

Köpeklerde Babesiosis

Nuran AYSUL

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 16.12.2011

Özet: Köpeklerde babesiosis, kenelerle bulaşan *Babesia canis* ve *Babesia gibsoni*'nin sebep olduğu protozoer bir hastalıktır. Parazitler eritrositleri enfekte eder ve tipik olarak hemolitik anemi yaparlar. *B.canis* büyük babesialar grubundan olup *B.canis canis*, *B.canis rossi* ve *B.canis vogeli* olmak üzere üç alt türü vardır. Morfolojik olarak aynı görünmelerine rağmen, vektörleri, (sırasıyla *Dermacentor reticulatus*, *Haemaphysalis laechei* ve *Rhipicephalus sanguineus*), coğrafik yayılışları, antijenik yapıları ve köpeklerde patojeniteleri farklıdır. *B.gibsoni* enfeksiyonları genel olarak *B.canis*'den daha şiddetli klinik semptomlara ve organ yetmezliklerine sebep olurlar. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar ile köpeklerin büyük ve küçük *Babesia* etkenlerinin kabul edildiğinden daha fazla olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Babesiosis, köpek.

Canine Babesiosis

Summary: Canine babesiosis is a tick-borne disease caused by the protozoal parasites *Babesia gibsoni* and *Babesia canis*. These parasites infect the red blood cells of dogs and typically cause hemolytic anemia. *B.canis* belongs to large babesias and is classified in three subspecies *B.canis canis*, *B.canis rossi* and *B.canis vogeli*. Although they share a similar morphology, they have different vector specificity (*Dermacentor reticulatus*, *Haemaphysalis laechei* and *Rhipicephalus sanguineus* respectively), geographical distribution, antigenicity and pathogenicity to dogs. Infection with *B.gibsoni* generally results in more severe clinical manifestations than infection with *B.canis*, and may cause multiple organ dysfunctions. In recent years molecular studies it was found small and large babesias in dogs are more than adopted.

Key words: Babesiosis, dog.

Giriş

Babesiosis, *Babesia* cinsindeki protozoonlar tarafından evcil ve yabani omurgalı hayvanlarda oluşturulan, yüksek ateş, intravasküler hemoliz, hemolitik anemi ve hemoglobinuri ile karakterize, perakut, akut veya subklinik seyirli kenelerle bulaşan bir enfeksiyondur (8). Bu protozoonlar sınıflandırmada Apikompleksa şubesi, Piroplasmida dizisinde yer alırlar. Evcil ve yabani hayvanlarda bilinen 100'den fazla *Babesia* türünden *Babesia canis* ve *B.gibsoni* (25), *B.conradae* (23) ve *B.microti*-like (*Theileria annae* veya İspanya izolatu) (41) köpeklerde enfeksiyon oluşturmaktadır. Babesiosis köpekler arasında *Ixodidae* ailesine bağlı kene türleri ile nakledilmektedir (25). Bununla birlikte *B.gibsoni*'nin kan transfüzyonu ve köpeklerin birbirlerini ısırması ile de bulaştığı bildirilmiştir (7).

Babesia canis morfolojik olarak 3-5 µm büyüklüğünde olup büyük *Babesia*'lar grubundadır. Ancak *B.canis* coğrafik, patojenite, antijenik yapı

ve vektör farklılıklarının yanında son yıllarda ortaya konan genetik yapılarındaki farklılıklarından dolayı *B.canis canis*, *B.canis vogeli*, *B.canis rossi* olmak üzere üç farklı alt türe ayrılmıştır (11,37,40). Ayrıca Kuzey Karolina'da klinik olarak babesiosis semptomları gösteren bir köpekte mikroskopik incelemede büyük *Babesia* etkenlerine rastlanmış, ancak mikroskoptaki bu parazitlerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile değerlendirilmesinde bilinen *Babesia* etkenlerinden farklı bir genetik yapıya sahip olduğu bildirilmiştir. Henüz isimlendirilmemiş son bulunan bu *Babesia* ile birlikte köpeklerde dört büyük *Babesia* etkeni bulunduğu kabul edilmektedir (6).

