

1. GİRİŞ

Theileriosis, *Theileria* türlerinin *Ixodidae* ailesine bağlı vektör keneler tarafından sığır, koyun, keçi ve manda gibi ruminantlara bulaştırılması ile oluşan akut veya subakut seyreden protozoer bir hastalıktır (Uilenberg 1981a, Robinson 1982). Tropikal ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu subtropikal ülkelerde yaygın olarak görülen bu hastalık özellikle sığır yetiştiriciliğinde büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Neitz 1957, Göksu 1959, Pipano 1965, Mimioğlu ve ark 1972, Tüzer 1981, Uilenberg 1981a, Levine 1985, Dolan 1989, Dinçer ve ark 1991, Norval ve ark 1992, Sayın ve ark 1997).

Du Toit (1930)'e göre, ilk kez 1897 yılında Doğu Afrika'da sığırların kanında eritrositler içinde Robert Koch tarafından görülen parazitler '*küçük piroplazma*' olarak isimlendirilmiş, 1904 yılında ise 'Doğu Sahil Humması' etkenine Theiler tarafından *Piroplasma parvum* adı verilmiştir. Aynı yıl Dschunkowsky ve Luhs (1904) Kafkasya'da Tropikal piroplazmosis adını verdikleri hastalığın etkenlerini, kanda görülen şekillerin çoğunun yuvarlak olması nedeniyle *Piroplasma annulatum* olarak isimlendirmişlerdir. Bettencourt ve ark (1907) bu paraziti *Piroplasma bigeminum* ile karşılaştırmışlar ve iç organlarda *P. annulatum*'un şizontlarına rastlamalarına rağmen *P. bigeminum*'da şizont görülmediğini belirterek piroplazmaları sınıflandırmışlardır. Aynı araştırmacılar *P. annulatum* denen küçük organizmaları da yeni bir soy içerisine alarak bu soya *Theileria* adını vermişlerdir. Daha sonra *Theileria* etkenlerinin iç organlardaki gelişme şekilleri ve diğer piroplazmalar arasındaki farklar belirlenerek, 1918'de *Theileridae* ailesi şekillendirilmiştir (Du Toit 1930).

Sığırlarda iyi huylu *Theileria* türü/türleri olarak bilinen, *Haemaphysalis* soyuna bağlı keneler tarafından nakledilen *Theileria sergenti/buffeli/orientalis* grubu parazitlerin Japonya, Rusya, Avustralya, İngiltere, Kore, Malezya, Amerika Birleşik Devleti, İtalya ve Yunanistan gibi ülkelerde bildirilmeleri ve isimlendirilmeleri genellikle coğrafik kaynakların temel alınmasıyla yapıldığı rapor edilmiştir (Uilenberg 1981a, Uilenberg ve ark 1985, Fujisaki 1992, Stewart ve ark 1992, Uilenberg 1994, Papadopoulos ve ark 1996, Stewart ve ark 1996, Ceci ve ark 1997). *T. sergenti* ismi Rus, Japon ve Kore'li, *T. buffeli*

ismi Avustralya'lı ve *T. orientalis* ismi de bazı Avrupalı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır (Uilenberg 1981a, Fujisaki ve ark 1994).

Uilenberg (1981a)'e göre, *T. sergenti*'nin 1930 yılında Yakimoff ve Dekhtereff tarafından Sibiryanın doğusunda Vladivostok bölgesindeki sığırlarda bulunduğunu ve *Gonderia (Theileria) sergenti* olarak da isimlendirildiğini, Yakimoff ve Soudatschenkoff 1931 yılında Sibirya'nın Primorye bölgesinde de ikinci bir türü bulduklarını ve bunun da *Gonderia (Theileria) orientalis* olarak isimlendirildiğini bildirmişlerdir.

Uilenberg ve ark (1985), *T. sergenti/buffeli/orientalis* grubunda bulunan parazitleri az patojen ve tek bir tür olarak kabul ettiklerini, mandalardan sığırlara naklin deneysel olarak ispatlanması (Callow 1984) ile bu grubun isminin de *T. buffeli* olmasının daha uygun olduğunu belirtmişlerdir (Stewart ve ark 1996).

Yurdumuzda theileriosis ile ilgili araştırmalar yapılmış ve yayımlanmıştır. Bunlardan özellikle Ekrem Erbin (1930) ve Lestoquard (1930) tarafından Bursa civarında yapılan çalışmalarda ilk kez sığırlarda *T. mutans*'ın bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. İsmail Hakkı (1926) bu konuda çalışmalar yapmış ve Erzincan'da bir sığırdaki *T. parva* tespit ettiğini ileri sürmüştür. Mimioğlu ve arkadaşlarının 1970 yılında yaptıkları çalışmada *T. mutans* ve *T. annulata*'nın yurdumuzda yaygın olarak bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Türkiye'nin farklı bölgelerindeki sığırlarda görülen theileriosisin en önemli protozoer hastalıklardan biri olduğu ve hastalığın diğer kan protozonlarına göre daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (Tüzdil 1936, 1954, Mimioğlu ve ark 1971, 1972, Ünsüren 1976, Dumanlı ve Özer, 1987, Sayın ve ark 1990, 1992, 1997). Ülkemizde, hastalığın kültür ırkı sığırlarda ve bunların melezlerinde büyük kayıplara yol açtığı, mortalitenin kültür ırkı sığırlarda %53 (Güler 1985) ve %100 (Mimioğlu ve ark 1971, Sayın ve ark 1997), yerli sığır ırklarında ise %43 (Göksu 1959) ve %50 (Sayın ve ark 1997) oranında olduğu belirlenmiştir.

Türkiye'de sığırlarda theileriosisin yaygınlığı perifer kan ve lenf frotilerinin mikroskopik bakışı ve serolojik testler ile belirlenmiştir. Mikroskopik bakıya dayalı yapılan çalışmalarda, hastalığın yaygınlığı İç Anadolu'da %17,87 (Göksu 1959), %94,32 (Özcan 1961), %67 (Ünsüren 1976), Karadeniz bölgesinde %22,85 (Mimioğlu 1955), %20 (Göksu 1968), %32,8 (Dinçer ve ark 1991), %17,44 (Açııcı 1995), Ege bölgesinde %43,2

(Erkut 1967), Marmara bölgesinde %23,18 (Tüzer 1981), Güneydoğu Anadolu bölgesinde %52,90 (Dumanlı ve ark 2004) oranlarında bulunmuştur (Çizelge 1). Eren ve ark (1995) İndirek Floresan Antikor Testi (IFAT) ile yaptıkları çalışmada hastalığın yaygınlığını Ege bölgesinde %40, Karadeniz bölgesinde %46,8, İç Anadolu bölgesinde %29,0, Marmara bölgesinde %33,3, Güneydoğu Anadolu bölgesinde %91,4 olarak belirlemiştir (Çizelge 1).

Çizelge 1. Türkiye’de sığırlarda theileriosisli epidemiyolojik yayılımı

Kaynaklar	Yerleşim Bölgesi	Diagnostik Test	Prevalans (%)
Erkut (1967) Eren ve ark (1995)	Ege Bölgesi	Mikroskopik IFAT	43.20 40.00
Tüzer (1981) Eren ve ark (1995)	Marmara Bölgesi	Mikroskopik IFAT	23.18 33.30
Göksu (1959) Özcan (1961) Ünsüren (1976) Eren ve ark (1995)	İç Anadolu Bölgesi	Mikroskopik Mikroskopik Mikroskopik IFAT	17.87 94.32 67.00 29.00
Mimioğlu (1955) Göksu (1970) Dinçer ve ark (1991) Açııcı (1995) Eren ve ark (1995)	Karadeniz Bölgesi	Mikroskopik Mikroskopik Mikroskopik Mikroskopik IFAT	22.85 20.00 32.80 17.44 46.80
Dumanlı ve ark (2005) Eren ve ark (1995)	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	Mikroskopik IFAT	52.90 91.40

IFAT: İndirekt Floresan Antikor Testi

Hastalığın iklim koşullarına ve vektör kenelerin aktivitelere bağlı olarak, Nisan-Kasım ayları arasında gözlemlendiği ve bu kenelerin aktivitesinin arttığı Haziran-Temmuz aylarında en yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (Sayın ve ark 1991, 1992). Tropikal theileriosis vektörleri olarak bilinen kene türlerinden *Hyalomma anatolicum anatolicum*, *H. a. excavatum*, *H. detritum* ve *H. marginatum*'unun Türkiye'nin bütün iklim bölgelerindeki sığırlarda bulunduğu rapor edilmiştir (Kurtpınar 1954, Merdivenci 1969, Hoffman ve ark 1971, Sayın ve ark 1991, Angın 1996). Mimioğlu (1954), *Hyalomma* soyuna bağlı türlerin Türkiye'de en çok rastlanan keneler olduğunu bildirmiştir. *H. a. anatolicum*, *H. a. excavatum*, *H. detritum* ve *H. marginatum* türlerine Türkiye'nin bütün iklim kuşaklarındaki sığırlar üzerinde rastlanıldığı rapor edilmiştir (Hoffman ve ark. 1971).

Erkut (1967), Ege bölgesinde sığırlarda yaz aylarında gözlenen ateşli hastalıklar içerisinde theileriosisli %43,2 oranında olduğu belirlenmiştir.

Ülkemizde sığırlarda theileriosisin sağaltımında buparvaquone etken maddeli bir ticari preparat uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak bu preparatın temininde zaman zaman sorunlar yaşanması yanında fiyatıda oldukça yüksektir. Aynı etken maddenin eşit konsantrasyonlarda bulunduğu ilaçlar terapötik etkinlik, etken maddenin kimyasal yapısı, taşıt maddenin özelliği, pH' sı ve hazırlama tekniğine bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle bu çalışmada, Türkiye'de sığırlarda büyük ekonomik kayıplara yol açan *T. annulata*'nın neden olduğu sığır theileriosisinin tedavisinde piyasaya yeni çıkan buparvaquone etken maddeli Buparvon'un terapötik etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etyoloji

Theileria soyu; *Apicomplexa* anacı, *Sporozoea* sınıfı, *Piroplasmia* alt sınıfı, *Piroplasmida* takımı ve *Theileridae* ailesi içinde yer almaktadır (Çizelge 2). Bu soya bağlı türler, dünyanın her tarafında yaygın olarak bulunmakta ve evcil hayvanlar için büyük tehdit oluşturmaktadır (Levine 1985, Soulsby 1986).

Theileria parazitlerinin hayat siklusu *Ixodidae* ailesinde yer alan keneler ile sığır, koyun, keçi, manda, zebu ve geyik gibi memeli hayvanlar arasında geçer. Memeli hayvanlarda parazitlerin hayat siklusu, arakonak kenenin nimf ve erişkin safhada kan emme esnasında sporozoitleri vermesiyle başlar (Altay ve Aktaş 2004).

Çizelge 2. *Theileria* türlerinin sınıflandırılması (Uilenberg 1981a, 1995)

Alem: Animale

Alt Alem: Protozoa

Anaç: Apicomplexa

Sınıf: Sporozoea

Alt Sınıf: Piroplasmia

Dizi: Proplasmida

Aile: Theileridae

Soy: *Theileria*

Tür: *T. annulata*

Tür: *T. parva*

Tür: *T. buffeli*

Tür: *T. mutans*

Tür: *T. tauratragi*

Tür: *T. velifera*

Sığırlarda *Theileria* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonun şiddeti, türlerin patojenitesine göre farklılıklar göstermektedir. Bazı türler ileri derecede patojen etkiye ve yüksek mortaliteye sahipken, bazı türler düşük, bazıları da non-patojendir. (Çizelge 3). Hastalığın patogenezi parazitin lenf hücreleri ile eritrositlerde yaptığı tahribat sonucu ortaya çıkar. Bu tahribatın oluşmasında *T. parva*'da şizontlar, *T. mutans* ve bazı non-transformik türlerde (*T. sergenti/buffeli/orientalis*) lenf yumruları, dalak ve karaciğerde şizontlar geçici olarak saptanmakla birlikte, piroplazmlar; *T. annulata*'da ise hem şizontlar hem de piroplazmlar etkin rol oynar (Shah-Fischer ve Say 1989, Sugimoto ve ark 1992, Mehlhorn 2001a, Mehlhorn 2001b, Sugimoto ve Fujisaki 2002).

Sığırlarda theileriosisin oluşumunda rol oynayan *Theileria* türlerinin sınıflandırılmasında, uzun süre şizont ve piroplazmların morfolojik yapıları, vektör kenenin spesifikliğı, patojenitesi, biyolojik karakterleri ve serolojik tanımlamalar esas alınmıştır. Ancak piroplazmların morfolojisi, enfeksiyonun seyri sırasında değişebileceğı için türlerin ayırımında bir takım dezavantaj yaratacağından iyi bir kriter değildir. Piroplazm morfolojisi dikkate alınarak yapılan araştırmalarda, Nijerya'da *T. annulata*, Pakistan ve Suriye'de ise *T. parva*'nın bulunduğu gibi yanıltıcı sonuçlar elde edilmiştir (Uilenberg 1981a). Bununla birlikte enfekte eritrosit sitoplazmasında bulunabilen bar ve veil gibi yapılar patojen türler ile iyi huylu *Theileria* etkenlerinin ayırımında iyi bir kriterdir (Sugimoto ve Fujisaki 2002). Bazı türlerde şizontların tanımlanamaması, *T. mutans* şizontlarında çekirdeğın büyük olması gibi özellikler, şizont morfolojisine dayalı tür ayırımına imkan sağlamıştır (Uilenberg 1981a, Uilenberg ve ark 1985).

Sığır *Theileria* tür ayırımında serolojik tanımlamaların güvenilir bir kriter olduğı ve en iyi sonuçların IFAT ile alındığı rapor edilmesine rağmen, türler arasında çapraz reaksiyonların tespit edilmesi serolojik tanımlamaların önemli olmadığını göstermiştir (Uilenberg 1981a).

Çizelge 3. Sığırlarda bulunan *Theileria* türleri (Uilenberg 1995)

Türler	Evcil Konakları	Vektörler	Hastalık	Endemik Bölgeler
<i>T. annulata</i>	Sığır, Asya Buffalosu	<i>Hyalomma</i> türleri	Tropikal theileriosis	Güney Avrupa Kuzey Afrika Orta ve Uzak Doğu
<i>T. parva</i>	Sığır, Evcil Buffalo	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Doğu sahil humması (East Coast Fever) (ECF)	Doğu, Orta ve Güney Afrika
<i>T. mutans</i>	Sığır	<i>Amblyomma</i> türleri	Az patojen	Sahranın güneyi Karayipler
<i>T. taurotragi</i>	Sığır	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Az patojen	Doğu, Orta ve Güney Afrika
<i>T. velifera</i>	Sığır	<i>Amblyomma</i> türleri	Patojen değil	Sahranın güneyi Karayipler Güney Amerika
<i>T. buffeli</i>	Sığır, Manda	<i>Haemaphysalis</i> türleri	Az patojen	Dışında tüm Kıtalar

Konak ve vektör kene özgüllüğünün yanında, tür ayrımında önemli bir kriter olan patojenitenin de zaman zaman yanıltıcı sonuçlar verebildiği belirtilmiştir (Norvall ve ark 1992). Tüm bu kriterlerin yanında *Theileria* türleri arasında, piroplazm taşıyıcılığı, epidemiyoloji, şizont ve piroplazmaların morfolojisi yanında; sayısı, farklı morfolojik tiplerin yüzde oranları gibi özellikler de tür ayrımında yardımcı olabilmektedir (Uilenberg 1981a).

Ancak *Theileria* türlerinin ayrımında, bu kriterlerin yeterli olmadığı, parazitteki moleküler ve genetik farklılıkları da ortaya koyan filogenetik analizlerin dikkate alınmasının gerekli olduğu rapor edilmiştir (Chae ve ark 1999, Gubbels ve ark 2000). Son zamanlarda *Theileria* türlerinin taksonomideki yerlerinin belirlenmesinde, çeşitli genlerin (small subunit ribosomal RNA ve major piroplasm surface protein) filogenetik analizlerine dayalı çalışmalar ön plana çıkmıştır (Dumanlı 1987, Kawazu ve ark 1992, Kim ve ark 1998, Chae ve ark 1999, Kawazu ve ark.1999, Gubbels ve ark 2000). Belirtilen tüm bu farklılıklara rağmen, hala bazı *Theileria* türlerinin taksonomi ve sistemdeki yerleri tartışmalıdır.

Sığırlarda, *T. parva*, *T. annulata*, *T. mutans*, *T. taurotragi*, *T. velifera*, *T. sergenti/buffeli/orientalis* olmak üzere altı *Theileria* türü bulunmaktadır. Bu türler

arasında patojenite, morfolojik, biyolojik ve genetik yönlerden önemli farklılıklar vardır. Bunlardan *T. parva* ve *T. annulata* en patojen iki tür olup, sığırlarda lenfoproliferatif karakterde, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden hastalıklara neden olurlar. Diğer *Theileria* türleri ise daha az patojen veya apatojen türler olarak kabul edilmektedirler. *T. mutans*'ın birçok araştırmacı tarafından apatojen olduğu (Mimioğlu ve ark 1969, Göksu 1985, Shah-Fischer ve Say 1989), bazı araştırmacılar tarafından ise patojen bir tür olduğu nitelendirilmiştir (Young ve ark 1978). Geyik ve antilopların paraziti olan *T. taurotragi*'nin sığırlarda düşük patojeniteye sahip olduğu, manda ve sığırlarda bulunan *T. velifera*'nın ise apatojen bir tür olduğu ifade edilmektedir (Uilenberg 1981a).

İyi huylu theileriosis etkeni olarak kabul edilen *T. sergenti/buffeli/orientalis* grubu parazitlerin patojenitesi, taksonomi ve nomenklatördeki yerleri konusunda tam bir birlik sağlanamamakla birlikte, non-transformik *Theileria* türleri olarak sınıflandırılmıştır (Dumanlı 1987, Fujisaki ve ark 1994, Kawazu ve ark 1999, Sugimoto ve Fujisaki 2002). Bu türler benzer özelliklere sahip olmalarına rağmen, buldukları ülkelere göre farklı isimlerle de ifade edilirler. Japonya'da *T. sergenti*, Avustralya'da *T. buffeli* ve Avrupa'da *T. orientalis* iyi huylu *Theileria* türleri olarak bilinmektedir (Uilenberg ve ark 1985). Bu ayırım, hastalığın patogenezisini oluşturan parazit formları ile ilişkilendirilmiştir. Bu gruptaki parazitlerin patogenezisinde eritrositlerdeki piroplazm formları etkin rol oynamakta ve hastalığın belirtisi olarak anemi öne çıkmaktadır (Mehlhorn 2001b). Son yıllarda Doğu Asya'da sığır ve mandalarda tespit edilen yeni bir tür de (*Theileria* sp.) bu gruba dahil edilmiştir (Kawazu ve ark 1999).

***Theileria parva*:** Şark Sahil Humması etkeni olarak kabul edilen *T. parva*'nın Orta, Doğu ve Güney Afrika'da (Sudan, Zaire, Kenya, Victoria Gölü) sığır, zebu, manda ve antiloplarda bulunduğu rapor edilmiştir (Norvall ve ark 1992, Mckeever ve Morrison 2002). *T. parva*'nın vektörleri, *Rhipicephalus appendiculatus* başta olmak üzere, *R. zambesiensis*, *R. duttoni*, *R. simus* ve *R. evertsi*'dir (Norvall ve ark 1992). *T. parva*'nın son konaktaki proliferasyon yeri lenfositlerdir. *T. parva* enfeksiyonlarında özellikle başlıca T-lenfositlerinin subsetleri (BoT4+ ve BoT8+) ve B-lenfositleri enfekte bulunmuştur (Norvall ve ark 1992, Heussler 2002). Eritrositler içindeki piroplazm formları çoğalmaması nedeniyle hastalığın patogenezinde şizontlar etkindir (Soulsby 1986). Bu türün, *T. parva parva*, *T. parva bovis* ve *T. parva lawrencei* olmak üzere üç alt tipinin bulunduğu, bu tipler arasında morfolojik ve serolojik farklılıklar olmadığı, ancak biyolojik ve epidemiyolojik

farklılıkların bulunduğu ifade edilmektedir (Uilenberg 1981a). Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar bu alt tipler arasında genetik farklılıkların da bulunduğunu göstermektedir (Bishop ve ark 2002).

