clinical and haematological findings, diagnosis, treatment, seasonal distribution, breed, sex and age factors and the transmitters of the diseases. YYÜ Vet Fak Derg. 12: 26-32.
82. Kızıl O, Karapınar T, Balıkçı E, Kızıl M. (2007). Tropikal tayleriyozisli sığırlarda hemogram ve bazı serum parametrelerindeki değişiklikler. FÜ Sağ Bil Derg. 21 (1) 11-14.
83. Kimeto BA. (1976). Ultrastructure of blood platelets in cattle with east coast fever. Ame J Vet Res. 37: 443-447.

84. Kumar R, Malik JK. (1999). Effects of experimentally induced *Theileria annulata* infection on the pharmacokinetics of oxytetracycline in cross-bred calves. Vet Res. 30: 75-86.
85. Laiblin Ch. (1978). Klinische untersuchungen zur *Theileria annulata*-infektion des rindes. II- hamatologische untersuchungen. Berl Münch Tieraerztl. Wschr. 91: 48-50.
86. Laiblin Ch, Bayşu N und Müller M. (1978). Klinische untersuchungen zur experimentellen *Theileria annulata*-infektion des rindes. I. Klinische-chemische Untersuchungen. Berl Münch Tieraztl Wschr. 91: 25-27.
87. Lehtolainen T, Rontved C, Pyörala S. (2004). Serum amyloid A and TNF α in serum and milk during experimental endotoxin mastitis. Vet Res. 35: 651-654.
88. Levine ND. (1985). Veterinary Protozoology. “The Piroplasms” *Theileria annulata* (Dschunkowsky and Luhs,1904) Wenyoni 1926.Lova State Univ Pres., Ames-USD. Sayfa 291-334.
89. McGrotty YL, Knottenbelt, Ramsey IK, Reid AWJ, Eckersall PD. (2003) Haptoglobin in a canine hospital population. Vet Rec. 152: 562-564.
90. McHardy N (1984). Multinational research on the use of buparvaquone (Butalex) for the control of Theileriosis. “İnternational Symposium on Mycoplasmosis and Theileriosis” A Köklü (Editör). Pendik Hay Hast Merkez Araşt Enst, Pendik, Turkey. Sayfa 120-126.
91. McHardy N, Wekesa LS, Hudson AT, Randall AW (1989). Antitheilerial activity of BW720C (Buparvaquone): a comparison with parvaquone. Res Vet Sci. 39: 29-33.
92. Mimioğlu M. (1985). Theileriosis’in Tarihçesi. “Theileriosis” F Sayın (Editör). 4.Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir. Sayfa 1-4.
93. Mimioğlu MM, Özcan C, Keskintepe H, Ulutaş M, Güler S. (1972). Sığır Theileriosis’in yayılışı ve tedavisi üzerinde araştırmalar. Ank Univ Vet Fak Derg. 19 (4). 471-487.
94. Mimioğlu MM, Ulutaş M, Güler S. (1971). Yurdumuz sığırlarında Theileriosis etkenleri ve diğer kan parazitleri. Ajans Türk Matbaacılık Sanayi, Ankara.
95. Minjauw B and Mcleod A. (2003). Tick-borne diseases and poverty (The impact of ticks and tick-borne diseases on the livelihoods of small-scale and marginal livestock owners in India and eastern and southern Africa). DFID Animal Health Programme, Centre for Trop Vet Medicine, University of Edinburgh, United Kingdom.
96. Morgan DWT and McHardy N (1986). The therapy and prophylaxis of theileriosis a new naphtoquinone Buparvaquone (BW 720 C). Proceedings of 14. World Congress on Diseases of cattle Dublin. 2: 1271-1276.

97. Muraleedharan K, Ziauddin KS, Hussain PM, Puttabyattappa R and Seshadri SJ. (2005). Haematochemical observations on *Theileria annulata* infection in cattle and buffaloes. J Vet Parasitol. 19 (1): 71-72.
98. Müftüoğlu E (1994). Klinik Hematoloji. Şahin Yayıncılık. Baskı: Bizim Büro Basımevi Ankara. 81-84.
99. Nazifi S, Khoshvaghti A and Gheisari HR. (2008). Evaluation of serum and milk amyloid A in some inflammatory diseases of cattle. Iranian J of Vet Res, Shiraz University. 9 (3): 222-226.