Babesia gibsoni morfolojik olarak 1-3 µm büyüklüğünde olup küçük *Babesia*'lar grubundadır. *Babesia gibsoni* mikroskopik incelemede morfolojik olarak köpeklerin tek küçük *Babesia* etkeni olarak bilinmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar *B.gibsoni* (Asya izolatu) (12), *B.conradae* (23), *B.microti-like* (41) (*T. annae* veya

İspanya izolatu) olmak üzere köpeklerde klinik ve genetik olarak farklı üç küçük *Babesia* olduğunu göstermiştir. Normalde tek turnaklıların küçük piroplazmi olan *B.equi* (*T.equi*) de moleküler olarak köpeklerde bulunmuştur. Ancak köpeklerdeki yaşam çemberi, klinik bulguları, intra ve extraeritrositik durumları belirlenmemiş olup, bunun bir laboratuvar kontaminasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz netlik kazanmamıştır (13).

Köpeklerde babesiosis etkenlerinin dünyada yayılışı vektör kenelerin yayılışına bağlı olarak tropik, subtropik ve ılıman iklim kuşağıdır (33). *Babesia canis canis*, *Dermacentor* cinsi kenelerle bulaşmakta ve Avrupa'da yayılış göstermektedir. *Babesia canis vogeli*, *Rhipicephalus sanguineus*

ile bulaşmakta ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, tropik ve subtropik iklim kuşağında görülmektedir. *Babesia canis. rossi* ise *Haemaphysalis elliptica* (*H.leachi*) ile bulaşır ve Afrika'da görülmektedir. *Babesia gibsoni*, *Haemaphysalis* spp. ve *R.sanguineus* ile taşınmakta olup Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde görülmektedir (Tablo 1) (20). *Babesia gibsoni*, son on yıldır Asya izolatu dışında diğer ülkelerde de varlığı bildirilmiş, özellikle Amerikan Pit Bull Terrier gibi kavgacı köpeklerde sıklıkla görülmüştür. Enfekte köpekler diğerleri için bölgede vektör keneler olmasa bile taşıyıcı durumundadırlar ve gelecekte özellikle yasal olmayan köpek dövüşleri yapılan ülkelerde artacağı düşünülmektedir (29).

Tablo 1: Köpeklerde bulunan *Babesia* türleri, vektörleri ve yayılışları

Büyükklük	Tür	Vektör	Coğrafik yayılış
Büyük	<i>Babesia canis vogeli</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Tropik, subtropik ve Akdeniz Havzası
	<i>Babesia canis canis</i>	<i>Dermacentor</i> spp.	Avrupa
	<i>Babesia canis rossi</i>	<i>Haemaphysalis leachi</i>	Afrika, Güney Afrika
	İsimlendirilmemiş büyük <i>Babesia</i> sp. Kuzey Karolina izolatu	Bilinmiyor	Kuzey Karolina
Küçük	<i>Babesia gibsoni</i> Asya izolatu	<i>Haemaphysalis longicornis</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Asya
	<i>Babesia microti</i> -benzeri İspanya izolatu	<i>Ixodes hexagonus</i>	İspanya, Portekiz
	<i>Babesia equi/Theileria equi</i>	Bilinmiyor	Afrika, Avrupa, Asya
	<i>Babesia conradae</i>	Bilinmiyor	Batı Amerika