Theileria annulata: Tropikal theileriosis etkeni olan *T. annulata*; Kuzey Afrika, Güney Avrupa, Orta Doğu, Hindistan, Çin, Asya'nın bir bölümü ile Nil Vadisi'nden Sudan'a kadar uzanan geniş bir coğrafyada; sığır, manda ve zebularda görülen bir türdür (Levine 1985, Soulsby 1986). Bu tür başta *H. anatolicum anatolicum*, *H. a. excavatum*, *H. detritum* ve *H. marginatum* olmak üzere bu soya bağlı 15 kene türü tarafından nakledilir (Samish ve Pipano 1976, Uilenberg, 1981a, Karaer 1985, Soulsby 1986, Dumanlı 1987). *T. annulata* enfeksiyonlarında B-lenfositlerinin subsetleri ve monositler enfekte bulunmuştur (Norvall ve ark 1992, Heussler 2002). *T. annulata*'nın patogenezi, hem sizontlar, hem de eritrositlerde çoğalma siklusu gösteren piroplazmlar etkindir (Norvall ve ark 1992, Heussler 2002).

Theileria mutans: *T. mutans*, ilk defa Güney Afrika'da sığırlarda tespit edilmiş, daha sonra dünyanın birçok bölgesinde düşük patojeniteli tüm türler *T. mutans* olarak bildirilmiş ve diğer iyi huylu *Theileria* türleri ile karıştırılmıştır (Shah-Fischer ve Say 1989, Stewart ve ark 1996, Stockham ve ark 2000). Avrupa, Amerika ve Akdeniz ülkelerinde *T. orientalis* uzun bir süre *T. mutans* olarak değerlendirilmiştir (Shah-Fischer ve Say 1989). *T. mutans*'ın *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Boophilus*, *Dermacentor* ve *Ixodes* keneleri ile nakledildiği bildirilmekle beraber, esas vektörünün *Amblyomma* cinsi keneler olduğu ve Tropik Afrika (Doğu, Orta ve Güney Afrika ile Karayip adaları) ile sınırlı bir tür olduğu ifade edilmektedir (Uilenberg 1981a, Shah-Fischer ve Say 1989). Mandaların paraziti olarak kabul edilen *T. mutans*'ın sığırlarda genellikle iyi huylu theileriosise neden olduğu, ancak özellikle Doğu Afrika'da parazitin patojen suşlarının bulunduğu ve ölümle sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara yol açtığı ifade edilmiştir (Young ve ark 1978, Anonymous 2000, Sugimoto ve Fujisaki 2002). *T. mutans*'ın patojenite yönünden çelişkili bir biçimde değerlendirilmesinin nedeni, dünyanın değişik bölgelerinde *T. mutans*'tan ileri geldiği düşünülen enfeksiyonların gerçekte farklı *Theileria* türleri tarafından oluşturulmasından kaynaklanmaktadır. Güney Afrika'da *T. mutans* olarak tanımlanan parazitin *A. variegatum* ile taşınan apatojen bir tür olduğu, Kenya'da belirlenen diğer apatojen bir türün de, *T. taurotragi* ile benzer olduğu ifade edilmiştir (Sugimoto ve Fujisaki 2002). *T. mutans*'ın patojenitesine etki eden faktörlerin bilinmediği, bu türe

atfedilen Tzanneen theileriosisliin aslında *R. Appendiculatus* ile taşınan başka bir tür tarafından oluşturulduğu belirtilmiştir (Sugimoto ve Fujisaki 2002). Ayrıca Tzanneen hastalığının, sadece *T. mutans* tarafından değil, diğer birçok etkenin işbirliği sonucunda oluştuğu da ifade edilmiştir (Sayın 1985). Tüm bu bilgiler *T. mutans*'ın apatojen bir tür olduğunu, ancak bazı suşlarının patojen olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

***Theileria taurotragi*:** Geyik ve antilopların bir paraziti olan *T. taurotragi* sığırlarda da enfeksiyon oluşturabilmektedir (Binta ve ark 1998). Sığırda genellikle hafif veya subklinik enfeksiyonlara neden olmakla birlikte, bazen ciddi hastalık tablosu oluşturabilir. *T. taurotragi* düşük patojenitesi yönünden *T. mutans* ile karıştırılmıştır. Ancak gerek morfoloji ve gerekse vektör kene yönünden *T. mutans*'tan farklıdır. *T. taurotragi*, *T. parva* ile tek yönlü kross reaksiyon verir.

***Theileria velifera*:** Afrika'da mandaların bir paraziti olup, sığırlar için non-patojen bir türdür. *T. velifera*, *Amblyomma* soyuna bağlı kenelerle nakledilir (Shah-Fischer ve Say 1989).

***Theileria sergenti/buffeli/orientalis (Bening Theileria) grup*:** Bu türler, Uzak Doğu, Amerika, Avustralya, Avrupa ve Afrika'nın hemen her bölgesinde bildirilmiştir (Stewart ve ark 1996, Sugimoto ve Fujisaki 2002). Bu parazitlerin, Asya'da *Haemaphysalis*, keneleri ile nakledildikleri ileri sürülürken, Texan ve Chine izolatlarının *Dermacentor* ve *Amblyomma* soylarına bağlı kene türleri ile nakledildiği ileri sürülmüştür (Fujisaki ve ark 1985, Higuchi ve ark 1987, Stewart ve ark 1987, 1988, 1989, Sugimoto ve Fujisaki 2002). İyi huylu *Theileria* (bening *Theileria*) etkenleri olarak bilinen bu türleri, patojen türlerden ayırt eden en belirgin özellik, şizontlarının lökosit transformasyonu ve öldürücü lenfoproliferasyon oluşturmamasıdır. Dolayısı ile hastalığın patogenezinde şizontların hiç bir rolü yoktur. Şizontlara, geçici bir süre sadece lenf nodülleri, dalak ve karaciğerde rastlanır (Sugimoto ve Fujisaki 2002). Bu gruptaki *Theileria* türlerinin şizontları, sadece Avustralya, Kore ve Japonya'da tespit edilebilmiştir (Stewart ve ark 1996). Patojenitelerinin orta derece patojenden apatojene kadar değiştiği bildirilmiştir (Mehlhorn 2001b). *T. sergenti*'nin Japonya'da meradaki sığırlarda anemi ile seyrederek ileri derecede verim kaybına yol açan önemli bir enfeksiyona yol açtığı ifade edilirken (Uilenberg 1981a, Sugimoto 1997), sporozoitlerin lenf yumrusuna inokülasyonu ile oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda hiçbir semptom oluşmadığı bildirilmiştir (Hagiwara ve ark 1997). Chansiri ve ark (1999), altı bilinen ve on dört bilinmeyen *Theileria* türü ile SSU rRNA temelinde

yaptıkları moleküler filogenetik çalışmada, *T. parva*, *T. annulata* ve *T. taurotragi*'yi patojen *Theileria* türleri grubuna, *T. sergenti* ve *T. buffeli*'yi de patojen olmayan gruba dahil etmişlerdir. Onuma ve ark (1998), bu grubu oluşturan türlerin yeniden sınıflandırılması gerektiğini, *T. sergenti*'nin MPSP geninin analizi sonucunda dört tipinin bulunduğunu (I,C,B1,B2), bunlardan tip I'nın sığırlarda anemiye yol açtığını, ancak tip C'nin *T. orientalis* ve *T. buffeli* gibi apatojen olduğunu bildirmiştir.

Parazitlerin mikroskopik görünümündeki benzerlik, bütün vektör kenelerin belirlenmemiş olması gibi tam bir hayat siklusu verilerinin mevcut olmaması, miks enfeksiyonların görülme ihtimalinin yüksek olması ve saf izolatin elde edilme güçlüğü gibi faktörlerden dolayı, bu türlerin isimlendirilmesinde henüz tam bir görüş birliği sağlanamamıştır (Chae ve ark 1999). Benzer özelliklere sahip olan bu türler, çoğu zaman buldukları coğrafik bölge, makroşizontların olup olmadığı, vektör kene ve konak spesifikliğı gibi kriterler esas alınarak isimlendirilmiştir (Sugimoto ve Fujisaki 2002). Avustralya ve Japonya'da sırası ile *T. buffeli* ve *T. sergenti* olarak adlandırılırken, Avrupa'da *T. orientalis* olarak isimlendirilmiştir (Uilenberg ve ark 1985). Uilenberg, serolojik ve morfolojik özelliklerini dikkate alarak, bu türlerin aynı parazitler olduğunu ve *T. orientalis* olarak isimlendirilmesini önermişken, bazı yazarlar (Kawazu ve ark 1992, Fujisaki ve ark 1994), *T. buffeli* ve *T. orientalis*'in aynı tür, *T. sergenti*'nin bunlardan farklı bir tür olduğunu ileri sürmüşlerdir. Levine (1985), *T. sergenti*'nin özellikle buzağılarda anemi ile seyreden enfeksiyonlar oluşturduğunu ve dolayısı ile klinik olarak *T. buffeli* ve *T. orientalis*'ten ayrı bir tür olarak ele alınması gerektiğini ifade etmiştir. Kore ve Çin'de *T. sergenti* olarak isimlendirilen *Theileria spp.*'nin Japonya'da bulunan tür ile ilişkisinin açık olmadığı bildirilmiştir (Kim ve ark 1998). Avustralya'da Callow ve ark (1976), iyi huylu theileriosis etkenini, mandalardan sığırlara aktarabildiğı için bu paraziti *T. buffeli* olarak isimlendirmiştir. Ancak aynı etken Hindistan ve Çin'de sığırlara aktarılamamıştır. Bundan dolayı Avustralya'da bulunan parazitin farklı olduğu düşünülmüştür. *T. orientalis* sığırlarda, *T. buffeli* mandalarda tespit edildiğı için manda spesifik parazitler (Çin, Hindistan) *T. buffeli*, diğerleri *T. orientalis* olarak isimlendirilmiştir (Stewart ve ark 1996). Avustralya parazitin vektörü *H. humerosa* ve *H. bancrofti*'dir. *H. longicornis* ise Kore ve Japonya'da *Theileria spp.*'nin vektörüdür. İngiltere'de ise *Theileria spp.*'nin vektörü *H. punctata*'dır (Stewart ve ark 1996). Fujisaki ve ark (1994), Avustralya'da *H. longicornis* ile sadece *T. sergenti*'nin, Japonya'da ise aynı kene ile hem *T. sergenti*, hem de *T. orientalis*'in nakledildiğini bildirmiştir. Ayrıca, ELISA ile *T. sergenti* ve

T. buffeli/orientalis arasında serolojik farklılıkları belirlemiş, yine p33/34 protein gen analizlerine göre bu iki grubun ayrılabilceğini ifade etmiştir. Buna göre iyi huylu theileriosis etkenlerinin *T. sergenti* ve *T. orientalis/buffeli* olmak üzere iki grupta toplanması gerektiğini ileri sürmüştür. Aynı araştırmacılar (Fujisaki ve ark 1994), iyi huylu grubu parazitlerin tek tür adı altında isimlendirilmesi durumunda, *T. sergenti* adının kullanılması gerektiğini belirtmiş, ancak Asya mandalarının paraziti olan *T. buffeli*'nin sığırların iyi huylu *Theileria* türleri ile benzer olarak ele alınmadığını ifade edenler olması ve Wenyon'un, 1926 yılında *T. sergenti* adını bir koyun paraziti için kullanması gibi filogenetik sebeplerden dolayı iyi huylu theileriosis etkenlerinin temsilcisi olarak *T. sergenti*'den ziyade *T. buffeli* ve *T. orientalis*'in alınması gerektiğini ifade etmiştir. Vilenberg (Uilenberg ve ark 1985), Japon, Avustralya, İngiliz, İran, Amerika, Kore suşlarını serolojik ve morfolojik olarak karşılaştırması sonucunda, bu türlerin *T. orientalis* olarak isimlendirilmesini önermiş, ancak bu önerinin Asya mandalarının parazitinin sığırlardaki ile benzer olup olmadığı tartışması çıkıncaya kadar devam ettiği belirtilmiştir (Fujisaki ve ark 1994).

Türkiye'de theileriosis ile ilgili araştırmalar, uzun yıllar lenf ve perifer kan frotilerinin mikroskopik bakısına göre (Göksu 1959, Erkut 1967, Tüzer, 1982, Dumanlı ve Özer 1987, Eren ve ark 1995), son yıllarda ise serolojik ve moleküler yöntemler ile yapılmıştır (Uilenberg ve ark 1985, Aktaş ve ark 2001, 2002, Vatansever ve Nalbantoğlu 2002).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sığırlarda bulunan *Theileria* türlerinden *T. parva* ve *T. annulata*'nın ileri derecede patojen; *T. mutans* ve *T. taurotragi*'nin düşük patojeniteli; *T. velifera* ve *T. sergenti/buffeli/orientalis*'in ise iyi huylu theileriosis etkeni olarak kabul edildiği bildirilmiştir. *T. sergenti/buffeli/orientalis*'in bölgeler arasında farklı isimlerle adlandırılmasının ortadan kaldırılması için geniş kapsamlı, genetik analizlere dayalı ve özellikle türlerin biyolojik gelişimi ve diğer farklılıklarını içeren çalışmalara gerek vardır.

2.2. Epidemiyoloji

Theileriosisin epidemiyolojisinde; bölgenin coğrafi konumu, hastalığın durumu, vektörlerin biyolojisi ve mevsimsel aktiviteleri, konakçı ile hastalık etkeni arasındaki ilişkileri ve hastalığın yayılma yollarının önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Sayın 1985, Brown 1990).

Theileriosis; Akdeniz havzası (Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Anadolu yarımadası), Ortadoğu, Orta ve Güney Asya'da yaygın olarak görülmekte ve yaklaşık 250 milyon sığırı tehdit etmektedir (Tait ve Hall 1990).

T. annulata'nın hayat siklusu kene ile sığır arasında geçmektedir. Bunun yanında hastalığın oluşumunda mandaların rezervuar olarak da rol aldığı düşünülmektedir (Uilenberg 1981a, b, Pipano 1994). Hastalık, vektör kenenin ekolojik özelliklerinden dolayı mevsimsel olarak seyretmekte, ancak yılın değişik mevsimlerinde de bazı sporadik vakaların oluştuğu gözlenebilmektedir (Neitz 1957, Uilenberg 1981a, b, Flach ve Ouhellie 1992).

T. annulata'yı 15 *Hyalomma* türü doğal ve deneysel olarak nakletmekle birlikte *H. detritum*, *H. a. anaticum*, *H. a. excavatum*, *H. dromedarii* ve *H. scupense* türleri en önemlileri olarak kabul edilmektedir (Robinson 1982, Pipano 1994). Kenelerle nakil biyolojik yolla olmakta ve transstadial olarak taşınmaktadır (Pipano 1977, Gautam ve Dhar 1983, Karaer 1985). Doğada hastalık iki veya üç konaklı *Hyolamma* türü keneler ile taşınmaktadır. Üç konaklı keneler enfeksiyonu nimf veya olgun evrelerinde verebildikleri halde, iki konaklı keneler sadece olgun dönemlerinde nakledebilmektedir (Uilenberg 1981b). Aç larvalar enfeksiyonu hiçbir zaman nakledemezler. Enfekte hayvanlardan kan emen larvalar enfeksiyonu nimf aşamasında nakledebilir ve steril hale geçerler (Bhattacharyulu ve ark 1975, Samish ve Pipano 1976, Uilenberg 1981b). Enfekte aç nimfler sığır dışında bir hayvandan kan emmeleri durumunda enfeksiyonu nakletmeyerek, bunu olgun aşamasında duyarlı sığırlara verirler (Bhattacharyulu ve ark 1975, Samish ve Pipano 1976). Birçok kene türünün aksine *Hyalomma* türleri hayvan barınaklarına adapte olabilmekte ve biyolojilerini burada tamamlayabilmektedir (Uilenberg 1981a, b, Liebisch ve ark 1988, Sayın ve ark 1992). Sayın ve ark (1992), Ankara bölgesinde kışı ahırdaki çatlak ve yarıklarda geçiren *H. a. anaticum* ve *H. a. excavatum* türlerine rastlamışlar ve

bunlarda değişik oranlarda *Theileria* etkeni tespit etmişlerdir. Bu nedenle hiç meraya çıkmayan hayvanlarda da enfeksiyonun görüldüğü rapor edilmiştir (Liebisch ve ark 1988, Sayın ve ark 2003).

Enfekte kene tarafından verilen sporozoit miktarı, *T. annulata*'nın virulansı ve hayvanın duyarlılığı *Theileria* enfeksiyonun şiddetini belirlenmesinde rol oynamaktadır (Sergent ve ark 1945, Pipano 1974, Gill ve ark 1977, Flach ve Ouhelli 1992, Flach ve ark 1995). Bir araştırmada, enfekte bir asinideki yalnız bir sporoblastta bulunan sporozoitlerin, *Theileria* enfeksiyonunu oluşturabilecek en düşük miktar olduğu kabul edilmiştir (Norval ve ark 1992). Ayrıca, *T. annulata* ile enfekte 1 veya 2 kenenin kan emmesi sonucu, hayvanlarda hafif bir enfeksiyonun şekillendiği ve hayvanların *Theileria* enfeksiyonuna karşı bağışık hale geldikleri bildirmiştir (Gill ve ark 1977). Bunun yanında kene enfestasyonlarına karşı dirençli hayvanların, duyarlı hayvanlara nazaran, *Theileria* enfeksiyonlarının bulaşmasını sınırlandırdıkları bildirilmiştir (Rubaire-Akiiki 1990, Norval ve ark 1992).

Theileria türlerinin sığırlar için patojen olduğu kadar keneler için de patojen olduğu ve bu yüzden kenelerin de bu parazitlere karşı direnç kazandıkları rapor edilmiştir. Kenelerin tükürük bezi hücreleri, fagositik hücrelerinin zararlı etkileri, bağırsaklarında bulunan katepsin enziminin parazitin yaşaması için uygun ortam oluşturmaması, kenelerin olumsuz çevre şartlarında canlı kalabilme ve uygun konakçı bulabilme ihtimalinin az olması, *T. annulata*'nın kenedeki gelişimi sırasında karşılaştığı engeller arasında sayılabilmektedir (Walker 1990).

Enfeksiyonun oluşumunda hayvanların ırk özellikleri de önemli rol oynar. Kültür sığır ırkları, yerli ve melez sığır ırklarına göre enfeksiyona daha duyarlıdırlar (Uilenberg 1981b, Brown 1990). Melez ve yerli sığır ırklarında hastalığın oluşup oluşmamasının verilen sporozoit miktarına bağlı olduğu, buna karşılık Holstein ırkı sığırların sporozoit dozuna bağlı olmaksızın şiddetli derecede hastalığa yakalandıkları belirlenmiştir (Preston ve ark 1992).

Genç hayvanlar, aldıkları maternal antikordardan ve düşük düzeyde kene enfestasyonuna maruz kalmasından dolayı, yaşlılara oranla hastalığa daha az yakalanmaktadırlar (Flach ve Ouhelli 1992, Norval ve ark 1992, Flach ve ark 1995).

Theileriosisin epidemiyolojisinde taşıyıcılık durumu en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Sergent ve ark 1945, Norval ve ark 1992). Enfeksiyonu atlattıktan sonra vektör keneleri enfekte edebilen hayvanlar taşıyıcı olarak tanımlanmaktadırlar (Sergent ve ark 1945). Bir hayvanın taşıyıcı olup olmadığı kan dolaşımında piroplazmik formların görülmesi ile tayin edilmektedir. Taşıyıcılığı devam ettirilebilmesi, lenfositlerde bulunan şizontların düşük düzeyde çoğalması ve piroplazmik formların düzenli olarak bölünmesi ile mümkündür (Norval ve ark 1992). Kesin bir süre belirtilmemiş olsa da portörlüğün yıllarca devam edebileceği (Young ve Leitch 1981) enfekte kenelerin bulunduğu endemik bölgelerdeki hayvanların ömür boyu taşıyıcı kalabileceği bildirilmektedir (Liebisch ve ark 1988, Norval ve ark 1992).

