

Zaburzenia układu hemostazy w przebiegu babeszjozy psów

ANDRZEJ MILCZAK, TOMASZ RIHA, BEATA ABRAMOWICZ, ELIGIUSZ MADEJ

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Milczak A., Riha T., Abramowicz B., Madej E.

Hemostatic disorders during the course of canine babesiosis

Summary

The mechanisms known to date of the pathogenic action of *Babesia* spp. organisms on the vertebrates systems can potentially affect the hemostatic system of the hosts. The aim of the presented research was to prove and characterize the disturbances that the *Babesia canis* invasion triggered off in the hemostatic system of the invaded dogs. 68 dogs naturally invaded by *Babesia canis* were examined. Morphologic indicators in their blood, urea and bilirubin concentration and the main hemostatic indicators like plasma clotting times (PT, TT, APTT), fibrinogen concentration, antithrombin activity and platelet count were calculated. The group of the sick dogs was statistically compared with a group of 20 healthy specimens. Some changes in the hemostatic system indicators of the ill dogs were found, of which the most characteristic were thrombocytopenia, elevation of fibrinogen levels, AT III activity reduction and the not large although statistically significant prolongation of APTT. The results obtained from the research allow for the conclusion that both activation of the coagulation system and inflammatory mechanisms take place in the pathogenesis of babesiosis.

Keywords: babesiosis, hemostasis

Zmieniające się warunki klimatyczne i społeczne nie pozostają bez wpływu na szerzenie się wielu chorób zakaźnych i inwazyjnych. Widać to wyraźnie na przykładzie zmian w zapadalności poszczególnych gatunków zwierząt na babeszjozę – chorobę pasożytniczą wywołaną przez pierwotniaki wewnątrzkrwinkowe. Przed laty choroba ta wyrządzała na niektórych obszarach Polski znaczne straty w pogłowie bydła i koni (22, 26). W chwili obecnej babeszjoza nie stanowi tak poważnego problemu u bydła, natomiast wzrasta liczba zachorowań wśród psów. Istnieją też doniesienia, że choroba zaczyna pojawiać się u kotów (3). Ostatnio udowodniono, że patogenne dla psów mogą być także odmiany *Babesia microti*, gatunku chorobotwórczego dla ludzi (7).

Z przeglądu piśmiennictwa na temat patogenezы babeszjozy wynika, że w przebiegu choroby może dochodzić do zaburzeń w układzie hemostazy, w tym także do rozwoju zespołu rozsiątego wykrzepiania śródnaczyniowego (disseminated intravascular coagulation – DIC) (5, 12, 23, 32). Jedną z podstawowych przyczyn mogących potencjalnie aktywować układ krzepnięcia u psów chorych na babeszjozę jest hemoliza wewnątrznaczyniowa. Rozpadłe erythrocyty uwalniają zawarty w nich ADP (adenozyno-5'-difosforan), a występujące na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej fosfolipidy (PE – fosfatydyloetanolamina, PS – fosfatydyloseryna) zostają wyeksponowane. Czynniki te, a zwłaszcza fosfatydyloseryna, obdarzone są właściwościami prokoagulacyjnymi. ADP nasila nieodwracalną agregację krwinek płytkowych, a fosfolipidy dostarczają powierzchni aktywacyjnej dla tenazy i protrombinazy (16).

Uwolniona w wyniku hemolizy erythrocytów hemoglobina, choć sama nie jest czynnikiem aktywującym krzepnięcie, może być przyczyną uszkodzenia śródbłonek naczyń, a co za tym idzie – powodem aktywacji wewnątrzpochođnego szlaku krzepnięcia. Wśród innych czynników powodujących uszkodzenie śródbłonek naczyń wymienia się małą plastyczność błony erythrocytów czy uwalnianie przez pasożyty antygeny i enzymy (5, 28).

