

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PARAZİTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**BROYLER YETİŞTİRİCİLİĞİNDE COCCİDİOSİS'TEN
KORUNMADA BETAİN VE AŞI ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**ASUDE GÜLÇE GÜLER
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan EREN**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-14013 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Asude Gülçe GÜLER tarafından hazırlanan “Broyler Yetiştiriciliğinde Coccidiosis’ten Korunmada Betain ve Aşı Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/05/2016

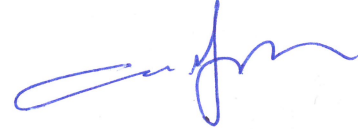
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Hasan EREN
Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Recai TUNCA
Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Cem Ecmel ŞAKI
Fırat Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Nuran AYSUL
Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Ramazan ADANIR
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi



ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan no’lu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarındaki katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Hasan EREN'e, tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Recai TUNCA'ya, tez çalışmalarım süresince deney aşamalarının kurulumu ve uygulamasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet BOZKURT'a, örnek toplama ve laboratuvar aşamalarında yanımda olan arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Emrah ŞİMŞEK ve Dr. Gökhan EGE'ye, tezimin istatistiki hesaplamalarındaki yardımlarından dolayı Erol BİNTAŞ'a, patolojik değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Erkmen Tuğrul EPİKMEN'e ve bugünlere gelmemde maddi ve manevi emeği olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, beni destekleyen annem Gülçin GÜLER ve babam Hüseyin GÜLER'e, sadece doktora eğitimimde değil hayatımın her alanında göstermiş olduğu desteğiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Nuran AYSUL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Coccidiosis'in Tanımı ve Taksonomisi	6
2.2. <i>Eimeria</i> Etkenlerinin Yaşam Çemberi	6
2.2.1. Merogoni (Şizogoni, Eşeysiz Çoğalma)	8
2.2.2. Gametogoni (Eşeyli Çoğalma)	9
2.2.3. Sporogoni (Eşeysiz Çoğalma)	9
2.3. Tavuklarda Coccidiosis ve Klinik Belirtiler	10
2.3.1. Sekum Coccidiosis'i	11
2.3.1.1. <i>Eimeria tenella</i> , Railliet and Lucet 1891, Fantham 1909	11
2.3.2. İnce Bağırsak Coccidiosis'i	12
2.3.2.1. <i>Eimeria necatrix</i> , Johnson 1930	12
2.3.2.2. <i>Eimeria maxima</i> , Tyzzer 1929 (Sinonim <i>E. indentata</i> , <i>E. tyzzeri</i>)	13
2.3.2.3. <i>Eimeria acervulina</i> , Tyzzer 1929	13
2.3.2.4. <i>Eimeria mitis</i> , Tyzzer 1929 (Sinonim <i>E. beachi</i>)	14
2.3.2.5. <i>Eimeria mivati</i> , Edgar ve Siebold 1964	14
2.3.2.6. <i>Eimeria praecox</i> , Johnson 1930	14
2.3.2.7. <i>Eimeria hagani</i> , P.P. Levine 1938	15
2.3.3. Rektum Coccidiosis'i	15
2.3.3.1. <i>Eimeria brunetti</i> , P.P. Levine 1942	15
2.4. Tavuk Coccidiosis'inde Patogenez	15
2.5. Tavuk Coccidiosis'inde Epidemiyoloji	18

2.6. Coccidiosis'te Tanı	19
2.7. Bağışıklık.....	20
2.8. Coccidiosis'in Kontrolü.....	21
2.8.1. Anticoccidial İlaçlar	22
2.8.1.1. Anticoccidiallerin etki şekilleri	23
2.8.1.2. Anticoccidial İlaç Direnci	24
2.8.2. Aşılama.....	24
2.8.2.1. Canlı Aşılar.....	26
2.8.2.1.1. Canlı Virulent Aşılar	26
2.8.2.1.2. Canlı Attenüe Aşılar	27
2.8.2.2. Rekombinant Antijen Aşıları.....	27
2.8.3. Alternatif Kontrol Metotları	28
2.8.3.1. Probiyotikler	28
2.8.3.2. Prebiyotikler	28
2.8.3.3. Vitamin ve Mineraller	29
2.8.3.4. Betain.....	29
2.8.4. Hijyenik Tedbirler, Yönetim ve Çevre Faktörleri	32
3. MATERİYAL VE METOT.....	34
3.1. Hayvan Materyali	34
3.2. Yem Materyali.....	34
3.3. Metot.....	35
3.4. Kümes Manejmanı.....	35
3.5. Büyüme Performansı Ölçümleri.....	36
3.6. Karkas Özellikleri.....	36
3.7. Deneysel Coccidiosis Bulaştırılması ve Materyal Toplanması	37
3.8. Bağırsak Uzunlukları ve Organ Ağırlıkları	37
3.9. Lezyon Skoru.....	38
3.10. Histopatolojik Bakı.....	38
3.11. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1. Büyüme Performansı	39
4.2. Ookist Atımı	41
4.3. Sindirim Organları Ölçütleri.....	44
4.4. Lezyon skorları.....	45

4.5. Et Ph'sı ve Rengi	47
4.6. Histopatolojik Bulgular	48
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	71



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CAA	: Canlı ağırlık artışı
TYK	: Temel Yem Karması
YT	: Yem tüketimi
YYO	: Yemden yararlanma oranı
FTS	: Fizyolojik Tuzlu Su
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu
NRC	: Milli Araştırma Konseyi
HE	: Hematoksilen-Eozin Boyama



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>Eimeria</i> spp'nin hayat döngüsü.....	7
Şekil 2. Sporlanmış <i>Eimeria</i> ookisti.....	10
Şekil 3: <i>Eimeria</i> türlerinin bağırsaklarda yaptığı lezyon alanları.....	17



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 : Kumes	36
Resim 2 : Kimesten bir bölme, 1 günlük yaştaki civcivler.....	36
Resim 3 : Duodenum lezyon skoru.....	46
Resim 4 : Jejunum lezyon skoru	46
Resim 5 : İleum lezyon skoru	46
Resim 6 : Jejunumda intraepitelyal yerleşimli, çok sayıda makrogamet.....	48



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1 : Doğal betain ve sentetik betain özellikleri	32
Çizelge 2 : Performans verileri	40
Çizelge 3 : Ookist sayıları	42
Çizelge 4 : Bağırsak uzunlukları ve organ ağırlıkları.....	44
Çizelge 5 : Lezyon skorları.....	45
Çizelge 6 : Göğüs eti pH değerleri ve et kalitesine ait değerler	47



ÖZET

BROYLER YETİŞTİRİCİLİĞİNDE COCCİDİOSİS'TEN KORUNMADA BETAİN VE AŞI ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜLER AG. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji Programı Doktora Tezi, Aydın, 2016.

Bu çalışmada betain ve aşının iyonofor anticoccidial olan monensin sodyuma karşı alternatif olarak kullanımının araştırılması amaçlanmıştır. Bir günlük yaşta, toplam 600 adet Ross 308 etlik civciv her biri 4 tekerrürlü olacak şekilde 5 gruba rastgele dağıtılmışlardır. Bir numaralı (kontrol) gruba temel yem karması (TYK) verilirken, iki numaralı gruba TYK'ye 100 mg/kg monensin sodyum ilave edilmiştir. Üç (aşı) ve beş (betain+aşı) numaralı gruplardaki 2 günlük yaştaki civcivlere içme suyu yöntemiyle aşı verilmiştir. Dört numaralı gruptaki civcivlere TYK'ye 2.0 g/kg betain verilmiştir. Beş numaralı gruptaki civcivlere ise aşıya ilaveten TYK'ye 2.0 g/kg betain ilave edilmiştir. Grupların tümü 20 günlük yaşta sporlanmış *Eimeria* ookistleri ile deneysel olarak enfekte edilmiştir. Tüm dönem süresince (1-48. günler) performans değerleri yönünden canlı ağırlık artışı (CAA) ve yemden yararlanma oranı (YYO) parametrelerine bakıldığında, aşı uygulanan grubun diğerlerine olan üstünlüğünü sürdürdüğü bunu sırasıyla betain, betain+aşı ve monensinin izlediği görülmüştür ($P<0.05$). Enfeksiyondan sonraki ilk kontrolde (6. gün) anticoccidial yem katkı maddesi ilave edilen grupların ookist sayıları kontrole göre daha az iken, sonraki günlerde dışkı ile atılan ookist sayısı açısından gruplar arasında istatistiki ($P<0.05$) ve sayısal açıdan önemli farklılıklar bulunmuştur. İnce bağırsak oransal ağırlığı yönünden muameleler arası istatistiki önem bulunmuş olup ($P<0.05$), yeme monensin katılması ve aşı uygulaması ince bağırsak ağırlığını kontrole göre önemli düzeyde azaltırken ($P<0.01$), betain ve betain+aşı uygulamaları sayısal düzeyde azalma sağlamıştır. Göğüs eti pH değerleri açısından gruplar arası istatistiki önem bulunmuş olup ($P<0.05$), monensin uygulaması diğer uygulamalara kıyasla pH'yi daha aşağıya çekmiştir. Daha önce farklı çalışmalarda kullanılan betainin, iyonofor anticoccidial olan monensin ve aşı ile kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışma veteriner hekimliği alanında çözüm bekleyen probleme alternatif, güvenilir ve etkili bir kontrol geliştirilmesinde gelecekte yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aşılama, Betain, Coccidiosis, *Eimeria*, Monensin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF BETAIN AND VACCINE EFFICACY TO PREVENT FROM COCCIDIOSIS IN BROILERS

**GULER AG. University of Adnan Menderes Health Science Institute Parasitology
Thesis of Doctorate, Aydın, 2016.**

In this study, it was aimed to point out the anticoccidial effect of betaine and vaccine as an alternative against monensin sodium. Day-old broiler chickens were separated into five equal groups with four replicate pens of 30 birds. One of the groups was given basal diet and served as the control. The following two of the five experimental groups received the basal diet supplemented with 100 mg/kg monensin sodium and betaine (2.0 g/kg), respectively. A commercial coccidiosis vaccine, either alone or in combination with betaine (2.0 g/kg), was carried out in order to form to remaining experimental groups. All of the chickens were challenged with sporulated field-mixed *Eimeria* species at 20 day of age. Throughout the experimental period, vaccinated birds out performed ($P<0.05$) other anticoccidial treatments in terms of body weight gain and feed conversion ratio which followed by betaine, vaccine+betaine and monensin treatments in a decreasing order. All of the anticoccidial regimens significantly decreased fecal oocyst output only at initiation of the measurements (i.e. first day of 11 days total observation period) however, this tendency disappeared thereafter ($P<0.05$). Supplementation diet with monensin and vaccination againsts coccidiosis decreased ($P<0.01$) small intestine weight in comparison with the untreated controls whereas numerical decreased observed when chicks fed on diet with added betaine and treated with betaine+vaccine. Treatment chicks with monensin decreased breast meat pH but other treatments did not show any affect ($P<0.05$). Previously, there has been no experiment which aimed to compare betaine with monensin sodium and also coccidiosis vaccine. Results of present study indicated that dietary betaine supplementation and commercial coccidiosis vaccine with mix *Eimeria* spp. may convey benefits to control coccidiosis. They could be viable, cost effective, sustainable and safe alternatives to conventional anticoccidial programs of ionophore anticoccidials with additive benefits having no residue and resistant hazardous to both animal and for human consumption.

Key words: Betaine, Coccidiosis, *Eimeria*, Monensin, Vaccination

1. GİRİŞ

Kanatlı yetiştiriciliği, dünya genelinde ve ülkemizde yumurta ve etlik piliç üretimi ile birçok ailenin protein gereksiniminin karşılandığı önemli bir sektördür. Kanatlı sektörünü etkileyen faktörlerin en önemlileri bakteriyel, viral ve paraziter hastalıklardır. Bu hastalıklardan özellikle gençleri etkileyen ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan paraziter hastalıkların başında coccidiosis gelmektedir. Ekonomik açıdan değerlendirildiğinde etlik piliç yetiştiriciliğindeki coccidiosis vakalarının sebep olduğu ekonomik kayıpların yıllık tutarının 3 milyar doların üzerinde olduğu görülmektedir (Dalloul ve Lillehoj, 2006). 2014 yılı piliç eti üretimi 1,9 milyon ton olan ülkemizde etlik piliç sektörü açısından konunun acilen ele alınması gerekmektedir (Web_1).

Coccidiosis, *Apicomplexa* kökünde yer alan farklı *Eimeria* (Tyzzer, 1932) türleri tarafından oluşturulan ve tüm evcil hayvanlarda yüksek mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Hayvanların genel sağlık durumu ve kondisyonlarındaki kötüleşmenin yanı sıra yem tüketiminde azalma, performansta düşme, dehidrasyon, canlı ağırlık kaybı ve ilerleyen vakalarda ölüm coccidiosis ile bulaşık sürülerde tespit edilen başlıca belirtilerdir (Turk, 1978; McDougald, 2003).

Coccidiosis'ten korunmak ve kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde sebep olduğu ekonomik kayıpları azaltmak amacıyla anticoccidialler (koksidiyostatlar) uzun süredir düzenli ve başarılı olarak kullanılmaktadır. İyonofor antibiyotikler (monensin, salinomisin, lasalosid sodyum, narasin, senduramisin) kanatlı coccidiosis'inin önlenmesinde yaygın olarak kullanılan anticoccidial ajanlardır (Chapman, 2001, 2014; Allen and Fetterer, 2002). Koksidiyostatlar Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} gibi katyonlarla lipofilik kompleksler oluşturarak biyolojik membranlardan taşınmasını sağlarlar (Pressman, 1976; Smith ve Strout, 1979). Hücre membranından geçişlerde inorganik katyonların hareketlerini kolaylaştırarak etkenin osmotik regülasyon mekanizmalarını bozarlar (McDougald, 1990).

Monensin sodyum'un yapısı Agratap ve ark (1967) tarafından tarif edilmiş ve geniş spektrumlu anticoccidial aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Smith ve Strout (1979)'un bildirdiğine göre narasin ve lasalosid konak hücreye zarar vermeden sporozoitin şişmesine ve tahribatına neden olmaktadır.

Monensin, salinomisin ve lasalosid ile yapılan çalışmalar bu üç iyonofor antibiyotiğin sitoplazmik membrandaki sodyum-potasyum pompasını değiştirerek sodyum seviyesini arttırırken potasyum seviyesini azalttığını göstermektedir (Smith ve Galloway, 1983).

Yapılan alışmalar monensin verilen etlik civcivlerde canlı ağırlık ve yem dönüşüm oranında iyileşmenin sağlandığı, mortalite ve lezyon skorunda da azalma olduğu bildirilmiştir (MacPherson, 1978).

Monensine karşı direncin yavaş gelişmesi ile birlikte enfeksiyona maruz kalmış hayvanlarda doğal immunité oluşurken klinik belirtileri ortadan kaldırması monensinin hala kullanılmaya devam edilmesini desteklemektedir (Chapman, 1984; 1999). Ancak son yıllarda uzun süreli ve bilinçsizce anticoccidial kullanımı sonucu oluşan dirençli *Eimeria* türleri (Chapman, 1997, 1998, 1999; Allen ve Fetterer, 2002; Elmusharaf ve Beynen, 2007; McDougald ve ark, 1986, McDougald, 2003) bu moleküllerin tartışılan bir konu haline gelmesine sebep olmuştur.

Diğer yandan coccidial enfeksiyonlar Nekrotik Enteritis gibi sekonder enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Nekrotik Enteritis etkeni olan *Clostridium perfringens*'in predispoze faktörlerinin *Eimeria* etkenleri, altlık kalitesi, rasyondaki ani değişiklikler olduğu bilinmektedir. Büyütme faktörü olarak antibiyotiklerin yasaklanmasını takip eden süreçte Nekrotik Enteritis'in klinik seyrinde önemli artışlar gözlenmiş ve etlik piliç yetiştiriciliği açısından *C. perfringens*'in patojenitesinin doğrudan *Eimeria* enfeksiyonları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. *Eimeria* protozoalarının tahrip ettiği bağırsak hücre duvarı *C. perfringes*'in hızlı şekilde kolonizasyonu için uygun bir ortam hazırlamaktadır (Al-Sheikhly ve Al-Saieg, 1980; Baba ve ark, 1992).

Coccidiosis'ten korunmak amacıyla kullanılan iyonofor anticoccidiallerin yasaklanmasına dair yasal düzenlemeler konunun ciddi ve hızlı olarak ele alınmasını gerektirmiştir. Son yıllarda yetiştiriciler kemoterapötik kullanımından kaçınmaya başlamışlar ve son olarak da Avrupa Birliği tarafından bazı anticoccidiallerin kullanımı etlik piliç yetiştiriciliğinde yasaklanmıştır (Farrant, 2001). Bu karar kanatlı sektöründe coccidiosis'e karşı alternatif metotların bulunması konusunda bütün dünyada hızla arayışlara gidilmesine yol açmıştır. Alternatif metotlardan şimdiye kadar öne çıkan ikisi; aşılar ve bitkisel preparatlardır.

Günümüzde ticari aşılar bulunmakta olup, aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Chapman ve ark, 2002). Jeurissen and Veldman (2002), coccidiosis'in aşı ile kontrol edilebilir bir hastalık olduğunu şu faktörlerle belirtmişlerdir:

- Kanatlı coccidiosis'inde immunité tür spesifiktir.
- Coccidiosis güçlü ve hızlı bir koruyucu bağışıklığa sebep olur.
- Eimeria* türlerinde antijenik varyasyon eksikliği vardır.

Ticari olarak kullanılan dört adet aşı markası bulunmaktadır; bunlar, non attenüe (Coccivac D/B ve Immucox) ve attenüe (Paracox ve Livacox) *Eimeria* türlerinden elde edilirler (Williams, 1998, 2002; Chapman ve ark, 2002).

Geçmişte aşılar suya ya da yeme karıştırılarak yaklaşık 1 haftalık yaşta uygulanmaktaydı. Yeni aşılama metotlarında birinci günde tek doz olarak Coccivac D (Chapman ve Cherry, 1997b), Immucox (Chapman ve Cherry, 1997b) ve Coccivac B (Chapman ve ark, 2002) uygulanmaktadır.

Yine, gelişen dirençten dolayı güncel çalışmalar, bitkisel ekstraktlar olarak tanımlanan doğal orijinli yem katkı maddelerinin kullanılması fikrini ortaya atmaktadır (Peek ve Landman, 2003; Wallace ve ark, 2010; Abbas ve ark, 2012).

Ülkemizde yapılmış olan bazı çalışmalarda floramızdaki 6 farklı bitkiye ait (kekik, defne, rezene, adaçayı, mersin yaprağı, portakal kabuğu) esansiyel yağların karıştırılmasıyla oluşturulan bir ticari preparatın etlik piliç, yumurtacı tavuk ve etçi damızlıkların yemine katılması sonucu performans özelliklerinin önemli düzeyde iyileştiği belirlenmiştir. Söz konusu ticari preparat ile yapılan diğer araştırmalarda bu karışımın etlik piliç yemlerine katılan antibiyotik, probiyotik ve organik asitlerin yerine geçebileceği, çok düşük dozlarda (12 mg/kg yem) dahi büyütme faktörü etkisini ortaya koyabildiği gösterilmiştir. Esansiyel yağlar ile organik asitler arasında sinerjistik etki bulunduğu, bu iki büyütme faktörü yem katkı maddesinin çok düşük dozlarda kombine edilmesi durumunda dahi tek başına yüksek dozda katıldıkları düzeye benzer etkiler elde edilebildiği bu çalışmalar ile ortaya konmuştur (Alçiçek ve ark, 2003; Bozkurt ve ark, 2005).

Allen ve ark (1997b), sıtma hastalığının tedavisinde kullanılan sıtma otu (*Artemisia annua*) yapraklarında bulunan antimalarial etkili aktif maddenin (artemisinin) anticoccidial etkisini ortaya koymak amacıyla bir araştırma yürütmüşlerdir. Bu amaçla deneysel olarak 3 farklı *Eimeria* türü (*E. necatrix*, *E. tenella*, *E. acervulina*) içeren inokulumla enfekte ettikleri civcivlerin yemlerine sırasıyla % 0, 0.5, 1.0 ve 5.0 oranında öğütülmüş sıtma otu yapraklarını ilave etmişlerdir. Araştırmacılar 3 haftalık uygulama sonucunda enfeksiyondan kaynaklanan canlı ağırlık kaybının, yeme sıtma otu ilavesiyle telafi edilemediğini, *E. tenella*'ya ilişkin lezyon skorlarının azaltılmasına karşılık *E. acervulina*'nın etkilenmediğini bildirmişlerdir. Sıtma otunun esansiyel yağının yapısındaki başlıca 3 aktif bileşeni (Artemisinin, 1,8-Cineole ve Camphor) ayrı bir denemede yeme ilave eden araştırmacılar, Camphor ve 1,8-Cineole'nin *E. tenella*'ya ilişkin lezyon skorlarını düşürmede ve canlı ağırlık kaybının telafisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar

yeme farklı dozlarda artemisinin ilavesinin her üç *Eimeria* türünde de ookist atılımını önemli düzeyde azalttığını belirlemişlerdir.

Youn ve Noh (2001), *Quisqualis indica* ve *Sophora flevescens* ekstratlarının, Wang ve ark (2008) ise üzüm çekirdeği ekstraktlarının coccidiosis'e karşı koruyucu etki gösterebileceğini bildirmişlerdir.

Duffy ve ark (2005), altlık malzemesine bulaştırılan üç *Eimeria* türü (*E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. tenella*) ile birinci günde enfekte edilen civcivleri salinomisin ve doğal bitkisel preparat (Natustat™) vererek 42. güne kadar büyümüşlerdir. Yeme ilave edilen her iki anticoccidial etkili katkıda 21. gün ve 42. gün canlı ağırlık kazancı ile yemden yararlanma değerini kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde iyileştirmişlerdir. Denemenin 14. gününde ince bağırsak ve kör bağırsakta belirlenen lezyon skorları muamelelerden önemli düzeyde etkilenmemesine karşılık, deneysel katkıların her ikisi de 21. günde sekum lezyon skorunu önemli düzeyde azaltmışlardır. Araştırmacılar hem salinomisin hem de Natustat'ın coccidiosis'ten kaynaklanan performans düşüklüğünü telafi etmede etkili olduğunu, doğal bir ürün olan Natustat'ın iyonofor anticoccidiallere alternatif olabilecek kapasiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Kekik esansiyel yağı içeren bir ticari preparatın coccidiosis üzerine etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise (Saini ve ark, 2003) 15 günlük civcivler *Eimeria spp.* ile enfekte edilmiş, civcivler 19 günlük yaşta kesilerek coccidial lezyon skorları yönünden incelenmişlerdir. Denemenin 11-19. günleri arasında yeme kekik esansiyel yağı ilave edilmesi (660 g/ton yem), verilmeyen kontrol grubuna kıyasla canlı ağırlık kazancı ve yemden yararlanma değerini önemli düzeyde iyileştirirken coccidial lezyon skorlarını da azaltmıştır. Yeme 330 g/ton kekik yağı ilave edilmesi gerek performans gerekse coccidial lezyon skorları bakımından yüksek dozda kekik yağı (660 g/ton) ve kimyasal anticoccidial (salinomisin) ile benzer sonuçlar vermiştir.

Guo ve ark (2004), *E. tenella* ile enfekte edilmiş etlik civcivlerde yeme yerel iki mantar türünün kurutulmuş öğütülmüş formunu ve Çin'de yetişen yerel bir tıbbi bitkinin ekstratını ilave etmenin humoral ve hücrel bağışıklığı önemli düzeyde destekleyici etkide bulunduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar belirtilen bitki ekstratlarının canlı coccidiosis aşısı ile kombine edilmesi durumunda da başlangıç için ümit verici sonuçlar elde edilebileceğini göstermişlerdir.

Eimeria tenella'nın aseksüel ve seksüel gelişme safhalarında balık yağı ve keten yağı ilavesi aksaklıklara neden olup etkenin gelişimini önemli derecede etkileyerek, oksidatif strese yol açmışlardır (Allen ve ark 1996; Allen ve ark 1997a).