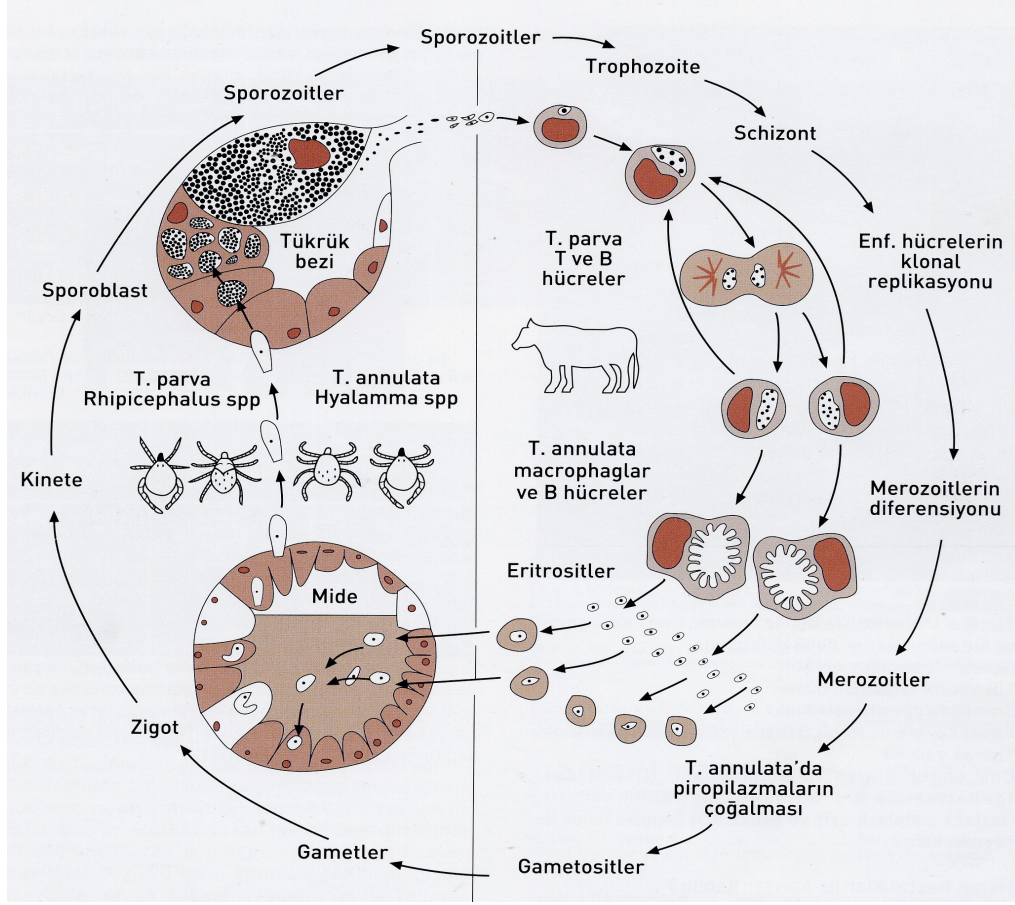
Theileriosiste gametlerin eritrositlerde bulunan piroplazmik formlardan oluştuğu ve bunların keneler için enfektif olduğu kabul edilmektedir (Mehlhorn ve Schein 1984). Ancak, piroplazmik formların kan dolaşımında en az 3 günü geçirdikten sonra gamet olabileceği ve bundan sonra parazitemi yüzdesine bağlı olmaksızın keneleri enfekte edebileceği rapor edilmektedir (Norval ve ark 1992). Bunun yanında, İlhan (1995) ve Samish ve ark (1983), sığırlarda paraziteminin %2'den düşük olması durumunda vektör kenelerin enfeksiyonu alamadıklarını bildirmiştir. Flach ve Ouhelli (1992), Fas'ta yaptıkları bir çalışmada, taşıyıcı hayvanlardan kan emen *H. detritum*'un larva ve nimflerinin enfekte olduklarını ve takip eden theileriosis mevsiminde duyarlı hayvanlara enfeksiyonu verdiklerini ortaya koymuşlardır. Bundan dolayı hastalığın naklinde en önemli faktörün portör hayvanlar olduğu ve ülkemizde de vektör kenelerin enfeksiyonu bu şekilde naklettiği ortaya konmuştur (Sayın ve ark 1992, Angın 1996).

Theileriosisin kontrolü için geliştirilecek mücadele programlarının hazırlanmasında coğrafik bölgelerin endemik stabiliteyi de önemli rol oynamaktadır (Neitz 1957, Norval ve ark 1992). Endemik stabiliteyi söz konusu olduğu durumlarda konakçı, etken ve vektör dengeli bir şekilde bir arada bulunmakta ve klinik enfeksiyonlar nadiren görülmektedir. Endemik instabilite durumunda ise, bu denge bozularak epidemik enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır (Norval ve ark 1992). Endemik olarak stabil bölgelerdeki hayvanlarda yüksek düzeyde kene enfestasyonu vardır ve 6 aylıktan büyük hayvanlar taşıyıcı durumdadır. Klinik enfeksiyonlar 6 aylıktan küçüklerde ve bölgeye dışarıdan getirilen duyarlı hayvanlarda gözlenmektedir. Ancak, genç hayvanların maternal antikorlara sahip olmaları ve düşük düzeyde kene enfestasyonuna maruz kalmaları, bu

hayvanların *Theileria* enfeksiyonlarını hafif düzeyde atlatmalarını sağlamaktadır (Neitz 1957, Norval ve ark 1992). Endemik olarak instabil bölgelerde ise, klinik enfeksiyonlar her yaş grubundaki hayvanlarda gözlenebilmekte ve oldukça yüksek oranda ölümlere sebep olmaktadır (Norval ve ark 1992). Bu nedenle endemik stabilitenin olduğu bölgelerde kene mücadelesinin gereksiz hatta zararlı olduğu belirtilmektedir (Uilenberg 1981b, Norval ve ark 1992). Genellikle yerli hayvan popülasyonunun fazla bulunduğu ve yüksek düzeyde kene enfestasyonunun olduğu bölgeler, endemik olarak stabil kabul edilmekte ve bu gibi bölgelere ekzotik hayvanların sokulmasının, var olan endemik stabilitenin bozulmasına ve bölgenin instabil hale gelmesine sebep olacağı kabul edilmektedir (Liebisch ve ark 1988, Perry ve ark 1990). Enfeksiyonun prevalansının düşük, insidensinin düşük, orta veya yüksek düzeyde olması, enfeksiyondan bütün yaş gruplarındaki hayvanların etkilendiği durumlarda bölgenin instabil olduğu, prevalansın yüksek, insidensinin düşük ve sadece genç hayvanların enfeksiyondan etkilendiği bölgelerin stabil olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Norval ve ark 1992).

2.3. Theileriosiste Yaşam Döngüsü ve Gelişme Şekli

Theileria türlerinin yaşam döngüleri birbirine benzemekle birlikte, genellikle obligat heteroxen olarak gelişirler. Gelişimlerini omurgalı konaklar ile *Ixodidae* ailesine bağlı kenelerde sürdürürler. Her bir *Theileria* türünün geliştiği gerek omurgalı, gerekse *Ixodidae* keneleri türe özgüdürler. Hiçbir zaman sığırdaki bir tür koyunda, koyundaki ise sığırdaki gelişemez, aynı durum keneler için de geçerlidir. *Theileria* türlerinin yaşam döngüsündeki 3 gelişme döneminden gametogoni ve sporogoni kenede, şizogoni dönemi ise omurgalı konakta meydana gelmektedir. Bu gelişme dönemleri esnasında çok farklı morfolojik özelliklere sahip olduğu da görülmüştür (Uilenberg 1981a, Dinçer 1985).



Şekil 1. *T. annulata* ve *T. parva*'nın yaşam döngüsü

2.3.1. Omurgalı Konaktaki Gelişme

Theileria türlerinin yaşam döngüsü larva veya nimf aşamasındaki enfekte kenelerin konak sığır üzerinde kan emmesiyle başlar (Samish ve Pipano 1978, Karaer 1996). *Theileria* türlerinin sporozoitleri çok kısa bir süre içinde (sığırlara nakledildikten 10-30 dakika sonra) lenfositler içine girerek trofozoit halini alırlar ve çekirdek bölünmesi geçirerek, çapları 10-15 μ 'nu bulan çok çekirdekli makroşizontları oluştururlar. Bunlar enfeksiyonu takip eden 5. günden itibaren lenf yumrusu biyopsilerinde görülebilir (Neitz 1957, Gautam ve Dhar 1983, Anon 1984, Mehlhorn ve Schein 1984, Levine 1985). *T. buffeli* enfeksiyonlarında şizontlar 6-20. günler arasında lenfositler içinde görülür ve hücreyi (50-200 μ) büyütürler (Uilenberg ve ark 1985). Buna karşılık diğer *Theileria* türlerinin makroşizontları konakçı hücreyi (lenfosit) transformasyona ve bölünmeye teşvik

eder. Bunun sonucunda enfekte lenfositler mitotik yolla bölünerek bütün lenf dokusuna yayılırlar. Enfeksiyonun 8-10'uncu günlerinde bir kısım makroşizontlar mikroşizont haline dönüşürler ve hücreyi parçalar. Neticede serbest kalan mikromerozoitler eritrositleri istila eder. Merozoitler genellikle oval, yuvarlak ve virgül şeklindedirler. Bu şekillerin *T. annulata*'da %20-30'unu virgül, %70-80'nini oval veya yuvarlak formlar, *T. parva*'da %80'nini virgül veya çomak, %20'sini yuvarlak veya oval formlar, *T. mutans*'da %55'ini oval veya yuvarlak formlar teşkil eder. Bunlar, eritrositler içinde, şizogonik bölünme ile gelişmelerine devam ederek eritrositlerin %90'nını enfekte edebilirler. Giemsa boyası ile piroplazmaların sitoplazmaları açık maviye, çekirdekleri kırmızıya boyanır, ortada belirgin bir vakuol bulunur (Gautam ve Dhar 1983, Anon 1984 Mehlhorn ve Schein 1984, Levine 1985). Genel olarak *T. sergenti/buffeli/orientalis* grubundaki parazitlerden ileri gelen enfeksiyonlarda uzun ve çubuk şeklindeki eritrositer formların diğer formlardan daha fazla olduğu kabul edilmekte ve enfekte eritrositler içinde çubuk (bar) benzeri bir yapı ile dikdörtgen veya oval şekilli bir peçe (veil) görülür (Uilenberg ve ark 1985, Stewart ve ark 1988).

2.3.2. Vektör Kenede Gelişme

Kenelerle bulaşmada etkenin nakledilebilmesi için parazitin kenede gelişimini tamamlamış olması gerekmektedir (Karaer 1985). *Theileria* türlerinin kenelerle nakli transstadialdır (Pipano 1965, Uilenberg 1981a, Gautam ve Dhar 1983, Levine 1985). Kene yumurtadan sonraki gelişme dönemlerinden birinde (larva, nimf) aldığı etkeni, ancak diğer döneminde (nimf, olgun) nakledebilir (Pipano 1965, Bhattacharyulu ve ark 1975, Levine 1985). Doğal şartlarda, *T. parva* ve *T. taurotragi*'nin vektörü *R. appendiculatus*, *T. mutans* ve *T. velifera*'nın vektörü *Amblyomma* soyuna bağlı kenelerdir. *T. annulata*'yı taşıyan keneler 2-3 konakçılı olup, *H. detritum* 2 konakçılı (Karaer 1985), *H. anatolicum anatolicum*, *H. anatolicum excavatum* ise 3 konakçılıdır (Yukarı 1993). *T. buffeli*'yi taşıyan *Haemaphysalis* soyuna bağlı keneler (*H. longicornis*, *H. punctata*, *H. bancrofti* ve *H. humerosa*) 3 konakçılıdır (Pomerantzev 1950).

Keneler kan emerken eritrositlerle birlikte piroplazm formlarını da alırlar. Bunlardan halka formları kene bağırsağında gelişir, iplik şeklinde 10-12µ uzunluğunda mikrogametler

(*T.annulata*'da tek *T. parva*'da iki kuyruk görülür) ve 5- 6µ çapında yuvarlak makrogametler meydana gelir. Altıncı günde makrogamet in mikrogamet tarafından döllenmesi ile kenenin bağırsak epitel hücrelerinde zigotlar oluşurlar, 12. günde ise zigotlar hareketli kinetler haline dönüşürler (Schein 1975, Gautam ve Dhar 1983, Mehlhorn ve Schein 1984). *T. buffeli*'nin sexual safhasının oluşumu kesin olarak göstermek mümkün olmamış ve kinetleri nimflerin gömlek değiştirdikten sonra veya gömlek değiştirme aşamasında tespit edilmiştir (Stewart ve ark 1996). Kenenin enfekte olmasından 17 gün sonra kinetler hemolenf yoluyla, aktif hareketleri sayesinde, 2. ve 3. tip asini hücrelerine girerler. Bu hücrelerde kinetler yuvarlaklaşır, çekirdeği bölünerek sporontları oluştururlar. Keneler gömlek değiştirdikten sonra sporontlardan sporoblastlar gelişir, aç kenenin kan emmeye başlamasından 3 gün (2-4 gün) sonra *T. annulata*'nın enfeksiyon oluşturma kabiliyetine sahip sporozoitleri şekillenir ve konakçıya verilmeye başlanır (Gautam ve Dhar 1983, Mehlhorn ve Schein 1984, Levine 1985, Karaer 1987).

2.4. Bulgular

2.4.1. Klinik Bulgular

Theileriosiste klinik bulguların şiddeti *Theileria* türlerinin virulansına, alınan sporozoit miktarına, konakçının türlere karşı duyarlılığına, yaş, gebelik ve laktasyon gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (Barnett 1968, Giil ve ark 1977, Gül ve ark 1991, Flach ve ark 1995, Sayın ve ark 1999, 2000). Sığırlarda theileriosisin klinik bulguları enfekte kenenin kan emmesinden, ortalama 15 (8-25) gün sonra ortaya çıkar (Levine 1985). *T. annulata* enfeksiyonlarında, mortalite oranının endemik bölgelerde kültür sığır ırkları için %90, yerli sığır ırkları için de %5 civarında seyrettiği bildirilmiştir (Neitz 1957). Şiddetli durumlarda enfeksiyondan 3 hafta sonra ölümler görüldüğü bildirilmektedir (Gill ve ark 1977, Uilenberg 1981a).

Kenenin kan emmeye başlamasından 1 hafta sonra yüksek ateş (40,0 - 42,0 °C) ve bölgesel lenf yumrularında büyüme görülür. Yüksek ateş ve diğer lenf yumrularında büyüme 3 hafta boyunca devam eder. Makroşizontlar klinik bulguların görülmesinden 1-3

gün önce lenf yumrusu biyopsilerinde görülmektedir. Kanda ilk piroplazmik formlar şizontların oluşmasından 5-8 gün sonra ortaya çıkmaktadır (Neitz 1957, Norval ve ark 1992).

Theileriosisli hayvanlarda en sık görülen klinik bulgular yüksek ateş ($40,0 - 42,0^{\circ}\text{C}$), iştahsızlık, kilo kaybı, lenf yumrularında büyüme (Şekil 2), mukoza ve konjunktivalarda başlangıçta hiperemi (Şekil 3) sonraları solgunluk ve peteşiyel kanamalar, öksürük ve anemidir. Hastalığın ileri döneminde beden sıcaklığının normalin altına düşmesi, mukozalarda ikterus, dehidratasyon, koyu siyah renkte, yapışkan kıvamda ve katran görünümünde dışkı ve gebe hayvanlarda abort görülür (Mimioğlu ve ark 1971, Uilenberg 1981a, b, Dhar ve ark 1988, Norval ve ark 1992, Zhang 1991, Pipano 1994, Sayın ve ark 2000, Omer ve ark 2003, Dabak ve ark 2004). Ölüm genellikle sıvıların solunum kanalı içine yoğun şekilde effüzyonu ve akciğer ödemi sonucu oluşur (Irvin ve Mwamachi 1983).



Şekil 2. Theileriosisli bir sığırdan lenf yumrusunda büyüme



Şekil 3. Theileriosisli bir sığırdan vaginal mukozanın hiperemik görünümü

Ölümcül vakalarda parazitemi oranının %80'e yükseldiği, %10-15 oranındaki parazitemilerde ise iyileşmenin gözlendiği belirlenmiştir. Genellikle hayvanların 4-8 hafta sonra tam olarak iyileştikleri görülür. Tam olarak iyileşen hayvanların eritrositleri içinde az miktarda piroplazmik formlar görülmektedir (Gill ve ark 1977).

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

Theileriosisli sığırlarda laboratuvar bulguları; hastalığın seyri, şiddetine göre değişiklik gösterebilir.

Kanın pıhtılaşma yeteneğinde, total eritrosit sayısında, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit düzeylerinde azalma ve tipik bir trombositopeni önemli hematolojik bulgulardır (Can ve Aslan 1984, Gül ve ark 1991, Dhar ve ark 1998, Gökçe ve ark 1998, Sayın ve ark 2000, Ömer ve ark 2002, Dabak ve ark 2004). Hastalığın başlangıcında lökopeni görüldüğü, hastalığın ilerlediği durumlarda ise lökositoz şekillendiği bildirilmektedir. Serum aspartat amino transferaz (AST) aktivitesi ile bilirubin, kolesterol ve total sialik asit konsantrasyonlarının arttığı, albumin, total protein, kalsiyum ve trigliserit konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir. Serum üre düzeyinin istisnalar dışında normal düzeylerde olduğu bildirilirken, serum kreatinin düzeyinin ise azaldığı bildirilmiştir (Laiblin 1978, Saundhu ve ark 1998, Ömer ve ark 2003).

2.4.3. Otopsi Bulguları

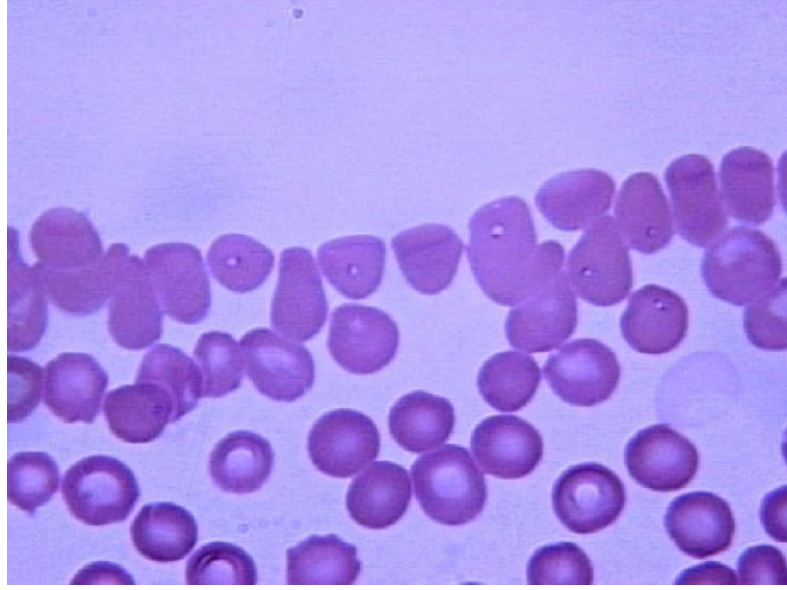
Histolojik ve immuno-sitokimyasal metotlarla yapılan çalışmalarda, enfeksiyondan sonra miyeloid orijinli şizontla enfekte hücrelerin direkt olarak bölgeyi drene eden lenf yumrusuna göç ettiği ve bunu takiben lenf yumrusunun ödemli, büyümüş ve hemorajik bir hal aldığı görülmüştür (Forsyth ve ark 1999). İki hafta içerisinde şizontla enfekte hücreler tüm vücuda yayılır ve tüm organlarda genişlemeler görülür. Özellikle karaciğer, adrenal bezler, timus, dalak ve peyer plaklarında lezyonlar meydana gelir. Hastalığın ilerleyen safhalarında abomasum mukozasında 1.5 cm çapında ülserler ile böbrek ve karaciğerde gri-beyaz odaklara rastlanır (Gill ve ark 1977, Uilenberg 1981b, Pipano 1994). Makro ve mikroşizontlar aynı alanda bulunabilir ve tüm organlarda şizont ve piroplazm ile enfekte hücreler görülür.