Türkiye'de köpek babesiosisi ile ilgili ilk çalışma ise, Merdivenci'ye (31) göre, Ankara'da *Piroplasma canis*'in mikroskopik olarak bulunduğunu bildiren Gören ve Yetkin (17) tarafından yapılmıştır. 1961 yılında Ankara'da bir köpekte (32) ve 2003 yılında Aydın ilinde iki köpekte *B.canis*'in varlığı mikroskopik olarak bildirilmiştir (38). Daha sonra Aydın ilinde klinik babesiosis semptomları bulunan 7 köpekte *B.canis* PCR ile saptanmıştır (39). Ege bölgesinde PCR ile yapılan bir çalışmada, 383 köpeğin 40'ünde *B.c.vogeli* bulunmuştur (22). İstanbul ilinde üç köpekte mikroskopik olarak görülen büyük *Babesia* etkenleri PCR-RFLP yöntemi ile *B.c.vogeli* olarak tanımlanmıştır (18). İstanbul ilinde 483 köpek üzerinde PCR-RLB ile yapılan bir başka çalışmada ise 19 köpekte *B.c.vogeli* bulunmuştur (3).

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine yüksek ateş ve halsizlik şikayetleri ile getirilen Staffordshire Terrier cinsi 3,5 yaşlı erkek bir köpeğin kanının mikroskopik incelenmesinde eritrositler içindeki küçük piroplazmlar PCR ile incelenmesi sonucu *B.gibsoni* olarak teşhis edilmiştir (4).

Köpeklerde babesiosisin teşhisinde mikroskopik, serolojik ve moleküler metotlar kullanılmaktadır. Mikroskopik teşhis, kliniklerde hala en basit ve en güvenilir yöntem olarak kullanılmakta olup hastalığın akut döneminde Giemsa veya Wright's boyama teknikleri ile eritrosit içindeki protozoonlar X1000 büyütmede görülebilmektedir (35). Büyük ve küçük *Babesia* etkenleri mikroskopik olarak bü-

yüklüklerinin farklı olmasından dolayı ayırt edilebilmekte ancak mikroskopik teşhis ile alt tür tayini yapılamamaktadır. Mikroskopik teşhiste incelenen kanın kulak veya kuyruk ucundan alınması veya alınan kandan buffycoat tabakası ayrılarak incelenmesi protozoonların görülmesi şansını artırabilmektedir (19). Kronik olarak enfekte veya taşıyıcı köpeklerde parasiteminin düşük olması ve klinik bulguların belirgin olmamasından dolayı mikroskopik teşhis zordur. *Babesia gibsoni*'nin oluşturduğu enfeksiyonlarında köpek sahiplerine köpeğin 4-8 hafta içinde başka bir köpek tarafından ısırılıp ısırılmadığı sorulmalıdır (7).

PCR, yüksek sensitivite ve spesifitesinden dolayı epidemiyolojik ve filogenetik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen hala sınırlı sayıda laboratuarda rutin olarak klinik babesiosisin teşhisinde kullanılmaktadır. PCR ile tanı çalışmaları ribozomal RNA genlerinden 18S, 5.8S, 28S ve ITS geni ve ayrıca p18/BgTRAP gibi diğer gen bölgelerinden seçilen spesifik primerler kullanılarak yapılmıştır (6,14,20,40). Köpek *Babesia*'larının tür tayinlerinin yapılmasında PCR-RFLP ve nested PCR da kullanılmaktadır (5, 21, 40). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) *B.gibsoni*'nin teşhisinde güvenilir ve hızlı moleküler teşhis olarak bildirilmiştir (20). Reverse Line Blotting (RLB) hibridizasyon ise kenelerle bulaşan kan protozoonlarının epidemiyolojik çalışmalarında kullanılmaktadır ve köpeklerde babesiosis etkenlerinin ayrımında da kullanılmıştır (3, 15, 28). Quantitative PCR (qPCR) deneysel olarak *B.gibsoni* ile enfekte üç köpekte uygulanmış, aşı ve tedavi çalışmalarında immunolojik yanıtın izlenmesi için kullanılabilirliği düşünülmüştür (29).