Bozkurt ve ark (2016)'ın bildirdiğine göre oregano esansiyel yağı kanatlı coccidiosis'inin kontrolünde bir potensiyeldir. Araştırmacılar oregano esansiyel yağının bağırsak emilim kapasitesini ve bağışıklık sistemini desteklediğini bildirmişlerdir. Monensin ile birlikte kombine olarak kullanıldığında sinerjistik etki görülmesi coccidiosis'in kontrolünde umut vaat etmektedir.

Doğada birçok bitki ve organizma tarafından sentezlenen, şeker pancarından (*Beta vulgaris*) elde edilen, osmoprotektan etkili betain, kanatlı büyümesi ve performansı üzerine pozitif etkilere sahiptir. Betainin tek ya da salinomisin ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada her iki durumda da mortaliteyi düşürdüğü, canlı ağırlık artışı (CAA) ve yemden yararlanma oranı (YYO) üzerine olumlu etkide bulunduğu bildirilmiştir (Augustine ve ark, 1997; Augustine ve Danforth, 1999).

Sonuç olarak klinik bulgular anticoccidial uygulamaları ile baskılansa da, subklinik coccidiosis vakaları yoğun şekilde devam etmekte ve hayvanlarda verim kaybına yol açmaktadır. Ayrıca kullanılan ilaçlara karşı direnç oluşması, yeni anticoccidiallerin geliştirilmesinde maliyetlerin giderek artması, kullanılan ilaçların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin ortaya konması ve bu konuda tüketici baskısının artması gibi nedenler, hastalıkla mücadelede konvansiyonel ilaçlara alternatif, doğal ve çevre dostu yöntemlerin bulunmasında bütün dünyada yeni arayışlara gidilmesine yol açmıştır (Chapman, 1986; Rotibi ve ark, 1989; Williams, 1998; Bozkurt ve ark, 2013).

Bu bağlamda daha önce farklı çalışmalarda kullanılan betainin, iyonofor anticoccidial olan monensin ve aşı ile kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Planlanan bu çalışma ile veteriner hekimliği alanında çözüm bekleyen probleme alternatif, güvenilir ve etkili bir kontrol geliştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Coccidiosis'in Tanımı ve Taksonomisi

Coccidiosis, *Apicomplexa* kökü, *Coccidia* alt sınıfında yer alan türlerden ileri gelen bir hastalık olarak algılansa da, *Eimeriidae* ailesinde bulunan zorunlu hücre içi protozoonların meydana getirdiği bir enfeksiyonu ifade etmek için kullanılır (Urquhart ve ark, 1987). Kanatlı hayvan yetiştiriciliğinde dünya çapında bir sorun teşkil etmektedir. Hastalık, etkilenen sürülerde değişik derecelerde ve şiddette bağırsak lezyonlarına, bağırsak mukozasında oluşan hasara bağlı besinlerin emiliminin azalmasına ve dolayısıyla kilo kaybına, ishale, yemden yararlanmanın azalmasına ve yüksek oranlarda mortaliteye sebep olabilmektedir (McDougald, 1997).

Tenter ve Schnieder (2006)'e göre coccidiosis etkenlerinin sınıflandırılması aşağıda verilmiştir:

Alem : *Animalia*

Alem altı : *Protista*

Kök : *Alveolata*

Kök altı : *Apicomplexa*

Sınıf : *Coccidea*

Sınıf altı : *Eucoccidia*

Dizi : *Eimeriida*

Aile : *Eimeriidae*

Soy : *Eimeria*

Türler : *Eimeria tenella*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria maxima*, *Eimeria mitis*, *Eimeria mivati*, *Eimeria praecox*, *Eimeria hagani*

2.2. *Eimeria* Türlerinin Yaşam Çemberi

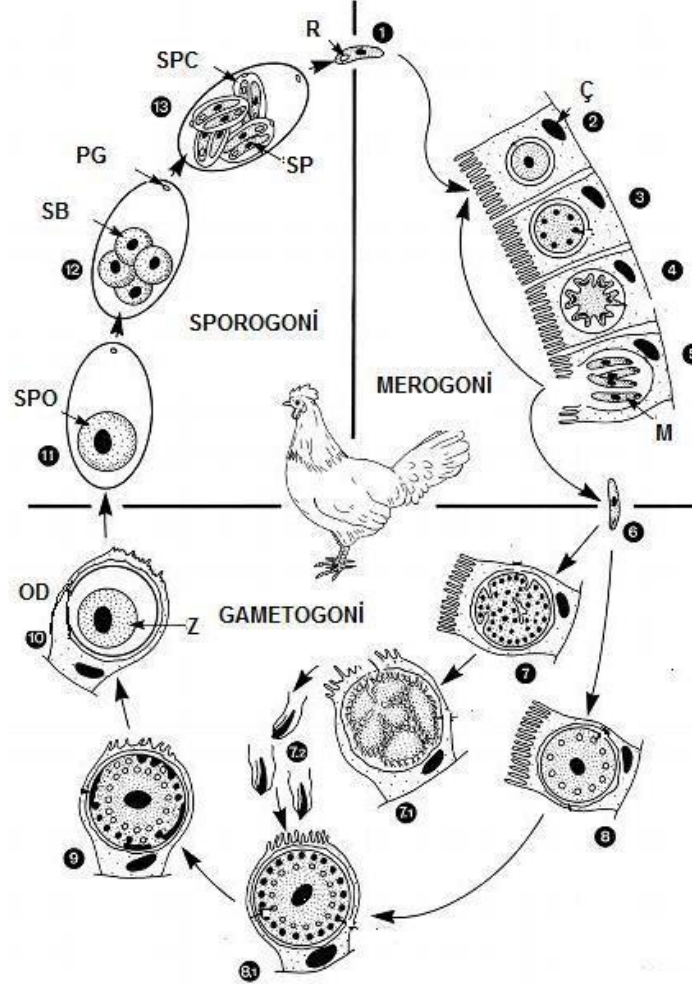
Eimeridae familyasındaki türler tek konakçılı parazitlerdir. Çoğalma dönemlerinin bir bölümünü konakta bir bölümü doğada geçirirler. Çoğalmaları birbirini izleyen üç dönemde gerçekleşir:

-Merogoni (Şizogoni, Eşaysız Çoğalma)

-Gametogoni (Eşeyli Çoğalma)

-Sporogoni (Eşaysız Çoğalma)

Türler, merogoni ve gametogoni dönemlerini konakçının sindirim sisteminde, sporogoni dönemini doğada geçirirler (Davies ve ark, 1963; Hammond, 1973; Mimioğlu ve ark, 1979; Schmidt ve Roberts, 1989). *Eimeria* spp.'nin yaşam döngüsü şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1. *Eimeria* spp'nin hayat döngüsü (Mehlhorn, 2001).

1.Sporozoit 2.Merozoit 3-4-5.Birinci nesil meront gelişim evreleri 6.Merozoit 7.Çok çekirdekli mikrogametosit 7.1.Mikrogametosit 7.2.Mikrogametler 8.Tek çekirdekli makrogametosit 8.1.Makrogametosit 9-10.Fertilizasyon ve zigot oluşumu 11.Sporlanmamış ookist 12-13.Sporlanma ve sporlanmış ookist Ç:Hücre çekirdeği, M:Merozoit, OD:Ookist duvarı, SPO:Sporont, SB:Sporoblast, SPC:Sporokist, SP:Sporozoit, PG:Polar granül R:Refraktil globül.

2.2.1. Merogoni (Şizogoni, Eşeysiz Çoğalma)

Sporlanmış ookist yem veya içme suları ile konak tarafından alındıktan sonra ookist kabuğu ince bağırsakların peristaltik hareketleri, asit, enzimler ve CO₂'nin etkisi ile açılır. Serbest kalan sporokistlerin ucundaki stidea cismi erir ve sporokistler serbest kalır, böylece sporozoitler hareketlilik kazanır. Bağırsak epitel hücrelerinin içine giren tek çekirdekli muz dilimi şeklindeki sporozoitler şekil değiştirerek yuvarlak bir form alır. Buna trofozoit adı verilir (Sayın, 1964; Hammond, 1973; Sayın ve ark, 1979). Trofozoiti barındıran epitel hücresi, büyüyen etkene yer sağlamak amacıyla değişime uğrar ve genişler. Hücrenin çekirdeği de genişler ve yer değiştirir (Pellerdy, 1974; Levine, 1985).

Trofozoitin çekirdeği, birkaç saat içinde merogoni (şizogoni) ile bölünür. Yeni oluşan çok çekirdekli yapıya meront (şizont) adı verilir. Kısa süre sonra yeni oluşan her bir çekirdeğin etrafını sitoplazma sarar ve 1. kuşak merozoitler (şizozoidler) oluşmaya başlar. Başlangıçta yuvarlak yapıda olan bu merozoitler hızla uzayarak mekik şeklini alır (Davies ve ark, 1963; Pellerdy, 1965; Kheysin, 1972). Merozoitler 5 x 1,5 µm büyüklüğünde olup, granüler bir sitoplazmaya ve merkezi yerleşimli bir çekirdeğe sahiptir (Davies ve ark, 1963).

Merontlar içerisindeki merozoit sayısı türlere göre değişmektedir. Olgunlaşmış merozoitleri içeren 1. kuşak merontlar, hücrenin komşu hücrelere ya da bağırsak lumenine doğru çıkıntı yapmasına konak hücresini şişirerek neden olmaktadır. Olgun merozoitlerin sınırlı hareket yeteneği vardır. Merozoitler bağırsak epitel hücrelerine yeniden girer ve yaşam döngülerini sürdürürler. Merogoni sayısı da türlere göre değişmektedir. (Kheysin, 1972; Ruff ve Reid, 1977). Yeni bağırsak epitel hücresine giren merozoit, büyür ve sonra bölünerek 2. kuşak merontu oluşturur. Merontların dokuda yerleştikleri yerler değişiklik göstermektedir. Sekumda yerleşen *E. tenella*'nın büyük 2. kuşak merontları mukoza epitelinden submukozal dokulara ve kas katmanlarına yayılabilirken *E. adenoides*'in küçük 2. kuşak merontları bağırsak epitel hücrelerinin uç kenarında, çekirdeklerin üstünde yer almaktadır (Kheysin, 1972; Atasever, 1992).

İkinci kuşak merontların bölünmesi benzer şekilde gerçekleşmekte ve ikinci kuşak merozoitler oluşmaktadır. Türler göre değişmekle birlikte, merozoitler yeni epitel hücrelere girerek 3. kuşak merontları oluştururlar ya da farklılaşarak seksüel gelişim formlarına dönüşürler (Davies ve ark, 1963).

2.2.2. Gametogoni (Eşeyli Çoğalma)

Gametogoni döneminde konakçı hücreye giren merozitlerden meydana gelen tek çekirdekli trofozoitlerden gamontlar oluşur. Gametogoni döneminin iki safhası vardır. İlkinde erkek ve dişi gametler oluşur (gametogenezis). İkincisinde mikrogamet makrogamet ile birleşir ve zigot oluşur (fertilizasyon).

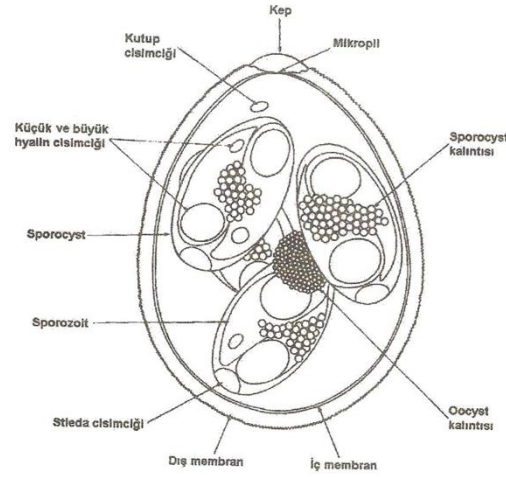
Merozoitlerin farklılaşması sonucu dişi ve erkek gametositler meydana gelir. Mikrogametositler (erkek gametositler) genişleyerek çok sayıda bölünmeye uğrar, çok sayıda mikrogamet oluşur (Davies ve ark, 1963; Pellerdy, 1965). Mikrogametler mekik şeklinde, hareketli ve yaklaşık 5 µm uzunluğunda olup aktif hareketlerini sağlayan 2 adet flagellaya sahiptirler (Davies ve ark, 1963).

Eimeria maxima hariç genel olarak makrogametositler mikrogametositlere göre daha büyüktür. Her bir makrogametositten bir adet makrogamet oluşur (Davies ve ark, 1963; Pellerdy, 1965). Mikrogamet in makrogameti döllenmesi ile zigot oluşur ve bir duvarla çevrelenir. Buna “ookist” adı verilmektedir (Pellerdy, 1965; Kheysin, 1972; Ruff ve Reid, 1977). Zigot ookist halini alıp bir duvarla çevrelendiğinde konak hücresinden ayrılır ve dışkı ile atılır. Enfeksiyonun başlangıcı ile dışkıda ilk ookistin görülmesi arasındaki süreye “prepatent süre” adı verilmektedir (Davies ve ark, 1963; Kheysin, 1972; Ruff ve Reid, 1977).

2.2.3. Sporogoni (Eşeysiz Çoğalma)

Ookistlerin içinde sporokist ve sporozoitlerin meydana gelmesi olayına sporogoni denir. Sporogoni konak dışında, doğada gerçekleşir (Kheysin, 1972). Dışkı ile atılan ookistler uygun sıcaklık ve nem koşullarına sahip ortamda sporlanırlar (Şekil 2). Ookistin içinde zigota ait sitoplazma ve ortasında hava kabarcığı şeklinde bir çekirdek bulunmaktadır. Sporogoni sırasında ookistin içindeki zigot bölünmeye başlayınca zigot çekirdeğinin etrafında yağ granülleri toplanır. Bu granüller sporlanmış ookistlerde görülen ookist artık maddesini oluştururlar. Yağ granülleri toplandığı sırada zigotun çekirdeği iki defa ikiye bölünür, böylece dört çekirdek meydana gelir. Bu sırada küre şeklindeki zigotun üzerinde birbirine dik, dört çıkıntı meydana gelir ve bu çıkıntılar balon şeklinde genişleyerek küre halini alırlar. Dörde bölünmüş çekirdeğin her bir parçası bu kürelerden birinin içinde yer alırlar. Sonuçta her biri bir çekirdek taşıyan küreler birbirlerinden ayrılırlar (Hammond ve ark, 1973; Pellerdy, 1974) ve oluşan tek çekirdekli dört kürenin her birine “sporoblast” adı verilir. Sporlanmış ookistinde artık madde bulunan türlerde ookist artık maddesi sporoblastların arasında yer alır. Sporoblastlar değişikliğe uğrayarak

sporokistleri oluştururlar. Sporokistlerin içindeki çekirdek ikiye bölünür. Bunu sporokistin sitoplazmasının ikiye bölünmesi izler. Böylece her sporokistin içinde tek çekirdekli ve sitoplazmalı iki sporozoit oluşur (Davies ve ark, 1963; Pellerdy, 1974). Sporlanma süreleri türlere göre değişiklik göstermekle birlikte sıcaklık, rutubet ve oksijenin optimum olduğu koşullarda 1 gün ile 3 hafta veya daha uzun sürede olur (Kheysin, 1972). Sporlanmış *Eimeria* ookisti şekil 2’de gösterilmiştir.



şekil 2: Sporlanmış *Eimeria* ookisti (Boch 1997)

2.3. Tavuklarda Coccidiosis ve Klinik Belirtiler

Tavuk coccidiosis’i Pellerdy (1965)’nin bildirdiğine göre sekum coccidiosis’i, ince bağırsak coccidiosis’i ve rektum coccidiosis’i olarak incelenmektedir. Kaufman (1996)’a göre ise tavuk *Eimeria* türleri sindirim kanalında yerleştiği bölgede hemoraji oluştururlar (*E. tenella*, *E. necatrix*) ve hemoraji oluşturmayanlar (*E. maxima*, *E. brunetti*, *E. mivati*, *E. acervulina*, *E. mitis*, *E. praecox*) şeklinde gruplandırılmıştır.

Sekal coccidiosis’in esas etkeni *E. tenella* olup; bunun dışında *E. necatrix* ve *E. brunetti* türlerinin de gametogoni dönemleri sekumda geçmektedir (Pellerdy, 1965, 1974; Levine, 1985). Beş haftalıktan büyük civcivlerde gözlenen ince bağırsak coccidiosis’inden birinci derecede *E. necatrix*, ikinci derecede *E. maxima* sorumlu olup, *E. acervulina*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. praecox* ve *E. hagani* türleri de ince bağırsaklara yerleşmektedir (Pellerdy, 1965; 1974). Rektum coccidiosis’inin etkeni ise *E. brunetti*’dir (Davies ve ark, 1963, Hiepe ve Jungman, 1983; Pellerdy, 1974).

Klinik belirtilerin ortaya çıkmasında etkenin patojenitesi, alınan ookist sayısı, etkene maruz kalınan süre, şizont veya merozoit nesilleri ve her şizont içindeki merozoit sayısı,

etkenin yerleştiği doku veya organın fonksiyonel önemi, hayvan yaşı, ırkı ve bağışıklık durumu, reenfeksiyon zamanı ve şiddeti önemli rol oynamaktadır (Levine, 1985; Mimioğlu ve ark, 1979).

Tavuklarda coccidiosis akut veya kronik olarak seyretmekte olup, akut seyir birkaç günden 2-3 haftaya kadar seyreden ve civcivlerde görülen formudur. Enfeksiyona yakalanan civcivler iştahsız, tüyleri dağınık ve mat olup, kloakaları dışkıyla kirlenmiş ve tüyleri birbirine yapışmıştır. Enfekte etkenin türüne göre dışkı kanlı olabilmektedir, ibik ve mukozalar ise solgun renk almıştır. Kanat ve bacaklarda felçler meydana gelebilmektedir. Hastalık başladıktan sonra 2-5 gün içinde ölüm gerçekleşir ve ölüm oranı %50-70 arasında değişmektedir. Enfeksiyon daha yaşlı tavuklarda ise kronik seyretmektedir. Buna bağlı olarak zayıflık, yumurta veriminde azalma olmakta, ölüm ise nadir olarak görülmektedir (Mimioğlu ve ark, 1979). Bazı *Eimeria* türleri (*E. tenella* ve *E. necatrix*) klinik coccidiosis'e sebep olarak kanlı ishal, ağırlık kaybı ve ölüme sebep olurken, diğer türler subklinik coccidiosis'e bağlı olarak göze çarpan büyüme ve üreme kaybına neden olmaktadır (Kaufmann, 1996).

Tavuk coccidiosis'inde morbidite ve mortalitenin yüksek olması, kanlı ishal, canlı ağırlık kaybı ve yumurta veriminde azalma, yem ve su tüketiminde düşme başlıca klinik bulgulardır. Hafif enfeksiyon oluşturan türler genelde subklinik olarak seyreder ve depigmentasyona sebep olabilmektedirler. Şiddetli enfeksiyonlar sonrasında hayatta kalanlar 10-14 gün içinde iyileşmekte ancak çoğu kez eski verimlerine ulaşamamaktadırlar (Aiello ve Mays, 1998).

2.3.1. Sekum Coccidiosis'i

Sekum coccidiosis'inin başlıca etkeni *E. tenella*'dır, *E. necatrix* ve *E. brunetti* gametogoni dönemlerini bağırsağın bu bölümünde geçirmektedir (Levine, 1985; Pellerdy, 1965).

2.3.1.1. *Eimeria tenella*, Railliet and Lucet 1891, Fantham 1909

(Sinonim: *Eimeria avium*, *E. bracheti*, *Coccidium tenellum*, *C. globosum*)

Eimeria tenella ookistleri oval şekilde olup 14-31 x 9-25 µm büyüklüktedir. Çift katmanlı ookist cidarı 1-1,5 µm kalınlığındadır. Mikropil bulunmaz, kutup granülü vardır. Gelişmiş ookist ve sporokistlerde kalıntı bulunmamaktadır. Stieda cisimciği mevcuttur. Sporokistler 7-11 µm uzunluğunda ve ovaldir. Virgül şeklindeki sporozoitler 9-10 µm uzunluğundadır. Sporlanma süreleri 18-24 saat arasında değişmektedir (Davies ve ark,

1963; Soulsby, 1986). Prepatent süre 6 gün (Levine, 1985), patent süre ise 10 gündür (Kheysin, 1972).

Sporozoitler makrofajlar tarafından Liberkuhn bezlerine taşınarak 24-48 saat sonra 21-31 µm büyüklüğünde 900 kadar merozoit içeren 1. nesil merontları oluştururlar. 2. ve 3. nesil merontlar ve gametositler sekum epitel hücrelerinde gelişmelerini tamamlarlar. 1. nesil merontlar derin dokularda oluştuklarından, enfeksiyondan 96 saat sonra çok sayıda hücrenin tahrip olmasıyla sekum lümeninde ağır hemorajiler görülmektedir. *E. tenella* enfeksiyonlarında sekum hiperemik olup mukoza ve kaslar kalınlaşmıştır. Lökosit ve alyuvarlar kapillar damarlardan dokuya geçip bağırsak epitel hücreleri ile birlikte dökülür. 2. nesil merontlar mukoza ve submukozada olgunlaştığında kanama şiddetlidir. Sekum pıhtılaşmamış kanla dolar, kan daha sonra pıhtılaşır. Kanamaya bağlı olarak eritrosit sayısı %50 azalmaktadır. Bu azalma *E. tenella* enfeksiyonları için tipiktir. Dışkıda kan görülmesi deneysel enfeksiyonlarda 5. günde görülmektedir. Kan görülmeden önce dışkının sulu olduğu gözlenmektedir. Ağır enfeksiyonlarda ölüm görülmektedir (Okursoy, 2001).

Eimeria tenella kaynaklı sekal coccidiosis genellikle 4 haftalık piliçlerde görülmektedir. 1-2 haftalık civcivlerin maternal antikorlardan dolayı dirençli olduğu, yaşlı tavukların ise daha önceki enfeksiyonlardan bağışıklık kazandığı bildirilmektedir (Soulsby, 1986).

2.3.2. İnce Bağırsak Coccidiosis'i

İnce bağırsak coccidiosis'inden öncelikle *E. necatrix* ve *E. maxima* türleri sorumlu olup bu iki türün dışında *E. acervulina*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. praecox* ve *E. hagani* de ince bağırsaklarda yerleşmektedir (Pellerdy, 1965).

2.3.2.1. *Eimeria necatrix*, Johnson 1930

Eimeria necatrix ookistleri oval, çift cidarlı ve 12-29 x 11-24 µm uzunluktadır. Ookist, sporokist kalıntısı ve mikropil bulunmaz. Sporlanma süresi 18-48 saat arasında değişmektedir. *E. necatrix*, *E. tenella*'dan sonra tavuklarda en patojen ikinci türdür. Birinci ve 2. nesil merontları ince bağırsakta, 3. nesil merontları ile gamet ve gametositleri sekumda yerleşmektedir. Prepatent süre 12-18 gündür. *E. necatrix*'in bağırsak mukozasında meydana getirdiği lezyonlar çok sayıda olup, ince bağırsağın orta 1/3'lük bölümünde en fazladır. Enfeksiyondan 4 gün sonra 2. nesil merontların oluşturduğu 1 mm çapında küçük beyaz nokta tarzında lezyonlar görülmektedir. İkinci nesil merontlar patojen olup, enfeksiyondan sonraki 5-6. günlerde şiddetli hemoraji dikkati çekmektedir. İnce bağırsaklar

şışkin olup pıhtılaşmış veya pıhtılaşmamış kan ile doludur. Bağırsak cidarı kalınlaşmıştır ve soluk renktedir (Witlock ve ark, 1981; Koinarski ve Angelov, 1994).