100. Nazifi S, Razavi SM, Esmailnezhad Z, Gheisari H. (2009). Study on acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen and ceruloplasmin) changes and their diagnostic values in bovine tropical theileriosis. Parasitol Res. 105: 41-46.
101. Nazifi S, Razavi SM, Hasanshahi F and Esmailnezhad Z. (2009). Effect of the severity of *Theileria annulata* infection on some haematological parameters and antioxidant enzymes in naturally Infected cattle. Bulgarian J of Vet Med. 12 (1); 63-71.
102. Nazifi S, Razavi SM, Mansourian M, Nikahval B, Moghaddam M. (2007). Studies on correlations among parasitaemia and some hemolytic indices in two tropical diseases (theileriosis and anaplasmosis) in Fars province of Iran. Trop Anim Health Pro.
103. Nazifi S, Rezakhami A, Koohimoghadam M, Ansari-Lari M and Esmailnezhad Z. (2008). Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in Shiraz, a tropical area in southern Iran. (2008). Bulgarian J of Vet Med. 11 (2): 95-101.
104. Nazifi S, Razavi SM, Reiszadeh M, Esmailnezhad Z, Ansari-Lari M, Hasanshahi F. (2009). Evaluation of the resistance of indigenous Iranian cattle to *Theileria annulata* compared with Holstein cattle by measurement of acute phase proteins. Comparative Clinical Pathol.
105. Omer OH, El-Malik KH, Magzoub M, Mahmoud OM, Haroun EM, Hawas A and Omar HM. (2003). Biochemical profiles in friesian cattle naturally infected with *Theileria annulata* in Saudi Arabia. Vet Res Commun. 27: 15-25.
106. Omer OH, El-Malik KH, Mahmoud OM, Haroun EM, Hawas A, Sweeney D, Magzoub M. (2002). Haematological profiles in pure bred cattle naturally infected with *Theileria annulata* in Saudi Arabia. Vet Parasitol 107: 161-168.
107. Omer OH, Haroun EM, Mahmoud OM, Abdel-Magied EM, El-Malik KH and Magzoub M. (2003). Parasitological and clinico-pathological profiles in friesian cattle naturally infected with *Theileria annulata* in Saudi Arabia. J Vet Med. 50: 200-203.

- 108.Orro T, Nieminen M, Tamminen T, Sukura A, Sankari S, Soveri T. (2006). Temporal changes in concentrations of serum amyloid-A and their associations with gain in neonatal reindeer calves. *Comp Immunol, Microbiol Infect Dis.* 29: 79-88.
- 109.Ozan ST, Yaralıoğlu S, Yılmaz S, Özer E, Şaki EC, Sevgili M. (1999). *Theileria annulata* ile enfekte sığırlarda GSH-Px, G6PD, arginaz aktiviteleri ile bazı biyokimyasal parametreler. *Turk J Vet Anim Sci.* 23 Ek sayı 3: 553-557.
- 110.Pannen BHJ, Robotham JL. (1995) The acute phase response. *New horizons The Sci and Practice of Acute Med.* 3 (2):183-197.
- 111.Papadopoulos B, Perie NM and Uilenberg G. (1996). Piroplasms of domestic animals in the Macedonia region of Greece 1. Serological cross-reactions. *Vet Parasitol.* 63 (1-2): 41-56.
- 112.Paşa S. (2008). Teheileriosisli sığırlarda buparvaquone (Buparvon)'un terapötik etkinliği. *Turkey Parazitoloji Derg.* 32 (4): 317-321.
- 113.Petersen HH, Diderikson D, Christiansen BM, Nielsen JP. (2002) Serum haptoglobin concentration as a marker of clinical signs in finishing pigs. *Vet Rec.* 151: 85 - 82.
- 114.Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res.* 35: 163-187.
- 115.Pipano E. (1974). Immunological aspects of *Theileria annulata* infection. *Bull of Int Epiz.* 31 (1-2): 139-159.
- 116.Pipano E. (1977). Basic principles of *Theileria annulata* control. 55-65. Henson JB, Campbell M. (Editörler). *Theileriosis.* Idrc, Ottawa.