Mikroskopik teşhis ile %0.001 parazitemili (yaklaşık 60 parazit/µl) köpeklerde etkenler görülebilirken, bu oran PCR ile 0,05-9 parazit/ µl kan (5,29) tespitine kadar çıkabilmektedir. PCR, yüksek sensitivitesine rağmen alınan örneklerden parazit DNAsı izole edilemezse enfeksiyonu tespit edememektedir. Polimeraz zincir reaksiyonunun belirleme düzeyi (detection limit)'den daha düşük parazitemiler, özellikle kan verici köpekler bakımından büyük handikaplar oluşturmaktadır (6). Indirect floresan antibody test (IFAT) otuz yıldır köpeklerde babesiosisin teşhisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 26). Ancak *Babesia*'ların hem kendi arasındaki, hem de diğer Apikompleksa şubesindeki diğer parazitler ve hatta konak hücreleri ile araların-

da oluşabilen çapraz bağışıklıktan dolayı sensitivitesi oldukça düşüktür (1). ELISA testi Japonya'da gelecekteki aşı çalışmalarında kullanılmak üzere özellikle *B.gibsoni*'nin teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır. ELISA testinde en çok rBgP50,rBgSA1, rBgP32 ve BgTRAP rekombinat antijenleri kullanılmaktadır (16, 24).

Köpeklerde babesiosisin patogenezinin şiddeti subklinik enfeksiyondan, orta şiddette anemi ve organ yetmezlikleri sonucu ölüme kadar değişebilmektedir. Patogenezdaki bu değişiklik başta parazitin türü olmak üzere konağın yaşı, bağışıklık durumu, eş zamanlı oluşan enfeksiyonlara bağlıdır. Köpeklerdeki küçük ve büyük bütün *Babesia* türleri ateş, anoreksi, splenomegali, anemi ve trombositopeniye sebep olabilirler. Parazitler direk olarak eritrositleri yıkımlayabildikleri gibi enfekte eritrositlerin geçirgenliğini artırarak, oksidatif ve sekonder bağışıklığa bağlı eritrositlerin yıkımlanması sonucu intra ve ekstravasküler hemoliz oluşturlar (27). Köpeklerin büyük *Babesia*'ları içinde en az patojen olan alt tür *B.c.vogeli*, en patojen alt tür ise Afrika'da görülen *B.c.rossi* dir (19, 36). *Babesia canis rossi* ile enfekte köpeklerde, hepatopati ve hemolize bağlı bozukluklar sonucu bazı komplikasyonlar gelişebilmekte, komplikasyonların tedavisi ancak erken dönemde teşhis ile mümkün olabilmektedir (9). *Babesia canis vogeli* çoğunlukla subklinik seyredir ve çoğunlukla herhangi bir tedavi uygulanmadan iyileşmekte ancak 3-4 aylık köpek yavrularında öldürücü olabilmektedir. *Babesia canis vogeli* çoğunlukla immun sistemi baskılayıcı tedavi uygulanan köpeklerde ve diğer enfeksiyonlarla birlikte seyredir. *Babesia canis canis*, *B.gibsoni*, *T. annae* ve *B.conradae* ile oluşan enfeksiyonların şiddeti ise çoğunlukla konağın bireysel özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (27). *Babesia conradae*, *B.gibsoni*'den daha patojenik olup, *B. conradae*'den ileri gelen enfeksiyonlarında daha fazla parazitemi ve daha şiddetli anemi gözlemlenir (23). *T.annae* enfeksiyonlarında ise şiddetli anemi ile birlikte azotemi gözlemlenmiştir (10).

Köpeklerde babesiosisin tedavisinde en çok İmidocarb dipropionate ve Diminazine acetate kullanılmalarına rağmen Quinuronium sulphate, Trypane blue, Pentamidine, Phenamidine ve Parvaquone ile yapılan tedavilerde de klinik bulguların azaldığı ve hastada iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (30). *Babesia gibsoni* enfeksiyonlarında çoğunlukla

Clindamycin ve Metronidazole kombinasyonları kullanılmaktadır. *Babesia gibsoni* ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde ilaçlara daha geç cevap alınmaktadır (21). Antibabesial ilaçlar, büyük *Babesia* türlerinin eliminasyonunu kolayca sağlarken küçük *Babesia*'lara karşı (*B.gibsoni*) her ne kadar klinik iyileşme sağlasalar da parazitleri tam olarak elimine edemezler. Bu nedenle *B.gibsoni* enfeksiyonlarında nüksler gözlenmektedir (30).