2.3.2.2. *Eimeria maxima*, Tyzzer 1929 (Sinonim *E. indentata*, *E. tyzzeri*)

En büyük ookistlere sahip olan *E. maxima*, ince barsak coccidiosis'ine neden olan bir diğer etkidir. Ookist büyüklükleri 21-48 x 15-34 µm arasında değişmektedir (Başkaya ve ark, 1952, Bhatia ve Pande, 1968). Sporlanmış ookistte, ookist artık maddesi ve mikropil bulunmamaktadır, bir adet kutup granülü yer almaktadır (Levine, 1985).

Sporokistler uzun, oval, 15-19 x 8-9 µm büyüklüğünde ve stieda cisimciği mevcuttur (Pellerdy, 1974; Levine, 1985). Sporozoitler 19 x 4 µm ölçülerinde, belirgin ve saydam bir refraktif globüle sahiptir. Sporlanma süresi 30-48 saat arasında değişmektedir (Levine, 1985).

Eimeria maxima ince bağırsağın orta kısmına yerleşmekle birlikte ince bağırsağın tümünde görülebilmektedir. Bağırsak epiteline yüzeysel yerleştiğinden *E. maxima* merontları daha az hasara neden olmaktadır.

Eimeria maxima nedenli enfeksiyonlar kısa sürelidir. Lezyonlar oluşur oluşmaz kaybolmaya başlamakta ve iyileşen hayvanlar kısa sürede toparlanmaktadır (Pellerdy, 1974; Levine, 1985).

2.3.2.3. *Eimeria acervulina*, Tyzzer 1929

(Sinonim *E. diminuta*, Fernando ve Remmler, 1973)

Yaygın olarak karşılaşılan bu tür ince bağırsakların ön bölümüne yerleşir (Levine, 1985). Genellikle duodenal bölgeye yerleşen *E. acervulina* intestinal coccidiosis'in subakut tipini oluşturmakta, piliçlerde ve yumurtlamaya başlayan hayvanlarda görülmektedir.

Ookistleri düzgün şekilde oval, çift cidarlı ve 12-23 x 9-17 µm büyüklüğündedir. Mikropil, ookist ve sporokist kalıntısı bulunmaz fakat ookistlerin çoğunda kutup granülü vardır (Pellerdy 1974, Levine 1985). Sporlanma 24 saatte tamamlanmaktadır (Davies ve ark, 1963; Kheysin, 1972; Pellerdy, 1974; Levine, 1985).

Eimeria acervulina, *E. maxima*'dan daha az patojeniktir. Enfeksiyon canlı ağırlık artışını ve yemden yararlanmayı azaltmaktadır. Yumurta üretimi düşmektedir. Subklinik coccidiosis'e neden olmaktadır. *E. acervulina* ile ağır enfekte genç tavukların gelişmesinde gerileme dışkılarında ise diğer türlerde görülmeyen bir beyazlık olduğu bildirilmektedir. Postmortem muayenede ince bağırsağın üst kısmında ve duodenumun seröz yüzeyinde küçük beyaz transversal odaklar görülmektedir (Davies ve ark, 1963; Soulsby, 1986).

2.3.2.4. *Eimeria mitis*, Tyzzer 1929 (Sinonim *E. beachi*)

İnce bağırsakların posterior kısmı hatta sekumun tubuler bölümünde de gözlenebilen yaygın bir türdür (Levine, 1985). Fitz-Coy ve Edgar (1988)'un bildirdiğine göre *E. mitis* bağırsak kanalının sekum hariç jejunumdan rektuma kadar tüm bölümlerinde görülmektedir.

Ookistler düzgün yapıda, renksiz duvara sahiptirler ve 10-21x9-18 µm büyüklüğündedir. Mikropil, ookist ve sporokist kalıntısı bulunmazken kutup granülü mevcuttur. Oval şekilli sporokistler 6 x 10 µm büyüklüğünde olup stieda cisimciğine sahiptir (Pellerdy, 1974; Levine, 1985). Sporlanma 18-48 saat arasında gerçekleşmektedir (Levine, 1985).

Prepatent süre 4-5 gün (Kheysin, 1972; Levine, 1985), patent süre ise 10 gündür (Levine 1985). Daha önce patojen olmayan bir tür olarak tanımlanmakta iken, yapılan çalışmalar sonucunda hafif patojen bir tür olduğu anlaşılmıştır (Pellerdy, 1974; Ruff ve Reid, 1977).

2.3.2.5. *Eimeria mivati*, Edgar ve Siebold 1964

Yaygın olarak karşılaşılan bu tür ince bağırsakların ön bölümü olmak üzere, ince bağırsakların tamamında ve kalın bağırsaklarda yerleşmektedir (Levine, 1985).

Elipsoid ya da oval yapıdaki ookistler 11-20 x 12-17 µm büyüklüğündedir. Ookist cidarı düz 0,4 µm kalınlığında ve tek katlıdır. Ookistlerde mikropil vardır fakat ookist kalıntısına rastlanmaz. Sporlanma 29 °C'de 11-12 saat sürer (Pellerdy, 1974). Uzun oval yapıdaki sporokistler 7-12 x 5-6 µm büyüklüğündedir (Pellerdy, 1974; Levine, 1985).

Eimeria mivati, *E. acervulina*'ya kıyasla daha patojen bir tür olmasına karşın hafif enfeksiyonları patojenik özellik taşımaz ve şiddetli enfeksiyonlarda ölüm oranı %10'u aşmamaktadır (Levine, 1985).

2.3.2.6. *Eimeria praecox*, Johnson 1930

İnce bağırsağın ön 1/3'lük bölümüne yerleşen bu türün ookistleri oval şekilli ve renksizdir (Levine, 1985). Ookist büyüklükleri 20-26 x 16-20 µm arasında değişmektedir. Mikropil, ookist ve sporokist kalıntısı bulunmaz, sporlanmış ookistlerde kutup granülüne rastlanır. Sporlanma süresi 24 saat olup, prepatent ve patent süreler dörder gündür. Patojenitesi düşük olan bu türle enfekte tavuklarda belirgin bir semptom görülmemektedir (Pellerdy, 1974; Levine, 1985).

2.3.2.7. *Eimeria hagani*, P.P. Levine 1938

Tavukların ince bağırsaklarının ön 1/3'lük kısmına yerleştiği belirlenmiştir (Ruff and Reid, 1977; Levine, 1985). Ookistleri oval, geniş ve düz cidarlı olup 16-21 x 14-20 µm büyüklüktedir. Mikropil yoktur fakat sporlanmış ookistte kutup granülü mevcuttur. Sporlanma 18-48 saatte gerçekleşmektedir (Pellerdy, 1974; Levine, 1985). Prepatent süre 6-7 gün (Pellerdy, 1965; Kheysin, 1972; Levine, 1985), patent süre ise 8 gündür ve patojenitesi zayıftır (Gordon, 1977; Conway, 1979).

2.3.3. Rektum Coccidiosis'i

Rektum coccidiosis'inin etkeni olan *Eimeria brunetti* birçok ülkede yaygın bir türdür (Davies ve ark, 1963)

2.3.3.1. *Eimeria brunetti*, P.P. Levine 1942

Yaygın olarak görülen bir türdür. İlk nesil merontları ince bağırsakların tamamında; geç kuşak merontlar, gametositler ve gametler ise ince bağırsağın posteriorunda; sekum, rektum ve kloakada gözlenmektedir (Levine, 1985).

Ookistleri ovoid ve 14-34 x 12-28 µm boyutlarında olup genellikle bir kutup granülü taşımaktadırlar. Mikropil ve ookist kalıntısı bulunmamaktadır. Sporlanma süresi 18-48 saat arasında değişmektedir (Levine, 1985).

Hafif enfeksiyonlarda belirli bir patolojik bozukluk olmamasına rağmen şiddetli enfeksiyonlarda bağırsak cidarının kalınlaştığı, bağırsak boşluğunda pembemsi renkte kanla karışık bir eksudat bulunduğu bildirilmiştir. Lezyonların ince bağırsağın posterior bölümünü kaplaması, *E. brunetti* için tipik olarak kaydedilmiştir. Rektum ve bağırsak kanalının son kısmında lümen içerisinde kazeöz sarı-beyaz içerisinde ookist bulunduran materyale rastlanmaktadır (Kaufmann, 1996).

Oldukça patojen bir türdür. Patojenite özellikle büyük merontların ve gametositlerin geliştiği evrelerde meydana gelmektedir. Şiddetli enfeksiyonlarda 5-6 gün içinde ölümler görülebilmektedir (Pellerdy, 1974).

2.4. Tavuk Coccidiosis'inde Patogenez

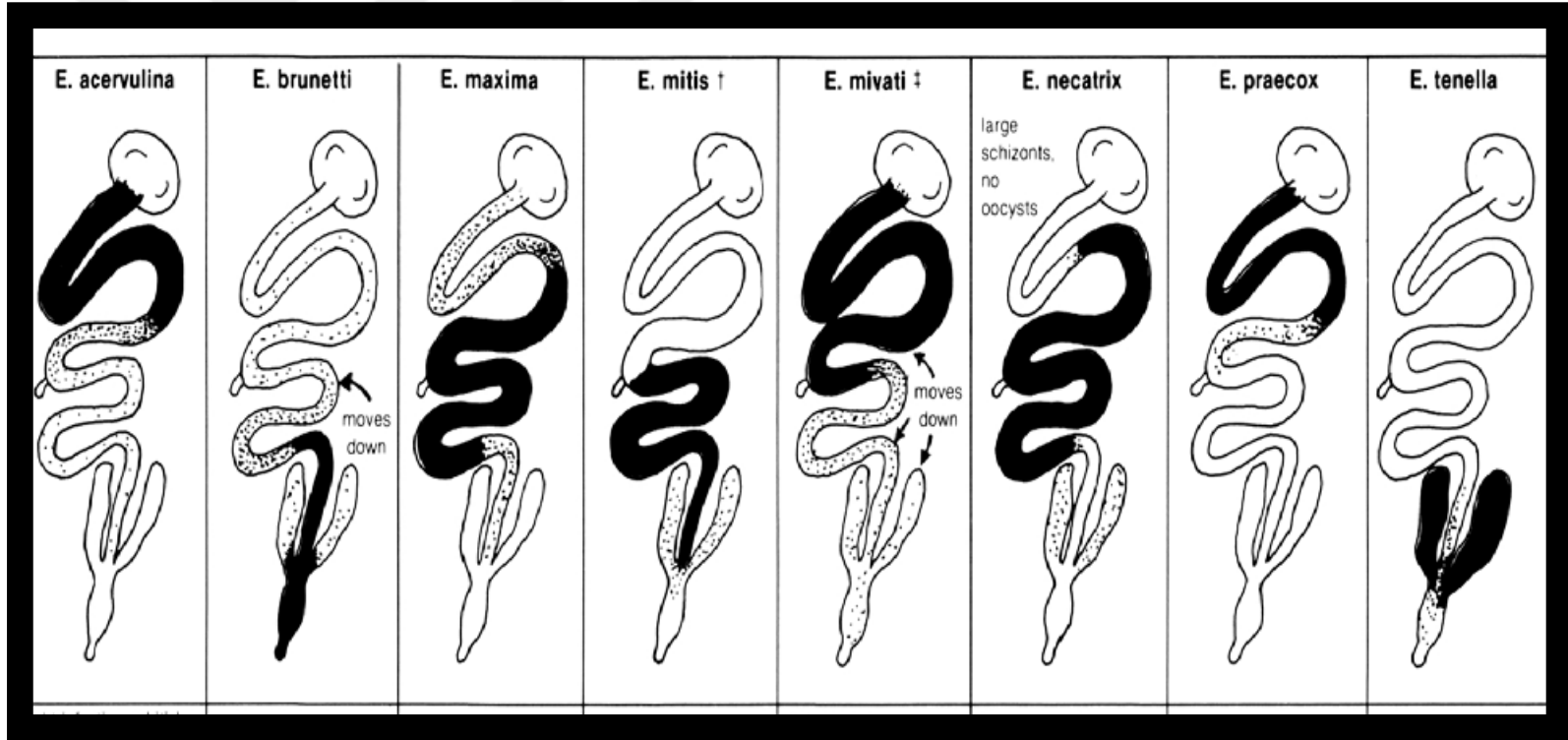
Coccidiosis, klinik bulguların gözlenmediği, CAA ve YYO'da düşmenin gözlemlendiği subklinik coccidiosis; kanlı ishal ve ölüm ile seyreden klinik coccidiosis olarak ikiye ayrılmaktadır (Williams, 1999). Bulgular ishal ile seyreden bağırsak yangısına bağlı olarak şekillenmektedir. Türler göre bağırsaklardaki lezyonlar ve bölgeleri

değişmektedir. Tüm gelişimlerini villuslardaki yüzey epitel hücrelerinde tamamlayan türler (*E. preacox*) az patojen olarak tanımlanırken, gelişimlerini kriptlerde ve subepitelial dokuda geçiren türlerin (*E. tenella* ve *E. necatrix*) daha patojen olduğu saptanmıştır (Hiepe ve Jungman, 1983). Etkenin patojenitesi ookist sayısı ile doğru orantılıdır (Atasever, 1992).

Genç kanatlılar hastalığa daha duyarlıdır. Fakat yetişkinler etkeni daha önce almış oldukları için bağışık olup, reenfeksiyonlara karşı dirençlidirler. Stres gibi bağışıklığı deprese eden durumlarda yetişkinlerde de klinik coccidiosis gözlenmektedir. Genç kanatlılarda sık görülen, patojenitesi en yüksek ve ağır kayıplara sebep olan tür sekum coccidiosis'i etkeni olan *E. tenella*'dır. Akut ve subakut enfeksiyonlarda hastalığın şiddeti değişkenlik göstermektedir (Levine, 1985).

Eimeria türlerinin patojenitesi bazı faktörlere bağlıdır. Enfeksiyonu oluşturan ookist sayısı başına yıkılan konak hücre sayısı, merogoni sayısı, merogoni sonucu açığa çıkan merozoit sayısı, etkenin dokularda ve hücrelerdeki yerleşim yeri gibi özellikler patojenitenin derecesini belirleyen başlıca faktörlerdir. Bunlara ek olarak enfeksiyon şiddeti, reenfeksiyon, konağın doğal veya kazanılmış bağışıklığının derecesi de patogenezi belirleyen önemli faktörlerdir (Levine, 1985).

Yapılan çalışmalara göre, *Eimeria* türlerinin çoğu yaşamlarını bağırsak epitel hücrelerinde geçirdiklerinden, *Eimeria* türlerinin patojenitesi değerlendirilirken konak hücrelerinin normalde sürekli olarak yenilediği göz önünde bulundurulmalıdır. Cıvcıvlerde, Lieberkühn kript hücreleri iki günde yenilenirken ileri yaştakilerde daha uzun sürmektedir. Bağırsak epitel hücresi doğal olarak dökülüyorsa içinde yer alan parazitin konağa zarar verme olasılığı düşüktür. Tür patojenitesi belirlenirken parazitin istila ettiği hücre tipinin ve bu hücrelerin normal yaşam sürelerinin dikkate alınması gerekmektedir (Levine, 1985).



Şekil 3: *Eimeria* türlerinin bağırsaklarda yaptığı lezyon alanları (Elmusharaf ve Beynen, 2007).

2.5. Tavuk Coccidiosis'inde Epidemiyoloji

Coccidiosis'e neden olan etkenler hemen hemen dünyanın her yerinden bildirilmiştir (Levine, 1985). Etlik piliç yetiştiriciliğinin yapıldığı her yerde *Eimeria* türlerine ve hastalığa rastlamak mümkündür (Davies ve ark, 1963). Hastalığın oluşumu üzerinde konağa, etkene, çevreye, bakım ve beslenme şartlarına, diğer hastalıklara ve strese bağlı faktörler etkilidir (Karaer ve Nalbantoğlu, 2001). Konağa ait faktörler ırk, yaş ve bağışıklık durumuna göre değişmektedir (Yun ve ark, 2000). Broyler yetiştiriciliğinde 3-6 haftalık civcivlerde, yumurta tavukçuluğunda ise 14-20 haftalık piliçlerde coccidiosis sorun oluşturmaktadır. Coccidiosis'de türe özgü bağışıklık gelişmektedir. Bağışıklığın süresi ile hastalığın epidemiyolojisi arasındaki ilişki önemlidir. *E. tenella* enfeksiyonlarında direnç çabuk geliştiği halde, *E. necatrix* ve *E. acervulina* enfeksiyonlarında uzun sürede gelişmektedir. Direncin yavaş geliştiği enfeksiyonlarda hastalığın yayılması daha kolay olmaktadır (Karaer ve Nalbantoğlu, 2001).

Hijyen eksikliği ve kalabalık barındırmalar altlıktaki ookist miktarının artmasına neden olmaktadır. Bu tip ortamlarda yetiştirilen duyarlı civcivlerin maruz kalacağı ookist sayısı daha fazla olmaktadır. Hastalığın oluşmasında *Eimeria* türünün patojenitesinin de rolü vardır. *E. necatrix*'in 200.000-400.000 ookisti ile enfekte edilen civcivlerin mortalite oranı %39 iken, *E. acervulina*'nın 1.000.000-2.000.000 ookisti ile enfekte edilenlerde bu oranın %1 olduğu gözlenmiştir (Levine, 1973).

Anticoccidial ilaçlar enfeksiyonu önlemede etkilidir fakat bağışıklık gelişimini baskılayabilmektedirler. Anticoccidial katkılı beslemeden sonra coccidiosis vakalarının artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik vakalar her ne kadar seyrek görülseler de subklinik coccidiosis sıklıkla gözlenmektedir. Bu durum yemden yararlanma oranının da azalmaya neden olduğu için ekonomik önem taşımaktadır (Jordan ve Pattison, 1996).

Enfeksiyonun oluşması için öncelikle duyarlı bireyler tarafından sporlanmış ookistlerin alınmış olması gerekmektedir. Ookistlerin doğada sporlanması ve enfektif hale gelmesi için sıcaklık, nem ve oksijen önemli faktörlerdir (Kusiluka ve ark, 1998). Kümes içerisindeki yüksek sıcaklık, aydınlatma aksaklıkları, yetersiz havalandırma yem tüketimini azaltmakta ve strese neden olmaktadır. Coccidiosis epidemiyolojisini etkileyen bir diğer faktör mevsim olup özellikle sonbahar ve kış mevsimlerinde ani yem değişikliği, düşük sıcaklık, daha sıkışık ortamda bulunma gibi predispoze faktörler hastalığın çabuk ve kolay yayılmasına sebep olmaktadır (Karaer ve Nalbantoğlu, 2001).

Demir (1991)'in Bursa ilinde 45 kümeste (1396 adet tavuk) yapmış olduğu çalışmada tavuklara ait dışkı örnekleri incelenmiş olup, *E. necatrix*, *E. tenella*, *E. mitis* ve *E. maxima* türleri tespit edilmiştir. Bunun yanında ülkemizde ilk kez *E. brunetti* saptanmıştır. Bölgedeki tavuklarda Coccidiosis etkenlerinin insidensi yüksek olmakla birlikte genel olarak enfeksiyon şiddeti düşük olarak belirlenmiştir. Coccidial semptom gösteren hayvan sayısının oldukça az olduğu rapor edilmiştir.

Güven (2010), Türkiye'de broyler yetiştiriciliğinde coccidiosis'e sebep olan 7 *Eimeria* türünün (*E. tenella*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. necatrix*, *E. praecox*, *E. acervulina*, *E. mitis*) varlığını PCR tekniği kullanarak araştırdığı çalışma sonucunda *E. tenella*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. praecox*, *E. acervulina* ve *E. mitis* türlerinin Türkiye ookist inokulumunda bulunduğunu saptamıştır. Morfolojik tanıda ise, inokulumda *E. tenella*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. necatrix*, *E. praecox*, *E. acervulina* ve *E. mitis*'e benzer ookist bulunduğu gözlemlenmesine rağmen PCR'da *E. necatrix* belirlenememiştir. Türkiye *Eimeria* türlerinin referans suşlarla karşılaştırılarak akrabalık dereceleri araştırılmıştır.

2.6. Coccidiosis'te Tanı

Coccidiosis'te tanı, klinik ve histopatolojik bulgular ile dışkı muayenesine dayanmaktadır. Coccidiosis salgınlarında, sürüde normal formda olmayan dışkı, bitkin veya ölmek üzere olan hayvanlar, tüylerde karışıklık ve deride pigmentasyon kaybı gibi klinik bulgular gözlenmektedir. *E. tenella* ve *E. necatrix* vakalarında dışkı kanlı, *E. acervulina* ve *E. maxima* vakalarında ise mukuslu ishale karakterizedir (Kaufmann, 1996).

Bir çok *Eimeria* türünün PCR gibi yöntemlerle teşhisi mümkün olsa da klasik yöntemlerin hala çok ucuz ve pratik olması nedeniyle bu yöntem rutinde kullanılmamaktadır. Moleküler yöntemler taksonomik ve epidemiyolojik çalışmalar dışında tanıya yönelik olarak tercih edilmemektedir (Schnitzler ve ark, 1999).

Rutin tanı dışkı örneklerinin ışık mikroskobu altında incelenmesi ile ookist varlığının belirlenmesine dayanmaktadır. Dışkıda bulunan ookist sayısını hesaplamak için modifiye McMaster yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi verse de klinik enfeksiyonların teşhisinde tek başına yeterli olmamaktadır. En doğru teşhis ölen hayvanların patolojik bulguları ile yapılabilmektedir. Şüpheli bağırsak mukozasından alınan kazıntılardan coccidia etkenleri görülebilmektedir. Mukozal kazıntı lam üzerinde FTS (fizyolojik tuzlu su) ile muamele edilip lamel kullanılarak mikroskop altında incelenebilmektedir (Levine, 1985; Kaufmann, 1996). Hazırlanan preparatların

incelenmesinde bol miktarda meront ve gamont görülmesi hastalığın kesin teşhisini sağlamaktadır (Pellerdy, 1974).

Bazı *Eimeria* türlerinin patojen bazılarının da apatojen olmasında dolayı tür ayrımının yapılması gerekmektedir. Bazı türler sporlanmamış ookistlerin morfolojik özelliklerine bakılarak teşhis edilebilmelerine karşın, ookistlerin sporlandırılmasından sonra morfolojik özellikleri dikkate alınarak teşhis yapılması daha doğrudur. Klinik bulgularla birlikte ookist varlığının tespiti hastalık tanısı için yeterli olmayabilmektedir. Örneğin *E. tenella*'da ookist üretimi gerçekleşmeden ve ookistler dışkıyla atılmadan klinik coccidiosis bulguları ile karşılaşabileceğinden ookist varlığının saptanamadığı durumlarda coccidiosis olmadığı şeklinde teşhis yanlış olmaktadır (Levine, 1985). Kanatlı yetiştiriciliğinde canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranında azalmaya neden olan subklinik coccidiosis daha sık karşılaşılan bir durumdur (Kaufmann, 1996).

Ookist atımının çok olduğu klinik olgularda bir parça dışkı ve FTS ile yapılacak nativ incelemede ookistlerin kolayca görülebileceği bildirilmiştir. Fakat ookistlerin zenginleştirilmesine dayalı yöntemler daha güvenilirdir. Bu yöntemler hafif olan *Eimeria* ookistlerinin yüksek özgül ağırlıklı sıvılarda yüzdürülerek, dışkıda bulunabilecek diğer partiküllerin uzaklaştırılması ve ookistlerin yoğunlaştırılması esasına dayanmaktadır. Kalitatif saptamada basit flotasyon yönteminden yararlanılabilmektedir (Conway ve McKenzie, 2007). Flotasyon sıvısı olarak doymuş tuzlu su, doymuş şekerli su ve doymuş çinko sülfat ($ZnSO_4$) solüsyonu kullanılabilmektedir. Flotasyon yöntemleri ile *Eimeria* ookistlerinin dışkıda kalitatif veya kantitatif olarak saptanabilmesi mümkün olmaktadır (Çakmak ve Vatansever, 2001).