- 117.Preston PM, Bell-Sakyi GIW. Sanderson A. (1992). Tropical theileriosis in *Bos taurus* and *Bos taurus*, *Bos Indicus* calves. Response to infection with graded doses of sporozoites. *Res Vet Sci.*53: 230-243.
- 118.Preston PM, Darghouth M, Boulter NR, Hall FR, Kirvar RTE, Brown CG. (2002). A dual role for immunosuppressor mechanisms in infection with *Theileria annulata* well-regulated suppressor macrophages help in recovery from infection; profound immunosuppression promotes non-healing disease. *Parasitol Res.* 88: 522-534.
- 119.Purohit SK, Rao KL, and Sood A. (1983). Prenatal infection of Theileriosis in calves. *Indian J Anim Sci.* 53: 894.
- 120.Rezaei SA, Dalir-Naghadeh B. (2006). Evaluation of antioxidant status and oxidative stres in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Vet Parasitol.* 142: 179-186.
- 121.Rosenberger G. (1990). *Die Klinische Untersuchung des Rindes* Verlag. 3. Auflage Verlag Paul Parey.

122. Rossow N, Horvath Z. (1985). Krankheiten des blutes und der blutbildenden organe. "Innere Krankheiten der Haustiere" N Rossow, Z Horvath (Editörler). Gustow Fischer Verlag Stuttgart. Sayfa 347-383.
123. Saber APR, Khorrami and Nouri M. (2008). Evaluation of haematochemical parameters in crossbred cattle naturally infected with *Theileria annulata* in Iran. Int J Dairy Sci. 3 (4): 205-209.
124. Safi S, Khoshvaghti A, Jafarzadeh SR, Bolourchi M, Nowrouzian I. (2009). Acute phase proteins in the diagnosis of bovine subclinical mastitis. Vet Clin Path. 38 (4):471-476.
125. Sahoo A, Patra RC, Pathak NN. ve ark. (2001). Enhanced lipid peroxide levels in the erythrocytes of calves with haemoglobinuria. Vet Res Commun. 25: 55-59.
126. Sandhu GS, Grewal AS, Singh A, Kondal JK, Singh J and Brar RS. (1998). Haematological and biochemical studies on experimental *Theileria annulata* infection in Crossbred calves. Vet Res Commun. 22: 347-354.
127. Sayın F. (1985). *Theileria* türlerinin patojeniteleri ve kesin konakçıdaki davranışları. "Theileriosis" F Sayın (Editör). 4. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir. Sayfa 77-96.
128. Sayın F. (1985). Theileriosis'in patolojisi. "Theileriosis" F Sayın (Editör). 4. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir. Sayfa 111-113.
129. Sayın F, Dinçer Ş, Dumanlı N, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H, Beyazıt A, Spooner RL, Brown CGD. (1994). Epidemiology of tropical theileriosis in Turkey. European Union Third Coordination Meeting on Tropical Theileriosis, Antalya. Turkey, 1-2.
130. Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H, Nalbantoğlu S, Vatansever Z. (2000). Türkiye'de Tropikal Theileriosis üzerine araştırmalar (2. *Theileria annulata*'nın Değişik Yöntemlerle Kültivasyonu ve İzalasyonu). Ank Univ Vet Fak Derg. 47:157-166.
131. Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, Zeybek H, Dünder B, Nalbantoğlu S, Vatansever Z, Yaralı C, Deniz A. (2005). Sığırlarda Tropikal Theileriosis üzerine epidemiyolojik araştırmalar. Etlik Vet Mikrobiyoloji Derg. 16: 1-2.
132. Schein E, Mehlhorn H. and Warnecke M. (1978). Electron microscopic studies on the schizogony of four theileria species of cattle (*Th. parva*, *Th. Lawrencei*, *Th. annulata* and *Th. mutans*). Protistologica. 14 (3). 337-348.
133. Schouls LM, Van De Pol I, Rijpkema SG, Schot CS. (1999). Detection and Identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Bartonella* Species in Dutch *Ixodes ricinus* Ticks. J Clin Microbiol. 37 (2): 2215-2222.