Korunmada esas köpeklerin kenelerden korunmasıdır. Bu amaçla, özellikle yaz aylarında topikal uzun etkili akarisit uygulamaları (fipronil, selamectin veya bunların permethrin veya IGR preparatları ile kombinasyonları) veya kene tasmaları (amitraz, propoxur deltamethrin veya permethrin içeren) kullanılmalıdır (30). Ayrıca Fransa'da inaktif *B.c.canis*'den hazırlanan bir aşı Pirodox® adı ile piyasaya sürülmüştür ancak henüz ülkemizde kullanılmamaktadır. Bu aşı enfeksiyon oluşmasını engellemese de klinik semptomları önlemektedir. Ancak aşının *B.canis*'in diğer alt türlerine ve *B.gibsoni*'ye karşı koruyucu etkisi yoktur (30). Hollanda'da Nobivac piro® adı ile piyasaya sürülen bir aşı da köpeklerde *B.c.canis* ve *B.c.rossi* SPA'larının kombinasyonları ile daha kapsamlı bir korunma sağlamayı amaç edinmiştir (34).

Sonuç

Sonuç olarak büyük *Babesia*'lardan *B.canis*, küçük *Babesia*'lardan *B.gibsoni* esas olarak köpeklerde babesiosise neden olurken son yıllarda yapılan çalışmalarla bu etkenlerin kendi aralarında da alt gruplara ayrıldıkları, ayrıca yeni büyük ve küçük *Babesia* türleri de bildirilmiştir. Türkiye'de ise büyük *Babesia*'larından *B.c.vogeli*, küçük *Babesia*'lardan ise *B.gibsoni* (Asya izolatı) köpeklerde bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Aboge GO, Jia H, Terkawi MA, Goo Y, Kuriki K, Nishikawa Y, Igarashi I, Suzuki H, Xuan X, (2007). A novel 57-kDa merozoite protein of *Babesia gibsoni* is a prospective antigen for diagnosis and serosurvey of canine babesiosis by enzyme-linked immunosorbent assay. Vet Parasitol. 149, 85-94.
2. Anderson JF, Magnarelli LA, Sulzer AJ, (1980). Canine babesiosis: indirect fluorescent antibody test for a North American isolate of *Babesia gibsoni*. Am J Vet Res. 41, 2102-2105.
3. Aysul N, (2006). İstanbul ili köpeklerinde bulunan *Babesia* türlerinin teşhisinde mikroskopik ve PCR-RLB bulgularının karşılaştırılması. Doktora Tezi, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
4. Aysul N, Ural K, Ulutaş B, Eren H, Karagenç T, (2009). Aydın ilinde bir köpekte *Babesia gibsoni* olgusu. 16. Ulusal Parazitoloji Kongresi Poster bildirisi. Adana.
5. Birkenheuer AJ, Levy MG, Breitschwerdt EB, (2003). Development and evaluation of a seminested PCR for detection and differentiation of *Babesia gibsoni* (Asian genotype) and *B. canis* DNA in canine blood samples. J Clin Microbiol. 41, 72-77.