2.7. Bağışıklık

Yabancı bir ajana karşı konakçının immun yanıt oluşturabilmesi için bu ajanın immunojenik yapıda olması gerekir. *Coccidia* etkenleri oldukça immunojenik karakterdedirler. Primer enfeksiyonu atlatan immun sistemi gelişmiş konakçılarda tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık gelişir (Wallach, 1997). *E. maxima* ve *E. brunetti* en immunojenik türler iken *E. tenella* ve *E. necatrix* az immunojenik türlerdir (Ovington ve ark, 1995). Bir *Eimeria* türüne karşı şekillenen bağışıklık, o konakçının duyarlı olduğu diğer *Eimeria* türlerinin invazyon yeteneğinde azalmaya yol açar. *E. tenella*'ya bağışık tavuklarda, *E. acervulina* sporozoitlerinin konakçı hücrelerine girişi bağışık olmayan bireylere göre daha azdır (Augustine, 2001).

Eimeria türlerine karşı konakçıda immun cevabı uyarmak için çok sayıda ookistin alınması gerekirken az sayıda *E. maxima*'nın konakçı immun sistemini uyardığı bildirilmiştir (Yun ve ark, 2000). Gelişme safhalarının erken dönemlerindeki formların (meront), seksüel safhadaki parazit formlarından daha immunojenik olduğu belirlenmiştir (Banerjee ve Gupta, 1999). *Coccidia* etkenine karşı genellikle genç hayvanlar duyarlıdırlar ve daha çok bunlarda akut hastalık tablosu görülmektedir. Bunun aksine yaşlı bireyler dirençlidirler (Lillehoj, 1998). Hayvanlarda yaşın bağışıklıkla ilgili olmadığı ortaya konmuştur, enfeksiyon geçirmemiş yaşlı bir bireyin coccidiosis'e karşı bağışık olduğu söylenemez. Kafeslerde steril olarak yetiştirilmiş altı aylık piliçlerin *E. tenella*'ya karşı hassas olduğu bulunmuştur (Soulsby, 1986).

Coccidiosis'te spesifik antijenlerin rolü sınırlıdır ancak mukozal sekresyonda görev alırlar. IgY ve IgA enfeksiyondan bir hafta sonra saptanır ve 8-14. günlerde pik seviyeye ulaşır ve iki ay kadar varlığını sürdürür (Lillehoj ve Ruff, 1987). Lillehoj (1998)'un bildirdiğine göre bursektomi yapılan tavuklar coccidiosis'e karşı tam koruma göstermiştir bu da coccidiosis antikorlarının rolünün az olduğunu ortaya koymuştur. In vitro çalışmalarda sporozoit ve merozoitlerin fagositozisinde immun serumun arttığı gözlenmiştir (Onaga ve Ishii, 1980).

Coccidia enfeksiyonlarında T hücrelerinin immun cevapta önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Isobe ve Lillehoj, 1993). Trout ve Lillehoj (1995), CD4⁺ ve sitokinlerin üretimi hakkında çalışmışlar, CD4⁺ hücrelerinin azalmasının *E. acervulina* enfeksiyonunda herhangi bir etkisi olmadığı fakat *E. tenella* ile primer enfeksiyonlarda ookist üretiminde önemli derecede artış ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte CD8⁺ hücrelerinde azalma *E. acervulina* enfeksiyonlarında ookist sayısında önemli derecede artışla sonuçlanmaktadır. CD8⁺ T hücrelerinin coccidiosis'te etkileri henüz ortaya konulamamıştır. Fakat bu hücrelerin sayıca artmalarının etkenin enfekte ettiği epitel hücreleri ile direkt ilişkili olduğu, sekonder enfeksiyon sonrasında lezyonun olduğu bağırsak bölümündeki enfekte epitel hücreleri sitotoksik T hücreleri için hedef teşkil ettiği düşünülmektedir (Lillehoj ve Bacon, 1991, Trout ve Lillehoj, 1995).

Jeurissen and Veldman (2002) coccidiosis'in aşı ile kontrol edilebilir bir hastalık olduğunu şu faktörlerle belirtmişlerdir:

- Kanatlı coccidiosis'inde immunité tür spesifiktir.
- Coccidiosis güçlü ve hızlı bir koruyucu bağışıklığa sebep olur.
- *Eimeria* türlerinde antijenik varyasyon eksikliği vardır.

Eimeria'lar konak içini ve konak dışını kapsayan karmaşık yaşam çemberine sahiptir. Konakta geçen safhada intraselüler ve ekstraselüler gelişme gösterirler ve bunlar seksüel ve aseksüel üreme dönemlerini içerir. İmmün sistem sadece üç noktada *Eimeria* gelişimini baskılayabilir (Jeurissen and Veldman, 2002);

- Sporozoitler penetrasyon için bir alan ararken ve epitele tutunmuşken,
- Sporozoitler villus epitelindeyken ve lökositlerin içinde ve arasındayken,
- Lamina propria'dan kript epiteline geçerken.

2.8. Coccidiosis'in Kontrolü

Sığır, koyun, keçi ve kanatlı yetiştiriciliğinde ekonomik açıdan önemli bir protozoon hastalığı olan coccidiosis'in kontrol altına alınmasında kemoterapi, immünolojik kontrol, dirençli konakçıların elde edilmesi ve hijyenik ortamın sağlanması gibi temel stratejiler uygulanmaktadır (Ovington ve ark, 1995; Williams 1998; Lowenthal ve ark, 1999).

2.8.1. Anticoccidial İlaçlar

Anticoccidial yem katkıları elli yılı aşkın süredir coccidiosis'ten korunmak veya önlemek amaçlı kullanılmaktadır. Jeffers (1997), Allen ve Fetterer (2002)'e göre anticoccidialler kimyasallar ve poliyeter iyonoforlar olarak sınıflandırılmıştır. Kimyasal anticoccidialler kimyasal sentez sonucu oluşan ve parazit metabolizmasına spesifik etki şekline sahip bileşiklerdir (amprolium, nikarbazin, diklazuril). Poliyeter iyonofor anticoccidialler ise *Streptomyces* ve *Actinomadura* fermentasyonu sonucu elde edilirler (salinomisin, monensin, lasalosid, narasin), iyon transportunu değiştirerek ve ozmotik balansı bozarak etki ederler (Elmusharaf ve Beynen, 2007).

Modern, ticari kanatlı sektörünün gelişiminde anticoccidial ilaçların kullanımı büyük öneme sahiptir. Koruyucu tedavi olmadan, entansif yetiştiriciliğin yapılmasına imkansız gözüyle bakılmaktadır (Chapman ve Cherry, 1997a). Koruyucu olarak anticoccidial ilaçların kullanılması durumunda coccidiosis kontrol altına alınabilir (Ruff, 1999). Koruyucu tedavide temel amaç *Coccidia* etkenlerine maruz kalan konakçılarda klinik enfeksiyonları engellemek ve bağışıklık oluşumunu stimüle etmektir (Bowman, 1999).

Kanatlı sektöründe anticoccidial ajanların rolü 50 yıllık bir geçmişe dayanmakta ve tüketiciye yüksek kalitede ürün sunulmasına olanak sağlamaktadır. Anticoccidial ajanlar; parazitin metabolizmasına etki edenler (amprolium, clopidol, decoquinate, halofuginone gibi) ve iyon taşınmasını-ozmotik basıncı bozanlar (monensin, lasalocid, salinomycin, narasin, maduramycin gibi poliyeter iyonoforlar) olarak sınıflandırılabilir. Anticoccidial ajanlar; parazitin metabolizmasına etki edenler (amprolium, clopidol, decoquinate, halofuginone gibi) ve iyon taşınmasını-ozmotik basıncı bozanlar (monensin, lasalocid, salinomycin, narasin, maduramycin gibi poliyeter iyonoforlar) olarak sınıflandırılabilir.

Günümüzde ise coccidiosis kontrolü temel olarak polietir iyonofor anticoccidiallerin kullanımına dayanmaktadır (Jeffers, 1997).

Sarı ve Çakmak (2008)'ın gerçekleştirdiği deneysel enfeksiyonlar sonucunda inokulumun $2,5 \times 10^5$ ookist içeren dozunun şiddetli hastalık bulgularına, 1×10^6 ookist içeren dozunun ise ölümlere sebep olduğu tespit edilmiştir. Hastalık ve ölüme neden olan bu dozlarla gerçekleştirilen deneysel enfeksiyon aşamasında hayvanlara yetiştirmenin 0-11. günler arasında 125 ppm nicarbazin, 11-37. günler arasında 70 ppm salinomycin içeren anticoccidial katkılı yem, 38.-kesim gününe kadar ise anticoccidial katkı içermeyen yem verilmiştir. Coccidiosis'den korunmak için uygulanan bu programın ölüm oranını ve hastalık bulgularını düşürdüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte anticoccidial katkılı yem kullanılmayan gruplara göre, anticoccidial katkılı yem kullanılan gruplarda büyümede bir baskılanma ve CAA'da azalma olduğu dikkati çekmiştir.

İngiltere'de 2000 yılından itibaren yılda 230 tondan fazla anticoccidial ilacın satıldığı bildirilmiştir. Ticari olarak satışa sunulan bir ilaca karşı kısa sürede direnç gelişmekte olup, bununla birlikte tavuk ürünlerinde ilaç kalıntısı varlığına ilişkin endişeler kemoterapötik ilaçların kullanımını etkilemektedir. İlgili kanunlar giderek ilaçların kullanım süresini ve kullanılabilir kimyasal sayısını kısıtlamaktadır. Örneğin, 2002 yılında İngiltere'de 17 kimyasal gruptan elde edilen anticoccidial ajanlar kullanılmakta iken, 2004 yılında bu sayı 10'a düşürülmüştür (Shirley ve ark, 2007).

2.8.1.1. Anticoccidiallerin etki şekilleri

Anticoccidialler genellikle birden fazla biyokimyasal etkiye sahiptirler. Fakat her kimyasal bileşiğin parazitin gelişme aşamasında uyguladığı etki kendine özgüdür:

Kofaktör sentezine etki edenler: Birçok ilacın biyokimyasal etki şekli önemli bir kofaktöre bağlıdır. Örneğin amprolium etken tarafından tiamin alımını engeller.

Mitokondriyal fonksiyona etki edenler: *Eimeria*'ların sitokrom sistemindeki enerji metabolizmasına engel olarak etki ederler. Örneğin kinolon ve klopidol, etkenin mitokondrisinde elektron metabolizmasına engel olur.

Membran fonksiyonuna etki edenler: İyonoforlar alkali metal katyonlarla (Na^+ , K^+ , Ca^{+2}) lipofilik kompleksler oluşturarak, katyonları hücre membranından taşırlar. Hücre zarından katyonların taşınması sırasında osmotik hasar oluştururlar. *Eimeria*'nın ekstraselüler safhaları sırasında etkilidirler (Elmusharaf ve Beynen, 2007).

2.8.1.2. Anticoccidial İlaç Direnci

Anticoccidialler yem katkısı olarak iyi bir profilaksi sağlamakla birlikte uzun süreli kullanılmaları (iyonoforlar dahil olmak üzere) tüm anticoccidiallere dirençli *Eimeria* suşlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Ruff ve Danforth, 1966; Chapman, 1998; Allen ve Fetterer, 2002). 1978 yılında *Eimeria*'ların bütün saha izolatları monensin'e duyarlı iken (Jeffers, 1978), 1986 yılında bu ilaca karşı direnç oluşmuştur (McDougald ve ark, 1986). Halofuginon'a karşı direnç 1982 yılında söz konusu değilken, 1989 yılında %80 direnç oluşmuştur. İyi bir anticoccidial tedavi programının seçimi (mekik veya rotasyon), direnç oluşumunu yavaşlatmanın veya engellenmenin temelini oluşturmaktadır (Ruff, 1999).

Direnç hızlı bir şekilde gelişebilir ya da poliyeter iyonoforlarda olduğu gibi birkaç yıl sürebilir (Chapman, 1997; McDougald, 2003). Direnç gelişiminin üç önemli faktörü vardır (Chapman, 1997; Jeurissen ve Veldman, 2002):

1. Yoğun dozlarda ve sürekli anticoccidial kullanımı genetik seleksiyonda değişikliklere sebep olmaktadır.
2. Her kanatlı işletmesinde rastlanabilen *Coccidia* yüksek üreme potansiyeli ve geniş genetik varyasyona sahip olmasıyla direnç gelişimine yol açmaktadır.
3. *Eimeria*'nın yaşam çemberi kompleks yapıda olup seksüel ve aseksüel safhalardan oluşmaktadır. Aseksüel safhadaki nükleus, haploid komplement kromozomlardan oluşmakta olup çoğu anticoccidial ilaç bu haploid yapılara etki göstermektedir. Duyarlı karakterde olan çoğu yapı anticoccidialler tarafından yok edilirken bir kısmı ise dirençli hale gelebilmektedir. Bunun sonucu olarak ise dominant özellikteki fenotiplerin popülasyonunda artış meydana gelmektedir.

Tüm anticoccidial ajanlara karşı değişen derecelerde direnç geliştiği bilinmektedir (Ruff ve Danforth, 1966; Chapman, 1994; Chapman, 1998). Direncin etkilerini en az seviyeye indirmek için kanatlı hayvan üreticileri farklı ajanların rotasyonla kullanılması, kimyasal maddelerle iyonoforların kullanılması ya da shuttle programlarının uygulanması gibi yöntemleri kullanmaktadır. Bu programların uygulanması mevsimsel koşullara ve *Eimeria* etkenlerinin prevalansına bağlıdır (Williams, 1998).

2.8.2. Aşılama

Klinik enfeksiyon oluşturmayacak sayıda alınan ookistler konakçıda immun sistemini uyarak koruyucu bağışıklık oluşmasını sağlamaktadır. *Eimeria* ookistlerine karşı şekillenen bağışıklık tür spesifiktir. Bir sürüde coccidiosis'e karşı tam bir bağışıklık

oluşması için konakçıların *Eimeria* ookistlerinin hepsine maruz kalması gerekmektedir. Tavuklarda coccidiosis'e neden olan 7 *Eimeria* türünü içeren canlı ookist süspansiyonları içme suyu veya yemle civcivlere uygulanarak ookistleri almaları sağlanmakta ve koruyucu bağışıklık oluşturulmaya çalışılmaktadır (Lillehoj ve Trout, 1993). Değişik tiplerde aşı üretim çalışmaları devam etmekle birlikte ilerlemeler yavaş kaydedilmektedir (Lillehoj ve Trout, 1993; Lillehoj ve ark, 2000; Lillehoj ve Lillehoj, 2000).

Hafif enfeksiyonları atlatan bireyler daha yoğun ookist miktarı ile oluşabilecek yeni enfeksiyonlara bağışıktır (Rose ve Hesketh, 1976). Attenüe ookistlerle oluşan enfeksiyonlara karşı immun yanıt şekillenir, bireyler tekrarlayan enfeksiyonlara karşı dirençli hale gelir (Lillehoj ve Lillehoj, 2000).

Anticoccidiallere karşı direnç gelişimi (Chapman, 1997; Williams, 2002), kanatlı ürünlerindeki kalıntılar konusunda endişe uyandırmıştır (McEvoy, 2001; Young ve Craig, 2001). Bazı anticoccidiallerin Avrupa Birliği tarafından yasaklanması (Farrant, 2001) ile birlikte tüketicileri kemoterapötiklerden uzaklaşmaya sevk etmiştir. Günümüzde ticari aşılar bulunmakta olup, aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Chapman ve ark, 2002).

Ticari olarak kullanılan dört adet aşı markası bulunmaktadır; non attenüe (Coccivac D/B ve Immucox) ve attenüe (Paracox ve Livacox) *Eimeria* türlerinden elde edilirler (Williams, 1998, 2002; Chapman ve ark, 2002). Bu aşılarından Coccivac (Edgar ve King, 1952) ve Immuncox (Lee, 1987) canlı virulent ookistleri içermektedir. Paracox (Shirley, 1989; Williams, 1992) ve Livacox (BedrnIk, 1993) ise canlı attenüe ookistleri içermektedir (Ruff, 1999; Chapman ve ark, 2002).

Aşılar yeme ya da suya katılarak bir haftalık yaştaki civcivlere verilmekle birlikte son zamanlarda bir günlük yaşta tek doz Coccivac D (Chapman ve Cherry, 1997a), Immuncox (Chapman ve Cherry, 1997b) ve Coccivac B (Chapman ve ark, 2002) uygulanmaktadır. Bir günlük yaşta tek doz uygulamanın önemi altı haftalık yaşa kadar immunitiyi olabildiğince erken başlatmaktır. Ancak bazı çalışmalar bir günlük yaştaki civcivlerin bağışıklık sistemleri gelişmemiş olduğundan birinci günde aşılanmanın güçlü bir bağışıklık sağlamayacağı yönündedir (Rose, 1987). Buna karşılık diğer çalışmalar bir günlük yaşta enfekte edilen civcivlerde etkin bir immunitiyi şekillendiği yönündedir (Chapman ve Cherry, 1997a; 1997b). Hatta bazı araştırmacılar embriyoların bile fonksiyonel bir immun sisteme sahip olduklarını bildirmişlerdir (Doelling ve ark, 2001).

Williams (1998), coccidiosis vakalarında *E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. tenella*'nın sıklıkla izole edilen suşlar olduklarından aşılarda bu üç türün olmasının faydalı olacağını bildirmişlerdir.

Aşılama sonrası civcivler coccidiosis'e karşı korunmakta ve sonrasında ise altlıkta bulunan etkenlerle reenfeksiyon gelişmektedir. Buna bağlı olarak "trickle enfeksiyon" gelişimi görülmektedir (Chapman ve Cherry, 1997a; 1997b).

Mathis ve ark. (2014) iyonoforlarla (salinomisin, lasalosid) in ovo *Eimeria* aşısını (Ivonocox-EM1) ilk kez birlikte denemişlerdir. İyonoforlarla aşının birlikte kullanımı performansı optimize ederek canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranında iyileşme sağlamakta, immunité oluşturarak ekonomik olarak da avantaj sağlanmaktadır.

2.8.2.1. Canlı Aşılar

Canlı aşılar yaklaşık elli yılı aşkın bir süredir coccidiosis kontrolünde sınırlı seviyelerde de olsa kullanılmaktadır. Etkinlikleri, ilk başta verilen düşük dozdaki ookistlerin yeniden kullanımına ve sonrasında tam bir bağışıklığın oluşmasına bağlıdır. Öncelikli olarak damızlıklarda ve yerde yetiştirilen sürülerde kullanılmakla birlikte broylerlerde de kullanımı artmaktadır (Allen ve Fetterer, 2002). Canlı aşılar virü lent ya da attenüe *Eimeria* suşlarını içermektedir (Williams, 1998).

2.8.2.1.1. Canlı Virü lent Aşılar

Virü lent aşılar doğal patojeniteleri herhangi bir değişikliğe uğratılmamış laboratuvar veya saha suşlarını içermektedir. Coccivac, Immucox, Inovocox, Advent gibi virü lent aşılar kullanılmaktadır (Peek ve Landman, 2011). Konak bağışıklığı *Eimeria* türüne spesifik olduğundan dolayı aşıların etkili olabilmesi için belli türleri (çoğunlukla 3-7 tür) içermesi gerekmektedir (Morris ve Gasser, 2006). Canlı virü lent aşıların etkinliğinin, aşının alınma şekli ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Ookistlerin birkaç defa az sayıda verilmesiyle enfekte edilen tavuklarda meydana gelen ookist üretimi, aynı miktarda ookistin tek seferde verilmesiyle enfekte edilenlere göre daha uzun olduğu ve iyi derecede bağışıklık oluşturduğu bildirilmiştir (Lillehoj ve Trout, 1993). Altlık yüksek oranda ookist ile kontamine olmadan önce, kontrollü olarak düşük dozda virü lent ookist verilerek, hayvanlarda koruyucu bağışıklık oluşturulması amaçlanmaktadır (Morris ve Gaser, 2006). Canlı virü lent aşıların sürü içinde her bireyde bağışıklık oluşturmaması, muhafazasının zor olması, altlıkta ookistlerin fazla miktarda birikmesi sonucu salgınların meydana gelmesi gibi sakıncaları da vardır (Lillehoj ve Trout, 1993). Kümes zemininde fazla miktarda

birikme riskinden dolayı etlik piliçlerde aşılama sonrası CAA'da azalma gibi problemlere neden olacağı ve etlik piliçlerin 6 hafta gibi kısa bir sürede bunu telafi edemeyecekleri bildirilmiştir (Williams, 1998).

2.8.2.1.2. Canlı Attenüe Aşılar

Canlı attenüe aşılar patojeniteleri azaltılmış *Eimeria* spp. suşları içermektedir. Virü lent *Eimeria* spp. ookistleri, in vivo embriyo pasajı, gelişimini erken tamamlayan soyların (precocious) seçimi, canlı virü lent ookistlerin X ışınları ile radyasyona ve elektromanyetik dalgalara maruz bırakılması ile attenüe edilebilmektedir (Lillehoj ve Trout, 1993). Paracox (biyolojik gelişimini erken tamamlayan suşlar, precocious) ve Livacox (precocious ve embriyolu tavuk yumurtasında pasajlanmış suşlar) attenüe canlı aşılarıdır. En iyi attenüasyonun seçilmiş precocious soyların üretilmesi ile olduğu bildirilmiştir. Precocious suşlar virü lent *Eimeria* ookistlerinin civciv embriyosundaki tekrarlanan pasajlardan sonra meydana gelen ookistlerin seçimi ile elde edilmektedir (Williams, 1998; Shirley ve ark, 2007). Precocius suşların attenüe ookistlerinin üreme potansiyellerinin düşük olması ve az sayıda ookist üretmeleri ticari anlamda geniş ölçekte aşı olarak kullanılmalarına olanak sağlamıştır (Lillehoj ve Trout, 1993).

Attenüe suşlar, virü lent suşlardan daha az üreme potansiyeline sahiptirler ve mukozal yüzeyde en az doku hasarına sebep olarak optimum bağışıklık sağlamaktadırlar. Canlı attenüe aşıların içerdikleri suşların hepsi ilaçlara karşı duyarlılık göstermektedir. Anticoccidial ilaçların yararlı olacağı periyodu uzatmak için anticoccidialler canlı aşı uygulamaları ile rotasyon şeklinde kullanılabilmektedir (Williams, 1998).

2.8.2.2. Rekombinant Antijen Aşıları

Enfeksiyon etkenlerinin, immunojenik olan yüzey proteinlerini, antijenik determinantlarını, virülens faktörlerini ve toksinlerini kodlayan genlerin, hücre içinde veya konakçı bir hayvanda klonlanması ve genin ekspresyonu sonucu elde edilen gen ürünlerinin aşı olarak kullanılması rekombinant DNA aşılarının temelini oluşturmaktadır. Üzerinde yoğun çalışılan bir konu olmasına karşın rekombinant aşılar başarılı olarak kullanılmamaktadır (Allen ve Fetterer, 2002). Son olarak geliştirilen CoxAbic ticari olarak kullanıma sunulmuştur (Belli ve ark, 2004).

2.8.3. Alternatif Kontrol Metotları

Anticoccidiallerin profilaksi ve tedavi amaçlı kullanımı kanatlı endüstrisinde başarı sağlamada en önemli faktördür. Fakat anticoccidiallerin yaygın kullanımları direnç gelişimine sebep olmaktadır (McDougald, 2003). Direnç gelişiminden kaçınmak için yapılabilecek uygulamalar shuttle programları ve rotasyondur (Chapman, 1997; McDougald, 2003). Fakat tüketicilerin kemoterapötiklerden uzak durmak istemesi, yüksek maliyet ve beklenen faydanın sağlanamaması sonucunda ilaç endüstrisi anticoccidiallere alternatif olabilecek yeni ürün arayışlarına girmiştir (Chapman, 1997). Büyüme destekleyici antibiyotiklerin yasaklanması ile birlikte Avrupa Birliği tarafından anticoccidiallere karşı da soru işaretleri oluşmuştur (Wallace ve ark, 2010). Bu tartışmalar anticoccidiallerin yerine geçebilecek yeni metotların bulunması hususunda araştırılmaya gidilmesi ihtiyacı doğurmuştur (Dalloul ve Lillehoj, 2006; Abbas ve ark, 2012).