2.5. Tanı

Sığırlarda theileriosisin tanısı; klinik bulgular, kan frotisinde ve lenf yumrusu biyopsisinde parazitin mikroskopik olarak görülmesi, parazite karşı oluşan antikorların ortaya konması ve polimerize zincir reaksiyonuna (PZR) göre konulmaktadır (Anon 1984, Stiller 1990).

2.5.1. Klinik ve Mikroskopik Tanı

Sığırlarda theileriosisin tanısında klinik bulgular ışığında Giemsa ile boyanmış lenf yumrusu biyopsilerinde şizontların görülmesi ve/veya kan frotilerinin mikroskopik bakısında eritrositler içerisinde etkenin piroplazmik formlarının görülmesi ile yapılmaktadır (Şekil 4)(Göksu 1985, Vatansever ve Nalbantoğlu 2002). Mikroskopik bakıda, genel olarak *T. annulata*'nın piroplazmik formlarının %80'ninin oval, %20'sinin armut şeklinde olması, *T. parva*'da virgül ve betone, *T. mutans*'ta oval ve çubuk, *T. taurotragi*'de uzun, çubuk benzeri formların görülmesi dışında, *Theileria* türlerini birbirinden ayırmak zordur (Anon 1984). Hastalığı atlatan hayvanlar taşıyıcı haline gelirler ve vektör keneler için önemli enfeksiyon kaynağı oluştururlar. Ancak taşıyıcı hayvanların Giemsa ile boyanmış kan frotilerinde etkenin piroplazmik formlarının görülmesi zaman ve deneyim gerektirmektedir (Brown 1990).



Şekil 4. *T. annulata* ile enfekte bir sığırın kan frotisinde eritrositler içerisinde etkenin piroplazmik formları

2.5.2. Serolojik Tanı

T. annulata enfeksiyonlarına karşı oluşan spesifik antikorların belirlenmesi için İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT), Komplement Fiksasyon (CF), Enzim-Bağlı-İmmün Assay (ELISA), Hemaglutinasyon- İnhibisyon (HI), İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) gibi serolojik testler kullanılmaktadır (Pipano 1974, Dhar ve Gautam, 1977ab, Kachani ve ark 1994).

Günümüzde en yaygın ve güvenilir serolojik tanı yöntemleri IFAT ve ELISA'dır. Bu testler oldukça duyarlı, spesifitesi yüksek ve yapılabirliği genellikle kolaydır. Bu teknikler, epidemiyolojik çalışmalarda endemik instabilite ve stabilitenin belirlenmesinde kriterlerden biri olan antikor prevalansını ölçmede ve aşya karşı oluşan antikor yanıtını belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır (Pipano 1974, Anon 1984, Çakmak 1987, Dinçer ve ark 1991, Sayın ve ark 1991, 1992, 1994). Ancak çeşitli *Theileria* ve *Babesia* türleri arasında çapraz reaksiyonların görülmesi, bu testlerin duyarlılığını sınırlandırmaktadır (Burrige ve ark 1974, Papadopoulos ve ark 1996). Bunun yanında uzun süreli taşıyıcılık

durumlarında kanda piroplazmik formlar bulunmasına rağmen, antikorlar her zaman tespit edilmeyebilir (Pipano 1974).

2.5.3. Parazit DNA'sının ortaya konması

Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesine paralel olarak, çeşitli yöntemlerle sığır ve kenede parazit DNA'sının ortaya konulmasına yönelik teknikler (DNA Hybridisation, PZR) geliştirilmiş ve enfeksiyonun %100'e yakın doğrulukta ortaya konulması olanaklı kılınmıştır (Norval ve ark 1992, İlhan 1995). Günümüzde bu teknikler hastalık etkenlerinin tanısında vazgeçilmez birer araç olmuşlardır. Parazit DNA'sının ortaya konması ilkesine dayanan PZR testi, *Theileria* ve *Babesia* türlerinin duyarlı ve özgül biçimde tanısını sağlamaktadır (Kok ve ark 1993, d'Oliveira ve ark 1995, Calder ve ark 1996, d'Oliveira ve ark 1997, Martin-Sanchez ve ark 1999, Sparagano 1999, Sparagano ve ark 1999).

Aktaş ve ark (2002) Türkiye'de ilk defa *T. annulata*'nın tanısında PZR yöntemini kullanmışlardır. *T. annulata* enfeksiyonlarının tanısında mikroskopik bakı, IFAT ve nested PZR yöntemlerinin karşılaştırılmasına yönelik yapılan bir çalışmada; bu tanı yöntemlerinden Nested PZR tekniğinin diğer iki tanı yöntemine göre daha duyarlı ve özgül olduğu bildirilmiştir (Vatansever ve Nalbantoğlu 2002).

2.6. Tedavi

T. annulata ile enfekte olan sığırların tedavisinde halofuginone, parvaquone ve buparvaquone gibi antiprotozoer ilaçlar kullanılmaktadır (Mchardy ve ark 1985, Rintelen ve ark 1990, Singh ve ark 1993).

1979 yılında yapılan çalışmalar sonucunda *T. annulata* ile ilişkili sığır theileriosisine karşı 1,2 mg/kg dozda ve ağızdan verilen halofuginone hydrobromid'in sığırlardaki ilk klinik bulguları ortadan kaldırdığı ve lenf yumrularından hazırlanan sürme frotilerde şizontları tamamıyla yok ettiği belirlenmiş, ancak ilerlemiş olgularda nükslerin oluşabildiği

gözlemlenmiştir (Mchardy 1984). Halofuginone'in hydrobromid tuzunun suda kolaylıkla erimemesi nedeni ile tedavide ideal bir ilaç kombinasyonu oluşturmadığı, ancak Halofuginone'un kolay eriyen laktat tuzunun ağızdan 1.2 mg/kg dozda verilmesi etkenin şizont formuna etkili olduğu tespit edilmiştir (Mchardy 1984, Güralp 1985). Halofuginone'un etki mekanizması bilinmemekle birlikte, theileriosisli sığırlarda enfekte lenfositlerin patlaması sonucu serbest kalan şizontların tamamen dejenerasyonuna neden olduğu, eritrositler içerisindeki piroplazmik formlarına karşı etkisiz olduğu bildirilmektedir (Mchardy 1984, Güralp 1985).

T. annulata ile enfekte olan sığır theileriosisinin tedavisinde kullanılan etkili ilaçlardan birinin parvaquone olduğu rapor edilmiştir (Mchardy 1984). *T. annulata*'ya karşı 20 mg/kg dozda bir kez kas içi yolla uygulanan parvaquone'un etkili olduğu bildirilmektedir (Mchardy 1984, Güralp 1985). Son yıllarda yapılan çalışmalarda parvaquone'un 48 saat arayla 10 mg/kg dozda kas içi yolla uygulanabildiği ve bu tedavi sonunda hasta hayvanların klinik olarak iyileşmediği durumlarda aynı ilacın belirtilen dozda tekrarı önerilmektedir (Hashemi-Fesharki 1991). Parvaquone'un, etkenin gerek şizont formuna gerekse eritrositler içindeki piroplazmik formuna etki ettiği, buna karşın theileriosisli sığırlardaki hücelere patogenik bir etki göstermediği rapor edilmiştir (Hashemi-Fesharki 1991).

Son yıllarda, buparvaquone'un (2-trans (4-t-butylcyclohexyl-methyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone) *T. annulata*'dan ileri gelen sığır theileriosisine karşı küratif ve profilaktik amaçla kullanılan en etkili anti-theilerial ilaç olduğu rapor edilmiştir (Çizelge 4) (McHardy ve ark 1985, Dhar ve ark 1986, Dhar ve ark 1987a, b, Gautam ve ark 1987, Ünsüren ve Kurtdede 1988, Dolan ve ark 1992, Gül ve ark 1992, Singh ve ark 1993).

Hydroxynaphthoquinone grubunda bulunan buparvaquone'un parazitin elektron transport sistemine etki etmesi ve plazmada yarılanma süresinin uzun olması *T. annulata*'dan ileri gelen sığır theileriosisinin tedavisinde etkin olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Hudson ve ark 1985, Kinabo ve Bogan 1988). Hastalığa ait bulguların görüldüğü ilk günlerde 2,5 mg/kg dozda kas içi yolla uygulanan buparvaquone *T. annulata*'nın hem piroplazm hem de şizont formuna karşı etkili olmaktadır. (Morgan ve McHardy 1986, McHardy ve ark 1987). Hasta hayvanlarda iştah ve beden sıcaklığının normale dönmediği durumlarda 48 saat sonra aynı dozda ikinci bir uygulama gerekebilmektedir. (Dolan ve ark 1992, Mishra ve ark 1993). Alternatif olarak 5 mg/kg

buparvaquone'un tek doz olarak uygulanabileceği de bildirilmektedir (Singh ve ark 1993). Dhar ve ark (1987a), 2,5 mg/kg dozda buparvaquone'un kas içi yolla uyguladığı sığırların çoğunda beden sıcaklıklarının üç gün içinde normal sınıra indiğini, piroplazm ve şizont formlarının sayılarının azaldığını ve piknotik hal aldığını, 6 – 15 gün içinde hayvanların tamamen iyileştiklerini, piroplazm ve şizont formlarının ise tamamen ortadan kalktığını bildirmektedirler. Gül ve ark (1992), *T. annulata* ile doğal enfekte olan sığırların tedavisinde 2,5 mg/kg dozda kas içi yolla tek doz buparvaquone uygulamasının hastaların iyileşmesinde çok etkili olduğunu rapor etmektedirler. Dhar ve ark (1987b), *T. annulata* ile deneysel enfekte sığırlara aynı gün 2,5 mg/kg dozda buparvaquone'u kas içi uyguladıkları hayvanların tümünün iyileştiğini bildirmektedir. Mchardy ve Hudson (1984), *T. annulata* ile deneysel enfekte hayvanlara denemenin onuncu gününde 2,5 mg/kg dozda buparvaquone uyguladıkları hayvanlarda 2 gün sonra belirgin bir düzelmenin görüldüğünü ve çalışmanın sonunda hayvanların tümünün iyileştiğini rapor etmektedirler. Buparvaquone'un hastalık belirtilerinin görülmesinden üç ila on gün sonra uygulandığında erken dönemde çok etkili, geçmiş durumlarda ise kısmen etkili olduğu bildirilmektedir (Ünsüren ve Kurtdede 1988).

Çizelge 4. Theileriosisli sığırların tedavisinde 2,5 mg/kg tek dozda uygulanan buparvaquone'un etkinliği

Araştırmacılar	Hayvan sayısı	Tedavi edilen hayvan sayısı (%)
Dhar ve ark*	19	19 (100)
Verma*	16	15 (93,7)
Sharma ve ark*	48	44 (91,7)
Zablotsky*	97	96 (98,9)
Ünsüren ve Kurtdede (1988)	28	24 (85,7)
Gül ve ark (1992)	96	92 (95,8)

*: <http://www.fao.org/Wairdocs/ILRI/x5549E/x5549e11.htm>

T. annulata'dan ileri gelen sığır theileriosisine karşı profilaksi sağlamak amacıyla 5 mg/kg dozda buparvaquone'un tek doz uygulamasının etkili olduğu, uygulama sonrasında *T. annulata*'ya karşı sığırlarda uzun süre koruma sağladığı belirlenmiştir (Ngumi ve ark 1992).

Tedavide tetrasiklin grubu antibiyotikler özellikle şizontlara etkili olması ve sekonder enfeksiyonlar için en az beş gün süreyle yüksek dozlarda uygulanmaktadır.

Theileriosiste etiolojik tedavi yanında semptomatik semptomlara yönelik uygulamalar tedavide başarıyı daha da artırmaktadır. Bu amaçla hastalığın seyri sırasında oluşan anemiye karşı kan nakli yapılabilir. Hem enerji ihtiyacını karşılamak hemde eritrositlerin yaşam süresini uzatmak için % 5'lik glikoz infüzyonu yapılabilir. B vitamini kompleksi ilaçların kullanılması, diüretik etki yaratmak ve kanda biriken üreyi uzaklaştırmak için diüretiklerin ve hipertonic solüsyonların kullanılması ve karaciğeri desteklemek amacıyla methionin ve dekstroz solüsyonlarının uygulanmasının hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilediği rapor edilmektedir (Dhar ve ark 1986, Dhar ve ark 1987a, Guatam ve ark 1987).

2.7. Korunma

Sığır theileriosisinin kontrolünün kenelerle taşınan diğer hastalıklarda olduğu gibi, hayvanların bakım koşullarının iyileştirilmesi, endemik olarak instabil bölgelerde hayvan hareketlerinin kontrol edilmesi, hastalıklara dirençli sığır ırklarının geliştirilmesi, vektör kenelerle mücadele ve aşılama ile sağlanabileceği bildirilmiştir (Brown 1990).

2.7.1. Vektör Kenelerle Mücadele

Sığır theileriosisinin kontrolünde en öncelikli amaçlardan biri duyarlı hayvanların vektör kenelerle karşılaşmasını engellemektir. Bu amaçla kenelerle yapılan mücadele zamanının seçimi, vektörün gelişme safhalarının sığır üzerinde bulunma zamanı ve

süresinin belirlenmesi önem taşımaktadır (Pipano 1989a). *Hyalomma* soyuna bağlı türler aktif olarak konakçıları arayan ve hayvan barınaklarında da yaşayan keneler oldukları için kene kontrolü, sığırların ve barınakların akarasidlerle ilaçlanmasıyla yapılır (Brown 1990). Ancak enfekte *Hyalomma* türlerinin *T. annulata* sporozoitlerini 48 saat gibi kısa bir süre içinde nakletmesi nedeniyle, akarasid uygulamasının hayvanlar ve çevreye zarar verebilecek sıklıkta tekrarlanmasını gerektirmektedir (Anon 1984, Pipano 1989a). Diğer taraftan yoğun akarasid kullanımı, kenelerde direnç şekillenmesine, endemik olarak stabil bölgelerde kene popülasyonunu azaltarak bölgenin instabil hale gelmesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı, kene mücadelesinin sadece theileriosis yönünden instabil olduğu bilinen bölgelerde yapılması önerilmektedir (Norval ve ark 1992).

2.7.2. Aşılama

Günümüzde, canlı atenüe *T. annulata* aşısı theileriosisin yaygın olduğu İsrail, İran, Irak, Çin, Hindistan, Rusya, İspanya, Türkiye ve Fas'ta ithal hayvan ve melezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Brown 1990). Aşı *T. annulata* şizontları ile enfekte sığırların lenfositlerinin uzun süre hücre kültüründe pasajlanarak patojenitelerinin ve merozoit oluşturma kabiliyetlerinin zayıflatılması esasına dayanmaktadır (Onar 1989, Pipano 1989a, b, Brown 1990). Atenüasyon oranı yapılan pasaj sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Tam anlamı ile avirulent bir canlı *T. annulata* aşısının hazırlanması için, *T. annulata* suşunun patojenitesine bağlı olarak, hücre kültürünün 50 ile 300 defa pasajlanması gerekmektedir (Brown 1990). Türkiye'de uygulanmakta olan aşı *T. annulata*'nın Ankara suşundan hazırlanmakta ve her hayvana 10^7 enfekte hücre dozunda verilmektedir (Özkoç ve Pipano 1981, Onar 1989). Atenüe *T. annulata* aşısı ile saha şartlarında oluşturulan bağışıklığın kesin süresi bilinmese de, reenfeksiyonun olmadığı durumlarda, bu sürenin 1 ile 3.5 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (Pipano 1989b, Zablotsky 1990).

Atenüe *T. annulata* şizont aşısı ile aşılanan hayvanlarda piroplazmik formların şekillenmediği; ancak bu hayvanların enfekte kene sokmasına maruz kalmaları durumunda hayvanlar hastalanmasa da piroplazmik formların oluşabileceği ve bu nedenle enzootik

bölgelerde uygulanan aşılamamanın Theileriosisli eradike edilmesi için yetersiz kalacağı bildirilmektedir (Pipano 1989a, Pipano ve ark 1991).

Düşük pasajlı şizont aşılarının hafif klinik reaksiyonlara ve merozoit oluşumuna sebebiyet vermesine rağmen, yüksek pasajlı aşılardan daha uzun süreli bir koruyucu bağışıklık sağladıkları bildirilmiştir (Ouhelli ve ark 1989, İlhan 1995).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın hayvan materyalini, Haziran-Ağustos 2006 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Büyük Hayvan Kliniğine getirilen veya sahada *T. annulata* ile doğal enfekte olduğu belirlenen farklı ırk, yaş ve cinsiyetten toplam 10 (n=10) sığır oluşturdu (Çizelge 5).

Çizelge 5. Theileriosisli sığırların ırk, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Sığır No (n)	İrk	Yaş (ay)	Cinsiyet
1	Montofon	84	Dişi
2	Holstein	60	Dişi
3	Holstein	36	Dişi
4	Holstein	72	Dişi
5	Holstein	12	Erkek
6	Montofon	6	Erkek
7	Holstein	48	Erkek
8	Holstein	84	Dişi
9	Holstein	84	Dişi
10	Montofon	60	Dişi

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayene

Theileriosis tanısı konulan hayvanların klinik muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede hastaların özellikle iştah durumları, yüzeysel lenf yumruları, konjunktiva ve görülebilir mukozalardaki değişiklikler, gözyaşı ve burun akıntısının varlığı, akciğer sesleri, beden sıcaklıkları, nabız ve solunum sayıları değerlendirildi. Hasta hayvanların tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günlerde klinik muayeneleri tekrarlanarak klinik bulgularda meydana gelen değişiklikler kaydedildi.

3.2.2. Laboratuvar Muayeneleri

Hasta hayvanların fiziksel muayenelerinin tamamlanmasını takiben parazitolojik muayene için kulak ucundan, hematolojik ve biyokimyasal muayeneler içinde tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günlerde *Vena jugularis* 'den tek kullanımlık kanüllerle EDTA'lı ve antikoagülsüz tüpler içine kan örnekleri alındı. Antikoagülsüz tüplere içersine alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devir/dakika' da 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.2.1. Parazitolojik Muayene

Theileriosis tanısı, Giemsa ile boyanmış kan frotilerinin mikroskopik bakısında enfekte eritrositler içersinde etkenin piroplazmik formlarının görülmesi ile konuldu. Hazırlanan frotilerde bir alanda 100 eritrosit sayılarak *T. annulata* 'nın piroplazm formu ile enfekte olanların yüzdesi belirlenerek parazitemi düzeyi ortaya konuldu (Ünsüren ve

Kurtdede 1992). Theileriosisli sığırlarda buparvaquone'un etkinliğinin takibi amacıyla tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günlerde kan örneklerinden hazırlanan sürme frotilerde etkenin morfolojik değişiklikleri değerlendirildi.

3.2.2.2. Hematolojik Muayeneler

Theileriosisli sığırların hematolojik muayeneleri için 0., 1., 3. ve 7. günlerde EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinden hematokrit değeri (Htc), hemoglobin (Hb) konsantrasyonları ve total lökosit (WBC) sayıları Abacus Junior Vet (Diatron MI Ltd. Macaristan) marka kan sayım cihazıyla otomatik olarak ölçüldü.

3.2.2.3. Biyokimyasal Muayeneler

Theileriosisli sığırların biyokimyasal muayeneleri için 0., 1., 3. ve 7. günlerde serum aspartat aminotransferaz (AST) aktiviteleri ile üre, kreatinin, albumin, kalsiyum, trigliserit kolesterol konsantrasyonları IBL (IBL, Türkiye) marka ticari test kitleri ile Microlab 200 marka fotometrede (Vital Scientific, Hollanda) üretici firmanın önerdiği çalışma prosedürlerine göre ölçüldü. Enzim aktivitelerinin ölçümü 37°C'de gerçekleştirildi.