Na stan układu hemostazy powinny wpływać również obserwowane w przebiegu babeszjozy zmiany morfologiczne w mięszu wątrobowym (5, 13, 27, 29). Uszkodzenie hepatocytów pociąga za sobą ograniczenia syntezy czynników grupy protrombiny (II, VII, IX, X) oraz fibrynogenu. Spadek stężenia tych czynników obserwuje się u części chorych na malarię. Uszkodzenie komórek układu siateczkowo-śródbłonekowego, który odgrywa rolę w usuwaniu z krążenia zaktywowanych kompleksów krzepnięcia jest przyczyną upośledzenia oczyszczania osocza z tych kompleksów i zwiększenia ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych (2).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest publikacji omawiających w zadowalający sposób stan układu hemostazy u psów chorujących na babeszjozę. Stąd też celem podjętych badań było wykazanie oraz scharakteryzowanie zaburzeń, jakie wywołuje w układzie hemostazy psa inwazja *Babesia canis*, oraz określenie związków pomiędzy zmianami metabolicznymi i komórkowymi wywołanymi inwazją *B. canis* a wartościami podstawowych wskaźników odzwierciedlających stan układu hemostazy.

Materiał i metody

Podstawowy materiał badawczy stanowiło 68 psów, u których stwierdzono naturalne zachorowania na babeszjozę. Były to zwierzęta różnych ras i w różnym wieku. Większość psów badano niezwłocznie po wystąpieniu pierwszych, niespecyficznych objawów choroby. Jedynie nieliczne osobniki wykazywały zaawansowane objawy ogólne. W leczeniu przyczynowym chorych zwierząt stosowano Imidocarb w dawce 4-6 mg/kg, a postępowanie objawowe wdrażano stosownie do potrzeb.

Grupę kontrolną stanowiło 20 klinicznie zdrowych psów rasy mieszanej, w wieku od 2 do 7 lat – średnio 4,5 roku.

Od każdego psa przed rozpoczęciem leczenia pobierano krew żylną, którą opracowywano odpowiednio do stosowanych metod analitycznych.

Rozpoznanie kliniczne, stawiane w oparciu o wywiad i obraz kliniczny choroby, każdorazowo potwierdzano laboratoryjnie. Podstawą rozpoznania laboratoryjnego było stwierdzenie trofozoitów *Babesia spp.* w erytrocytach.

W krwi z wersenianem oznaczono przy użyciu automatycznego analizatora hematologicznego Coulter STKS liczbę erytrocytów (RBC), stężenie (Hb) i liczbę leukocytów (WBC). Wartości hematokrytu (Ht) oznaczano metodą mikrohematokrytową, a liczbę trombocytów (Plt) metodą komorową.

Osocze z cytrynianem wykorzystywano do oznaczenia wskaźników układu hemostazy osoczowej, uwzględniając następujące parametry: stężenie fibrynogenu (Fib.), czas trombinowy (TT), czas protrombinowy (PT), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), aktywność antytrombiny III (AT III), produkty degradacji fibrynogenu i fibryny (FDP). Wymienione wskaźniki układu hemostazy, z wyłączeniem FDP, oznaczano przy użyciu komercyjnych zestawów diagnostycznych firmy Instrumentation Laboratory oraz koagulometru ACL 200. Stężenie fibrynogenu podano w g/dl, a czas trombinowy, protrombinowy i APTT wyrażono w sekundach. Wynik pomiaru aktywności AT III wyrażono w procentach w stosunku do osocza wzorcowego. Produkty degradacji fibrynogenu i fibryny wykrywano jakościowo testem żelifikacji z siarczanem protaminy. W osoczu z cytrynianem oznaczano również stężenie hemoglobiny pozakrwinkowej (Hb os.) metodą cyjanomethemoglobinową według Drabkina.

Tab. 1. Średnie wartości i miary dyspersji badanych wskaźników u psów zdrowych (kontrolnych) (n = 20)

Badany wskaźnik	Średnia	SD	Max.	Min.
WBC ($\times 10^9/l$)	11,15	1,97	15,02	8,60
RBC ($\times 10^{12}/l$)	6,91	0,60	8,20	5,94
Hb (mg/dl)	16,18	2,42	23,30	12,40
Ht (%)	47,64	3,46	54,40	39,70
Plt. ($\times 10^9/l$)	218,61	73,09	361,67	120,79
PT (s)	6,28	0,27	6,90	6,00
APTT (s)	9,94	0,54	10,95	8,95
TT (s)	8,13	1,66	11,20	5,95
Fib. (mg/dl)	171,65	37,22	230,00	113,00
AT III (%)	123,70	4,99	131,00	116,00
Hb os. (mg/dl)	5,42	0,40	6,40	5,00
Bil. (mg/dl)	0,17	0,06	0,31	0,10
Mocz. (mg/dl)	38,85	7,21	59,10	28,39

U badanych zwierząt oceniano także stan nerek i wątroby poprzez oznaczanie stężenia mocznika (Mocz.) i bilirubiny całkowitej (Bil.) w surowicy krwi.