2.8.3.1. Probiyotikler

Metchnikoff (1908), canlı mikroorganizmaların (çoğunlukla laktik asit bakterileri) sindirim sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. Fuller (1989) ise canlı mikrobiyel yem katkılarının intestinal mikrobiyal dengeyi sağladığını belirtmiştir. Probiyotik preparatları tek suştan oluşabildiği gibi (*Lactobacillus spp.* ya da *Streptococcus spp.*) birden fazla suştan da oluşabilmektedir (Fuller, 1989; Timmerman ve ark, 2004).

Probiyotiklerin kullanım amacı enterik patojenlere karşı konakçının direncini artırmak, bağırsak florasının iyileştirilmesini sağlamak ve bağışıklık sistemini düzenlemektir (Jin ve ark, 2000; Zulkifli ve ark, 2000). Tortuero (1973), Laktobasiller ve enterobakteriler arasındaki antagonizmaların varlığını ve laktobasillerin *E. tenella* enfeksiyonlarında klinik belirtilerin şiddetini azalttığını göstermiştir. Dalloul ve ark (2003), *Lactobacillus* içeren bir diyetle beslenen *E. acervulina* ile enfekte etlik piliçlerde bağışıklık sistemi üzerinde iyi yönde etki elde edildiğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte *Lactobacillus* türlerinin, in vitro *E. tenella* ile enfeksiyon durumunda invazyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (Tierney ve ark, 2004). Son zamanlarda, Lee ve ark (2007), *Pediococcus acidilactici*'nin bağışıklığı arttırmada etkili olduğunu ve coccidiosis ile ilişkili negatif büyüme etkilerine karşı koruduğunu bildirmişlerdir.

2.8.3.2. Prebiyotikler

Gibson ve Roberfroid (1995) tarafından prebiyotikler, “konak sağlığını iyileştirmek için kolondaki bir ya da sınırlı sayıda bakterinin, seçici olarak büyüme ve aktivitesini

uyaran sindirilemeyen yem katkı maddesi” olarak tanımlanmıştır. Probiyotikler ile karşılaştırıldığında prebiyotikler zaten ortamda varolan bakterileri hedeflerler ve gastrointestinal sistem florasına adapte edilmektedirler.

Mannanligosakkaritler, maya hücre duvarından elde edilirler ve prebiyotikler olarak bilinirler. Mannanligosakkaritler sindirilemez ve laktik asit bakterileri tarafından kullanılarak yarar sağlamaktadırlar (Delzenne, 2003).

Etlik piliç yemine mannanligosakkarit ilavesi tek başına *E. tenella* (Elmusharaf ve ark, 2006) veya *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. tenella* (Sun ve ark, 2005; Elmusharaf ve ark, 2007) ile miks enfeksiyonlarda şiddeti azaltmıştır.

2.8.3.3. Vitamin ve Mineraller

Eimeria enfeksiyonlarında birçok vitamin immunité gelişiminde katkıda bulunmaktadır. Vitamin A eksikliği T-lenfositlerin mitojenlere verdiği yanıtı etkilemekte ve protein antijenlere karşı spesifik antikor üretimini azaltmaktadır (Friedman ve Sklan, 1989). Vitamin E ve selenyum coccidiosise karşı direnci arttırmakta, canlı ağırlık kazanımını desteklemektedir (El-Boushy, 1988) ve *E. tenella* enfeksiyonlarında mortaliteyi düşürmektedir (Colnago ve ark, 1984). Vitamin C’nin immunitéyi arttırıcı etkisi vardır ve coccidiosis süresince civciv performansı üzerinde pozitif etki yapmaktadır (Attia ve ark, 1979). Fakat *E. tenella* ve *E. acervulina* enfeksiyonlarında vitamin C’nin lezyon skoru üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Webber ve Frigg, 1991). Subklinik *E. tenella* ve *E. maxima* enfeksiyonlarda yeme ekstra vitamin A, C, D₃, K ve selenyum eklemenin performansa yararlı bir etkisinin olmadığı Waldenstedt ve ark, (2000) tarafından bildirilmiştir. *E. maxima* ile enfekte civcivlerde yeme çinko-aminoasit kompleksi ilavesinin lezyon skorunu azalttığı rapor edilmiştir (Rapp ve ark, 2004).

2.8.3.4. Betain

Betain (trimetilglisin) ilk olarak şeker pancarından (*Beta vulgaris*) elde edilmiştir, daha sonraları diğer bitkilerde (ıspanak), hayvanlarda (karides, kabuklular) ve mikroorganizmalarda da tespit edilmiştir (Klasing ve ark, 2002).

Şeker pancarından doğal olarak elde edilen Betain Anhidraz (susuz betain) geçmişte etlik piliç rasyonlarında kullanılmaktaydı fakat günümüzde sentetik olarak üretilen Betain HCl kullanılmaktadır. Anhidre Betain ve Betain HCl arasında biyolojik aktivite veya osmoregülatör fonksiyonları bakımından farklılık gözlemlenmemiştir. Sentetik betain

üretimi mevsime bağlı olmayıp devamlı üretilebilmesi, maliyetinin daha düşük olması ve doğal betainde olduğu gibi havadaki nemi bünyesine çekmemesi gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Betain metil donörü (transmetilasyon) ve osmolit olarak hareket etmektedir. Osmolit olarak hücre içi su tutulmasını arttırarak hücre içi enzimleri korurken, metil donörü olarak metiyonin döngüsüne katılmaktadır (Kidd ve ark, 1997). Esteve-Garcia ve Mack (2000)'in yapmış oldukları çalışmada ise betainin protein metabolizmasında esansiyel aminoasit olan metiyoninin yerine geçemediği fakat asit baz dengesini düzenleyerek göğüs eti ve karkas verimini arttırdığı bildirilmiştir.

Anhidre betain sıcaklık stresi durumlarında kullanılabilmektedir. Attia ve ark (2009) sıcaklık stresinin etkisinin yavaş büyüyen etlik piliçlerde rasyona betain ilavesiyle gerilediğini ortaya koymuştur. Rasyona 1 kg betain ilavesi negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yem etkinliği ve canlı ağırlık artışı iyileştirmiştir.

Betain mitokondrilerde kolin oksidaz tarafından kolinden sentezlenmektedir. Hücre hacminin korunmasına yardım ederek, hücrelerin normal fonksiyonlarını bozmadan hücre içi su tutma kapasitesini arttırmaktadır, non-iyonik osmolit (Na^+ ve K^+ 'dan farklı olarak) olarak kabul edilmektedir (Klasing ve ark, 2002). Sıcak stresi durumlarında bu özellik anahtar rol oynamaktadır (Yancey ve ark, 1982).

Kolin oksidasyonu ile oluşan betain tersiyer amindir (Kidd ve ark, 1997) ve pek çok canlı organizmada mevcut olup şeker pancarından yüksek düzeyde konsantre edilebilir (Virtanen, 1995). Ozmotik ve iyonik strese maruz kalan hücreleri ve hücre membranlarını, inorganik iyon değişimlerini, koruyucu enzimler ve hücre membranlarını iyonik inaktivasyondan koruyan osmoprotektif bir etkiye sahiptir (Petronini ve ark, 1992).

Betainin emiliminin büyük oranda duodenumda daha az olarak da jejunumda olduğu bildirilmiştir (Kettunen ve ark, 2001).

Daha önceki çalışmalarda belirtildiğine göre, diyetle betain ilavesi, salinomisin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, civciv performansı üzerinde pozitif etkiye sahiptir (Virtanen ve ark, 1993; Augustine ve McNaughton, 1996; Augustine ve ark, 1997). Etki mekanizması tamamiyle açıklanamamış olup, Augustine ve ark (1997)'in bildirdiğine göre betain, coccidiosis'in varlığında bağırsak yapısı ve fonksiyonunu doğrudan destekleyerek, coccidial invazyonu ve gelişimi kısmen inhibe etmektedir. Dolaylı olarak ise barsak yapısı ve fonksiyonunu destekleyerek coccidia ile enfekte olmuş tavukların performansına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Denemeler betainin osmolit olarak görev almasının bağırsak epiteli ve aktivitesini iyileştirdiğini ve bağırsak bütünlüğü üzerine pozitif etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

Bağırsak bütünlüğünün iyileştirilmesi ile daha sağlam bir bağırsak epiteli, coccidia'nın etkisini en aza indirmeye yardımcı olmaktadır (Silversides ve Remus, 1999).

Betain bağırsak gelişimi ve fonksiyonlarını da etkilemektedir. Bağırsak hücrelerinde su bağlama kapasitesinde artış ve bağırsak epiteli yapısında değişiklik sağlamaktadır (Kettunen ve ark, 2001). Klasing ve ark (2002), civcivlerde coccidiosis enfeksiyonunun neden olduğu villus yüksekliğindeki azalmanın rasyona betain katkısı ile giderilebildiğini gözlemişlerdir. Kettunen ve ark (2001), betainin hem coccidiosis'li hem de sağlıklı civcivlerde kript/villus oranında azalma sağladığını kaydetmişlerdir. Farklı bir çalışmada ise coccidiosis'li civcivlerde lezyon skorunun azaldığı rapor edilmiştir (Virtanen ve ark, 1996). Besin maddelerinin sindirimi ve emilimi sindirim kanalı epitelinin yapısına bağlı olduğundan, betainin ozmotik kapasitesi sindirilebilirliği pozitif yönde etkileyebilmektedir (Eklund ve ark, 2005).

Doğada birçok bitki ve organizma tarafından sentezlenen, osmoprotektan etkili betainin, kanatlı hayvanların büyümesine ve performansı üzerine olumlu etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu maddenin tek ya da salinomisin ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada, her iki durumda da betainin mortaliteyi düşürdüğü, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma üzerine olumlu etkide bulunduğu görülmüştür. Doku kültürü çalışmalarında betain ve salinomisin kombinasyonunun hücrelerde *E. acervulina* invazyonunu azalttığı belirlenmiştir. Bu kombinasyonun *Eimeria* etkenleri ile enfekte hayvanlarda, *E. acervulina* gelişimi üzerine direkt olarak, bağırsak yapısı ile fonksiyonunu destekleyen osmoprotektan etkisi ile de indirekt olarak etkide bulunduğu varsayılmaktadır (Augustine ve ark, 1997; Augustine ve Danforth, 1999).

Ozmotik basıncın korunması, bağırsak hücre hacmini ve su dengesini koruyarak, sindirim enzimlerinin salgılanmasını arttırmaktadır. Betain, bağırsak dokusunda hücrelerin çoğalmasını uyarak, bağırsak duvarı epitelinde besinlerin emilimi için yüzeyin arttırılmasını sağlamaktadır. Coccidiosis ile enfekte kanatlılarda oluşan ozmotik dengenin bozulmasına karşı kullanılabilen betain önem arz etmektedir (Eklund ve ark, 2005).

Yeme betain ilavesi sıcaklık stresi altındaki ve coccidiosis'li etlik piliçler üzerinde pozitif etkiler göstermektedir (Augustine ve Danforth, 1999). Hücreleri ozmotik stresten koruyarak normal fonksiyonlarını yerine getirmelerini sağlar. Betain, *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. tenella* enfeksiyonlarına karşı salinomisin ile kombine halde kullanıldığında yeme tek başına betain veya salinomisin ilavesi ile karşılaştırıldığında performans üzerinde daha iyi etkiler göstermektedir. Yeme tek başına betain ilavesi *E. acervulina* ve *E. tenella* enfeksiyonlarında bağırsak epitelindeki sporozoitlerin

invazyonunu azaltmaktadır. Klasing ve ark (2002), *E. acervulina* enfeksiyonlarında yemlerine betain ilave edilen piliçlerin bağırsak epitellerinde ve lamina propriasında betain ile beslenmeyen piliçlere göre daha fazla lenfosit bulunduğunu göstermişlerdir.

Waldenstedt ve ark (1999) ise betainin tek başına yem katkısı olarak kullanıldığı durumlarda canlı ağırlık ve yemden yararlanma oranında önemli derecede ilerleme kaydettiğini bildirmişlerdir. *E. tenella* ile enfeksiyon durumlarında narasin ile kombinasyon halinde kullanıldığında ise civcivlerin performansında herhangi bir etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.

Çizelge 1. Doğal Betain (Betafin S1) ve Sentetik Betain (Betaine HCl) özellikleri

Özellikler	Betafin S1	Betaine HCl
Kaynak	Doğal-şeker pancarı küspesi	Sentetik
Üretim yeri	Finlandiya-Fransa-ABD	Çin
İçerik	%96 Betaine	%16-71 Betaine
1 kg Betaine	1 kg Betafin	1.3-5.6 kg
Chloride seviyesi	%1'den az	%5.8-25.3
Su tutma kapasitesi	Çok yüksek	Çok düşük
Koku	Yok	Güçlü yakıcı koku
Sıcak stresi	Çok etkili	Etkisiz

2.8.4. Hijyenik Tedbirler, Yönetim ve Çevre Faktörleri

Sürü hijyeni, sanitasyon ve manenjman koşulları coccidiosis'in önlenmesinde kullanılan anticoccidiallerden optimum fayda sağlamaya yardımcı olmaktadır (Chapman, 1997). Sanitasyon uygulamaları tek başına ookistlerin ortadan kaldırılması için yetersizdir. Sanitasyon uygulamalarındaki hatalar giderilmeli ve ookistlerin birçok dezenfektana karşı dirençli oldukları göz önünde bulundurulmalıdır (McDougald, 2003). Coccidiosis'in kontrolünde hijyenik tedbirlerin yeri oldukça önemlidir. Hayvanların kontamine dışkı ile temaslarının kesilmesi gerekmektedir. Kafes tavukçuluğu yapılan işletmelerde bu risk minimuma indirilebilir. Ancak kafes zemininin ve sulukların dışkı ile kirlenmesi durumunda salgınlar görülebilir (Fayer ve Reid, 1982).

Kümes girişlerine dezenfektanlı ayak banyosu koyulması bakteriyel ve viral hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir. Kümes içerisinde metrekaresine düşen birey sayısı standartlara uygun olmalıdır. Hayvanların kontamine dışkı ile temasları kesilmeli, kümes altlıklarının ıslak olup olmadığı kontrol edilmeli ıslak altlıklar hemen değiştirilmelidir. Ölü tavuklar kümesten uzaklaştırılmalı, personel ve ekipman hareketleri kontrollü olmalıdır. Farklı yaş gruplarında bulunan bireyler bir arada tutulmamalıdır. Modern havalandırma ve nipel suluk kullanımı, ookistlerin sporlanmalarını olumsuz etkileyen kurutma işlemi gibi tedbirler salgın riskini ortadan kaldırmaktadır (Ruff, 1999; Morris ve Gasser, 2006).



3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Denemede 600 adet etlik civciv (Ross 308) kullanılmıştır. Civcivler çıkımdan hemen sonra denemedeki tüm civcivler Bursal Hastalığı ve Newcastle Hastalığına karşı inaktif aşı ile aşılanmışlardır (AviPro 202 ND-IBD). Civcivler tartıldıktan sonra talaş altlıklı yer bölmelerine her bir bölmede 30 (15 erkek+15 dişi) adet civciv olacak şekilde tesadüf parselleri deneme desenine göre 4 tekerrürlü 5 gruba eşit şekilde yerleştirilmiştir. Deneme manejanları ve fiziki yapıları birbirinin tamamen aynı olan ve birbirinden bir servis odası ile ayrılmış tek çatı altındaki kümeste yürütülmüştür. Aradaki servis odası vasıtasıyla kümeslerin bakıcıları, ekipmanları ve giriş-çıkışları bulaşmayı engellemek amacıyla birbirinden tamamen izole edilmiştir. Kümesin her bir yarısında 600 adet civciv 4 tekerrürlü olacak şekilde gruplara dağıtılmıştır.

3.2. Yem materyali

Denemede kullanılacak temel yem karmaları (TYK) mısır-soya küspesi esaslı olarak toz formda hazırlanmıştır. Denemedeki civcivlere 1-14 günler etlik civciv başlangıç yemi, 15-28 günler arasında etlik civciv büyütme yemi, 29-48 günler etlik piliç yemi yedirilmiş, yemler izokalorik ve izonitrojenik olarak formüle edilmiştir. Yem karmalarının besin madde içeriklerinin tespitinde kullanılan hibrid için önerilen düzeyler dikkate alınarak, NRC (1994)'deki limitlerin altına inilmemiştir.

Anticoccidial etkili bitki ekstraktının seçiminde ülkemiz koşullarında yetiştiriciliği yapılan ve sürdürülebilirliği olan şeker pancarından elde edilen tıbbi bir bitkinin kullanılmasına dikkat edilmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda anticoccidial etkinliği ortaya konmuş olan betainden faydalanılmıştır. Betainin ticari preparatı (Betaine HCl) Agrana® Ltd. Co. tarafından temin edilmiştir (Çin).

Denemede iyonofor anticoccidial olarak monensin sodyum kullanılmıştır (COXIDIN® 200 microGranulate, Huvepharma, Sofia, Bulgaria). Ticari preparat %20 monensin içermekte olup 1 ton yeme 500 g ilavesiyle 1 kg yeme 100 mg Monensin sodium sağlanmıştır. ABD ve Avrupa'da pratik kullanım limitleri 90-110 mg/kg yem olarak önerilmektedir.

3.3. Metot

Deneme her biri 4 tekerrürlü 5 gruptan oluşmuş olup, her bir tekerrürde 30 adet olmak üzere her grupta 120 adet civciv denemeye alınmıştır. Denemeye ait düzen aşağıdaki gibidir:

1.KONTROL	Anticoccidial yok
2.MONENSİN	TYK'ye 100 mg/kg Monensin sodyum
3.AŞI	Livacox Q
4.BETAİN	TYK'ye 2.0 g/kg yem betain
5.BETAİN+AŞI	Livacox Q + TYK'ye 2.0 g/kg yem betain

Kontrol grubuna temel yem karması (TYK) verilirken 2 numaralı gruba TYK'ye 100 mg/kg monensin sodyum ilave edilmiştir. 3 ve 5 numaralı gruplardaki 2 günlük yaştaki civcivlere içme suyu yöntemiyle aşı verilmiştir. Bu amaçla askılı tip civciv suluklarına bölme başına 300 ml olacak şekilde aşı uygulaması yapılmıştır. Aşı oda sıcaklığında klorsuz su içinde çözündürüldükten ve iyice karıştırıldıktan sonra civciv başına 10 ml aşı çözeltisi tahsis edilecek şekilde 4 saat süresince içirilmiştir. Daha sonra civcivler şebeke suyuna geçirilmiştir. Deneme de kullanılan ticari aşı (Livacox Q[®], Biopharm, Çek Cumhuriyeti) 1ml'de kloramin'in %1 w/v'lik sulu çözeltisinde *E.tenella*, *E.acervulina* ve *E.maxima*'nın attenüe edilmiş suşunun her birinden 30.000-50.000 ookist ve *E.necatrix*'ten 10.000 ookist bulundurmaktadır. Aşı uygulamasından hemen sonra vitamin uygulaması yapılmıştır (Teknovit, AD₃E Plus). Aşı uygulaması yapılmayan 1., 2. ve 4. gruplara %1'lik tuzlu su çözeltisinden aşı aşı çözeltisi kadar içirilmiştir. 4 numaralı gruptaki civcivlere TYK'ye 2.0 g/kg betain verilmiştir. 5 numaralı gruptaki civcivlere ise aşıya ilaveten TYK'ye 2.0 g/kg betain ilave edilmiştir.

3.4. Kümes Manejmanı

Denemede civcivlere yem ve su ad libitum olarak verilmiş, ışıklandırma 16 saat aydınlık + 8 saat karanlık olarak düzenlenmiştir. Deneme Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinde çevre denetimli araştırma kümesinde yürütülmüş olup, civcivler 1.50 x 2.20 m boyutlarındaki deneme bölmelerinde 15 adet piliç / m² yerleşim sıklığında barındırılmıştır. Her bir bölmede 2 adet askılı piliç yemliği ve 1 adet askılı suluk ve bir adet elektrikli ısıtıcı bulundurulmuştur. Denemenin ilk günü 33°C olan kümes sıcaklığı 21. güne kadar tedrici olarak 23°C'ye düşürülmüş ve sonrasında 22°C'de sabit tutulmuştur. Altılık

malzemesi olarak kullanılmış kuru planya talaşı 6 cm yüksekliğinde kümes tabanına serilmiştir. Kümes için ayrı ekipman ve bakıcı tahsis edilmiştir.

Deneme tesadüf parselleri deneme deseninde planlanmış, her tekerrürde 30 civciv olacak şekilde 4 tekerrürlü 5 gruptan oluşturulmuştur.



Resim 1: Kümes

Resim 2: Kümeste bir bölme, 1 günlük yaştaki civcivler

3.5. Büyüme Performansı Ölçümleri

Denemenin ilk günü, 20., 35. ve 48. günlerinde tüm hayvanlar bireysel olarak tartılarak canlı ağırlıkları belirlenmiştir. Aynı dönemlerde her bir bölmede tüketilen yem miktarları belirlenmiş, piliç başına yem tüketimi ve yemden yararlanma oranının belirlenmesinde bölmedeki ölen hayvanların tükettiği yem miktarları dikkate alınmıştır. Yemden yararlanma oranı (YYO) birim canlı ağırlık artışı için tüketilen yem miktarı olarak ifade edilmiştir. Deneme süresince ölen piliçler günlük olarak kaydedilerek yemden yararlanma oranının hesaplanmasında dikkate alınmıştır. Denemenin 35. gününde de piliçlerin canlı ağırlıkları ve performans verilerine bakılmıştır.

3.6. Karkas Özellikleri

Etlik piliçlerin karkas özelliklerini belirlemek amacıyla 48 günlük yaşta grup ortalamalarına benzer ağırlıkta her gruptan 12 adet olmak üzere toplam 60 adet etlik piliç kesilmiştir. Kesim için ayrılan piliçler kesimden önce 10 saat aç bırakılarak sindirim kanalının

boşalması sağlanmıştır. Piliçlerin göğüs eti pH'sına kesimden sonra 15 dakika içinde dijital pHmetre (Hanna Instruments, HI 2211; 584 Park East Drive Woonsocket, 02895 RI) ve pH elektrot (Sensorex S200C Epoxy; 11751 Markon Dr, Garden Grove, 92841, CA) ile bakılmıştır. Kesimden sonraki 2 saat içinde göğüs eti rengine ait L (parlaklık, yansıma) değeri CIELAB metoduna göre Minolta CR-300 kalorimetre cihazı ile belirlenmiştir. Karkas ağırlığı canlı ağırlığa oranlanarak karkas randımanı bulunmuştur.

3.7. Deneyisel Coccidiosis Bulaştırılması ve Materyal Toplanması

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen içerisinde Türkiye'deki patojen *Eimeria* türlerini (*E. acervulina*, *E. maxima*, *E. tenella*, *E. praecox*, *E. brunetti*, *E. mitis*) içerdiği Nested PCR yöntemi ile belirlenen (Güven ve ark, 2013) inokulum, 7 günlük yaştaki 15 adet civcivde pasajlanmıştır. Toplanan dışkılar potasyum dikromat ile muamele edilip sporlandırıldıktan sonra, sporlanmış ookistleri içeren 2 ml inokulum (ml'de 35×10^4 ookist) ağızdan sonda ile tüm civcivlere 20 günlük yaşta verilmiştir. Bir hafta sonrasında itibaren tüm deneme grupları çalışma sonlandırılincaya kadar izlenmiştir. Deneme gruplarındaki hayvanların klinik kontrolleri, dışkı muayeneleri ve ölenlerin postmortem muayeneleri günlük olarak yapılmıştır. Her gün 24 saat boyunca atılan dışkılarından en az 100 g kadar olmak üzere her bölmeden örnek toplanıp, plastik torbalara doldurularak laboratuvara getirilen dışkılar basit bir mikserden geçirilerek homojen olarak karışması sağlanmıştır. Örnekler ookist sayımları yapıncaya kadar buzdolabında (+2-4 °C) saklanmıştır (Christaki ve ark, 2004). Homojenize edilen ve çeşme suyuyla 1/10 oranında seyreltilen dışkı örnekleri sonrasında 1/10 oranında doymuş tuzlu su çözeltisi ile seyreltilmiştir. Oosit sayısının belirlenmesinde McMaster lamından yararlanılarak, 1 g dışkıdaki ookist sayısı belirlenmiştir (Hodgson, 1970). Çalışmanın parazitolojik açıdan izlenmesi Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nin Parazitoloji Anabilim Dalınca yapılmıştır.