3.2.3. Tedavi Protokolü

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre theileriosis 2,5 mg/kg dozda buparvaquone (Buparvon®, ALKE, İstanbul) boyun bölgesinden kas içi yolla bir kez uygulandı. Hasta sığırlarda buparvaquone'nin etkinliğini araştırılması için tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günde klinik ve laboratuvar muayeneleri tekrarlandı. Devam eden günlerde hayvanlara herhangi bir destekleyici tedavi uygulanmadı.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Theileriosis tanısı konulan sığırlarda buparvaquone'un etkinliği, parametrik verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10.0 software programında ANOVA tekrarlayan ölçümler testiyle yapıldı. Bu amaçla, uygulama öncesi ve sonrası zamanlarda parametrelerin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart hataları ($S_{\bar{x}}$) hesaplandı. $p \leq 0,05$ değerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma Bulguları

Theileriosisli sığırların 0., 1., 3. ve 7. günlerde belirlenen beden sıcaklığı, nabız ve solunum sayılarının, Htc değeri ve Hb konsantrasyonunun, WBC sayılarının, serum AST aktiviteleri, üre, kreatinin, albumin, kalsiyum, trigliserit ve kolesterol konsantrasyonları aritmetik ortalamaları ve standart hataları ($\bar{X} \pm S_x$) ve bu parametrelerin istatistiksel değerlendirme sonuçları Çizelge 6 - 8'de gösterilmiştir.

4.1.1. Klinik Muayene Bulguları

Theileriosis tanısı konulan sığırların tedavi öncesi yapılan klinik muayenelerinde iştahsızlık, durgunluk, zayıflama, yüzeysel lenf yumrularında tek veya çift taraflı büyüme, kıl örtüsünün mat ve karışık olduğu, konjunktiva ve görülebilir mukozaların hiperemik olduğu belirlendi. Hastaların bazılarında konjunktivalarda ödem ve peteşi tarzında kanamalar, sallantılı yürüyüş, seröz karakterde göz yaşı ve burun akıntısı, akciğerlerde ise sert veziküler sesler belirlendi.

Theileriosisli sığırların 7 tanesinde buparvaquone uygulamasından 1 gün, 3 tanesinde 2 gün sonra yem almaya ve su içmeye başladığı belirlendi.

Theileriosisli sığırların buparvaquone uygulamasından sonraki günlerde tekrarlanan muayenelerinde büyüyen lenf yumrularının küçülmeye başladığı, kıl örtüsündeki matlık ve karışıklığın kaybolduğu, seröz göz yaşı ve burun akıntısının görülmediği ve akciğerlerdeki sertleşmiş veziküler seslerin normale döndüğü belirlendi.

Theileriosisli sığırların buparvaquone uygulamasından sonraki 3. günde konjunktivalarda hipereminin, ödem ve peteşiel kanamaların belirlenen uygulama sonrası azaldığı 7. günde ise tamamen kayboldukları görüldü.

Theileriosisli sığırların tedavi öncesine göre ve buparvaquone uygulaması sonrası 1., 3. ve 7. günlerdeki beden sıcaklığının istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) düzeyde azaldığı belirlendi (Çizelge 6).

Theileriosisli sığırlarda nabız sayısının buparvaquone uygulamasından sonraki süreçte azaldığı; ancak azalmanın istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) olmadığı saptandı (Çizelge 6).

Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesine göre buparvaquone uygulaması sonrası 1., 3. ve 7. günlerde solunum sayısının azalmaya başladığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) olduğu belirlendi (Çizelge 6).

Çizelge 6. Theileriosisli sığırların tedavi öncesi ve tedavi sonrası beden sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)			Referans Değerler*
	($\bar{X} \pm S_x$) (Min-Max)	1. gün (Min-Max)	3. gün (Min-Max)	7. gün (Min-Max)	
Beden ısısı (°C)	40,76 ± 0,28 ^a (38,80 – 41,80)	39,74 ± 0,32 ^b (38,00 – 41,00)	39,00 ± 0,15 ^{b,c} (38,10 – 39,80)	38,86 ± 0,11 ^{b,c} (38,40 – 39,50)	38-39
Nabız sayısı (vurum/dk)	89,00 ± 1,89 (78,00 – 96,00)	88,30 ± 6,26 (60,00 – 135,00)	86,90 ± 5,69 (68,00 – 135,00)	82,20 ± 3,07 (64,00 – 92,00)	48-84
Solunum sayısı (sayı/dk)	52,40 ± 3,49 ^a (32,00 – 72,00)	47,00 ± 3,27 ^b (30,00 – 65,00)	47,80 ± 2,83 ^b (40,00 – 68,00)	46,20 ± 2,33 ^b (40,00 – 60,00)	26-50

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli ($P < 0.05$)

*: The Merck Veterinary Manual

4.1.2. Laboratuvar Bulguları

Çizelge 7’de gösterildiği gibi *T. annulata* ile enfekte sığırlarda, tedavi öncesi belirlenen Htc değerinin buparvaquone ile tedaviden sonraki 1. ve 3. günlerde düşüp sabit kaldığı, 7. günde ise artmaya başladığı, ancak bu değişimlerin istatistiksel açıdan önemli ($p>0.05$) olmadığı belirlendi.

Çizelge 7. Theileriosisli sığırların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematokrit değeri, hemogloblin konsantrasyonları ve total lökosit sayıları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)			Referans Değerler*
	($\bar{X} \pm S_x$) (Min-Max)	1. gün (Min-Max)	3. gün (Min-Max)	7. gün (Min-Max)	
Htc (%)	20,10 \pm 2,00 (8,00 – 30,00)	19,70 \pm 1,97 (8,00 – 30,00)	19,70 \pm 1,70 (9,00 – 28,00)	19,79 \pm 1,73 (9,00 – 28,00)	24-46
Hb (g/dl)	6,30 \pm 0,66 (2,40 – 9,20)	5,97 \pm 0,62 (2,40 – 8,50)	5,94 \pm 0,57 (2,30 – 8,10)	6,11 \pm 0,51 (3,50 – 8,30)	8-15
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,02 \pm 0,50 ^a (2,02 – 7,20)	4,05 \pm 0,49 ^{a,b} (2, 20 – 7,16)	5,98 \pm 0,85 ^b (3,30 – 13,00)	6,55 \pm 1,15 ^b (3,14 – 15,10)	4-12

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$)

*: The Merck Veterinary Manual

Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi Hb konsantrasyonunun buparvaquone uygulamasından sonraki 1., 3. ve 7. günlerde azalmaya başladığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi (Çizelge 7).

Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi WBC sayısının buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde istatistiksel açıdan önemli ($p < 0.05$) düzeyde arttığı belirlendi (Çizelge 7).

Çizelge 8. Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal değerler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası ($\bar{X} \pm S_x$)			Referans Değerler*
	($\bar{X} \pm S_x$) (Min-Max)	1. gün (Min-Max)	3. gün (Min-Max)	7. gün (Min-Max)	
AST (IU/L)	263,00 ± 48,45 ^a (34,00–615,00)	318,30 ± 45,32 ^a (36,00 – 565,00)	225,40 ± 35,43 ^{a,b} (36,00 – 375,00)	140,90 ± 16,66 ^c (41,00 – 221,00)	45-110
Üre (mg/dl)	60,00 ± 4,46 ^a (40,00 – 78,00)	53,70 ± 5,62 ^b (31,00 – 82,00)	48,50 ± 5,83 ^b (28,00 – 83,00)	48,50 ± 6,82 ^b (23,00 – 94,00)	7.8-25
Kreatinin (mg/dl)	1,47 ± 0,61 (1,20 – 1,70)	1,41 ± 0,11 (1,10 – 2,20)	1,27 ± 0,94 (0,80 – 1,80)	1,34 ± 0,67 (1,10 – 1,70)	0.6-1.8
Albumin (g/dl)	3,33 ± 0,26 (1,86 – 5,05)	3,62 ± 0,16 (3,01 – 4,45)	3,58 ± 0,18 (2,78 – 4,58)	3,76 ± 0,32 (2,22 – 5,28)	2.8-3.9
Kalsiyum (mg/dl)	9,27 ± 0,99 (3,55 – 14,21)	10,32 ± 0,57 (7,37 – 13,02)	9,48 ± 0,71 (5,41 – 11,91)	10,29 ± 0,46 (7,42 – 12,56)	8.4-11.0
Trigliserit (mg/dl)	17,21 ± 2,14 (8,60 – 34,43)	15,36 ± 1,66 (9,93 – 23,84)	15,09 ± 2,57 (6,62 – 31,12)	17,74 ± 3,72 (6,62 – 39,73)	0-14
Kolesterol (mg/dl)	74,02 ± 8,98 (28,57–109,58)	89,07 ± 14,36 (37,61 – 204,34)	85,78 ± 15,00 (35,08 – 201,44)	80,64 ± 15,78 (23,86 – 211,21)	62-193

a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası fark istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$)

*: The Merck Veterinary Manual

Çizelge 8’de gösterildiği gibi *T. annulata* ile enfekte sığırlarda tedavi öncesi referans değerlerinden yüksek olduğu belirlenen serum AST aktivitesinin buparvaquone ile tedaviden sonraki 1. günde daha da yükseldiği, 3. ve 7. günlerde ise düştüğü belirlendi.

Tedavi öncesi tespit edilen ortalama AST aktivitesinin tedavi sonrası 7. güne göre istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi referans değerlerinden yüksek olduğu belirlenen serum üre konsantrasyonunun buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) düzeyde düşmeye başladığı belirlendi (Çizelge 8).

Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi normal değerlerde olan serum kreatinin, albumin, kalsiyum ve kolesterol konsantrasyonunun buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde fizyolojik değer aralıklarında kaldığı belirlendi (Çizelge 8).

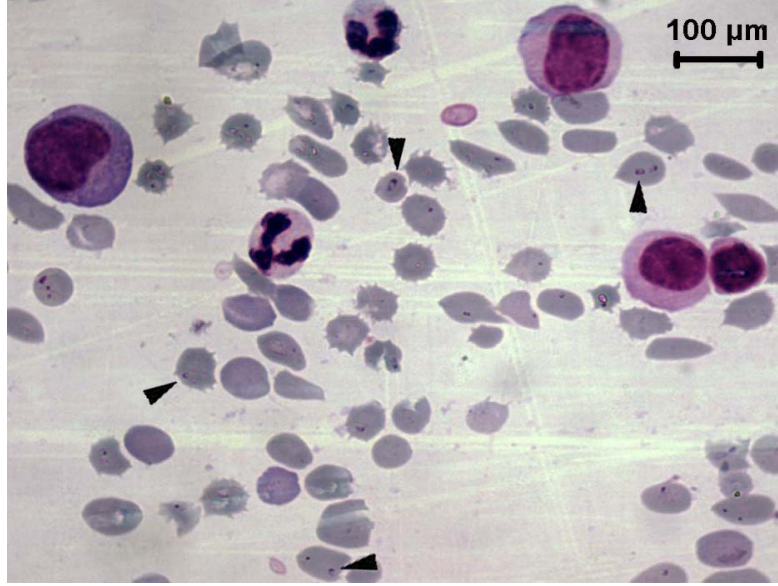
Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi referans değerlerinden yüksek olduğu belirlenen serum trigliserit konsantrasyonunun buparvaquone ile tedaviden sonraki 1. ve 3. günlerde düşmeye başladığı 7. günde ise tekrar yükselmeye başladığı bunun istatistiksel açıdan önemli ($p>0.05$) olmadığı belirlendi (Çizelge 8).

Çizelge 9. Theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi periferik kan frotisinde parazitemi düzeyi

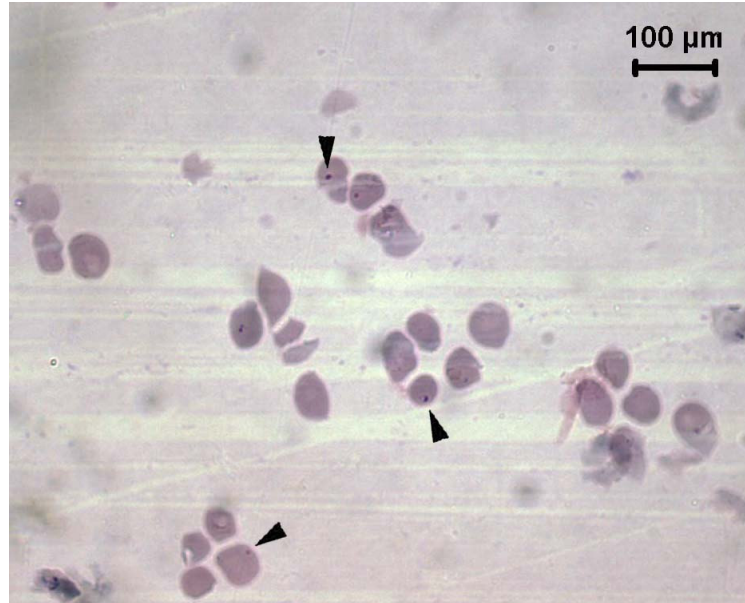
Sığır No	Parazitemi düzeyi	Sığır No	Parazitemi düzeyi
1	% 12	6	% 9
2	% 39	7	% 13
3	% 12	8	% 17
4	% 18	9	% 13
5	% 16	10	% 8

Hasta hayvanların kulak ucundan alınan kan örneklerinden hazırlanan sürme frotilerin mikroskopik incelenmesinde piroplazmların görülmesi ile theileriosis tanısı konuldu (Şekil 5). Theileriosisli sığırlardan toplanan kan örneklerinden hazırlanan sürme frotilerinde belirlenen parazitemi düzeyleri Çizelge 9'da gösterilmiştir. *T. annulata* ile enfekte sığırların tümünde buparvaquone uygulamasından sonraki 1. günde etkenin

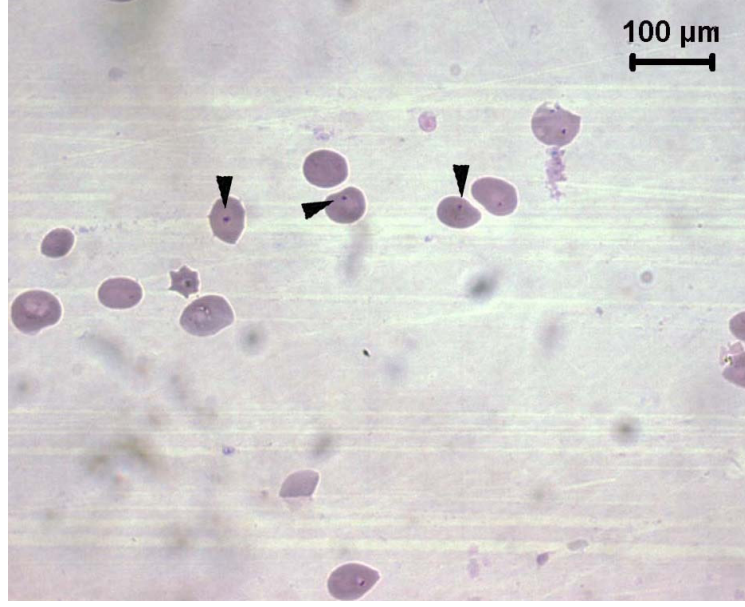
piknotik noktalar halinde dejenere olmuş piroplazm formlarına rastlandı (Şekil 6). Buparvaquone uygulanan theileriosisli sığırların tümünde 3. gününde piknotik olan etkenlerin sayısının azaldığı, 7. günde ise %1 civarında olduğu belirlendi (Şekil 7).



Şekil 5. *T. annulata* ile enfekte sığırın tedavi öncesi kan frotisinde piroplazmlar



Şekil 6. *T. annulata* ile enfekte bir sığırdaki tedavi sonrası 1. günde kan frotisinde dejenere piroplazmlar



Şekil 7. *T. annulata* ile enfekte bir sığırdaki tedavi sonrası 7. günde kan frotisinde piknotik görünümdeki piroplazmlar

5. TARTIŞMA

T. annulata'nın neden olduğu tropikal theileriosis, özellikle sığırlarda ölümcül seyreden bir hemalenfatik sistem hastalığıdır (Shah-Ficher ve Say 1989). Tropikal ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu subtropikal ülkelerde yaygın olarak görülen bu hastalık özellikle sığır yetiştiriciliğinde doğrudan ve dolaylı büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Neitz 1957, Göksu 1959, Pipano 1965, Mimioğlu ve ark 1972, Tüzer 1981, Uilenberg 1981a, Levine 1985, Dolan 1989, Dinçer ve ark 1991, Norval ve ark 1992, Sayın ve ark 1997).

T. annulata ile enfekte sığırlarda klinik bulgular, enfeksiyonun seyri ve süresine göre değişiklik gösterir (Keçeci ve ark 1999). *T. annulata* ile enfekte sığırların beden sıvakiğında artış (40,0 - 42,0 °C), iştahsızlık, kilo kaybı, lenf yumrularında büyüme, mukoza ve konjunktivalarda başlangıçta hiperemi sonraları solgunluk ve peteşiel kanamalar, öksürük ve anemi en sık görülen klinik bulgulardır (Mimioğlu ve ark 1971, Uilenberg 1981a, b, Dhar ve ark 1988, Zhang 1991, Norval ve ark 1992, Pipano 1994, Sayın ve ark 2000, Omer ve ark 2003, Dabak ve ark 2004). Bu çalışmada, *T. annulata* ile doğal enfekte sığırlarda iştahsızlık, durgunluk, zayıflama, yüzeysel lenf yumrularında tek veya çift taraflı büyüme, kıl örtüsünün mat ve karışık oluşu, konjunktivaların ve görülebilir mukozaların hiperemik, hastaların bazılarında konjunktivalarda ödem ve peteşiler, sallantılı yürüyüş, seröz karakterde göz yaşı ve burun akıntısı ve akciğerlerin öskultasyonunda sert veziküler seslerin şekillendiğı belirlendi.

Theileriosisli sığırların buparvaquone ile tedavisinden sonraki günlerde iştahlarının düzeldiğı, su içmeye başladıkları, hafif düzeyde kilo aldıkları, büyüyen lenf yumrularının küçüldüğü, kıl örtüsündeki matlık ve karışıklığın kaybolduğı, seröz gözyaşı ve burun akıntısının görülmediğı, akciğerlerdeki sertleşmiş veziküler seslerin normale döndüğü, konjunktivada belirlenen hiperemi, ödem ve peteşiel kanamaların azaldığı daha sonraki günlerde ise tamamen kaybolduğı belirlendi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *T. annulata* ile enfekte olan sığırların tedavisinde buparvaquone'nun etkili olduğu rapor edilmiştir (McHardy ve ark 1985, Dhar ve ark 1986, Dhar ve ark 1987a,b, Gautam ve ark 1987, Ünsüren ve Kurtdede 1988, Gül ve ark 1992). McHardy ve ark (1985) *T. annulata* ile doğal enfekte sığırlarda 2,5 mg/kg dozda buparvaquone uygulaması sonucunda bütün sığırların iyileştiklerini gözlemlemişlerdir. Gül ve ark (1992) *T. annulata* ile enfekte olan 96 sığıra 2,5 mg/kg dozda bir kez buparvaquone uygulamasından sonra 3 buzağının öldüğünü, diğer hastaların ise klinik olarak düzeldiğini rapor etmektedirler. Ünsüren ve Kurtdede (1988) sığır theileriosisinin buparvaquone ile tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada, hastalığın erken döneminde uygulanan buparvaquone'un klinik olarak iyileşmede çok etkili olduğunu, hastalığın geç döneminde uygulanan buparvaquone'un ise kısmen etkili olduğunu bildirmektedirler.

Dhar ve ark. (1987), Ünsüren ve Kurtdede (1988) 2,5 mg/kg dozda kas içi yolla buparvaquone uyguladıkları sığırların çoğunda beden sıcaklığının üç gün içinde normal sınırlara indiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada, tedavi öncesine göre buparvaquone uygulanan 10 sığırdaki beden sıcaklıklarının 1., 3. ve 7. günlerde önemli ($p<0.05$) düzeyde düştüğü belirlendi. Buparvaquone uygulanan sığırlarda beden sıcaklığındaki düşüşün nedeninin; hemolizin azalması ve dolaşım kanındaki parçalanmış eritrositlerin retikülo-endotelial sistem tarafından uzaklaştırılması sonucu olabileceği düşünüldü.