Wymienione oznaczenia były wykonywane także we krwi psów z grupy kontrolnej.

W analizie statystycznej, dla oceny istotności różnic, wykorzystano test-U Whitneya-Manna, a zależności pomiędzy zmiennymi w obrębie poszczególnych grup badano, wyznaczając współczynniki korelacji wg Spearmana.

Wyniki i omówienie

Badanie kliniczne. Badaniem fizykalnym zwierząt z grupy kontrolnej nie stwierdzono zmian w żadnym z układów, a parametry ogólne mieściły się w granicach wartości prawidłowych. W grupie 68 zwierząt chorych charakterystyczne zmiany kliniczne były dość zróżnicowane i różnie nasilone.

Stałym objawem była apatia, a także utrata łaknienia. U 35,3% psów obserwowano występowanie ciemnego zabarwienia moczu. U 62,3% psów występowała gorączka przekraczająca 40°C, a w 5,7% przypadków obserwowano hipotermię. U 20,3% badanych zwierząt chorych stwierdzono występowanie niewielkich, punktowatych wybroczyn na błonach śluzowych gardła i worków spojówkowych. Żaden z psów w dniu pierwszego badania nie wykazywał objawów samoistnych krwawień.

Wyniki badań laboratoryjnych. Wartości średnie oraz miary rozproszenia analizowanych parametrów ukazują tab. 1 i 2. Pierwsza z nich (tab. 1) przedstawia wyniki uzyskane w grupie kontrolnej. Wszystkie one mieściły się w granicach uznawanych za normę fizjologiczną i cechowały się stosunkowo niewielkim rozrzutem.

Odmienne prezentowały się analogiczne dane uzyskane dla populacji zwierząt chorych, zebrane w tab. 2. Oprócz statystycznie istotnego obniżenia wartości badanych wskaźników hematologicznych, to jest liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny wartości hematokrytu i liczby leukocytów, stwierdzono też istotne zmiany w większości wskaźników hemostazy. Szczególnie duże różnice dotyczyły liczby trombocytów, aktywności AT III i stężenia fibrynogenu.

Tab. 2. Średnie wartości i miary dyspersji badanych wskaźników u psów chorych (n = 68)

Badany wskaźnik	Średnia	SD	Max.	Min.
WBC ($\times 10^9/l$)	7,26*	5,28	35,00	1,90
RBC ($\times 10^{12}/l$)	5,26*	1,09	7,32	2,81
Hb (mg/dl)	12,68*	2,70	17,90	6,60
Ht (%)	36,72*	7,92	52,00	19,80
Plt. ($\times 10^9/l$)	57,19*	26,81	134,22	23,16
PT (s)	6,55	0,69	9,20	5,80
APTT (s)	12,93*	2,48	24,10	9,85
TT (s)	8,39	1,67	18,50	6,50
Fib. (mg/dl)	536,54*	113,57	922,00	299,00
AT III (%)	89,51*	12,99	111,00	56,00
Hb os. (mg/dl)	84,61*	71,61	215,30	5,00
Bil. (mg/dl)	2,37*	7,14	34,09	0,05
Mocz. (mg/dl)	107,92*	91,33	368,80	22,00

Objaśnienia: * wyniki istotnie różne ($p < 0,01$) od grupy kontrolnej

Małopłytkowość wystąpiła aż u 94%, a obniżona aktywność AT III u 81,2% osobników chorych. Najczęściej spotykane wartości aktywności AT III zawierały się w przedziale od 70% do 90%. Stężenie fibrynogenu w osoczu psów dotkniętych babeszjozą w 98,5% przypadków przekraczało wartości uznane za prawidłowe, osiągając u jednego ze zwierząt poziom 922 mg/dl. W tej grupie odnotowano również niewielki wzrost średnich wartości osoczowych czasów krzepnięcia, jednakże tylko w przypadku APTT wzrost ten był statystycznie znaczący ($p < 0,01$).

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą kontrolną a grupą psów chorych dotyczyły również stężenia mocznika i bilirubiny całkowitej, choć parametry te cechował dość znaczny rozrzut (tab. 2).