134. Sergent E, Donatien A, Parrot L. et.al. (1945). Etudes sur les piroplasmosis bovines Inst. Pasteur d'Algerie, Algeria. Sayfa 97-109. (Alınmıştır: Göksu, K. (1985): Theileriosis'in patolojisi. In: Sayın F. (Editör): Theileriosis. 4. Ulusal Parazitoloji Kongresi. 4. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir.
135. Shah-Fischer M, and Say R. (1989). Manuel of tropical veterinary parasitology. English Edition. Published by Cab International.
136. Shiono H, Yagi CY. Et. al. (2003). Oxidative damage and phosphatidylserine expression of red blood cells in cattle experimentally infected with *Theileria sergenti*. Parasitol Res. 89 (3): 228-234.
137. Shiono H, Yagi CY, Kumar A. et. al. (2004): Accelerated binding of autoantibody to red blood cells with increasing anemia in cattle experimentally infected with *Theileria sergenti*. J Vet Med Ser B. 51: 39-42.
138. Singh A, Singh J, Grewal AS, Brar RS. (2001). Studies on some blood parameters of crossbred calves with experimental *Theileria annulata* infections. Vet Res Commun. 25: 289-300.
139. Skinner JG. (2001). International standardization of acute phase proteins. Vet Clin Path. 30: 2-7.
140. Smith BP. (2009). Large Animal Internal Medicine. Forth Edition, United States.
141. Soulsby EJJ (1986). Helminths, arthopods and protozoa of domesticated animals. Bailliere Tindall. London.
142. Stockham SL and Scott MA. (2008). Fundamentals of veterinary clinical pathology. Second Edition. Blackwell Publishing Ltd. Oxford, United Kingdom.
143. Taoufik A, Sonneveld M, Nijhof A, Hamidjaja R, Pillay V, Oosthuizen M, De Boer M, Jongejan F. Revers line blot hybridization kit for simultaneous detection of *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Babesia* and *Theileria* species. Isogen Life Science.
144. Taşçı S. (1985). *Theileria* türlerinin biyolojisi. "Theileriosis" F Sayın (Editör). 4. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Bursa. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:5. Bilgehan Basımevi, Bornova-İzmir. Sayfa 29-46.
145. Thompson D, Milford-Ward A, Whitcher JT (1992) The value of acute phase protein measurements in clinical practice. Ann Clin Biochem. 26: 123-31.
146. Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, DeNicola D, Fettman MJ, Lassen ED, Rebar A, Weiser G. (2006). Veterinary hematology and clinical chemistry. Blackwell Publishing Ltd. Oxford, United Kingdom.
147. Turgut K. (2000). Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Bahçıvanlar basım sanayi AŞ. 44-78.
148. Uilenberg G. (1981). *Theileria* species of domesticated livestock. "Advances in the control of theileriosis" Irvin AD, Cunningham MP ve Young AS (Editörler).

- Hague Martinus Nijhoff Publishhershers. London. Hague Martinus Nijhoff Publishers.Sayfa: 4-37.
- 149.Ulutaş B, Bayranli G, Ulutaş PA, Karagenç T. (2000). Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine Babesiosis: a preliminary study. Vet Clin Path. 34: 144-147.
- 150.Ünal A. Hemolitik anemiler. Erişim: (<http://www.erciyes.edu.tr>). Erişim tarihi: 01.06.2007.
- 151.Ünsüren H, Kurtdede A, Göksu K. (1988). Effectiveness of parvaquone in cattle infected with *Theileria annulata*. Trop Anim Hlth Pro. 20: 256-258.
- 152.Vatansever Z, Nalbantoğlu S. (2002). Sahada *Theileria annulata* ile enfekte sığırların Nested PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), IFA (İndirekt Floresan Antikor) testi ve kan frotisi bakısı ile saptanması. Turk J Vet Anim Sci.26: 1465-1469.
- 153.Yadav CL and Sharma NN (1986). Changes in blood chemical components during experimentally induced *Theileria annulata* infections in cattle. Vet Parasitol. 21: 91-98.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi aynı ilde tamamladıktan sonra 1999 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girerek, 2004 yılında mezun oldum. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu doktora sınavını kazanarak, 2005 Şubat ayında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.