6. Birkenheuer AJ, Neel J, Ruslander D, Levy MG, Breitschwerdt EB, (2004). Detection and molecular characterization of a novel large *Babesia* species in a dog. Vet Parasitol. 124, 151-160.
7. Birkenheuer AJ, Correa MT, Levy MG, Breitschwerdt EB, (2005). Geographic distribution of babesiosis among dogs in the United States and association with dog bites: 150 cases (2000-2003). J Am Vet Med Assoc. 227, 942-947.
8. Blood DC, Otto MR, Gay CC, Radostits OM, (1994). A Textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. 7nd ed. London: Veterinary Medicine Bailliere Tindall.
9. Böhm M, Leisewitz AL, Thompson PN, Schoeman JP, (2006). Capillary and venous *Babesia canis rossi* parasitaemias and their association with outcome of infection and circulatory compromise. Vet Parasitol. 141, 18-29.
10. Camacho AT, Guitian FJ, Pallas E, Gestal JJ, Olmeda AS, Goethert HK, Telford III SR, Spielman A, (2004). Azotaemia and mortality among *Babesia-microti*-like infected dogs. J Vet Int Med. 18, 141-146.
11. Carret C, Walas F, Carcy B, Grande N, Precigout E, Moubri K, Schetters PT, Gorenflot A, (1999). *Babesia canis canis*, *Babesia canis vogeli*, *Babesia canis rossi*: differentiation of the three subspecies by a restriction fragment length polymorphism analysis on amplified small subunit ribosomal RNA genes. J Eukaryot Microbiol. 46, 298-303.
12. Conrad P, Thomford J, Yamane I, Whiting J, Bomsa L, Uno T, Holshuh HJ, Shelly S, (1991). Hemolytic anemia caused by *Babesia gibsoni* infection in dogs. J Am Vet Med Assoc. 199, 601-605.
13. Criado-Fornelio A, Martinez-Marcos A, Buling-Sarana A, Barba-Carretero JC, (2003). Molecular studies on *Babesia*, *Theileria* and *Hepatozoon* in southern Europe. Part I. Epizootiological aspects. Vet Parasitol. 113, 189-201.
14. Fukumoto S, Xuan X, Shigeno S, Kimbita E, Igarashi I, Nagasawa H, Fujisaki K, Mikami T, (2001). Development of a polymerase chain reaction methods for diagnosing *Babesia gibsoni* infection in dogs. J Vet Med Sci. 63, 977-981.
15. Georges K, Ezeokoli CD, Newaj-Fyzul A, Campbell M, Mootoo N, Mutani A, Sparagano OAE, (2008). The application of PCR and reverse line blot hybridization to detect arthropod-borne haemopathogens of dogs and cats in Trinidad. Ann N Y Acad Sci. 1149, 196-199.