3.8. Bağırsak Uzunlukları ve Organ Ağırlıkları

Denemenin 26. ve 48. günlerinde her bir tekerrürden 3'er etlik (deneme grubu başına 12) piliç kesilerek, dalak, karaciğer, incebağırsak ağırlıkları; bağırsak segmentlerinin (duodenum, jejunum, ileum, sekum) uzunlukları ve tüm bağırsak uzunlukları alınmıştır.

3.9. Lezyon Skoru

Kesilen tüm piliçlerde enfeksiyon başlangıcından sonraki 6. günde (26. gün) coccidial lezyon oluşumları skorlanmıştır. Duodenum, jejunum, ileum ve sekum lezyonlar yönünden incelenmiştir. Bu amaçla Johnson ve Reid (1970) tarafından geliştirilen puanlama sistemi kullanılmıştır.

3.10. Histopatolojik Bakı

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalınca enfeksiyon başlangıcından sonraki 6. günde (26. gün) kontrol grubuna ait jejunum kesiti hematoksilen-eozin ile boyanarak incelenmiştir.

3.11. İstatistiksel Analiz

Denemeden elde edilen verilerin istatistiki analizi SAS paket programı (SAS, 2001) yardımıyla General Linear Model prosedürü kullanılarak tek yönlü varyans analizi ile yapılmıştır. Her bir tekerrür deneysel üniteyi oluşturmuştur. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde DUNCAN çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Ookist sayıları normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis non-parametric analizi (SAS, 2001) yardımı ile değerlendirilmiştir. Lezyon skorları sıklıkla “0 (sıfır)” değeri içerdiği için istatistiki değerlendirmeye tabi tutulmamışlardır. Yüzde ile belirtilen değerler arc-sin transformasyonuna tabi tutulduktan sonra değerlendirmeye alınmıştır. Olasılık değeri 0.05’den daha küçük değerler önemli ($P<0.05$), daha büyük değerler ise önemsiz atfedilmiştir ($P>0.05$).

4. BULGULAR

4.1. Büyüme Performansı

Enfeksiyon öncesi (0-20. günler), enfeksiyon sonrası (21-35, 36-48 ve 21-48. günler) ve 1-48. günlere ait büyüme performans verileri çizelge 2’de verilmiştir. Enfeksiyon öncesi (0-20. günler) performans verilerine bakıldığında deneme grupları arasında istatistiki açıdan önem bulunmamıştır ($P>0.05$). Yem tüketim (YT) değeri bakımından monensinin, canlı ağırlık artışı (CAA) yönünden betainin, yemden yararlanma oranı (YYO) değeri bakımından ise betain+aşı’nın diğer gruplara göre rakamsal üstünlüğü bulunmaktadır.

Enfeksiyon sonrasında (21-35. günler) YT ve YYO parametreleri yönünden gruplar arasında istatistiki önem bulunmamasına rağmen, CAA verileri açısından aşı uygulaması yapılan grubun diğer deneme gruplarına göre istatistiki üstünlüğü bulunmuştur ($P<0.05$).

36-48. günler arasında belirlenen CAA’nın aşı, betain ve betain+aşı uygulanan gruplarda kontrol ve monensin uygulanan gruplardan daha yüksek olduğu ($P<0.05$) ve en iyi YYO değerinin aşı grubunda ortaya çıktığı ve bunu betainin takip ettiği görülmüştür ($P<0.05$).

Benzer şekilde enfeksiyon sonrası 21-48. günler arasındaki dönemde YT açısından gruplar arasında istatistiki önem bulunmamasına rağmen, CAA ve YYO parametreleri yönünden en iyi sonuçlar aşı uygulamasından elde edilmiştir. Aynı dönem içinde betain ve betain+aşı uygulamaları da kontrole kıyasla daha iyi YYO sergilemişlerdir ($P<0.05$).

Tüm dönem süresince (1-48. günler) performans değerleri yönünden CAA ve YYO parametrelerine bakıldığında aşı uygulanan grubun diğerlerine olan üstünlüğünü sürdürdüğü bunu sırasıyla betain, betain+aşı ve monensinin sürdürdüğü görülmüştür ($P<0.05$).

Çizelge 2. Performans verileri

	0-20. Günler			21-35. Günler			36-48. Günler			21-48. Günler			1-48. Günler		
Gruplar	YT	CAA	YYO	YT	CAA	YYO	YT	CAA	YYO	YT	CAA	YYO	YT	CAA	YYO
Kontrol	860.12	592.13	1.45	1606.50	829.77 ^b	1.93	1657.05	862.30 ^b	1.92 ^a	3532	1692.05 ^c	2.08 ^a	4392	2284 ^e	1.92 ^a
Monensin	890.65	626.63	1.41	1652.22	868.04 ^b	1.90	1593.25	866.09 ^b	1.82 ^{abc}	3332	1744 ^c	1.91 ^{ab}	4222	2373 ^d	1.77 ^b
Aşı	843.10	584.63	1.44	1690.75	922.99 ^a	1.83	1718.85	1009.91 ^a	1.70 ^c	3409	1932 ^a	1.76 ^b	4252	2517 ^a	1.68 ^b
Betain	886.87	632.13	1.40	1643.17	780.21 ^b	1.88	1715.03	967.03 ^a	1.77 ^{bc}	3416	1838 ^b	1.86 ^b	4303	2470 ^b	1.74 ^b
Betain+Aşı	876.85	584.63	1.50	1663.69	869.36 ^b	1.91	1755.58	951.91 ^a	1.84 ^{ab}	3419	1821 ^b	1.87 ^b	4296	2406 ^c	1.78 ^b
Ort.Std.hata	19.15	15.51	0.04	43.95	17.15	0.05	40.97	21.50	0.04	80.03	17.78	0.05	80.45	6.56	0.033
<i>P</i> değeri	0.4062	0.0935	0.6794	0.7434	0.0264	0.6627	0.0951	0.0009	0.0431	0.5457	0.0001	0.0224	0.6429	0.0001	0.028

^{a,b,c,d}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki istatistiki fark önemlidir ($P < 0.05$).

YT: Yem tüketimi

CAA: Canlı ağırlık artışı

YYO: Yemden yararlanma oranı

*Deneme başı CA 45.37 g'dır.

4.2. Ookist Atımı

Bulaştırmadan sonraki 11 gün boyunca günlük olarak dışkı örnekleri alınmıştır. Dışkıda belirlenen ookist sayıları çizelge 3’de verilmiştir. Enfeksiyondan sonraki ilk kontrolde (6. gün) antikoksidial yem katkı maddesi ilave edilen grupların ookist sayıları kontrole göre daha az bulunmuştur. Ancak sonraki günlerde dışkı ile atılan ookist sayısı açısından gruplar arasında istatistiki ($P<0.05$) ve sayısal açıdan önemli farklılıklar bulunmuştur. Dışkı ile ookist atımı dönemsel değişiklikler göstermiştir.



Çizelge 3. Ookist sayıları (adet/g dışkı). Bulaştırmadan sonraki 7. günde dışkı toplanmaya başlanmış ve 11 gün süresince dışkılar toplanıp sayılmıştır.

Gruplar	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7. gün	8. gün	9. gün	10. gün	11. gün
Kontrol	39150 ^a	7412	1400	825	775 ^b	17450	6100	12875	20675	435 ^{bc}	575
Monensin	10600 ^b	5500	375	400	7000 ^a	8000	5950	14100	14750	175 ^c	225
Aşı	22000 ^{ab}	5125	1625	750	2075 ^b	14425	6625	17050	4250	1200 ^{bc}	1900
Betain	27225 ^{ab}	7450	2225	3550	2300 ^b	10450	6375	28275	32425	3625 ^{ab}	1450
Betain+Aşı	8700 ^b	4775	2425	450	3150 ^b	14975	3850	10500	9800	6375 ^a	1075
Ort.Std.Hata	6661	2393	855	1184	1022	5419	1546	5965	8760	1100	509
<i>P</i> değeri	0.0319	0.8811	0.4925	0.3287	0.0071	0.7451	0.7261	0.2936	0.2444	0.0054	0.1976

^{a,b,c} Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki istatistiki fark önemlidir ($P<0.05$).

4.3. Sindirim Organları Ölçütleri

Coccidial enfeksiyonun ince bağırsak uzunluğu ile iç organ oransal ağırlıkları üzerine etkisi çizelge 4'te verilmiştir. Bağırsak, karaciğer, pankreas ve sekum ağırlığı etlik piliçlerin canlı ağırlığının yüzdesi şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arasında dalak ve karaciğer ağırlıkları yönünden istatistiki düzeyde önem bulunmamıştır. İnce bağırsak oransal ağırlığı yönünden muameleler arası istatistiki önem bulunmuş olup ($P<0.05$), yeme monensin katılması ve aşı uygulaması ince bağırsak ağırlığını kontrole göre önemli düzeyde azaltırken ($P<0.01$), betain ve betain+aşı uygulamaları istatistiki düzeyde azalma sağlamıştır. Tüm bağırsak uzunluğu ile duodenum, jejunum ve ileum uzunlukları yönünden muameleler arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($P>0.05$).



Çizelge 4. Bağırsak uzunlukları ve organ ağırlıkları.

Gruplar	Dalak CA'ya göre %	Karaciğer CA'ya göre %	İnce Bağırsak Ağırlığı CA'ya göre %	Sekum (cm)	Duodenum %100g	Jejunum %100g	İleum %100g	Tüm Bağırsak Uzunluğu
Kontrol	0.09	2.32	4.91 ^a	30.08	16.36	40.31	44.26	176.33
Monensin	0.09	2.36	4.29 ^{ab}	27.83	15.59	40.62	43.75	182.33
Aşı	0.09	2.38	4.28 ^{ab}	27.50	15.24	40.50	44.25	179.16
Betain	0.09	2.35	3.54 ^{bc}	28.00	14.61	40.12	44.86	181.41
Betain+Aşı	0.09	2.23	2.88 ^c	29.66	15.68	40.67	44.63	176.08
Ort.Std.Hata	0.006	0.005	0.28	1.07	0.54	0.63	0.59	4.39
<i>P</i> değeri	0.9627	0.3277	0.0001	0.3231	0.2530	0.9699	0.6049	0.7930

^{a,b,c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki istatistiki fark önemlidir ($P<0.05$).

CA: Canlı ağırlık

4.4. Lezyon Skorları

Enfeksiyonun başlangıcından 6 gün sonra (26 günlük yaş) her bir tekerrürden 3'er adet (her deneme grubundan 12'şer adet) olmak üzere toplamda 60 adet civcivin bağırsaklarının farklı segmentlerinde coccidiosis'ten kaynaklanan lezyonlar çizelge 5'te verilmiştir. Lezyon skorları çoklukla "0 (sıfır)" değeri içerdiği için istatistik analize tabi tutulmamışlardır.

Çizelge 5. Lezyon Skorları

Çizelge 5	Örnek Sayısı ve Lezyon Skorları											
KONTROL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Duodenum	0	0	1.5	0	1	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0
Jejunum	0	0	0.5	0	1	0.5	0.5	1	1	0.5	0.5	0
İleum	0	0	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0
Sekum	0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
MONENSİN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Duodenum	0.5	0	1	0.5	0	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	1
Jejunum	1	0.5	1	0	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0	0.5	0.5
İleum	0.5	0	1	0	0.5	0	0	0.5	0.5	0	0.5	0
Sekum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AŞI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Duodenum	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	2	1	1	2	3	0.5
Jejunum	0	0.5	0	0.5	0.5	1	2	0.5	1	2	2	0
İleum	0	0.5	0	0.5	0	0.5	2	0.5	1	0.5	1	0
Sekum	1	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0.5	0
BETAİN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Duodenum	0.5	2	1	2	2	0.5	1	2	0.5	0.5	1	1
Jejunum	0.5	3	0.5	1	1	0	2	1	0.5	0.5	0.5	1
İleum	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0	0
Sekum	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BETAİN+AŞI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Duodenum	0.5	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5
Jejunum	0.5	1	0.5	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0
İleum	0	0	0	0	0.5	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0.5
Sekum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Resim 4,5,6: Duodenum lezyon skoru: 0, Jejunum lezyon skoru: 2, İleum lezyon skoru: 0,5

4.5. Et pH'sı ve Rengi

Kesimden sonraki 2 saat içinde göğüs eti rengine ait L (parlaklık ve yansıma) değeri ile pH değerleri üzerine muamelelerin etkileri çizelge 6'da verilmiştir. Göğüs eti pH değerleri açısından gruplar arası istatistiki önem bulunmuş olup ($P<0.05$), monensin uygulaması diğer uygulamalara kıyasla pH'yi daha aşağıya çekmiştir. Coccidiosis enfeksiyonu geçiren piliçlerin et renginin parlaklığı (L değeri) muamelelerden etkilenmemiştir.

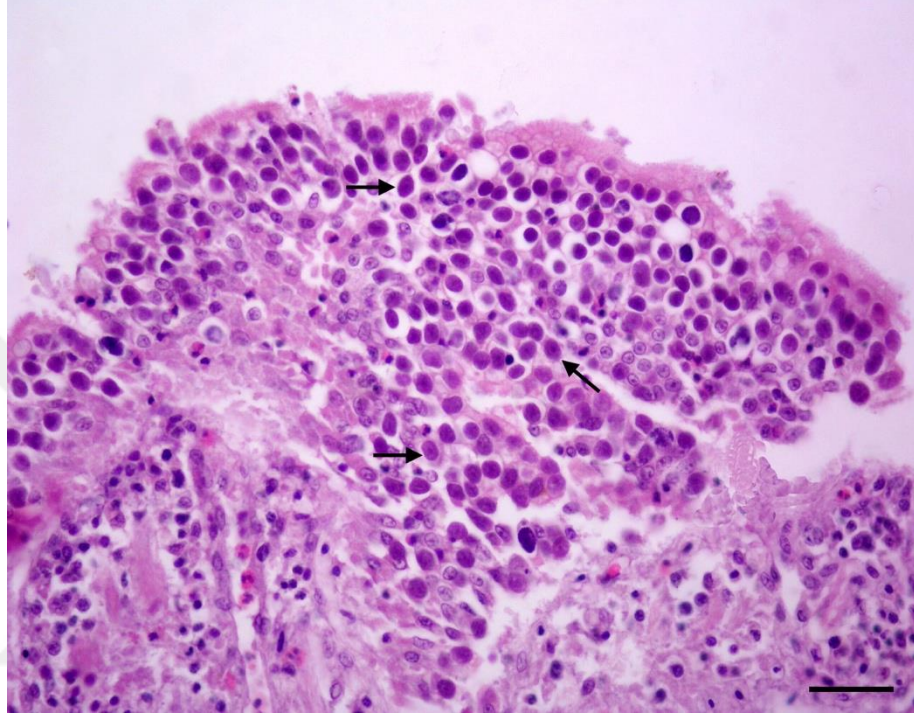
Çizelge 6: Göğüs eti pH değerleri ve et kalitesine ait değerler.

Gruplar	pH (kesimden 15 dk sonra)	L (parlaklık, yansıma)
Kontrol	6.30 ^{abc}	69.62
Monensin	6.27 ^c	69.82
Aşı	6.28 ^{bc}	69.37
Betain	6.38 ^{ab}	66.79
Betain+Aşı	6.40 ^a	68.73
Ort.Std.Hata	0.035	1.32
P değeri	0.0407	0.4475

^{a,b,c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki istatistiki fark önemlidir ($P<0.05$).

4.6. Histopatolojik bulgular

Enfeksiyon başlagıcından sonraki 6. günde (26. gün) kontrol grubuna ait jejunum kesitinde çok sayıda *Eimeria* spp. etkeni ve epitel dokudaki dökülmeler Resim 6'da verilmiştir.



Resim 6: Jejunumda intraepitelyal yerleşimli, çok sayıda makrogamet (oklar). Bağırsak. HE. Bar: 30 µm.

5. TARTIŞMA

Coccidiosis kanatlı yetiştiriciliğinde dünya genelinde önemli bir hastalıktır. Zorunlu hücre içi protozoon olan *Eimeria* türleri bağırsak mukozasında hasar, malabsorbsiyon, maldigesyon, dehidrasyon, ishal, kilo kaybı, YYO'da düşme ve diğer hastalıklara karşı duyarlılığa neden olmaktadır. Yüksek yerleşim sıklığı uygulanan kümeslerde en sık karşılaşılan problemlerden biri olan hastalık önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Coccidiosis gibi parazitik hastalıklar, viral ve bakteriyel hastalıkların aksine komplike yaşam döngüsüne sahip olmaları, ara konağa ihtiyaç duymamaları, tanı için serolojik metotların yetersiz olması, dezenfeksiyonlara dirençli olması ve karantina uygulamalarının yeterli olmaması gibi nedenlerle öneme sahiptirler (McDougald, 1997).

Etlik piliç yetiştiriciliğinde coccidiosis'in kontrolü büyük ölçüde iyonofor ve kimyasal (sentetik) anticoccidiallere ve çok daha az ölçekte coccidiosis aşılara dayanmaktadır. Coccidiosis'in kontrolü amacıyla kullanılmakta olan iyonofor anticoccidiallere karşı zamanla direnç oluşması, yeni anticoccidiallerin geliştirilmesinde maliyetlerin giderek artması, kullanılan anticoccidiallerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin ortaya konması nedeniyle anticoccidiallerin kullanımı konusunda çekinceler oluşmaya başlamıştır. Buna ilaveten artan tüketici baskısı hastalıkla mücadelede konvansiyonel ilaçlara alternatif, doğal ve çevre dostu mücadele yöntemlerinin bulunması konusunda bütün dünyada yeni arayışlara gidilmesine yol açmıştır (Williams, 1998; Bozkurt ve ark, 2013).

Son yıllarda coccidiosis profilaksisinde geleneksel metotların yerine alternatif arayışı giderek artmaktadır (Peek ve Landman, 2011). Bitkisel preperatların kullanımı coccidiosis dahil bir çok antiparazitik tedavide alternatif oluşturmaktadır (Abbas ve ark, 2012; Bozkurt ve ark, 2013). Daha önceki çalışmalarda, bitkisel biyoaktiflerin fekal ookist atılımını azalttığı, intestinal lezyon skorunu ve performansı olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (Giannenas ve ark, 2003; Bozkurt ve ark, 2014).

Daha önceki farklı çalışmalarda betainin, monensin ve aşı ile kıyaslandığı, betain ve aşının kombine halde kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada veteriner hekimliği alanında çözüm bekleyen probleme alternatif, sürdürülebilir, ekonomik, güvenilir ve etkili bir kontrol yöntemi geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Coccidial enfeksiyonlar kanatlı yetiştiriciliğinde akut veya kronik enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir. Subklinik enfeksiyonlar hafif seyretmekte olup mortalite ve klinik

semptomlarda önemli artışlar gözlenmemektedir (Chapman, 2014). Enfeksiyonun subklinik formu protozoon ve patojen bakteri kaynaklı olarak, intestinal mukozada hasar, sindirim ve absorpsiyonda azalma, canlı ağırlık kaybı ve yemden yararlanmada düşmeye sebep olmaktadır (McDougald, 2003; Chapman, 2014). Coccidial enfeksiyonun sonucu olarak performansın olumsuz etkilenmesinin sebepleri malabsorpsiyon, inflamasyon ve yüzey emilim alanı ile ilişkilidir (Giannenas ve ark, 2012; 2014).

Beklendiği gibi deneme sonucunda coccidiosis büyüme performansını olumsuz etkilemiş ve lezyon skorunu arttırmıştır (Bozkurt ve ark, 2012, 2014; Conway ve ark, 1991; Matthews ve ark, 1997). Bu çalışmanın amacı betainin coccidiosis üzerine etkilerini ve aşı ile kombine halde kullanımını araştırmaktır.

Bu çalışmada betain monensin ile mukayese edilebilir düzeyde anticoccidial etki yaratmıştır. Benzer şekilde Matthews ve ark (1997) yapmış olduğu çalışmada *E. acervulina* ile enfekte edilmiş etlik piliçler üzerine betainin anticoccidial olarak etki gösterebileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar betain verilen etlik piliçlerin performanslarındaki iyileşmenin bağırsak lümenindeki yem absorpsiyon artışı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda da betainin aminoasitler gibi bazı esansiyel besinlerin sindirilebilirliklerini iyileştirdiği ortaya konmuştur. Fakat araştırmacılar monensin ile betaini birlikte kullandıklarında sinerjistik etki gözlemlememişlerdir. Buna karşılık coccidiosis ile enfekte edilmeyen sağlıklı piliçlerde betainin bağırsak bütünlüğünü sağlamada etkili olmadığı bildirilmiştir (Silversides ve Remus, 1999). Bu sonuçlar betainin anticoccidial kapasitesinin üzerinde çalışılmaya değer olduğunu göstermektedir.

Bir başka çalışmada da, 14 günlük yaştaki piliçler *E. tenella*, *E. maxima* ve *E. acervulina* ile enfekte edilmiş, farklı dozlarda betain ve salinomisin ile muamele görmüş etlik piliçlerde betain ilavesinin lezyon skorunda azalma ve yemden yararlanma oranında iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Betain ile salinomisin arasında karşılıklı etkileşim görülmemiştir (Virtanen, 1995).

Kettunen ve ark (2001) *E. maxima* ile 21 günlük yaşta enfekte edilen etlik piliçlerde jejunum epiteli cript-villus oranını ölçmüşlerdir. Yeme betain ilavesinin coccidia ile enfekte edilen ve enfekte edilmeyen piliçlerde cript-villus oranını azalttığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacıların belirttiğine göre betain intestinal villusları coccidia enfeksiyonuna karşı korumakta ve mukozal yapıyı stabilize etmektedir. Bu da etlik piliçlerde betainin önemli bir bağırsak osmoliti olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilen bir diğer çalışmada, Küçükyılmaz ve ark (2012) canlı attenüe coccidiosis aşısı, esansiyel yağ karışımı ve monensin sodyum'un

anticoccidial etkinliklerini araştırdıkları çalışmada coccidiosis aşısının monensin sodyum kadar etkili olabildiği, büyüme performansını iyileştirdiği ve enfeksiyonun şiddetini azalttığını ortaya koymuşlardır. Aşının, aşılama sonrası dönemde performans üzerinde geçici bir azalmaya sebep olduğu, ancak bu azalmanın kısa sürede giderildiğini bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar betainin iyonofor destekleyici etkisinin olduğunu, monensin ve narasin gibi iyonofor anticoccidiallerle birlikte kullanıldığında bu etkinin söz konusu olmadığını bildirmelerine karşın (Matthews ve ark, 1997; Waldenstedt ve ark, 1999), başka bir araştırmada ise bunun aksi durum bildirilmiştir (Fetterer ve ark, 2003). Augustine ve ark (1993) ise betainden antikoksidial olarak elde edilen başarının piliçlerin aşılama programlarındaki değişiklere göre farklı cevaplar verdiğini bildirmişlerdir.

Coccidial enfeksiyon intestinal morfolojiyi değiştirerek, sekum ağırlığını ve tüm bağırsak uzunluğunu önemli derecede arttırmaktadır (Bozkurt ve ark, 2012). Kontrol ile kıyaslandığında ince bağırsak ağırlığında en fazla azalma betain+aşı için gözlenmiştir ($P<0.01$).