Theileriosisli sığırların solunum sayısının tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günlerde tedavi öncesine göre azalmaya başladığı ve bu azalmanın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu belirlendi. Hemodilüsyon sonucu oluşan plazma onkotik basıncındaki azalmanın akciğerlerde intersitisyel ödeme neden olabileceği bildirilmektedir (Arnold ve ark 1997). Bu çalışmada, solunum sayısındaki azalmaya, beden sıcaklığındaki azalma ve devam eden hemodilüsyonun buparvaquone uygulamasından sonra durdurulmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

T. annulata ile doğal enfekte sığırların hematolojik değerlerinde önemli değişikliklerin meydana geldiği rapor edilmektedir (Hoosmand–Rad 1976, Hashemi-Feshaeki 1977, Sina ve Günay 1981). *T. annulata* ile enfekte sığırların Htc değer ve Hb konsantrasyonlarında hastalığın süresi ve şiddetiyle ilişkili olarak önemli derecelerde azalmaların olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (Sharma 1979, Metha ve ark 1988, Rayulu ve Hafeez 1995, Singh ve ark 2001). Bu çalışmada da, *T. annulata* ile doğal enfekte sığırlarda tedavi öncesi Htc değer ve Hb konsantrasyonlarının normal fizyolojik

sınırların altında olduğu belirlendi. *T. annulata* ile enfekte sığırlara buparvaquone uygulamasından sonra Htc değerinin 1. günde düşmeye devam ettiği, bu düşüşün 3. günde durduğu ve 7. günde ise yükselmeye başladığı belirlendi. Bu durum araştırmacıların (Vulchovski ve Pavlov 1970, Hosshmand-Rad 1976, Gül ve ark 1992) bulgularıyla benzerlik göstermektedir. *T. annulata* ile enfekte sığırlarda belirlenen Hb konsantrasyonunun buparvaquone uygulamasından sonraki 1. ve 3. günlerde düşmeye devam ettiği, 7. günde ise bu düşüşün yükselmeye başladığı belirlendi. Bu çalışmada, theileriosisli sığırlarda buparvaquone uygulamasından sonraki 7. günde Hb konsantrasyonunda yükselmenin Gül ve ark (1992)'nin bildirimleriyle benzerlik göstermektedir.

Theileriosisli sığırlarda en önemli bulgu olarak anemi görülür (Hoosmand–Rad 1976, Sharma 1979, Metha ve ark 1988, Rayulu ve Hafeez 1995, Gürbüz ve ark 1998, Boulter and Hall 2000, Singh ve ark 2001, Kızıl ve ark 2007). Bu çalışmada da, *T. annulata* ile doğal enfekte 10 sığırın tedavi öncesi yapılan muayenesinde anemili olduğu belirlendi (Çizelge 7). Theileriosiste en önemli bulgu anemi olmasına rağmen, kesin mekanizması hala bilinmemektedir. Theileriosiste gelişen aneminin, eritrositlerin parazitler tarafından lize edilmesinden daha ziyade eritrositlerin fagosite edilmesi sonucu oluşabileceği rapor edilmektedir (Boulter and Hall 2000). Hoosmand–Rad (1976) Theileriosisli sığırlarda görülen aneminin oluşumunda otoimmün bir reaksiyonun etkili olduğunu, Adam ve ark (1981) ise anemide komplement aktivasyonunun eritrosit yıkımına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Boulter ve Hall (2000) theileriosisli sığırlarda oluşan aneminin patogenezinde tümör nekrozis faktör α 'nın hemapoetik sistemi baskılaması sonucu eritrositlerin üretimini ve yaşam süresini azaltarak rol oynadığı bildirmektedirler. Theileriosisli sığırlarda eritrositlerin diskler halinde kümeleşerek kılcal damarlarda yığılmaları da aneminin oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Gürbüz ve ark 1998)

Bu çalışmada, theileriosisli sığırların buparvaquone ile tedavisinden sonra klinik olarak iyileşen hayvanlarda anemi tablosunun devam ettiği belirlendi. Bu durum parazitin şizogonik çoğalması sonucu oluşan toksin ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Mimioğlu ve ark 1971, Hosshmand-Rad 1976, Laiblin 1978, Gül ve ark 1992). Vulchovski ve Pavlov (1970) theileriosisli sığırlarda buparvaquone ile tedavi sonrası iyileşen hayvanlarda aneminin etkisinin birkaç ay daha sürdüğünü rapor etmişlerdir. Gül ve ark (1992)

theileriosisli sığırlarda buparvaquone ile tedavi sonrası iyileşen hayvanlarda aneminin devam etmesinin hemapoetik sistemin blokajından ileri geldiğini rapor etmişlerdir.

Theileriosisli sığırlarda total lökosit sayısının normal sınırlarda kaldığı (Hosshmand-Rad 1976, Gül 1999), azaldığı (Laiblin 1978, Can ve Aslan 1984, Sahu ve ark 1996) bazı çalışmalarda ise total lökosit sayısının arttığı (Laiblin 1978, Shah-Ficher ve Say 1989, Gül 1999) bildirilmektedir. Gül (1999) theileriosisli sığırlarda, tedavi sonrası klinik olarak iyileşen hayvanlarda total lökosit sayısının fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığını, fakat prognozu kötüye giden hastalarda ise fizyolojik sınırların üzerinde olduğunu bildirilmektedir. Söz konusu bulgulara benzer olarak bu çalışmada da, total lökosit sayısının tedavi öncesinde normal fizyolojik sınırlar içinde olduğu, buparvaquone ile tedaviden sonraki günlerde total lökosit sayılarının arttığı, fakat bu artışın normal fizyolojik sınırlar içinde olduğu belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda serum AST aktivitesinin yükseldiği bildirilmektedir (Kaneko 1980, Susan 1998, Omer ve ark 2003, Kızıl ve ark 2007). Bu durum *T. annulata* ile deneysel enfekte buzağılarda (Sandhu ve ark 1996) ve topikal theileriosisli sığırlarda (Omer ve ark 2007) ortaya konulmuştur. Shlosberg ve ark (1973) theileriosisli buzağılarda vücut sıcaklığının en yüksek olduğu dönemde serum AST aktivitesinde artışın olduğunu tespit etmişlerdir. Yukarıda belirtilen araştırmacıların bulgularına benzer şekilde bu çalışmada da tedavi öncesinde ortalama serum AST aktivitesinin normal fizyolojik sınırların üzerinde olduğu belirlendi. Araştırmacılar (Kaneko 1980, Sandhu ve ark 1996, Smith 2002, Omer ve ark 2003, Kızıl ve ark 2007) theileriosisli sığırlarda serum AST aktivitesindeki artışın karaciğerde oluşan koagülasyon nekrozu, eritrositlerde şekillenen hemoliz, periportal alanlarda yoğun lenfosit infiltrasyonu ve anemi nedeniyle şekillenen hipoksinin hepatobilier sistemde oluşturduğu hasardan kaynaklandığı bildirmektedirler. Bu çalışmada, theileriosisli sığırların buparvaquone ile tedaviden sonraki 1. gününde yükselen ortalama serum AST aktivitesinin, 3. günde azalmaya başladığı, 7. günde ise bu azalmanın devam ettiği belirlendi. Tedavi sonrası 3. ve 7. günlerde AST aktivitelerindeki azalmanın karaciğerde oluşan hasarın şiddetinin ve eritrositlerdeki hemolizin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Theileriosisli sığırlarda serum üre konsantrasyonunun normal sınırlarda kaldığı (Laiblin ve ark 1978, Dumanlı ve ark 1987) bazı hastalarda ise arttığı (Sandhu ve ark 1998, Sezer 2006, Kızıl ve ark 2007) rapor edilmiştir. Bu çalışmada, tedavi öncesi ortalama

serum üre konsantrasyonu fizyolojik sınırların üzerinde olduğu belirlendi. Araştırmacılar (Kaneko 1980, Sandhu ve ark 1998, Smith 2002, Kızıl ve ark 2007) theileriosisli sığırlarda serum üre konsantrasyonundaki artışın açlık, yüksek ateş, böbreklerde şekillenen hasar ve doku proteinlerinde oluşan aşırı yıkımlanma nedeni ile oluştuğunu bildirmektedir. Bu çalışmada da, theileriosisli sığırlarda buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde ortalama üre konsantrasyonlarının azalmaya başladığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu belirlendi. Bu çalışmada, theileriosisli sığırların buparvaquone ile tedavisinden sonra ortalama üre konsantrasyonlarındaki azalmanın hayvanlarda gıda alımının artması ve beden sıcaklığının düşmesi ile ilişkili olduğunu düşündürebilmektedir. Cheesbrough (1987) theileriosisli sığırlarda kas zayıflamasına bağlı olarak serum kreatinin konsantrasyonunun azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada ise tedavi öncesi ortalama serum kreatinin konsantrasyonunun normal sınırlar içinde olduğu, theileriosisli sığırlarda buparvaquone ile tedavi edildikten sonraki 1., 3. ve 7. günlerde ortalama serum kreatinin konsantrasyonunun tedavi öncesine göre azalmaya başladığı belirlendi.

Yadav ve Sharma (1986) theileriosisli sığırlarda serum albumin konsantrasyonunun azaldığını, Keçeci ve ark (1999) ise serum albumin konsantrasyonunun normal sınırlar içinde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi serum albumin konsantrasyonunun normal sınırlar içinde olması Keçeci ve ark (1999)'nın çalışmasını doğrular niteliktedir. Theileriosisli sığırlarda buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde ortalama serum albumin konsantrasyonunun tedavi öncesine göre arttığı, ancak bu artışın önemli olmadığı belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda hipoalbuminemiye bağlı olarak serum kalsiyum konsantrasyonu azalmaktadır (Burtis ve Ashwood 1996). Bu çalışmada, theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun normal sınırlar içinde olduğu belirlendi. Buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun arttığı belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda trigliserit düzeyinin, vücuttaki yağ depolarının yıkımlanması sonucu yükseldiği bildirilmektedir (Kızıl ve ark 2007). Bu çalışmada da, theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi ortalama trigliserit düzeylerinin yükseldiği, buparvaquone ile tedaviden sonraki 1. ve 3. günlerde trigliserit düzeylerinin normal sınırlara yaklaştığı, 7. günde ise tekrar yükseldiği belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda karaciğer bozukluğuna bağlı olarak serum kolesterol konsantrasyonunun arttığını bildirmiştir (Yadav ve Sharma 1986). Bu çalışmada, theileriosisli sığırlarda tedavi öncesi ortalama serum kolesterol konsantrasyonunun normal sınırlar içinde olduğu belirlendi. Buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde ortalama serum kolesterol konsantrasyonlarının tedavi öncesine göre arttığı; ancak bu artışın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlendi.

Theileriosisli sığırlarda 2,5 mg/kg dozda uygulanan buparvaquone'nun *T. annulata*'nın piroplazm ve şizont formlarının değişik zamanlarda dejenerasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (Mc Hardy ve ark 1985, Dhar ve ark 1986, Dhar ve ark 1987a, b, Ünsüren ve Kurtdede 1988, Gül ve ark 1992, Muraguri ve ark 1999). Ünsüren ve Kurtdede (1988) theileriosisli 25 sığırdaki 2,5 mg/kg dozda uygulanan buparvaquone'un *T. annulata*'nın piroplazm formundaki dejenerasyonuna dört sığırdaki birinci günde, yedi sığırdaki ikinci günde, dokuz sığırdaki üçüncü günde ve beş sığırdaki dördüncü günde rastladıklarını bildirmiştir. Dhar ve ark (1987) *T. annulata*'nın piroplazm ve şizont formundaki dejenerasyonuna buparvaquone ile tedavinin üçüncü gününde rastladıklarını bildirmektedirler. Gül ve ark (1992) *T. annulata*'nın piroplazm formlarının buparvaquone ile tedavinin 1 ile 5. günleri arasında dejenerasyon olup piknotik hale dönüştüklerini rapor etmişlerdir. Dhar ve ark (1986), McHardy ve ark (1985) *T. annulata*'nın piroplazm ve şizont formlarında dejenerasyonun erken oluştuğunu ve sayılarının 10. günde %1'in altına düştüğünü rapor etmişlerdir. Ünsüren ve Kurtdede (1988) *T. annulata* ile doğal olarak enfekte olan ve hastalık bulgularının görülmesinden kısa süre sonra buparvaquone ile tedavi edilen hayvanlarda tedavi sonrası piroplazm formlarında dejenerasyona 1 ile 4. günlerde rastlanıldığını, sayılarının ise 3 ile 5. günlerde azalmaya başladığını belirtmektedirler. Yukarıda bildirilen araştırmacıların bulgularına benzer olarak bu çalışmada da, theileriosisli sığırların tümünde tedaviden sonraki 1. günde etkenin piroplazm formlarının dejenerasyon olup piknotik hale dönüşmeleri, 3. günde piknotik olan etkenlerin sayısının azalması, 7 günde ise %1 civarına düşmesi uygulanan buparvaquone'un etkili olduğu söylenebilir düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

T. annulata ile doğal enfekte sığırların tedavisinde, 2,5 mg/kg buparvaquone (Buparvon, ALKE, Türkiye)'un derin kas içi yolla tek doz uygulamasının saha koşullarında etyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları bakımından etkili olduğu, ancak ilacın etkinliğinin belirlenmesinde daha fazla sayıda doğal olarak enfekte olan ve deneysel olarak belirli suşla, aynı yaş ve aynı ırktan olan hayvanların kullanıldığı, kontrol grubu da bırakılarak yapılacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

ÖZET

Theileriosisli sığırlarda buparvaquone (Buparvon)'un terapötik etkinliği

Bu çalışmada, Türkiye'de doğrudan ve dolaylı büyük ekonomik kayıplara yol açan *T. annulata*'nın neden olduğu sığır theileriosisinin tedavisinde piyasaya yeni çıkan buparvaquone etken maddeli Buparvon (ALKE, İstanbul)'un etkinliği araştırıldı.

Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Büyük Hayvan Kliniğine getirilen veya sahada *T. annulata* ile doğal enfekte toplam 10 sığır kullanıldı.

Theileriosisin tanısı, Giemsa ile boyanmış kan frotilerinin mikroskopik bakısında eritrositler içersinde etkenin piroplazmik formlarının görülmesi ile konuldu.

Tedavi öncesi hasta hayvanların klinik muayenelerinde; beden ısısı, nabız ve solunum sayısında artış, iştahsızlık, zayıflama, durgunluk, yüzeysel lenf yumrularında tek veya çift taraflı büyüme, kıl örtüsünün mat ve karışık olduğu, konjunktiva ve görülebilir mukozaların hiperemik olduğu belirlendi. Hastaların bazılarında konjunktivada ödem ve peteşi tarzında kanamalar, sallantılı yürüyüş, seröz karakterde göz yaşı ve burun akıntısı, akciğerlerde ise sertleşmiş veziküler sesler belirlendi.

Tedavi öncesi Htc değerinde ve Hb konsantrasyonunda azalma, AST, üre ve trigliserit düzeylerinde artış, WBC, kreatinin, albumin, kalsiyum ve kolesterol düzeylerinin ise normal değerler içinde olduğu belirlendi.

Tedavi öncesi theileriosisli sığırlarda parazitemi düzeylerinin %8 ile %39 arasında olduğu belirlendi.

Theileriosis tanısı konulan sığırlara 2,5 mg/kg tek doz Buparvaquone (Buparvon, ALKE, Türkiye) kas içi yolla uygulandı. Buparvaquone uygulamasından sonraki 1., 3. ve 7. günlerde klinik ve laboratuvar bulguları belirlendi.

Theileriosisli sığırların büyük bir çoğunluğunda buparvaquone uygulamasından 1 gün sonra yem almaya ve su içmeye başladığı, tedaviden sonraki 7. günde ise büyüyen lenf yumrularının küçülmeye başladığı, kıl örtüsündeki matlık ve karışıklığın kaybolduğu, seröz göz yaşı ve burun akıntısının görülmediği ve akciğerlerdeki sertleşmiş veziküler seslerin normale döndüğü, konjunktivada belirlenen hiperemi, ödem ve peteşiel kanamaların tamamen kayboldukları belirlendi. Buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde o beden sıcaklığı ve solunum sayısının tedavi öncesine göre önemli ($p<0.05$) düzeyde azaldığı, nabız sayısındaki azalmanın ise anlamlı olmadığı belirlendi.

Buparvaquone ile tedaviden sonraki 1., 3. ve 7. günlerde Hb, serum üre, trigliserit düzeylerinin ve AST aktivitelerinin azaldığı, lökosit sayısının arttığı, Htc, serum kreatinin,

albumin, kalsiyum ve kolesterol konsantrasyonlarındaki değişimlerin ise anlamlı olmadığı belirlendi.

Theileriosisli sığırların tümünde buparvaquone uygulamasından sonraki 1. günde etkenin piknotik noktalar halinde dejenere olmuş piroplazm formlarına, 3. günde piknotik olan etkenlerin sayısının azaldığı, 7 günde ise %1 civarında olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, *T. annulata* ile doğal enfekte sığırların tedavisinde, 2,5 mg/kg buparvaquone (Buparvon, ALKE, Türkiye)'un derin kas içi yolla tek doz uygulamasının saha koşullarında etyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları bakımından etkili olduğu, ancak ilacın etkinliğinin belirlenmesinde daha fazla sayıda doğal olarak enfekte olan ve deneysel olarak belirli suşla, aynı yaş ve aynı ırktan olan hayvanların kullanıldığı, kontrol grubu da bırakılarak yapılacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelime: *Theileria annulata*, buparvaquone, sığır.

SUMMARY

Therapeutic efficacy of buparvaquone (Buparvon) in cattle with Theileriosis

In this study, it was aimed to examine the efficacy of buparvaquone (Buparvon, ALKE, Istanbul) in the treatment of theileriosis in cattle –the causative agent *T. annulata*– which causes direct and indirect gross economical loose in Turkiye.

Ten cattle naturally infected with *T. annulata* either referred to the large animal clinics, or determined in the field were used in this study.

Theileriosis was microscopically diagnosed in thin blood smears stained with Giemsa stain with determining the piroplasmic forms of the causative agent in the erythrocytes.

In clinical examination of the cattle before the treatment; inappatence, weight loss, uncounsosness, uni or bilateral enlargement of lymph nodes, dullness on the skin, hyperemic mucosal membrans, fever and increase in respiratory rates and pulsation. Some of the cattle had conjunctival edema, petechie, incoordination, nasal and ocular congession and abnormal vesicular lung sounds.

In laboratory examinations before the treatment, decrease in Htc, Hb levels, and increase in AST, urea and trigliserit concentrations, however, WBC, creatinine, albumin, calsium and cholesterol concentrations were all within the normal ranges.

Parasitemia level before treatment determined from the thin blood smears was 8% to 39%.

Buparvaquone (Buparvon, ALKE, Istanbul) was administered intramuscularly to the cattle with theileriosis at a single dose of 2,5 mg/kg. Clinical and laboratory changes had been determined 1, 3 and 7 days after buparvaquone administration.

On the first day after buparvaquone administration, most of the cattle had began to eat and drink water. On the 7th day of the study, lymph nodes had begun to decrease in size, fur coat has returned to normal, nasal and ocular congession had stopped, akciğerlerdeki sertleşmiş veziküler seslerin normale döndüğü and edema, congession and petechie could no more be noticed in mucosal surfaces. 1, 3 and 7 days after buparvaquone administration average body temperature and respiratory rates had significantly ($p<0.05$) decreased and mean pulsation rates has also decreased without showing an significance.

1, 3 and 7 days after buparvaquone administration decrease in Hb, serum urea, trigliserit and AST levels and increase in WBC numbers had been determined, however Htc, serum creatinine, albumin, calcium and cholesterol concentration did not change.

In all infected cattle the agent had been deenerated to pycnotic forms on day 1 after buparvaquone administration, and their numbers had begun to decrease on day 3 and about 1 % on slides had been seen on day 7.

As a result, it was concluded that a single deep intramuscular dose of 2,5 mg/kg buparvaquone (Buparvon, ALKE, Istanbul) was found to be effective in the treatment of cattle theileriosis which are naturally infected with *T. annulata*, however further studies are needed with control groups of the same breed and age of definite subtype, in suitable numbers of naturally infected and experimentally infected cattle.

Key Words: *Theileria annulata*, buparvaquone, cattle.