16. Goo Y, Jia H, Aboge GO, Terkawi MA, Kuriki K, Nakamura C, Kumagai A, Zhou J, Lee EG, Nishikawa Y, (2008). *Babesia gibsoni*: Serodiagnosis of infection in dogs by an enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant BgTRAP. Exp Parasitol. 118, 555-560.
17. Gören S, Yetkin R, (1935). *Tekturnaklıda, sığırdada, koyunda, keçide ve köpekte piroplazmoz*. M.M.B. Bakt. Evi Yayını. Ulus Basımevi, Ankara. 104 s.
18. Gülanber A, Gorenflot A, Schetters TP, Carcy B, (2006). *First molecular diagnosis of Babesia vogeli in domestic dogs from Turkey*. Vet Parasitol. 139, 224-230.
19. Irwin PJ, Hutchinson GW, (1991). *Clinical and pathological findings of Babesia infection in dogs*. Aust Vet J: 68, 204-209.
20. Irwin PJ, (2009). *Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control*. Parasites and Vectors. Erişim adresi: (<http://www.parasitesandvectors.com/content/2/S1/S4>) Erişim tarihi: 27. 03. 2009.
21. Jefferies R, Ryan U, Irwin P, (2007). *PCR-RFLP for the detection and differentiation of the canine piroplasm species and its use with filter paper-based technologies*. Vet Parasitol. 144, 20-27.
22. Kırılı G, (2006). *Ege Bölgesi'nde köpek Babesiosis'inin yaygınlığı*. Yüksek Lisans Tezi ADÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
23. Kjemtrup AM, Wainwright K, Miller M, Penzhorn BL, Carreno RA, (2006). *Babesia conradae, sp. nov., a small canine Babesia identified in California*. Vet Parasitol. 138, 103-111.
24. Konishi K, Sakata Y, Miyazaki N, Jia H, Goo YK, Xuan X, Inokuma H, (2008). *Epidemiological survey of Babesia gibsoni infection in dogs in Japan by enzyme-linked immunosorbent assay using B.gibsoni thrombospondin-related adhesive protein antigen*. Vet Parasitol. 155, 204-208.
25. Kuttler KL, (1988). *World-wide impact of babesiosis*. Ristic, M. eds. Babesiosis of Domestic Animals and Man. CRC Press. Florida. p.163-189.
26. Levy MG, Breitschwerdt EB, Moncol DJ, (1987). *Antibody activity to Babesia canis in dogs in North Carolina*. Am J Vet Res. 48, 339-341.
27. Lobetti RG, (1998). *Canine babesiosis*. Comp Cont Ed Pract Vet. 20, 418-431.
28. Matjila PT, Leisewitz AL, Ooshuizen MC, Jongejan F, Penzhorn B, (2008). *Detection of a Theileria species in dogs in South Africa*. Vet Parasitol. 157, 34-40.
29. Matsuu A, Ono S, Ikadai H, Uchide T, Imamura S, Onuma M, Okanao S, Higuchi S, (2005). *Development of a SYBR green real-time polymerase chain reaction assay for quantitative detection of Babesia gibsoni (Asian genotype) DNA*. J Vet Diagn Invest. 17, 569-573.
30. Melhorn H, (2001). *Encyclopedic reference of parasitology. Diseases, Treatment, Therapy*. Erişim adresi: <http://parasitology.informatik.uni-wuerzburg.de/login/frame.php> Erişim tarihi: 05.04.2006.
31. Merdivenci A, (1970). *Türkiye parazitleri ve parazitolojik yayınları*. Kutulmuş Matbaası, İstanbul. 322.
32. Özcan CH, (1961). *Ankara ve civarında evcil hayvanlarda görülen piroplazmose vakaları ve tedavileri üzerinde araştırmalar*. A.Ü. Vet. Fak. Yay., 143, Çalışmalar: 83, Ankara.
33. Quinn PJ, Donnelly WJC, Carter ME, Markey BKJ, Torgerson PR, Breathnach RMS, eds., (1997). *Microbial and parasitic diseases of the dog and cat*. First edition. London: Saunders Press, p.211.
34. Schetters TP, Kleuskens J, Carcy B, Gorenflot A, Vermeulen A, (2007). *Vaccination against large Babesia species from dogs*. Prassitologia. 49, 13-17.
35. Soulsby E JL, (1982). *Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals*. 7 th ed London. Bailliere Tindall,
36. Solano-Gallego L, Trotta M, Carli E, Carcy B, Caldin M, Furlanello T, (2008). *Babesia canis canis and Babesia canis vogeli clinicopathological findings and DNA detection by means of PCR-RFLP in blood from Italian dogs suspected of tick-borne disease*. Vet Parasitol. 157, 211-221.
37. Uilenberg G, Franseen FFJ, Perie NM, Perie M, Spanjer AAM, (1989). *Three groups of Babesia canis distinguished and a proposal for nomenclature*. Vet Q. 11, 33-40.
38. Ulutaş B, Paşa S, Karagenc T, Bayramlı G, (2003). *Atipik babesiosisli iki köpekte klinik görüntüm*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi. 5. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi. Poster Bildirisi. 165.
39. Ulutaş B, Bayramlı G, Ulutaş PA, Karagenc T, (2005). *Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine Babesiosis: A preliminary study*. Vet Clin Pathol. 34, 144-147.
40. Zahler ME, Schein H, Rinder R, Gothe, (1998). *Characteristic genotypes discriminate between Babesia canis isolates of differing vector specificity and pathogenicity to dogs*. Parasitol Res. 84, 544-548.
41. Zahler M, Rinder H, Schein E, Gothe R, (2000). *Detection of a new pathogenic Babesia microti-like species in dogs*. Vet Parasitol. 89, 241-248.