Bu çalışmada coccidial bir enfeksiyonun bağırsak epitelyum dokusunda oluşturduğu klasik lezyonlara rastlanmamıştır. Performanstaki dönüşüm ve ölüm oranları da bunu destekler niteliktedir. Cıvcıvlerin maternal bağışıklıkları ile genel sağlık kondüsyonlarının yüksek olması veya miks bir enfeksiyondan beklenen yıkımı göstermemesi bunda rol almış olabilir. Daha önce yapılan ve enfeksiyon şiddetinin düşük olduğu çalışmalarda da karşılaşıldığı gibi (Christaki ve ark, 2004), bu çalışmada da deneysel coccidiosis CAA'yı ve YYO'yu olumsuz yönde etkilemiş ancak mortalite oranını arttırmamıştır. Coccidial veya bakteriyel enfeksiyon şiddetinin önemli derecede mortalite gözlemlemek için yeterli olmadığı kanısına varılmaktadır.

Coccidial enfeksiyonun neden olduğu bağırsak uzunluğunda ve sekum ağırlığındaki artışın yeme bitkisel ekstrat olan betain ilavesi sonucu normal boyutlarına dönme seyri göstermesi performans ve ookist sayımı sonuçlarını destekler niteliktedir. Elde edilen sonuçların doğal ekstratların coccidiosis kontrolünde kullanılmasının desteklenmesi adına özgün ve yol gösterici nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Aşı uygulanan grupla elde edilen sonuçlar da coccidiosis'e karşı 2. günlük yaşta oral yolla aşılanmanın coccidiosis'in kontrolünde konvansiyonel anticoccidial uygulamaları kadar etkili olabileceği gözlenmiştir. Daha önceki benzer çalışmalarda da aşının başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (Ovideo-Rondon ve ark, 2005, 2006; Garcia ve Bolis, 2005; Küçükıylmaz ve ark, 2012). Ancak bu çalışmada aşının betain ile kombine edilmesi, tek başına aşı ya da tek başına betain uygulamasına göre daha olumlu sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen bulgular bitkisel bir ekstrat olan betainin monensin sodyuma benzer düzeyde anticoccidial etki göstererek coccidial bir enfeksiyonun etlik piliçler üzerindeki yıkıcı etkilerini hafiflettiğini göstermiştir. Şiddetli klinik semptomlar ve önemli düzeyde bir ölüm görülmesi de deneysel coccidiosis'in subklinik seyrederek CAA ve YYO'da önemli kayıplara yol açtığı görülmüştür. Coccidial aşılamanın tek başına veya betain ile kombine edilerek kullanımının etkili bir antikoksidial uygulama olduğu görülmüştür. Betainin tek bir *Eimeria* türüne karşı ve enfeksiyon şiddetinin yüksek olduğu koşullarda antikoksidial etki mekanizmasını ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu da mevcut antikoksidiallere alternatif antikoksidial etkili aktif maddelerin etki mekanizmalarının daha açık şekilde anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Amerah ve Ravindran (2015) deneysel olarak coccidia ile enfekte ettikleri etlik piliçlerle yapmış oldukları çalışmada betain katkısı yapılan grupta duodenum, jejunum ve total lezyon skorunun azaldığını bildirmişlerdir. Coccidiosis enerji ve yem sindirilebilirliğini azaltmakta, YYO'da kötüleşmeye neden olmaktadır. Betain katkısı kontrole kıyasla coccidianın neden olduğu olumsuz etkileri minimuma indirmekte, yem sindirimini ve yemden yararlanma oranını pozitif yönde etkilemektedir.

Betainin osmotik aktivitesi dipolar zwitterionik karakterine ve suda yüksek çözünürlüğüne bağlıdır (Chambers ve Kunin, 1985). Osmotik ve iyonik strese maruz kalan hücrelerde inorganik iyonların yerine geçerek enzimleri ve hücre membranlarını inorganik iyon inaktivasyonundan koruyarak osmoprotektif bir etki göstermektedir (Petronini ve ark, 1992). Bağırsak epiteline ookist girişi osmotik ve iyonik stresi temsil eden ve buna bağlı olarak bağırsak epitelinde morfolojik ve fizyolojik değişimlere sebep olan bir durumdur. Bu koşullar betainin etkinliğini gerçekleştirmesi adına fırsat yaratmakta olup, bu çalışmada betain ile ilgili alınan olumlu sonuçlar koksidiyoza bağlı osmotik ve iyonik strese atfedilebilir.

Monensinin bağırsak mikroflorasındaki bakteriyel populasyon dengesini sağlamada rol aldığı bilinmektedir (Jeffers, 1978; Mitsch ve ark, 2004). Mikrobiyel balanstaki bu iyileşme besin maddelerinin yararlanılabilirliğini ve yemin bağırsaklardan geçiş hızını arttırmış (Jamroz ve ark, 2003) ve endojen sindirim enzimleri sekresyonunu teşvik etmiştir (Basmacıoğlu ve ark, 2010).

Coccidial enfeksiyona bağlı performansta düşme bağırsaklardaki emilim yüzey alanı, malabsorbsiyon ve inflamasyon ile ilişkilidir (Giannenas ve ark, 2012; 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda bitkisel ekstraktların anticoccidial etki gösterdiği ve fekal ookist atılımını azalttığı bildirilmiştir (Wallace ve ark, 2010; Abbas ve ark, 2012; Bozkurt ve ark, 2013). Coccidiosis'in bağırsak epitelinde neden olduğu lezyonlara karşı monensinin inhibe

edici etkisi de bilinen bir gerçektir (McDougald, 1990). Bazı araştırmacıların elde ettiği sonuçlara benzer şekilde (Saini ve ark, 2003; Bozkurt ve ark, 2012), bu çalışmada da betainin kontrol grubuna göre fekal ookist atılımını azalttığı görülmüştür.

Coccidiosis'in organizmada yarattığı stresin malabsorbsiyon ve maldigesyona neden olması, buna bağlı olarak emilim yüzey alanının azaltması bağırsak histomorfolojisini olumsuz etkilemektedir (Ruff ve Edgar, 1982). Fakat bu durumun profilaktik metotlar (probiyotik ve prebiyotik preparatlar) ile düzeltilebileceği düşünülmektedir (Giannenas ve ark, 2012; 2014). Villus yüksekliği ve genişliğindeki artış yemin daha iyi sindirilmesine ve emilimine katkı sağlamaktadır (Amat ve ark, 1996).

Subklinik coccidiosis'in tipik belirtileri daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi (McDougald, 2003), bu çalışmadaki deneysel enfeksiyonda da minimal mortalite gösterirken, CAA'yı deprese etmiş ve YYO'yu olumsuz etkilemiştir. Bunun yanında bu çalışmada kullanılan anticoccidial kontrol prosedürleri enfeksiyonun büyüme ve performans üzerine olumsuz etkilerini azaltmada oldukça başarılı olmuştur.

Deneme süresince altlık kalitesinin muhafaza edilmesinin parazitin altlık-kursak-bağırsaklar-dışkı ile atım arasındaki döngüsünü sınırladığı, bunun sonucunda dışkı ile daha az ookist atılımı gerçekleştiği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda oral olarak deneysel ookist bulaştırıldıktan sonra dışkı ile atılan ookist sayısında linear bir artış gözlenmiş, daha sonra kademeli bir düşüşle fekal ookist atılımı toplam 10 gün içinde tamamlanmıştır (Gianannes ve ark, 2003; Christaki ve ark, 2004). Önceki araştırmalardaki bu eğilimlerden farklı olarak bizim çalışmamızda deneysel enfeksiyondan sonra daha uzun bir süre için dışkı ile oosit atımı devam etmiştir. Bunun yanı sıra ookist atımı yaş ile doğrusal olarak azalan bir seyir değil, aksine dalgalı bir seyir izlemiştir. Araştırmalar arasındaki bu ookist atım seyri farklılığı McDougald (2003)'ın hipotezi ile kısmen açıklanabilir. Araştırmacı karışık bir *Eimeria spp.* ile bulaşı durumunda her türün kendine ait ookist atım seyrini değişik zamanlarda ortaya koyduğunu ileri sürmüştür. Girgis (2007), çarpraz bağışıklık eksikliği nedeniyle bir sürü içerisinde birden fazla zamanda coccidioosis vakası oluşabileceğini, bunda dalgalı ookist atılımının nedeni olabileceğini ileri sürmüştür.

Bu çalışmada enfeksiyon oluşturulduktan sonraki günlerde toplanan dışkı numunelerinde ookist sayılarında dönemsel dalgalanmalar gözlenmiştir. Bu dönemler Joyner (1978)'in belirttiği gibi "trickle effect" olarak adlandırılmaktadır. Tüm bunların sonucunda betainin tek başına, aşı ile kombine halde veya aşının tek başına uygulanması fekal ookist atılımında önemli azalma sağlamaktadır.

Fekal ookist sayımı coccidiosis'in tanısında başlıca yöntemlerden biridir. Bununla birlikte dışkıdaki ookist sayısı ile performans arasındaki ilişki net değildir. Bu nedenle bu ilişki altında yatan mekanizmanın araştırılması için gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma ile benzer sonuç bildiren çalışmalarda coccidiosis ile deneysel enfekte olan etlik piliçlerde bitkisel ekstratların fekal ookist atılımını azalttığı bildirilmiştir (Lee ve ark, 2010).

Tüketicilerin beyaz et satın alırken dikkat ettikleri hususlardan biri derinin rengidir. Tavuk eti renginin yaş, cinsiyet, genotip, besleme, kas içi yağ dağılımı, etin su içeriği, kesim öncesi şartlar ve işleme teknikleri gibi birçok faktör tarafından etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca et rengindeki varyasyon kas pH'si ile doğrudan ilişkilidir. pH koyu renkli kaslarda daha yüksek, açık renkli kaslarda ise düşüktür (Fletcher ve ark, 2000).

Etlik piliçleri 2 günlük yaşta aşılama enfeksiyon öncesi dönemde (0-20. günler) yem alımı ve canlı ağırlıkta azalmalara sebep olarak, YYO'yu olumsuz etkilemiştir. Bu çalışma ile benzer olarak, Williams ve Gobbi (2002), coccidiosis aşısının civcivlerde geçici bir performans düşüşüne sebep olduğunu bildirmişlerdir. Başlangıç periyodunda performans deprese olsa da bitiş periyodunda büyüme kompanze edilmiş ve performans iyileşmiştir. Aşılanan piliçlerin enfeksiyon sonrası CAA monensin sodyum verilen gruba göre %10 daha yüksektir. Aşılanan piliçlerde YYO'da da benzer iyileşmeler gözlenmiştir. Bu çalışmadaki gözlemlere ve bazı araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalara dayanarak, etlik piliçleri doğru bir Coccidiosis aşısı ile aşılanmanın geleneksel anticoccidiallere göre ookist atılımı ve lezyon skorunu önemli düzeyde azaltmıştır (Garcia ve Bolis, 2005).

Osmoprotektan etkisi ile betain, kanatlı büyümesi ve performansı üzerine pozitif etkilere sahiptir. Betainin tek ya da salinomisin ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada her iki durumda da betain mortaliteyi düşürmüş, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma üzerine olumlu etkide bulunmuştur. Doku kültürü çalışmalarında, betain ve salinomisin kombinasyonunun hücrelerde *E. acervulina* invazyonunu azalttığı görülmüştür. Bu kombinasyonun *Eimeria* etkenleri ile enfekte hayvanlarda, *E. acervulina* gelişimi üzerine direkt olarak, bağırsak yapısı ile fonksiyonunu destekleyen osmoprotektan etkisi ile de indirekt olarak etkide bulunduğu varsayılmaktadır (Augustine ve ark, 1997; Augustine ve Danforth, 1999). Virtanen ve ark (1996), rasyona salinomisin ile kombine halde betain katkısı yapılan civcivlerde lezyon skorunda azalma sağlandığını, Zimmermann ve ark (1996), ise betainin lezyon skoru üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Betainin, iyonofor antikoksidiyallerden monensin ve narasin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda (Matthews ve ark, 1997; Waldenstedt ve ark, 1999) CAA ve YYO değerlerini

etkilemediği belirtilmektedir. Ancak iyonofor antikoksidiyallerle birlikte betain kullanımının bağırsak sağlığını korumaya yardımcı olduğunu (Virtanen ve ark, 1996; Kettunen ve ark, 2001) ve lezyon skorunu azalttığını (Schutte ve ark, 1997) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Betain katkısının broyler performansını geliştirerek antikoksidiyallerin etkilerini artırdığı belirlenmiştir (Virtanen ve ark, 1993; Augustine ve ark, 1997). *E. acervulina* ile enfekte edilen etlik piliçlerde, yeme 500 mg/kg betain katkısının duodenumda epitel hücre ozmolaritesini dengeleyici etki yaptığı, 1000 mg/kg dozda ise villus ve lamina propriyada lökosit düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Klasing ve ark, 2002). *Eimeria* türleri ile deneysel olarak enfekte edilen etlik piliçlerin yemlerine, iyonofor etkili bir antikoksidiyal olan salinomisin yanında betainin eklendiği bir çalışmada, betainin 21. günde CAA'yı olumlu yönde etkilediği, 45. günde ise etkisiz olduğu bildirilmiştir. Rasyona yapılan betain ilavesi ile iyonofor koksidiyastatiklerin bağırsak su dengesi üzerindeki olumsuz etkisi azaltılabilmektedir. Betain, coccidia ile enfekte tavukların doğrudan performansını artırarak ve dolaylı olarak ise bağırsak yapısında bulunarak coccidiosis'in invazyon ve gelişimini engelleyerek etkilerini göstermektedir (Augustine ve ark, 1997).

Sonuç olarak, betainin osmotik özelliklerinden kaynaklanan antikoksidiyal aktivitesinin bulunduğu ve antikoksidiyal potansiyelinin monensin sodyum ile mukayese edilebilir olduğu görülmüştür. Anticoccidial programların tek başına kullanılması ile karşılaştırıldığında, aşı ile betainin kombine edilmesi sinerjistik ve eklemeli bir etki göstermemiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar betain ve aşı uygulamalarının kanatlı coccidiosisin kontrolünde konvansiyonel anticoccidallere alternatif olabilecek sürdürülebilir, ekonomik, güvenilir ve etkili kontrol yöntemleri olabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Coccidiosis'te aşı uygulaması, dışkı ile atılan ookist sayısı ve büyüme performansındaki azalmayı telafi ederek, enfeksiyon şiddetini azaltmada monensin sodyum kadar etkilidir. Bunun yanı sıra performansta ani bir düşme gözlenirse de bu geçici bir azalmadır. Miks coccidia enfeksiyonunda aşının betain ile kombine edilmesi ookist atılımını azaltmada betain ve aşının ayrı ayrı kullanımı ile benzer etki göstermiştir. Bu da gelecekte etlik piliçlerde coccidiosis'in uzun vadeli kontrolünde, özellikle yüksek patojeniteye sahip *Eimeria* spp. enfeksiyonu koşullarında kombinasyon stratejilerinin kullanılması adına yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular bitkisel bir ekstrat olan betainin monensin sodyuma benzer düzeyde anticoccidial etki göstererek coccidial bir enfeksiyonun etlik piliçler üzerindeki yıkıcı etkilerini hafiflettiğini göstermiştir. Şiddetli klinik semptomlar ve önemli düzeyde bir ölüm görülmesi de deneysel coccidiosis'in subklinik seyrederek CAA ve YYO'da önemli kayıplara yol açtığı görülmüştür. Coccidial aşılamanın tek başına veya betain ile kombine edilerek kullanımının etkili bir antikoksidial uygulama olduğu görülmüştür. Betainin tek bir *Eimeria* türüne karşı ve enfeksiyon şiddetinin yüksek olduğu koşullarda antikoksidial etki mekanizmasını ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da mevcut antikoksidiallere alternatif, antikoksidial etkili aktif maddelerin etki mekanizmalarının daha açık şekilde anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Bitkisel preparatların anticoccidial etkileri bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte etki mekanizmalarının tam olarak ortaya koyulabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbas RZ, Colwell DD, Gilleard J.** Botanicals: An alternative approach for the control of avian Coccidiosis. *World's Poultry Science Journal* 2012, 68, 203-215.
- Agtarap A, Chamberlin JW, Pinkerton M, Steinrauf L.** The structure of monensic acid, a new biologically active compound. *Journal of American Chemical Society* 1967, 89, 5737–5739.
- Aiello ES, Mays A.** The Merck Veterinary Manual. Eight edition, Merck & Co., Inc, Whitehouse station, NJ. USA. 1998.
- Alçıçek A, Bozkurt M, Çabuk M.** The effects of an essential oil combination derived from selected herbs growing wild in Turkey on broiler performance. *South African Journal of Animal Science*, 2003, 33, 89-94.
- Al-Sheikl F, Al-Saieg A.** Role of coccidia in the occurrence of necrotic enteritis of chickens. *Avian Diseases* 1980, 21, 241–255.
- Allen PC, Fetterer RH.** Recent advances in biology and immunobiology of *Eimeria* species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry. *Clinical Microbiology Reviews* 2002, 15, 58-65.
- Allen PC, Danforth HD, Levander OA.** Diets high in n-3 fatty acids reduce cecal lesion scores in broiler chickens infected with *Eimeria tenella*. *Poultry Science* 1996, 75, 179-185.
- Allen PC, Danforth HD, Levander OA.** Interaction of dietary flaxseed with coccidia infections in chickens. *Poultry Science* 1997a, 76, 822– 827.
- Allen PC, Lydon J, Danforth HD.** Effects of components of *Artemisia annua* on coccidia infections in chickens. *Poultry Science* 1997b, 76, 1156-1163.
- Amat C, Planas JM, Moreto M.** Kinetics of hexose uptake by the small and large intestines of the chicken. *American Journal of Physiology* 1996, 271, 1085-1089.
- Amerah AM, Ravindran V.** Effect of coccidia challenge and natural betaine supplementation on performance, nutrient utilization, and intestinal lesion scores of broiler chickens fed suboptimal level of dietary methionine. *Poultry Science* 2015, 1-8.
- Atasever A.** Civcivlerde Deneysel *Eimeria tenella* Enfeksiyonunun Patolojik Bulguları Üzerinde Işık ve Elektron Mikroskopik İncelemeler. Doktora Tezi. Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1992.

- Attia M EL-S, Fathy IM, Attia AMN.** The effect of dietary vitamin C on the severity of coccidiosis in Fayomi chicks. *Veterinary Medicine Journal of Cairo University*, 1979, 20, 65-74.
- Attia YA, Hassan RA, Qota EMA.** Recovery from adverse effects of heat stress on slow-growing chicks in the tropics 1: Effect of ascorbic acid and different levels of betaine. *Tropical Animal Health and Production* 2009, 41, 807-818.
- Augustine PC, Danforth HD, Jenkins MC.** Avian *Eimeria*: Effects of gamma irradiation on development of cross-species immunity in foreign and natural host birds. *Avian Diseases*, 1993, 37, 349-357.
- Augustine PC, McNaughton JL.** Effect of betaine on invasion and development of the avian coccidia and growth performance in coccidia-infected chicks. *Proceedings of the Maryland Nutrition Conference for Feed Manufacturers, University of Maryland, Baltimore, MD*, 1996, 31-36.
- Augustine PC, McNaughton JL, Virtanen E, Rosi L.** Effect of betaine on the growth performance of chicks inoculated with mixed cultures of avian *Eimeria* species and on invasion and development of *Eimeria tenella* and *Eimeria acervulina* in vitro and in vivo. *Poultry Science* 1997, 76, 802-809.
- Augustine PC, Danforth HD.** Influence of betaine and salinomycin on intestinal absorption of methionine and glucose and on the ultrastructure of intestinal cells and parasite development stages in chicks infected with *Eimeria acervulina*. *Avian Diseases* 1999, 43, 89-97.
- Augustine PC.** Cell: Sporozoit interaction and invasion by apicomplexan parasite of the genus *Eimeria*. *International Journal for Parasitology*, 2001, 31, 1-8.
- Baba E, Wakeshima H, Kazunori F, Fukata T, Arakawa A.** Adhesion of bacteria to the caecal mucosal surface of conventional and germ-free chickens infected with *Eimeria tenella*. *American Journal of Veterinary Research* 1992, 53, 194-197.
- Banerjee DP, Gupta SK.** Immun responses in chickens against *Eimeria tenella* sporozoite antigen. *Veterinary Parasitology*, 1999, 81, 1-10.
- Basmacioğlu MH, Baysal S, Mısırlıoğlu Z, Polat M, Yilmaz H, Turan N.** Effects of oregano essential oil with or without feed enzymes on growth performance, digestive enzyme, nutrient digestibility, lipid metabolism and immune response of broilers fed on a wheat-soybean meal diets. *British Poultry Science* 2010, 51, 67-80.

- Başkaya H, Mimioğlu MM, Pamukçu AM.** Ankara'da civciv ve piliçlerde görülen coccidiosis olayları üzerine araştırmalar. Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, 1952, 22, 294-317.
- Bedrník P.** Livacox, a vaccine against coccidiosis of domestic fowl. Research Institute of Feed Supplements and Veterinary Drugs, Jilove, near Prague, Czech Republic, 1993.
- Belli SI, Kelly M, Skene CD, Gleeson MT, Witcombe DM, Katrib M, Finger A, Wallach MG, Smith NC.** Characterization of the antigenic and immunogenic properties of bacterially expressed, sexual stage antigens of the coccidian parasite, *Eimeria maxima*. Vaccine 2004, 22, 4316-4325.
- Bhatia BB, Pande BP.** Observations on an experimental infection of *Eimeria maxima* (Tyzzer 1929) in the domestic fowl. Indian Journal of Animal Health. 1968, 7, 29-34.
- Boch J, Supperer R.** Veterinarmedizinische Parasitologie. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1997, 135.
- Bowman DD.** Georgis' Parasitology for Veterinarians. Seventh Edition. WB. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1999, 85-99.
- Bozkurt M, Küçükyılmaz K, Çatlı AU, Çınar M.** Effect of dietary antibiotic, mannan oligosaccharide with or without oregano and hop supplementation on the growth performance and carcass characteristic of male broilers. Proceedings of the 15th European Symposium on poultry nutrition, Hungary, 2005, 298-301.
- Bozkurt M, Selek N, Küçükyılmaz K, Eren H, Güven E, Çatlı AU, Çınar M.** Effects of dietary supplementation with a herbal extract on the performance of broilers infected with a mixture of *Eimeria* species. British Poultry Science. 2012, 53, 325-332.
- Bozkurt M, Giannenas I, Küçükyılmaz K, Christaki E, Florou-Paneri P.** An update on approaches to controlling coccidia in poultry using botanical extracts 2013. British Poultry Science, Vol. 54, 2013, 6, 713-727.
- Bozkurt M, Aysul N, Küçükyılmaz K, Aypak S, Ege G, Çatlı AU, Akşit H, Çöven F, Seyrek K, Çınar M.** Efficacy of in-feed preparations of an anticoccidial, multienzyme, prebiotic, probiotic, and herbal essential oil mixture in healthy and *Eimeria* spp. infected broilers. Poultry Science 2014, 93, 389-399.
- Bozkurt M, Ege G, Aysul N, Akşit H, Tüzün AE, Küçükyılmaz K, Borum AE, Uygun M, Akşit D, Aypak S, Şimşek E, Seyrek K, Koçer B, Bintaş E, Orojpour A.** Effect of anticoccidial monensin with oregano essential oil on broilers experimentally challenged with mixed *Eimeria* spp. Poultry Science 2016, 1-11, (<http://dx.doi.org/10.3382/ps/pew077>).
- Chapman HD.** Drug resistance in avian coccidia. Veterinary Parasitology 1984, 15, 11-27.