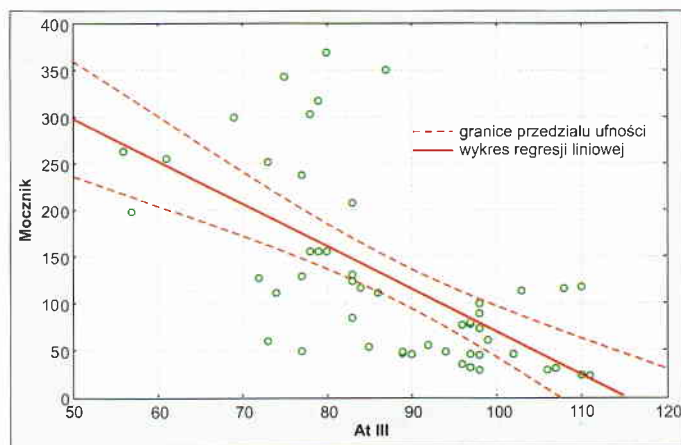
Analiza statystyczna wykazała występowanie w grupie psów chorych kilku statystycznie znaczących zależności między badanymi wskaźnikami. Wśród nich niewątpliwie najsilniej wyrażona była ujemna korelacja ($r = -0,64$; $p < 0,05$) pomiędzy stężeniem mocznika a aktywnością AT III (ryc. 1). Podobny związek występował pomiędzy aktywnością AT III a stężeniem bilirubiny ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

W żadnym z badanych przypadków wynik próby z siarczanem protaminy nie był jednoznacznie pozytywny. Powstania żelu nie zaobserwowano w ani jednej próbce osocza. Odczyny kłaczkujące, polegające na pojawieniu się w osoczu inkubowanym z roztworem siarczanu protaminy drobnych strąków, wystąpiły w osoczu 14,7% chorych psów. Zwierzęta wykazujące takie odczyny cechowały się wysokimi poziomami mocznika i fibrynogenu oraz niską aktywnością AT III. Średnie wartości tych parametrów wynosiły: dla mocznika $127,51 \pm 81,05$ mg/dl, dla fibrynogenu $583,7 \pm 103,23$ mg/dl i dla aktywności AT III $77 \pm 15,32\%$.

Badania własne przeprowadzone na populacji 68 psów chorych na babeszjozę nie wykazały występowania u tych zwierząt klinicznie jawnych krwawień lub zespołów zakrzepowo-zatorowych dotyczących większych naczyń krwionośnych. Stwierdzono natomiast występowanie wielu zmian dotyczących istotnych wskaźników laboratoryjnych układu hemostazy. Zmiany te okazały się w wielu punktach zbieżne z tymi, jakie obserwuje się u ludzi dotkniętych inwazją zarodźców z rodzaju *Plasmodium* (10).

Charakterystyczna dla chorych psów jest triada zmian laboratoryjnych w postaci małopłytkowości, hiperfibrinogenemii i zmniejszenia aktywności AT III. Częstość występowania i nasilenie dwu pierwszych spośród wymienionych zmian predestynuje je do miana stałych i charakterystycznych objawów choroby. Występowanie trombocytopenii, zarówno w przebiegu malarii, jak również babeszjozy ludzi i zwierząt potwierdzają obserwacje poczynione przez innych autorów (1, 5, 11, 21, 23, 26, 30). Jedynie Irwin (13) opisał przypadek psa, u którego w przebiegu choroby wystąpiła trombocytoza.

W ocenianym materiale klinicznym średnia liczba trombocytów zbliżała się do $50 \times 10^9/l$, była więc około czterokrotnie niższa od średniej uzyskanej w grupie kontrolnej i blisko dwukrotnie niższa od wartości uznanej za dolną granicę normy fizjologicznej. Podobne dane liczbowe dotyczące małopłytkowości u psów podają Bordeau i Guelfi (5). Tak niska liczba trombocytów jest powodem znacznego upośledzenia procesu hemostazy pierwotnej, a w konsekwencji zwiększonego ryzyka samoistnych krwawień (6, 8, 9, 18). W materiale własnym, objawy w postaci wybro-