KAYNAKLAR

Açııcı M (1995) *Samsun ve yöresi sığırlarında kan parazitlerinin yayılışı*, Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 8 (1-2): 271-277.

Adam C, Geniteau M, Gougerot-Pocidallo M (1981) *Cryoglobulins, circulating immune complexes and complement activation in cerebral malaria*, Infection and Immunity, 31: 530-535.

Aktaş M, Dumanlı N, Çetinkaya B, Çakmak A (2002) *Field evaluation of PCR in detecting Theileria annulata infection in cattle in the east of Turkey*, Veterinary Record, 150: 548-549.

Aktaş M, Sevgili M, Dumanlı N, Karaer Z, Çakmak A (2001) *Elazığ, Malatya ve Tunceli İllerinde tropikal theileriosisin seroprevalansı*, Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 25: 359-363.

Altay K ve Aktaş M (2004) *Sığır theileriosisi*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 18 (2) : 79-86.

Angın M (1996) *Elazığ yöresi sığırlarında Theileria annulata'nın vektörleri*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Anon (1984) *Tick and Tick-borne Disease Control*, A practical field manual, Vol 2, FAO, p: 300-621, Rome.

Anonymous (2000) *Theileriosis*. Erişim: www.oie.int/eng/normes/mmanual/A00058.htm, Erişim Tarihi: 30.07.2007.

Arnold P, Suter PF, Hagen A (1997) *New aspects of therapy in hypovolemic and septic shock in small animals*, E. J. C. A. P., 7: 49-53.

Barnett SF (1968) *Theileriasis*, Ed, Weinman D, Ristic M, *Infectious Blood Diseases of Man and Animal Diseases Caused by Protista*, Vol. 2, Academic Pres, p: 269-325, New York.

Bettencourt A, Franca C, Borges J (1907) *Un cas de piroplasmose bacilliforme chez le daim*, Arquivos Do Instituto Bacteriologico Camara Pestana, 1: 341-349.

Bhattacharyulu Y, Chaudhri RP, Gill BS (1975) *Studies on the development of Theileria annulata in the Tick—Hyalomma anatolicum anatolicum*, Parasitology, 50 : 397-408.

Binta MG, Losho T, Allsopp BA, Mushi EZ (1998) *Isolation of Theileria taurotragi and Theileria mutans from cattle in Botswana*, Veterinary Parasitology, 77: 83-91.

Bishop R, Geysen D, Skilton R, Odongo D, Nene V, Allsopp B, Mbogo S, Spooner P, Morzaria S (2002) *Genomic polymorphism, sexual recombination and molecular epidemiology of Theileria parva*, Dobbelaere DAE, McKeever DJ (Eds), Word Class Parasites Volume: 3 Theileria, Kluwer Academic Publishers, p: 23-40, London.

Boulter N, Hall R (2000) *Immunity and vaccine development in the bovine theileriosis*, Advances in Parasitology, 44: 41-97.

Brown CGD (1990) *Control of tropical theileriosis (Theileria annulata infection) of cattle*, Parasitologia, 32: 23-31.

Burridge MJ, Brown CG, Kimber CD (1974) *Theileria annulata: cross-reactions between a cell culture schizont antigen and antigens of East African species in the indirect fluorescent antibody test*, Experimental Parasitology, 35 (3): 374-380.

Burtis CA, Ashwood ER (1996) *Tierz Fundamentals of clinical chemistry*, 4th ed., Academic press, London.

Calder JA, Reddy GR, Chieves L, Courtney CH, Littell R, Livengood JR, Norval RA, Smith C, Dame JB (1996) *Monitoring Babesia bovis infections in cattle by using PCR-based tests*, Journal of Clinical Microbiology, 34: 2748-2755.

Callow LL (1984) *Animal health in Australia*, Vol. 5. *protozal and rickettsial diseases*, Australian Bureau of Animal Health, Canberra, Australia.

Callow LL, Parker RJ, Rodwell BJ, Ottley ML (1976) *Piroplasmiosis in buffalos and its serological diagnosis based on a homology between buffalo and bovine immunoglobulins*, Australian Veterinary Journal, 52: 40-41.

Can R, Aslan V (1984) *Theileria annulata'dan ileri gelen theileriosis'te, pıhtılaşma mekanizmasında görülen bozukluklar ve Tranexamic Asid'in (Transamin) sağaltıma etkisi üzerine araştırmalar*, Elazığ Bölgesi Veteriner Hekimler Odası Dergisi, 1 (1): 20-30.

Ceci L, Kirvar E, Carelli G, Brown D, Sasanelli M, Sparagano O (1997) *Evidence of Theileria buffeli infection in cattle in southern Italy*, Veterinary Record, 140 (22): 581-583.

Chae JS, 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*, Parasitology Research, 85: 877-883.

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*, Veterinary Parasitology, 83: 99-105.

Cheesbrough M (1987) *Medical Laboratory Manual for Tropical Countries* vol 1. (Tropical Health Technology and Butterworth-Heinemann. Oxford). 472

Çakmak A (1987) *Untersuchungen zur inzidenz von Hamoparasiten in einer Rinderherde in der Provinz Ankara*, Tieraerztl Hochsch, Diss., p: 133, Hannover.

Dabak M, Dabak DO, Aktas M (2004) *Cerebral theileriosis in a Holstein calf*, Veterinary Record, 154 (17): 533-534

Dhar S, Gautam OP (1977a) *Theileria annulata infection of cattle. I. Complement fixation and coagulation-complement-absorption test for serodiagnosis*, The Indian Journal of Animal Sciences, 47: 389-394.

Dhar S, Gautam OP (1977b) *Theileria annulata infection of cattle, 2. Capillary-tube agglutination test for serodiagnosis*, The Indian Journal of Animal Sciences, 47: 458-462.

Dhar S, Malhotra DV, Bhushan C, Gautam OP (1986) *Chemotherapy of Theileria annulata infection with buparvaquone*, Veterinary Record, 119 (25-26): 635-636.

Dhar S, Malhotra DV, Bhushan C, Gautam OP (1987a) *Chemoimmunoprophylaxis with buparvaquone against theileriosis in calves* Veterinary Record, 120 (15): 375.

Dhar S, Malhotra DV, Bhushan C, Gautam OP (1987b) *Treatment of clinical cases of bovine tropical theileriosis with buparvaquone* (BW 720C), The Indian Journal of Animal Sciences, 64 (4): 331-334.

Dhar S, Malhotra DV, Bhushan C, Gautam OP (1988) *Treatment of experimentally induced Theileria annulata infection in cross-bred calves with buparvaquone*, Veterinary Parasitology, 27 (3-4): 267-275.

Diñçer S (1985) *Theileriosis etkenlerinin toksonomisi ve morfolojisi*, Sayın F, *theileriosis*, 4. Ulusal Prazitoloji Kongresi, s: 5-28.

Diñçer S, Sayin F, Karaer Z, Cakmak A, Friedhoff KT, Muller I, Inci A, Yukari BA, Eren H (1991) *Serological studies on the prevalence of blood parasites in cattle in the Black Sea region of Turkey*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 38: 206-226.

Dolan TT (1989) *Theileriasis: a comprehensive review*, Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics), 8 (1): 11-36.

Dolan TT, Injairu R, Gisemba F, Maina JN, Mbadi G, Mbwiria SK, Mulela GHM, Othieno DAO (1992) *A clinical trial of buparvaquone in the treatment of East Coast fever*, Veterinary Record, 130: 536-538.

D'Oliveira C, Van der WM, Habela MA, Jacquiet P, Jongejan F (1995) *Detection of Theileria annulata in blood samples of carrier cattle by PCR*, Journal of Clinical Microbiology, 33: 2665-2669.

D'Oliveira C, Van der WM, Habela MA, Jacquet P, Jongejan F (1997) *Detection of Theileria annulata by the PCR in ticks (Acari:Ixodidae) collected from cattle in Mauritania*, Experimental & Applied Acarology, 21: 279-291.

Dumanlı N (1987) *Theileria annulata'nın sebep olduğu sığır theileriosisinin Hyalomma excavatum ile nakli üzerine deneysel araştırmalar*, Türkiye Veterinerlik ve Hayvancılık Dergisi, 11 (1): 14-26.

Dumanlı N, Özer E (1987) *Elazığ Yöresinde sığırlarda görülen kan parazitleri ve yayılışları üzerinde araştırmalar*, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 3 (1): 159- 166.

Dumanlı N, Aktaş M, Cetinkaya B, Cakmak A, Koroglu E, Saki CE, Erdoğan Z, Nalbantoglu S, Ongor H, Simşek S, Karahan M, Altay K (2004) *Prevalence and distribution of tropical theileriosis in eastern Turkey*, Veterinary Parasitology, 5: 1-7.

Du Toit JP (1930) *Theileriosis*, Rept. Sect. Meeting II. Intern. Vet. Congress, p: 1-34

Erbın Eİ (1930) *Piroplazmozlar hakkında en yeni malümat*, Türk Baytarlar Mecmuası, 6: 66-73.

Eren H, Çakmak A, Yukarı BA (1995) *Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinde Theileria annulata'nın seroprevalansı*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 42: 57-60.

Erkut HM (1967) *Ege Bölgesinde sığırlarında piroplazmosis durumu ve tedavide yeni ilaçlamalar*, Bornova Veteriner Araştırma Enstitüsü Dergisi, 8 (16): 120-130.

Flach EJ, Ouhelli H (1992) *The epidemiology of tropical theileriosis (Theileria annulata infection in cattle) in an endemic area of Morocco*, Veterinary Parasitology, 44 (1-2): 51-65.

Flach EJ, Ouhelli H, Waddington D, Oudich M, Spooner RL (1995) *Factors influencing the transmission and incidence of tropical theileriosis (Theileria annulata infection of cattle) in Morocco*, Veterinary Parasitology, 59 (3-4): 177-188.

Forsyth LMG, Minns FC, Kirvar E, Adamson RE, Hall FR, McOrist S, Brown CGD, Preston PM (1999) *Tissue damage in cattle infected with Theileria annulata accompanied by metastasis of cytokine-producing schizont-infected mononuclear phagocytes*, Journal of Comparative Pathology, 120: 39-57.

Fujisaki K (1992) *A review of the taxonomy of Theileria sergenti/buffeli/orientalis group parasites in cattle*, The Journal of Protozoology Research, 2: 87-96

Fujisaki K, Ito Y, Kamio T, Kitaoko S (1985) *The pesence of Theileria sergenti in Haemaphysalis longicornis overwintering in pasture in Japan*, Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 79 (5): 519-524.

Fujisaki K, Kawazu S, Kamio T (1994) *The taxonomy of the bovine Theileria spp*, Parasitology Today, 10: 31- 33.

Gautam OP, Dhar S (1983) *Bovine tropical theileriosis—a review. I. Prevalence, transmission and symptom*, Tropical Veterinary Animal Science Reserch, 1: 1–18.

Gautam OP, Dhar S, Malhotra DV, Bhushan C (1987) *Role of buparvaquone (BF 720C) in the therapy of Theileria annulata infection*. XXIII World Veterinary Congress, p: 240, Canada.

Gill BS, Bhattacharyulu Y, Kaur D ve Singh A (1977) *Immunization of cattle against tropical theileriosis (Theileria annulata infection) by “infection-treatment” method*, Annals of Veterinary Research, 8: 279–286.

Göksu K (1959) *Ankara ve civarı sığırlarında theileriosis üzerinde sistematik araştırmalar*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Yeni Matbaa, s: 73, Ankara.

Göksu K (1985) *Theileriosisin klinik sendromlarıyla ilgili gelişmeler*, (Ed), Sayın F, “Theileriosis” , Bilgehan Basımevi, s: 97-109, İzmir.

Gubbels MJ, Hong Y, Van der Weide M, Nijman IJ, Guangyuan L, Jongejan F (2000) *Molecular characterisation of the Theileria buffeli/orientalis group*, International Journal for Parasitology, 30: 943-952.

Gül Y (1999) *Theileriosisli bir buzağıda semptomatik burun kanaması*, The Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 23 (1) : 209-212.

Gül Y, Aksoy G, Özdemir H. (1992) *Elazığ ve Çevresinde Theileria annulata İle Enfekte Sığırların Buparvaquone (Butalex)'la Tedavisi Üzerine Araştırmalar*, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 1: 77-86.

Güler S (1985) *Theileriosisde tedavi*, Sayın F (Ed), *Theileriosis*, s : 165-171.

Güralp N (1985) *Theileriosisli sağaltımında yeni ilaçlar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 32 (1): 231-235

Gürbüz G, Paşa S, Öcal N (1998) *Theileriosisli sığırlarda bazı kan parametreleri, kan gazları ve idrar analizler*, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4 (1-2): 43-44.

Hagiwara K, Takahashi K, Taniyama H, Kawamoto S, Kurosawa T, Ikuta K, Ishihara C (1997) *Detection of Theileria sergenti siphizants in bovine lymph node*, International Journal for Parasitology, 27 (11): 1375-1378.

Hakkı İ (1926) *Piroplazmozlar hakkında malümatı umumiye*, Türk Baytarlar Mecmuası, 2 (9): 365-368.

Hashemi-Fesharki R (1991) *Chemotherapeutic value of parvaquone and buparvaquone against Theileria annulata infection of cattle*, Research in Veterinary Science, 50 (2): 204-207.

Heussler VT (2002) *Theileria* survival strategies and host cell transformation, Dobbelaere DAE, McKeever DJ (Eds), *Word Class Parasites Volume: 3 Theileria*, Kluwer Academic Publishers, p: 69-84, Boston, Dordrecht, London.

Higuchi S, Kawamura S, Yasuda Y (1987) *Development of Theileria sergenti in the haemolymph of the tick Haemaphysalis longicornis*, Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene, 264 (3-4): 521-526.

Hoffmann G, Harchner F, Schein E, Gerber H (1971) *Saisonales auftreten von zecken und piroplasmen bei haustieren in den asiatischen provinzen der Tüekei*, Berl. Münch. Tierarztl., 84: 152-156.

Hooshmand-Rad P (1976) *The pathogenesis of anaemia in Theileria annulata infectio*, Research in Veterinary Science, 20 (3): 324-329.

Hudson AT, Randall AW, Fry M, Ginger CD, Hill B, Latter VS, McHardy N, Williams RB (1985) *Novel anti-malarial hydroxynaphthoquinones with potent broad spectrum anti-protozoal activity*, Parasitology, 90 (1): 45-55.

Irvin AD, Mwamachi DM (1983) *Clinical and diagnostic features of East Coast fever (Theileria parva) infection of cattle*, The Veterinary Record, 113 (9): 192-198.

İlhan T (1995) *Theileria annulata*, Immunity and Carrier State, Msc thesis by research, University of Edinburgh, p: 220. Edinburgh, Scotland.

Kachani M, Flach H, Williamson S, Mcdonald F, Shiels B, Spooner RL, Ouhelli H (1994) *The use of ELISA in theileriosis studies in Morocco*, European Union Third Coordination Meeting on Tropical Theileriosis, Antalya, Turkey.

Kaneko JJ (1980) *Clinical Biochemstery of Demostic Animals*, 3th Ed, Academic Pres, San Diego, New York, Berkeley, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto.

Karaer Z (1985) *Theileriosisin bulaşması ile ilgili gelişmeler*, Sayın F (Ed), "Theileriosis" , Bilgehan Basımevi, s: 47-76, İzmir.

Karaer Z (1987) *Doymuş Hyalomma dromedarii ninfinin barsağında Theileria annulata'ningelişmesi*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 34 (1): 105-118

Karaer Z (1996) *Hyalomma dromedarii hemolenf ve tükrük bezlerinde Theileria annulata'nın gelişme şekilleri*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 10 (2): 295-298

Kawazu S, Sugimoto C, Kamio T, Fujisaki K (1992) *Antigenic differences between Japanese Theileria sergenti and other benign Theileria species of cattle from Australia (T.buffeli) and Britain (T.orientalis)*, Parasitology Research, 78: 130-135.

Kawazu S, Kamio T, Kakuda T, Terada Y, Sugimoto C, Fujisaki K (1999) *Phylogenetic relationships of the benign Theileria species in cattle and Asian buffalo based an the major piroplasm surface protein*, International Journal for Parasitology, 29: 613- 618.

Keçeci T, Hendemir E, Çakmak A (1999) *Theileria annulata'nın neden olduğu akut ve latent Theileriosisli sığırlarda bazı hematolojik değerler ile kan metabolitlerinin düzeyleri üzerindeki etkisi*, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 23 (1): 78-82.

Kızıl Ö, Karapınar T, Balıkcı E, Kızıl M (2007) *Tropikal Tayleriyozisli sığırlarda hemogram ve bazı serum parametrelerindeki değişiklikler*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 21 (1): 11-14.

Kim S-J, Tsuji M, Kubota S, Wei Q, Lee J-M, Ishihara C, Onuma M (1998) *Sequence analysis of the major piroplasm surface protein gene of benign bovine Theileria parasites in East Asia*, International Journal for Parasitology, 28: 1219-1227.

Kinabo LD, Bogan JA (1988) *Parvaquone and buparvaquone: HPLC analysis and comparative pharmacokinetics in cattle*, Acta Tropica, 45 (1): 87-94.

Kok JB, d'Oliveira C, Jongejan F (1993) *Detection of the protozoan parasite Theileria annulata in Hyalomma ticks by the polymerase chain reaction*, Experimental & Applied Acarology, 17 (11): 839-846.

Kurtpınar H (1954) *Türkiye Keneleri*, Güven Matbaası, s: 1125, Ankara.

Laiblin Ch (1978) *Klinische Untersuchungen zur Theileria annulata – Ünfection des Rindes*, II. Haematologische Untersuchungen. Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift, 91: 48-50.

Leibisch A, Rahman MS, Hoogstraal H (1988) *Tick fauna of Egypt with special reference to studies on Hyalomma anatolicum anatolicum, the natural vector of cattle theileriosis*, Ed, Channabasovanna GP, Viraktamath CA, *Progress in Acarology, Vol I*, Oxford and IBH Publishing CO, PVI LTD, p: 52-59, Acarological Society of India.

Lestoquard F (1930) *Rapor*, Türk Baytarlar Mecmuası, 12: 1-31.

Levine ND (1985) *Veterinary Protozoology*, Iowa State University veterinarian, 313-328.

Martin-Sanchez J, Viseras J, Adroher FJ, Garcia-Fernandez P (1999) *Nested polymerase chain reaction for detection of Theileria annulata and comparison with conventional diagnostic techniques: its use in epidemiology studies*, Parasitology Research, 85: 243-245.

McHardy N (1984) *Recent advances in the chemotherapy of theileriosis*, Preventive veterinary medicine, 2: 179-192.

McHardy N (1987) *Buparvaquone, the new antitheilerial: A review of its efficacy and safety*, <http://www.fao.org/Wairdocs/ILRI/x5549E/x5549e11.htm>, Erişim Tarihi: 30.06.2007.

McHardy N, Wekesa LS, Hudson AT, Randall AW (1985) *Antitheilerial activity of BW720C (buparvaquone): a comparison with parvaquone*, Research in Veterinary Science, 39 (1): 29-33.

McHardy N, Wekesa LS, Hudson AT, Randall AW (1987) *Buparvaquone* (BW 720C) a patent new anti-theilerial compound. Proceedings of the inaugural symposium of the Indian association for the advancement of Veterinary parasitology, 12-13 February, p: 29, Izatnagar, Indian.

McKeever DJ, Morrison WI (2002) *Epidemiological significance of strain-specific immunity to Theileria parva*, Dobbelaere DAE, McKeever DJ (Eds), *Word Class Parasites Volume: 3 Theileria*, Kluwer pres, Boston, Dordrecht, London.

Mehlhorn H (2001a) *Encyclopedic reference of parasitology, Biyology, Structure, Function*, 2nd Ed., Heidelberg, Springer, Berlin.

Mehlhorn H (2001b) *Encyclopedic reference of parasitology, Disease, Treatment, Therapy*, 2nd Ed., Heidelberg, Springer, Berlin.

Mehlhorn H, Shein E (1984) *The piroplasms: life cycle and sexual stages*, *Advances in Parasitology*, 23: 37-103.