Ryc. 1. Wykres regresji liniowej dla uzyskanych wartości stężenia mocznika i aktywności AT III u zwierząt chorych (mocznik = $526,99 - 4,58 \times \text{AT III}$, współczynnik korelacji $r = -0,644$, $p = 0,05$)

czyn na błonach śluzowych, mogące sugerować występowanie skazy małopłytkowej lub naczyńniowej, pojawiły się wprawdzie u sporej części badanych zwierząt, ale jawnych, samoistnych krwawień nie zaobserwowano u żadnego z pacjentów. Przy sprawnych mechanizmach hemostazy osoczowej, samoistne krwotoki występują dopiero wówczas, gdy liczba płytek spada poniżej $20-25 \times 10^9/l$ (6), a żadne z badanych zwierząt nie wykazywało aż tak znacznej trombocytopenii. Wydaje się, że etiologia małopłytkowości w przebiegu babeszjozy ma charakter złożony. Próbie wyjaśnienia tego zagadnienia poświęcone zostanie odrębne opracowanie.

Kolejną zmianą, spośród trzech wymienionych na wstępie, jest występowanie w przebiegu babeszjozy znamiennej hiperfibrinogenemii. W badanej populacji psów wysokie stężenia tej glikoproteiny zaobserwowano u 98,5% osobników. Biosyntezę fibrynogenu w wątrobie stymuluje wiele niespecyficznych bodźców, takich jak: zapalenie, urazy, hydrokortyzon. Wzrost osoczowego stężenia fibrynogenu w przebiegu procesów zapalnych sprawił, że zaliczono go do grupy białek ostrej fazy (15, 17). Jest wielce prawdopodobne, że hiperfibrinogenemia, którą wykazano u zwierząt chorych na babeszjozę, spowodowana jest znaczącym udziałem reakcji zapalnych w patogeniezie tej parazytozy (27). Wiele danych wskazuje, że powikłane postaci babeszjozy stanowią jedną z form SIRS (systemic inflammatory response syndrome) lub MOFS (multiorgan failure syndrome) (14, 27, 31).

Wzrost stężenia fibrynogenu może także towarzyszyć procesom przewlekłej śródnaczyniowej aktywacji krzepnięcia i fibrynolizy. Synteza fibrynogenu w hepatocytach jest wówczas stymulowana przez produkty degradacji fibryny i fibrynogenu (15). Najbardziej prawdopodobną przyczyną hiperfibrinogenemii obserwowanej u badanych psów jest łączne oddziaływanie na hepatocyty mediatorów procesów zapalnych i FDP.

W grupie psów chorych zauważono spadek osoczowej aktywności antytrombiny III. Ważnym źródłem antytrombiny III są śródbłonki naczyń (15). Ich uszkodzenie również prowadzi do spadku stężenia AT III w osoczu (10). Badania własne nie pozwoliły jednak na ustalenie, w jakim stopniu inwazja *Babesia spp.* doprowadza do uszkodzenia śródbłonek naczyńniowych.

Antytrombina III jest uważana za jeden z lepszych markerów zespołu wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia (4). Wydaje się, że zespół ten w postaci przewlekłej występował przynajmniej u tej części zwierząt (14,7%), u których stwierdzono kłaczkujące odczyny z siarczanem protaminy. U zwierząt tych stwierdzano ponadto wysokie stężenia mocznika. Właśnie stężenie mocznika przekraczające wartość 42 mg/dl i spadek aktywności AT III poniżej 90% uważa się za jedno z dodatkowych wyróżników DIC (6). Część badanych zwierząt spełniała te kryteria. Cechały się one ponadto relatywnie niższymi stężeniami fibrynogenu. Przedstawione dane mogłyby potwierdzać udział procesu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania w patogenezie choroby tych psów, u których nie wykazano dodatnich odczynów parakoagulacyjnych. Fakty te należy jednak interpretować z dużą ostrożnością. Ostrożność powinna być podyktowana dość nieoczekiwanym zachowaniem się osoczowych czasów krzepnięcia, a w szczególności APTT. Średnie wartości APTT były u chorych psów wyższe niż odnotowane w grupie kontrolnej. Wydłużenie, niekiedy znaczne, czasu protrombinowego i APTT towarzyszy zwykle niewyrównanej postaci DIC (4, 6). W postaci przewlekłej, a na taką wskazywałby obraz kliniczny i część wyników własnych, powinno wystąpić skrócenie PT i APTT (4).

Jednym z powodów przedłużenia APTT może być obecność w krążeniu antykoagulantów (6, 25). Rolę patologicznego, endogenego antykoagulantu mogłyby pełnić przeciwciała antyfosfolipidowe. Obecność takich przeciwciał wykazano dotychczas jedynie w inwazji wywołanej przez *B. bovis* (24).

Zwraca uwagę fakt, że niskie stężenia AT III występowały u zwierząt cechujących się wysokimi średnimi stężeniami mocznika. Uszkodzenie nerek jest często spotykanym następstwem inwazji pierwotniaków z rodzaju *Babesia* (19). Towarzysząca zmianom w nerkach proteinuria (19, 20) mogłaby sugerować, że jedną z przyczyn zmniejszonej aktywności AT III w osoczu badanych psów może być utrata tej globuliny z moczem. Nie wydaje się jednak, że nadmierne wydalanie AT III przez nerki odgrywało znaczącą rolę. Jak wykazali Lobetti i Jacobson (19), nieselektywny białkomocz z enzymurią wystąpił tylko u 1 spośród 30 chorych na babeszjozę psów.

Podsumowując należy podkreślić, że zmiany stwierdzone u chorych psów, a zwłaszcza małopłytkowość i hiperfibrinogenemia, stanowią cenną wskazówkę diagnostyczną, przemawiającą za rozpoznaniem choroby w tych przypadkach, w których wykrycie pierwotniaka badaniem mikroskopowym sprawia trudności.

Wyniki badań własnych pozwalają sądzić, że w patogenie babeszjozy uczestniczą łącznie mechanizmy wewnątrznaczyniowej aktywacji krzepnięcia i mechanizmy zapalne. Za udziałem tych pierwszych przemawia występowanie małopłytkowości, hiperfibrinogenemii, obniżenie aktywności antytrombiny III, obecność u części psów produktów degradacji fibrynogenu i fibryny w osoczu, a także brak odchyleń w zakresie wartości czasu protrombinowego. Wysokie stężenie fibrynogenu, jako białka ostrej fazy, wskazuje zaś na udział w patogenie babeszjozy psów procesów zapalnych.

Ponieważ uzyskane dane nie pozwoliły w pełni rozstrzygnąć wielu kwestii związanych z występowaniem DIC w przebiegu inwazji *B. canis*, celowe byłoby prowadzenie

dalszych prac ukierunkowanych na poszukiwanie w osoczu chorych psów molekularnych markerów DIC, ze szczególnym uwzględnieniem fibrynopeptydu A, dimeru D, czynnika płytkowego 4 i β -tromboglobuliny. Zbadania wymaga również kwestia występowania w przebiegu babeszjozy endogennych patologicznych antykoagulantów.