Merdivenci A (1969) *Türkiye Keneleri üzerine Araştırmalar*, Kurtulmuş Matbaası, s: 420, İstanbul.

Metha HK, Sisodia RS, Misroula RS (1988) *Clinical and haematological observations in experimentally induced cases of bovine theileriosis*, *The Indian Journal of Animal Sciences*, 58: 584-587.

Mimioğlu M (1954) *Die schildzecken (Ixoiden) der haustiere in der Türke*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1-2, 20-53.

Mimioğlu M (1955) *Samsun, Ordu, Giresun ve Bolu vilayetlerinde "Haematuria vesicalis bovis" li sığırlarda parazitolojik araştırmalar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2: 183-192.

Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F (1969) *Veteriner ve Tıbbi protozooloji*. Cilt 2. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, No: 248, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

Mimioğlu M, Ulutaş M, Güler S (1971) *Yurdumuz Sığırlarında Theileriosis Etkenleri ve Diğer Kan Parazitleri*, Ajans-Türk Matbaacılık Sanayii, Ankara.

Mimioğlu M, Özcan C, Keskinetepe H, Ulutaş M, Güler S (1972) *Sığır Theileriosisinin yayılışı ve tedavisi üzerinde araştırmalar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19: 471-487.

Mishra AK, Sharma NN, Viswanathan CB (1993) *Efficacy of Butalex in field cases of bovine theileriosis--short communication*, *Acta Veterinaria*, 41 (3-4): 361-363.

Morgan DWT, McHardy N (1986) *The therapy and prophylaxis of theileriosis with a naphthoquinone buparvaquone* (BW 720C), Proceedings of 14th Congress on disease of cattle, p: 1271-1276, Dublin.

Muraguri GR, Kiara HK, McHardy N (1999) *Treatment of East Coast fever: a comparison of parvaquone and buparvaquone*, Veterinary Parasitology, 87: 25-37.

Neitz WO (1957) *Theileriosis, Gonderioses and Cytauxzoonoses, A Review*, Onderstepoort, Journal of Veterinary Science, 27: 275-381.

Ngumi PN, Young AS, Lampard D, Mining SK, Ndungu SG, Lesan AC, Williamson SM, Linyonyi A, Kariuki DP (1992) *Further evaluation of the use of buparvaquone in the infection and treatment method of immunizing cattle against Theileria parva derived from African buffalo (Syncerus caffer)*, Veterinary Parasitology, 43 (1-2): 15-24.

Norval RAI, Perry BD, Young AS (1992) *The Epidemiology of Theileriosis in Africa*, Academic Press, p:481, London.

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*, Veterinary Parasitology, 107 (1-2): 161-168.

Omer OH, El-Malik KH, Magzoub M, Mahmoud OM, Haroun EM, Hawas A, Omar HM (2003) *Biochemical profiles in Friesian cattle naturally infected with Theileria annulata in Saudi Arabia*, Veterinary Research Communications, 27 (1): 15-25.

Onar E (1989) *Türkiye'de Tropical Theileriosis'e (Theileria annulata) karşı aşı hazırlama ve uygulama çalışmaları*, Demirözü K, Uysal Y, Nadas ÜG, Türkaslan J, Altınel C, Alp H (Eds), *Uluslararası Mycoplasmosis ve Theileriosis Sempozyumu*. Pendik Hayvan Hastalıkları Merkezi Araştırma Enstitüsü Yayınları, 10: 47-52.

Onuma M, Kakuda T, Sugimoto C (1998) *Theileria parasite infection in East Asia and control of the disease*, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 21: 165-177.

Ouhelli H, Innes EA, Brown CG, Walker AR, Simpson SP, Spooner RL (1989) *The effect of dose and line on immunisation of cattle with lymphoblastoid cells infected with Theileria annulata*, Veterinary Parasitology, 31 (3-4): 217-228.

Özcan Ü (1961) *Ankara civarında evcil hayvanlarda piroplasmose vakaları ve tedavileri üzerine araştırmalar*, Doçentlik Tezi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, s: 143-183, Ankara.

Papadopoulos B, Brossard M, Perie NM (1996) *Piroplasms of domestic animals in the Macedonia region of Greece, 3. Piroplasms of small ruminants*, May, 63 (1-2): 67-74.

Perry BD, Mukhebi AW, Norval RAI and Barrett JC (1990) *A preliminary assessment of current and alternative tick and tick-borne disease control strategies in Zimbabwe*, Report to the Director of Veterinary Services, Zimbabwe, p: 41.

Pipano E (1965) *Piroplasmosis*, A review, Harefuah, 22: 181-175.

Pipano E (1974) *Immunological aspects of Theileria annulata infection*, Bulletin - Office International des épizooties, 81: 139-159.

Pipano E (1977) *Basic principles of Theileria annulata control*. In: Henson JB & Campbell M. (ed), *Theileriosis*, International Development Research Centre, p: 55-65, Ottawa, Canada.

Pipano E (1989a) *Bovine theileriosis in Israel*, Bulletin - Office International des épizooties, 8: 79-87.

Pipano E (1989b) *Vaccination against Theileria annulata theileriosis*. In: Wright IG, (ed), *Veterinary Protozoan and Hemoparasite Vaccines*, CRC Press, p: 203-234, Boca Raton, Florida, USA.

Pipano E (1994) *Theileria annulata theileriosis*, (Eds), Coetzer JAW, Thomson GR, Tustin RC, KriekPJ, *Infectious Diseases of Livestock With Special Reference to Sount Africa*, Oxford University Pres, p: 341-348.

Pipano E, Frank M, Shkap V (1991) *Current methods for the control of tick fevers in cattle*, Isreal Journal of Veteriary Medicine, 46: 79-85.

Pomerantzev BI (1950) *Fauna of U.S.S.R. Arachnida, Ixodid Ticks (Ixodidae) Paukoobraznye*, Am Inst Biolog. Sci., Washington D.C. 89-95.

Preston PM, Brown CG, Bell-Sakyi L, Richardson W, Sanderson A (1992) *Tropical theileriosis in Bos taurus and Bos taurus cross Bos indicus calves: response to infection with graded doses of sporozoites of Theileria annulata*, Research in Veterinary Science, 53 (2): 230-243.

Rayulu V, Hafeez MD (1995) *Haematological values in cattle infected with Theileria annulata*, The Indian Journal of Animal Sciences, 65: 1202-1203.

Rintelen M, Schein E, Ahmed JS (1990) *Buparvaquone but not cyclosporin A prevents Theileria annulata-infected bovine lymphoblastoid cells from stimulating uninfected lymphocytes*, Tropical Medicine and Parasitology, 41 (2): 203-207.

Robinson PM (1982) *Theileria annulata and Its Transmission, A Review*, Tropical Animal Health and Production, 14: 3-12.

Rubaire-Akiiki CM (1990) *The effects of bovine tick resistance on the susceptibility of Hyalomma anatolicum anatolicum to infection with Theileria annulata (Ankara)*, Veterinary Parasitology, 34 (4): 273-88.

Samish M, Pipano E (1976) *Transmission of Theileria annulata by two and three host ticks of genus Hyalomma (Ixodidae)*, Proc. Int. Conf. Tick-Born Diseases and Their Vectors. Edinburg, 371-372.

Samish M, Pipano E (1978) *Development of infectivity in Hyalomma detritum (Schulze, 1919) ticks infected with Theileria annulata (Dchunkowsky and Luhs, 1904)*, Parasitology, 77 (3): 375-379.

Samish M, Ziv M, Pipano E (1983) *Preparation of suspensions of Hyalomma excavatum ticks infected with Theileria annulata*, Veterinary Parasitology, 13 (3): 267-72.

Sandhu GS, Grewal AS, Singh A (1998) *Haematological and biochemical studies on experimental Theileria annulata infections in crossbred calves*, Veterinary Research Communications, 22: 347-354.

Sayın F (1985) *Theileria türlerinin patolojisi*, (Ed), Sayın F, "Theileriosis", Bilgehan Basımevi, p: 111-113, İzmir.

Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Eren H, Yukarı BA, Kıvrar E (1990) *Studies on Tropical Theileriosis in Turkey*, Dolan TT (ed), "Proceedings of a Workshop held The International Laboratory for Research on Animal Diseases" p: 23-28, Nairobi, Kenya.

Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H (1991) *Epidemiological Study on Tropical Theileriosis Around Ankara*, Singh DK, Varshney BC (ed), Proceedings of The Second EEC Workshop on Orientation and Coordination of Research on Tropical Theileriosis, March 18-22, National Dairy Development Board, p: 51-54, Anand, India.

Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H and Brown CGD (1992) *Epidemiological Study on Tropical Theileriosis Around Ankara*. 150 Years of Veterinary Education, 24-31.

Sayın F, Dinçer Ş, Dumanlı N, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H, Beyazit A, Spooner RL Brown CGD (1994) *Epidemiology of Tropical Theileriosis in Turkey*, European Union Third Coordination Meeting on Tropical Theileriosis, Antalya, Turkey.

Sayın F, Dincer S, Cakmak A, Inci A, Yukarı BA, Vatanserver Z, Nalbantoglu S, Deniz A (1997) *Tick-borne diseases in Turkey*, Tropical animal health and production, 29: 53-57.

Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H (1999) *Ankara Yöresinden Elde edilen Theileria annulata (Dschunkowsky ve Luhs, 1904) İzolatları Üzerinde Araştırmalar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 46 (2-3): 207-218.

Sayın F, Dinçer Ş, Karaer Z, Çakmak A, İnci A, Yukarı BA, Eren H, Nalbantoğlu S, Vatanserver Z (2000) *Türkiye'de Tropikal theileriosis Üzerine Araştırmalar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 47 (1): 1- 11.

Sayın F, Karaer Z, Dincer S, Cakmak A, Inci A, Yukarı BA, Eren H, Vatanserver Z, Nalbantoglu S, Melrose TR (2003) *A comparison of susceptibilities to infection of four species of Hyalomma ticks with Theileria annulata*, Veterinary Parasitology, 113: 115–121.

Schein E (1975) *On the life cycle of Theileria annulata (Dschunkowsky and Luhs, 1904) in the midgut and hemolymph of Hyalomma anatolicum excavatum (Koch, 1844)*, Zeitschrift für Parasitenkunde, 12, 47 (2): 165-167.

Sergent E, Donatien A, Parrot L, Lestoquard F (1945) *Etudes sur les piropalamoses bovines*, Archives de l'Institut Pasteur, 816.

Sezer K (2006) *Bir aylık buzağıda theileriosis olgusu*, Bültendif, 6-8.

Shah-Fischer M, Say RR (1989) *Manual of tropical veterinary parasitology*, Wallingford. C.A.B. Int.

Sharma NN (1979) *Haematological observation in bovine theileriosis, anaplasmosis and in mixed infections*, Indian Journal of Haematology, 3: 153-156.

Shaw MK (1997) *The same, but different the biology of Theileria sporozoite entry into bovine cells*, International journal for parasitology, 27: 457-474.

Shaw MK (2003) *Cell invasion by Theileria sporozoites*, Trends Parasitology, 19 (1): 2-6.

Shlosberg A, Bogin E, Pipano E, Klinger I (1973) *Serum enzyme levels in experimental theileriosis in calves*, Refuah Veterinarit, 30 (1): 24-27.

Sina K, Günay M (1981) *Theileria annulata attenuue ve virulent şizontları ile inokule edilen dalaklı ve dalakları çokarılmış danalarda eritrosit, lökosit, hemoglobin, PCV ile kanda total bilirubin ve bakır değerlerinin saptanması üzerinde bir araştırma*, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi, 13 (1): 35-39.

Singh DK, Thakur M, Raghav PRS, Varshney BC (1993) *Chemotherapeutic trials with four drugs in crossbred calves experimentally infected with Theileria annulata*, Research in Veterinary Science, 54: 68-71.

Singh A, Singh J, Grewal AS, Brar RS (2001) *Studies on some blood parameters of crossbred calves with experimental Theileria annulata infections*, Veterinary Research Communications, 25: 289-300.

Smith BP (1990) *Large Animal Internal Medicine. Diseases of Horses, Cattle, Sheep and Goats*, The C.V. Mosbey Company. St. Louis, Baltimore, Philadelphia, London

Smith BP (2002) *Large Animal Internal Medicine*, 3rd Ed., St Louis: Mosby.

Soulsby JL (1986) *Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals*, 7th Ed, Bailliere Tindal.

Sparagano O, Jongejan F (1999) *Molecular characterization of ticks and tick-borne pathogens*, Parasitologia, 5: 101-105.

Sparagano OA, Allsopp MT, Mank RA, Rijpkema SG, Figueroa JV, Jongejan F (1999) *Molecular detection of pathogen DNA in ticks (Acari: Ixodidae): a review*, *Experimental & Applied Acarology*, 23: 929-960.

Stiller D (1990) *Application of biotechnology for the diagnosis and control of tick and tick-borne disease*, *Parassitologia*, 32: 87-111.

Stewart NP, De Vos AJ, Shiels IA, McGregor W (1987) *The experimental transmission of Theileria buffeli of cattle in Australia by Haemaphysalis humerosa*, *Australian Veterinary Journal*, 6 (3): 81-83.

Stewart NP, De Vos AJ, McGregor W, Shiels IA (1988) *Observation on the development of tick-transmitted Theileria buffeli (syn. T. orientalis?) in cattle*, *Research in Veterinary Science*, 44 (3): 338-342.

Stewart NP, De Vos AJ, Shiels IA, Jorgensen WK (1989) *Transmission of Theileria buffeli to cattle by Haemaphysalis bancrofti fed on artificially infected mice*, *Veterinary Parasitology*, 34 (1-2): 123-127.

Stewart NP, Standfast NF, Baldock FC, Reid DJ, de Vos AJ (1992) *The distribution and prevalence of Theileria buffeli in cattle in Queensland*, *Australian Veterinary Journal*, 69 (3): 59-61.

Stewart NP, Vilenberg G, De Vos AJ (1996) *Review of Australian species of Theileria, with special reference to Theileria buffeli of cattle*, *Tropical Animal Health and Production*, 28: 81-90.

Stockham SL, Kjomtrup AM, Conrad PA, Schmidt DA, Scott MA, Robinson TW, Tyler JW, Jonson GC, Carson CA, Cuddihee P (2000) *Theileriosis in Missiori beef herd caused by Theileria buffeli; case report, herd investigation, ultrastructure, phylogenetic analysis, and experimental transmission*, *Veterinary Pathology*, 37: 11- 21.

Sugimoto C (1997) *Economical importance of theileriosis in Japan*, *Tropical Animal Health and Production*, 29: 49.

Sugimoto C, Kawazu S, Sato M, Kamio T, Fujisaki K (1992) *Preliminary biochemical characterization of "veil" structure purified from Theileria sergenti-, T. Buffeli and T. orientalis infected bovine erythrocytes*, *Parasitology*, 104 (2): 207-213.

Sugimoto C, Fujisaki K (2002) *Non-transforming Theileria parasites of ruminants*, Dirk AE Dobbelaere and Declan J McKeever (Ed), *Word Class Parasites Volume: 3 Theileria*, Kluwer Academic Publishers, p: 93-106, Boston, Dordrecht, London.

Susan EA (1998) *The Merck Veterinary Manual*. 8th Ed. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J: U.S.A. Philadelphia, Pennsylvania.

Tait A, Hall FR (1990) *Theileria annulata: control measures, diagnosis and the potential use of subunit vaccines*, *Revue Scientifique et Technique*, 9: 387-403.

Tüzdil AN (1936) *Mezbahalara mahsus parazitoloji*. Ahmet İhsan Basımevi. Ltd.

Tüzdil AN (1954) *Memleketimiz sığırlarında Theileria annulata'dan (Dshunkowsky ve Lush, 1904) husule gelen Theileriosis*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1 (2): 43-52.

Tüzer E (1981) *İstanbul ili ve çevresinde sığırlarda görülen Babesia, Theileria ve Anaplasma türleri ve bunlardan oluşan enfeksiyonların yayılışı üzerine araştırma*, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 8 (1): 97-100.

Uilenberg G (1981a) *Theileria species of Domestic livestock. advances in the control of Theileriosis*, Martinus Nijhoff, The Hague, 5- 37, London.

Uilenberg G (1981b) *Theileria infection other than East Coast Fever*, Ed, Ristic M, Intyr IM, *Disease of cattle in the tropics*, Martinus Nijhoff Publisher, The Hague p: 411-427.

Uilenberg G (1995) *International collaborative research: significance of tick-borne hemoparasitic diseases to world animal health*, Veterinary Parasitology, 57: 19-41.

Uilenberg G, Perie NM, Spanjer AAM, Franssen FFJ (1985) *Theileria orientalis, a cosmopolitan blood parasite of cattle; demonstration of schizont stage*, Revue scientifique et technique, 38: 352-357.

Ünsüren H (1976) *Theileria annulata'dan ileri gelen Theileriosisli bazı şemoterapötiklerle tedavisi üzerine araştırmalar*, Doçentlik Tezi, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.

Ünsüren H, Kurtdede A (1988) *Ankara yöresinde görülen sığır theileriosisi'nin buparvaquone ile sağaltımı üzerine araştırmalar*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 35 (1): 47-54.

Vatansever Z, Nalbantoğlu S (2002) *Detection of cattle infected with Theileria annulata in fields by nested PCR, IFAT and microscopic examination of blood smears*, Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 26: 1465-1469.

Vulchovski YA, Pavlov N (1970) *Pathology of Theileria annulat infection*, Veterinaro-meditsinski nauki, 7, 55-69.

Walker (1990) *Parasitic adaptation in the transmission of Theileria by ticks, A review*, Tropical Animal Health and Production, 22: 23-33.

Yadav CL, Sharma NN (1986) *Changes in blood chemical components during experimentally induced Theileria annulata infections in cattle*, Veterinary Parasitology, 21: 91-98.

Young AS, Leitch BL (1981) *Epidemiology of East Coast fever: some effects of temperature on the development of Theileria parva in the tick vector, Rhipicephalus appendiculatus*, Parasitology, 83 (1): 199-211.

Young AS, Purnell RE, Payne RC, Brown CGD, Kanhai GK (1978) *Studies on the transmission and course of infection of a Kenyan strain of Theileria mutans*, Parasitology, 76: 99-115.

Yukarı BA (1993) *Laboratuvarıda Hyalomma anatolicum excavatum (Koch,1844) Kolonisinin Elde Edilmesi ve Muhafazası*, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 40 (1): 99-114.

Zablosky VT (1990) *Specific prevention of bovine theileriosis in the USSR*. In: TT Dolan (Ed), *Recent Development in the Research and Control of T. annulata. Proceedings of Workshop Held at ILRAD, 17-18 Sept*, p: 29-31, Nairobi, Kenya.

Zhang ZH (1991) *Theileria annulata and its control in China*, Ed, Singh DK, Varshney BC, *Orientation and Coordination of research on Theileriosis*, Proceeding of the second EEC Workshop, 18-22 March 1991, National Dairy Development, p: 11-14, Anand, India.

ÖZGEÇMİŞ

12.07.1982'de Ayvalık'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Balıkesir'de tamamladım. 1999 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girerek 2004 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl özel bir Veteriner Polikliniği'nde çalışmaya ve Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD'nda Yüksek Lisans eğitimine başlamaya hak kazandım. Halen Aydın'da aynı Veteriner Polikliniği'nde çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü eksik etmeyen danışmanım Doç. Dr. Serdar PAŞA'ya teşekkürü bir borç bilirim

Çalışmalarım döneminde bana her konuda yardımlarını esirgemeyen Doç Dr. Hüseyin VOYVODA ve Doç. Dr. Bülent ULUTAŞ'a, özellikle parazitolojik çalışmalarda yardımlarını esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, saha çalışmalarında beni yalnız bırakmayan Veteriner Hekim Işık Oğuz ELMASOĞLU ve Muharrem YAMAN'a, özellikle tez yazım aşamasında göstermiş oldukları yardım ve sabırdan dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araş. Gör. Abidin ATASOY ve Araş. Gör. Göksel BAYRAMLI olmak üzere aynı Anabilim Dalında görev yapan tüm arkadaşlarıma ve kader ortağım Serdar AKTAŞ'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ailem ve nişanlım Seher Özge KAYAN'a gösterdikleri sabır ve özverilerinden dolayı teşekkür ederim.