Piśmiennictwo

1. Alward W., Javaid M., Garner J.: Babesiosis in a Connecticut resident. *Conn. Med.* 1990, 54, 425-427.
2. Badylak S. F.: Coagulopathies associated with hepatic diseases. *Californ. Vet.* 1982, 2, 14-16.
3. Baneih G., Kenny M. J., Tasker S., Anug Y., Shkap A., Levi A., Shaw S. E.: Babesiosis in a cat from Israel a case report. *Israel. J. Vet. Med.* 2000, 57, 67-68.
4. Bick R. L., Kundel L. A.: Disseminated intravascular coagulation syndrome. *Int. J. Hematol.* 1992, 55, 1-26.
5. Bordeau P., Guelfi J. F.: Babesioza psów. *Mag. Wet.* 1998, 1, 35-47.
6. Buch B. M.: Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. Blackwell Science Ltd, Massachusetts 1996.
7. Canacho A. T., Pallas E., Gestal J. J., Guitan J., Olmeda A. S., Goethert H. K., Telford S. R.: Infection of dogs in north-west Spain with a *Babesia microti*-like agent. *Vet. Rec.* 2001, 149, 552-555.
8. Coles E. H., Gomez J. P., Garcia Sanchez M. L.: Diagnostico y Patologia en Veterinaria Interamericana. McGraw-Hill, Mexico-Madrid 1989.
9. Couto C. G.: Diagnostyka kliniczna i laboratoryjna krwawień u psów i kotów. *Wet. Dypl.* 1999, 1, 39-47.
10. Górski J., Nahorski W., Słonecka A., Birkholz A.: Zaburzenia hemostazy w malarii. *Wiad. Parazytol.* 1993, 39, 339-343.
11. Gundlach J. L., Sadzikowski A. B., Tomczuk K.: Babesioza psów. *Medycyna Wet.* 1995, 51, 584-587.
12. Habela M. A., Reina D., Navarrete I., Redondo B., Hernandez S.: Histopathological changes in sheep experimentally infected with *Babesia ovis*. *Vet. Parasitol.* 1991, 38, 1-12.
13. Irwin P. J., Hutchinson G. W.: Clinical and pathological findings of *Babesia* infected dogs. *Australian Vet. J.* 1991, 68, 204-209.
14. Jacobson L. S., Clark I. A.: The pathophysiology of canine babesiosis, new approaches to an old puzzle. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1994, 65, 134-145.
15. Judkiewicz J.: Rola fibrynogenu w chorobach sercowo-naczyniowych. *Acta Hematol. Pol.* 1994, 25 (supl. 2), 55-59.
16. Kopeć M.: Postępy w poznaniu mechanizmów aktywacji krzepnięcia. *Acta Hematol. Pol.* 1994, 25 (supl. 2), 5-13.
17. Kostro K., Gliński Z., Wojciecka-Lorenowicz K., Krakowski L.: Białka ostrej fazy jako markery chorób u zwierząt. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 539-546.
18. Littlewood J. D.: Differential diagnosis of haemorrhagic disorders in dogs. *In Pract.* 1992, 14, 172-180.
19. Lobetti R. G., Jacobson L. S.: Renal involvement in dogs with babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2001, 72, 23-28.
20. Marczak B., Jurka P.: Babesioza psów – ciągle poważne wyzwanie dla lekarza weterynarii. *Mag. Wet.* 2000, 8, 74-76.
21. Matthewman L. A., Kelly P. J., Bobade P. A., Tagwira M., Mason P. R., Majok A., Brouqui P., Raoult D.: Infections with *Babesia canis* and *Ehrlichia canis* in Zimbabwe. *Vet. Rec.* 1993, 133, 334-336.
22. Mglej S.: Leczenie piroplazmozy u bydła Todoritem. *Przegl. Wet.* 1934, 47, 214-218.
23. Moore D. J., Williams M. C.: Disseminate intravascular coagulation: a complication of *Babesia canis* infection in the dog. *J. South Afr. Vet. Assoc.* 1979, 50, 265-275.
24. Orinda G. O., Commins M. A., Waltisbuhl D. J., Goodger B. Y., Wright J. G.: A study of autoantibodies to phosphatidyl-serine in *Babesia bovis* and *Babesia bigemina* infections in cattle. *Vet. Immunol. and Immunopathol.* 1994, 40, 275-281.
25. Pernod G., Polack B., Peyron F., Luisy A., Kolodie L., Ambroise-Thomas P., Santoro F.: Monocyte tissue factor expression induced by Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *Thromb. Hemost.* 1992, 68, 111-114.
26. Prokopowicz D.: Choroby przenoszone przez kleszcze. Wyd. Fundacji Büchnera, Warszawa 1995.
27. Reyers F., Leisewitz A. L., Lobetti R. G., Milner R. J., Jacobson L. S., van Zyl M.: Canine babesiosis in South Africa: more than one disease. Does this serve as a model of falciparum malaria. *Ann. Trop. Parasitol.* 1998, 92, 503-511.
28. Schettler T. P., Klausens J., Scholtes N., Gorenflot A.: Parasite localization and dissemination in the *Babesia*-infected host. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998, 92, 513-519.
29. Taylor J. H., Guthrie A. J., Leisewitz A.: The effect of endogenously produced carbon monoxide on the oxygen status of dogs infected with *Babesia canis*. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1991, 62, 153-155.
30. Uhnoo I., Cars O., Cristensson D., Nystrom-Rosander C.: First documented case of human babesiosis in Sweden. *Scand. J. Inf. Dis.* 1992, 24, 541-547.
31. Welz C., Leisewitz A. L., Jacobson L. S., Vaughan-Scott T., Myburgh E.: Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ damage/dysfunction in complicated canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2001, 72, 158-162.
32. Wozniak E. J., Lowenstine L. J., Hemmer R., Robinson T., Conrad P. A.: Comparative pathogenesis of human WA1 and *Babesia microti* isolates in Syrian hamster model. *Lab. Anim. Sci.* 1996, 46, 507-515.