- Chapman HD.** Isolates of *Eimeria tenella*. Studies of resistance to ionophore anticoccidial drugs. Research in Veterinary Science, 1986, 41, 281-282.
- Chapman HD.** Sensitivity of field isolates of *Eimeria* to monensin following the use of coccidiosis vaccine in broiler chickens. Poultry Science 1994, 73, 476-478.
- Chapman HD.** Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. Avian Pathology 1997, 26, 221-44.
- Chapman HD, Cherry TE.** Eye spraying vaccination: infectivity and development of immunity to *Eimeria acervulina* and *Eimeria tenella*. Journal of Applied Poultry Research 1997a, 6, 274-278.
- Chapman HD, Cherry TE.** Comparison of two methods of administering live coccidiosis vaccines to newly hatched chicks: infectivity and development of immunity to *Eimeria* species. Proceedings VIth International Coccidiosis Conference Oxford, UK, 1997b.
- Chapman HD.** Evaluation of the efficacy of anticoccidial drugs against *Eimeria* species in the fowl. International Journal for Parasitology, 1998, 28, 1141-1144.
- Chapman HD.** Anticoccidial drugs and their effects upon the development of immunity to *Eimeria* infections in poultry. Avian Pathology 1999, 28, 521-535.
- Chapman HD.** Use of anticoccidial drugs in broiler chickens in the USA: Analysis for the years 1995 to 1999. Poultry Science 2001, 80, 572-580.
- Chapman HD, Cherry TE, Danforth HD, Richards G, Shirley MW, Williams RB.** Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines, International Journal for Parasitology, 2002, 32, 617-629.
- Chapman HD.** Milestones in avian coccidiosis research: A review. Poultry Science 2014, 93, 501-511.
- Chambers ST, Kunin CM.** Osmoprotective properties of urine for bacteria: The protective effect of betaine and human urine against low pH and high concentrations of electrolytes, sugars and urea. Journal of Infectious Diseases 1985, 152, 1308-1315.
- Christaki E, Florou-Paneri P, Giannenas I, Papazahariadou M, Botsoglou NA, Spais AB.** Effect of mixture of herbal extracts on broiler chickens infected with *Eimeria tenella*. Animal Research 2004, 53, 137-144.
- Colnago GL, Jansen LS, Long PL.** Effect of selenium on peripheral blood leucocytes of chickens infected with *Eimeria*. Poultry Science 1984, 63, 896-903.
- Conway DP.** Poultry Coccidiosis, Pfizer, New York, USA, 1979.
- Conway DP, McKenzie ME.** Poultry Coccidiosis Diagnostic and Testing Procedures. Second Ed. Pfizer Inc. 1991, 32-55.

Conway PD, McKenzie EM. Poultry Coccidiosis. 2007, 41-47.

Çakmak A ,Vatansever Z. Coccidiosis’de Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği. 2001, 17, 127-132.

Dalloul R, Lillehoj HS, Shellem TA, Doerr JA. Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed Lactobacillus-based probiotic. Poultry Science 2003, 82, 62-66.

Dalloul RA, Lillehoj HS. Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. Expert Rev Vaccines. 2006, 1, 143-163.

Davies SFM, Joyner LP, Kendal SB. Coccidiosis. Olevier and Boyd, London 1963.

Duffy CF, Mathis GF, Power RF. Effects of NatustatTM Supplementation on Performance, Feed Efficiency and Intestinal lesion Scores in Broiler Chickens Challenged with *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima* and *Eimeria tenella*. Veterinary Parasitology, 2005, 130, 185-190.

Delzenne NM. Oligosaccharides: state of the art. Proceedings of the Nutrition Society 2003, 62, 177-182.

Demir S. Bursa bölgesi tavuklarında coccidiose etkenleri ve bunların yayılışı. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1991.

Doelling VW, Martin A, Hutchins JE, Tyczkowski JK. Infectivity of *E. acervulina* oocysts, sporocysts and sporozoites with in ovo delivery. Proceedings of VIIth International Coccidiosis Conference, Palm Cave, Sydney, Australia, 2001, 163-164.

Edgar SA, King DF. Breeding and immunizing chickens for resistance to coccidiosis. 62nd and 63rd Annual Reports of the Alabama Agric. Experiment Station. 1952, 36–37.

Eklund M, Bauer E, Wamatu J, Mosenthin R. Potential nutritional and physiological functions of betaine in livestock. Nutrition Research Reviews 2005, 18, 31-48.

El-Boushy AR. Vitamin E affects viability and immune response of poultry. Feed Stuffs, 1988, 60, 20-26.

Elmusharaf MA, Bautista V, Nollet L, Beynen AC. Effect of a mannanoligosaccharide preparation on *Eimeria tenella* infection in broiler chickens. International Journal of Poultry Science 2006, 5, 583-588.

Elmusharaf MA, Peek HW, Nollet L, Beynen AC. The Effect of an in-feed mannanoligosaccharide preparation (MOS) on a coccidiosis infection in broilers. Animal Feed Science and Technology 2007, 134, 347-354.

Elmusharaf MA, Beynen AC. Coccidiosis in Poultry with Emphasis on Alternative Anticoccidial Treatments. 2007.

- Esteve-Garcia E, Mack S.** The effect of DL-methionine and betaine on growth performance and carcass characteristics in broilers. *Animal Feed Science and Technology*, 2000, 87, 85-93.
- Farrant J.** “Ministers knock down six anticoccidials” *Poultry World*, 2001, 155, 5.
- Fayer R, Reid WM.** Control of coccidiosis. In: *Biology of the Coccidia*. Ed. Long, PL. University Park Press, 1982, 453-487.
- Fetterer RH, Augustine PC, Allen PC.** The effect of dietary betaine on intestinal and plasma levels of betaine in uninfected and coccidia-infected broiler chicks. *Parasitology Research*, 2003, 90, 343-348.
- Fitz-Coy SH, Edgar SA.** Additional details of the life history of the chicken coccidium *Eimeria mitis* (Tyzzer 1929), *Avian Diseases* 1988, 32, 674-677.
- Fletcher DL, Qiao M, Smith DP.** The relationship of raw broiler breast meat color and pH to cooked meat color and pH. *Poultry Science* 79, 2000, 784-788.
- Friedman J, Sklan D.** Antigen-specific immune response impairment in the chickens as influenced by dietary vitamin A. *Journal of Nutrition* 1989, 119, 790-795.
- Fuller R.** Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology* 1989, 66, 365-378.
- Garcia CC, Bolis D.** Nutrition is a key building block of successful drug-free broiler production. *World Poultry* 2005, 21, 6-7.
- Gibson GR, Roberfroid MB.** Dietary manipulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition* 1995, 125, 1401-1412.
- Giannenas I, Florou-Paneri P, Papazahariadou M, Christaki E, Botsoglou NA, Spais AB.** Effect dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with *Eimeria tenella*. *Archives of Animal Nutrition* 2003, 57, 99-106.
- Giannenas I, Papadopoulos E, Tsalie E, Triantafillou E, Henik IS, Teichmann K, Tontis D.** Assessment of dietary supplementation with probiotics, on performance, and intestinal morphology and microflora of chickens infected with *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology* 2012, 188, 31-40.
- Giannenas I, Tsalie E, Triantafillou E, Hessenberger S, Teichmann K, Mohnl M, Tontis D.** Assessment of probiotics supplementation via feed or water on the growth performance, intestinal morphology and microflora of chickens after experimental infection with *Eimeria acervulina*, *Eimeria maxima* and *Eimeria tenella*. *Avian Pathology* 2014, 43, 209-216.
- Girgis G.** Coccidiosis: a field problem with many aspects to consider. *World Poultry*, 8, 2007, 23, 44-45.
- Gordon RF.** *Poultry Disease*, Page Bros (Norwich) Ltd. London-England, 1977.

- Guo FC, Kwakkel RP, Williams BA, Parmentier HK, Li WK, Yang ZQ, Verstegen MWA.** Effects of Mushroom and Herb Polysaccharides on Cellular and Humoral Immune Responses of *Eimeria tenella* Infected Chickens. Poultry Science 2004, 83, 1124-1132.
- Güven E.** Türkiye’de Broiler Yetiştiriciliğinde Coccidiosis’e Neden Olan *Eimeria* Türlerinin Saptanması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2010.
- Güven E, Beckstead RB, Kar S, Vatansever Z, Karaer Z.** Molecular identification of *Eimeria* species of broiler chickens in Turkey. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013, 60, 245-250.
- Hammond DM.** Life cycle and Development of *Coccidia* In: The *Coccidia*, University Park Press, Baltimore 1973.
- Hiepe T, Jungman R.** Lehrbuch der Parasitologie. Veterinärmedizinische Protozoologie, Band 2. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1983.
- Hodgson JN.** Coccidiosis: Oocyst counting technique for coccidiostat evaluation. Experimental Parasitology 1970, 28, 99-102.
- Isobe T, Lillehoj HS.** Dexamethasone suppresses T cell-mediated immunity and enhances disease susceptibility to *Eimeria mivati* infection. Veterinary Immunology and Immunopathology, 1993, 39, 431-446.
- Jamroz D, Orda J, Kamel C, Wilczkiewicz A, Wartecki T, Skorupinska J.** The influence of phytochemical extracts on performance, nutrient digestibility, carcass characteristics, and gut microbial status in broiler chickens. Journal of Animal Feed Science 2003, 12, 583-596.
- Jeffers TK.** *Eimeria tenella*: sensitivity of recent field isolates to monensin. Avian Diseases 1978, 22, 157-161.
- Jeffers T.** Tyzzer to tomorrow: Control of avian coccidiosis into the next millennium, In M. W. Shirley, F. M. Tomley, and B. M. Freeman (Ed.), Control of coccidiosis into the next millennium. Proc. VII Int. Coccidiosis Conference 1997, 16.
- Jeurissen SHM, Veldman B.** The interaction between feed (components) and *Eimeria* infection in poultry health. Nutrition and Health of the Gastrointestinal Tract. M. C. Blok, H.A. Vahl, L. de Braak, G. Hemke, and M. Hessing, eds. Wageningen Academic Publisher, Wageningen, The Netherlands, 2002, 159-182.
- Jin LZ, Ho YW, Abdullah N, Jalaludin S.** Digestive and bacterial enzymes activities in broilers fed diet supplemented with Lactobacillus cultures. Poultry Science 2000, 79, 886-891.

- Johnson J, Reid WM.** Anticoccidial drugs: lesion scoring techniques in battery and floor-pen experiments with chickens. *Experimental Parasitol.* 1970, 28, 30-36.
- Jordan FTW, Pattison M.** Poultry Diseases, Fourth Edition, W.B. Saunders company Ltd., London NW 19 DFX, 1996.
- Joyner LP.** The identification and diagnosis of avian coccidiosis. In: Symposium PL Long K. N. Boorman, Freeman B. M., editors. *Avian Coccidiosis. Proc. 13th Poult. Sci. Edinburgh, UK, British Poultry Science Ltd*, 1978, 29-49.
- Kaufmann J.** Parasitic Infections of Domestic Animals. Birkhauser Verlag, Basel, 1996.
- Karaer Z, Nalbaltoğlu S.** Coccidiois Epidemiyolojisi, Coccidiosis, Türkiye parazitoloji Dergisi 17, Dinçer Ş, 2001, 89-94.
- Kettunen H, Tiitonen K, Peuranen S, Saarinen MT, Remus JC.** Dietary betaine accumulates in the liver and intestinal tissue and stabilizes the intestinal epithelial structure in healthy and coccidia-infected broiler chicks. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 2001, 130, 759-769.
- Kheysin YM.** Species properties of Coccidia of domestic animals. In: *Life Cycles of Coccidia of Domestic Animals*. Ed: K.S. Todd. Tr: F.K. Plous Jr., University Park Press, 1972, 197-235.
- Kidd MT, Ferket PR, Garlich JD.** Nutritional and osmoregulatory functions of betaine. *World's Poultry Science Journal* 1997, 53, 125–139.
- Klasing KC, Adler KL, Remus JC, Calvert CC.** Dietary betaine increase intraepithelial lymphocytes in the duodenum of coccidia infected chicks and increase functional properties of phagocytes. *Journal of Nutrition* 2002, 132, 2274-2282.
- Koinarski V, Angelov G.** Effect of an invasion with *Eimeria tenella* upon the acidic-alkali balance in chickens. *Veterinary Science*, 1994, 28, 58-61.
- Kusiluka LJM, Kambarage Dm, Harrison LJS, Daborn CJ, Matthewman RW.** Prevalance and seasonal patterns of coccidial infections in goats in two ecoclimate areas in Morogoro, Tanzania. *Small Ruminant Research* 1998, 30, 85-91.
- Küçükylmaz K, Bozkurt M, Selek N, Güven E, Eren H, Atasever A, Bintaş E, Çatlı AU, Çınar M.** Effects of vaccination against coccidiosis, with and without a specific herbal essential oil blend, on performance, oocyst excretion and serum IBD titers of broilers reared on litter. *Italian Journal of Animal Science* 2012, 11, 1.
- Lee EH.** Vaccination against coccidiosis in commercial roaster chickens. *Canadian Veterinary Journal* 1987, 28, 434-436

- Lee SH, Lillehoj HS, Dalloul RA, Park DW, Hong HY, Lin JJ.** Influence of *Pediococcus*-based probiotic on coccidiosis in broiler chickens. *Poultry Science* 2007, 86, 63-66.
- Lee SH, Lillehoj HS, Jang SI, Kim DK, Ionescu C, Bravo D.** Effect of dietary curcuma, capsicum, and lentinus on enhancing local immunity against *Eimeria acervulina* infection. *J. Poultry Science* 2010, 47, 89-95.
- Levine ND.** Protozoon parasites of domestic animals and man. Burgess, Publishing company, Minneapolis 1973.
- Levine ND.** Veterinary Protozoology. First Edition. Iowa State University Pres, Ames, Iowa, 1985, 130-188.
- Lillehoj HS, Bacon LD.** Intestinal intraepithelial lymphocytes expressing CD8 antigen are increased following challenge infection with *Eimeria acervulina*. *Avian Diseases* 1991, 35, 294-301.
- Lillehoj HS, Ruff MD.** Comparison of disease susceptibility and subclass-specific antibody response in SC and FP chickens experimentally inoculated with *Eimeria tenella*, *E. acervulina*, or *E. maxima*. *Avian Diseases* 1987, 31, 112–119.
- Lillehoj HS, Trout JM.** Coccidia: A review of recent advances on immunity and vaccine development. *Avian Pathology*, 1993, 22, 3-31.
- Lillehoj HS.** Role of T lymphocytes and cytokines in coccidiosis. *Internation Journal of Parasitology* 1998, 28, 1071-1081.
- Lillehoj EP, Yun CH, Lillehoj HS.** Vaccines against the avian enteropathogens *Eimeria*, *Cryptosporidium* and *Salmonella*. *Animal Health Research Reviews*. 2000, 1, 47–65.
- Lillehoj HS, Lillehoj EP.** Avian coccidiosis. A review of acquired intestinal immunity and vaccination strategies. *Avian Diseases* 2000, 44, 408– 425.
- Lowenthal JW, O’Neil TE, David A, Strom G, Andrew ME.** Cytokine therapy: A naturel alternative for disease control. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1999, 72, 183-188.
- MacPherson I.** “Coccidiosis in broilers and turkeys”. In *Avian Coccidiosis*, Edited by: Long, P.L., Boorman, K.N. and Freeman, B.M. Edinburgh: British Poultry Science Limited, 1978, 465-494.
- Matthews JO, Ward TL, Southern LL.** Interactive Effects of Betaine and Monensin in Uninfected and *Eimeria acervulina*-Infected Chicks, *Poultry Science* 1997, 76, 1014-1019.
- Mathis G, Schaeffer Jon, Cookson K, Dickson J, LaVorgna M, Waldrip D.** Effect of lasalocid or salinomycin administration on performance and immunity following coccidia vaccination of commercial broilers. *Journal of Applied Poultry Research* 2014, 23, 577–585.

- McDougald LR, Fuller L, Solis J.** Drug sensitivity of 99 isolates of *coccidia* from broiler farms. *Avian Diseases* 1986, 30, 690-694.
- McDougald LR.** Control of coccidiosis: Chemotherapy, Coccidiosis of Man and Domestic Animals. P. L. Long ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1990, 307-320.
- McDougald LR.** Coccidiosis. *Diseases of Poultry*, 10th edition, Ed:, B. W. Calnek, H. J. Barnes, C. W. Beard, L. R. McDougald, Y. M. Saif. Iowa State University Press, Ames, 1997, 865-912.
- McDougald LR.** Coccidiosis. *Poultry Diseases*. Y. M., Saif, H. J. Barnes, A. M. Fadly, J. R. Glisson, L. R. McDougald, and D. E. Swayne, eds. Iowa State Press, Iowa, USA, 2003, 974-991.
- McEvoy J.** Safe limit for veterinary drug residues, what do they mean? *Northern Ireland Veterinary Today*. 2001, 37-40.
- Melhorn H.** *Encyclopedic Reference of Parasitology*. Second Edition. Biology, Structure, Function. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York 2001.
- Metchnikoff E.** *Prolongation of life*. New York: Putnam, 1908.
- Mimioğlu M, Göksu K, Sayın F.** *Veteriner ve Tıbbi Protozooloji Cilt 2*, Ankara Üniversitesi Basımevi 1979.
- Mitsch P, Zitter-Eglseer K, Köhler B, Gabler C, Rosa R, Zimpernik I.** The effect of two different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poultry Science* 2004, 83, 669-675.
- Morris GM, Gasser RB.** Biotechnological advances in the diagnosis of avian coccidiosis and the analysis of genetic variation in *Eimeria*. *Biotechnology Advances* 2006, 24, 590-603.
- Okursoy S.** Tavuklarda Coccidiosis, Coccidiosis, *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 17, Dinçer Ş, 2001, 163-164.
- Onaga H, Ishii T.** Effects of chicken anti-*Eimeria tenella* serum on the phagocytosis of sporozoites and merozoites by chicken peritoneal macrophages. *Nihon Juigaku Zasshi*. 1980, 42, 211-219.
- Oviedo-Rondon EO, Clemente-Hernandez S, Williams P, Losa R.** Responses of coccidia-vaccinated broilers to essential oil blends supplementation up to forty-nine days of age. *Journal of Applied Poultry Research* 2005, 14, 657-664.
- Oviedo-Rondon EO, Hume ME, Hernandez C, Clemente-Hernandez S.** Intestinal microbial ecology of broilers vaccinated and challenged with mixed *Eimeria* species, and supplemented with essential oil blends. *Poultry Science* 2006, 85, 854-860.

- Ovington KS, Alleva LM, Kerr EA.** Cytokines and immunological control of *Eimeria* spp. International Journal for Parasitology, 1995, 25, 1331-1351.
- Peek HW, Landman WJ.** Resistance to anticoccidial drugs of Dutch avian *Eimeria* spp. field isolates originating from 1996, 1999 and 2001. Avian Pathology 2003, 32, 391-401.
- Peek HW, Landman WJ.** Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. Veterinary Quarterly 2011, 31, 143-161.
- Pellerdy L.** Coccidia and Coccidiosis. Revised by: S. Kotlan. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 1965, 235-287.
- Pellerdy L.** Coccidia and Coccidiosis. Second Revised Edition. Revised by: Paul Parey, Berlin und Hamburg and Akadémiai Kiadó Budapest. Manuscript revised by: Prof. T. Kobulej and L. Versényi. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 1974, 261-310.
- Petronini PG, DeAngelis EM, Borghetti P, Borghetti AF.** Modulation by betaine of cellular responses to osmotic stress. Biochemical Journal. 1992, 282, 69-73.
- Pressman BC.** Biological applications of ionophores. Annual Review of Biochemistry 1976, 45, 501-30.
- Rapp C, Johnson AB, Fakler TM, Ward TL, Quark CL.** Effect of zinc source on intestinal lesion and performance of broilers exposed to coccidiosis. Zoot. Int. 2004, 2, 40-43.
- Rose ME, Hesketh P.** Immunity to coccidiosis: stages of the life-cycle of *Eimeria maxima* which induce, and are affected by the responses of the host. Parasitology, 1976, 73, 25-37.
- Rose ME.** *Eimeria*, *Isospora* and *Cryptosporidium*. In Immunology, Immunopathology, and Immuno-prophylaxis of Parasitic Infections E. J. L. Soulsby, ed. CRC Press, Boca Raton, 1987, 275-312.
- Rotibi A, McDougald LR, Solis J.** Response of 21 Canadian field isolates of chicken coccidia to commercial anticoccidial drugs. Avian Diseases 1989, 33, 365-367.
- Ruff MD, Danforth HD.** Resistance of coccidia to medications. Proc. XX World's Poultry Congress 1966, 11, 427-430.
- Ruff MD, Reid WM.** Avian Coccidia. In: Parasitic Protozoa. Ed.: J.P. Kreier. Academic Press, USA. 1977, 34-67.
- Ruff MD, Edgar SA.** Reduced intestinal absorption in broilers during *Eimeria mitis* infection. American Journal of Veterinary Research 1982, 43, 507-509.
- Ruff MD.** Important parasite in poultry production systems. Veterinary Parasitology, 1999, 84, 337-347.

- Saini R, Davis S, Dudley-Cash W.** Oregano essential oil recudes the expression of coccidiosis in broilers, in Proc. 52th Western Poultry Diseases Conference, Sacremento, CA, 2003, 97-98.
- Sarı B, Çakmak A.** Etlik Piliçlerde Coccidiosis'den Korunmada Anticoccidial Katkılı Yem Uygulamalarının Etkisi, Kocatepe Veterinary Journal 2008, 1, 1-10.
- SAS Institute.** SAS User's Guide. Version 8 ed. SAS Institute Inc. Cary, NC, 2001.
- Sayın F.** *Eimeria nina-kohl yakimovi* (Yakimoff and Rastegaieff,1930) in an angora goat. A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi 1964, 11, 136-14.
- Sayın F, Dinçer Ş, Milli Ü.** Ankara keçisinde *E. arloingi* (Marotel,1905) Martin,1909 ve *E. ovina* (Levine and Ivens 1970) arasındaki ilişkiler. A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi XXV, 1979, 1, 1-16.
- Schmidt GD, Roberts LS.** Foundations of Parasitology. Times Mirror and Mosby College Publishing, St. Louis 1989.
- Schnitzler BE, Thebo PL, Tomley FM, Uggla A, Shirley MW.** PCR identification of chicken *Eimeria*: A simplified read out. Avian Pathology 1999, 28, 89-92.
- Schutte JB, Jong DE, Smink JW, Pack M.** Replacement value of betaine for DLMethionine in male broiler chicks. Poultry Science 1997, 76, 321-325.
- Shirley MW.** Development of a live attenuated vaccine against coccidiosis of poultry. Parasite Immunology, 1989, 11, 117–124.
- Shirley MW, Smith AL, Blake DP.** Challenges in the successful control of the avian coccidian. Vaccine. 2007, 25, 5540–5547.
- Silverside FG, Remus J.** Betain improves performance of coccidia-challenged birds. Elsevier, World Poultry Special, 1999.
- Smith CK, Galloway RB.** Influence of monensin on cation influx and glycolysis of *Eimeria tenella* sporozoites in vitro. Journal of Parasitology, 1983, 69, 666-670.
- Smith CK, Strout RG.** *Eimeria tenella* accumulation and retention of anticoccidial ionophores by extracellular sporozoites. Experimental Parasitology 1979, 48, 325–30.
- Soulsby EJJ.** Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. Great Britain William Clowes Limited, Beccles and London, 1986.
- Sun X, McElroy A, Webb KE, Sefton AE, Novak C.** Broiler performance and intestinal alterations when fed drug-free diets. Poultry Science 2005, 84, 1294-1302.
- Tenter, Schnieder.** Erreger von Parasitosen: Taxonomie, Systematik und allgemeine Merkmale. In: Veterinarmedizinische Parasitologie. Begründet von Josef Boch und Rudolf Supperer 2006, 6, 26-72.

- Tierney J, Gowing H, Van Sinderen D, Flynn S, Stanley L, McHardy N, Hallahan S, Mulcahy G.** *In vitro* inhibition of *Eimeria tenella* invasion by indigenous chicken *Lactobacillus* species. *Veterinary Parasitology* 2004, 122, 171-182.
- Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC.** Monostrain, multistrain, and multispecies probiotics: A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology* 2004, 96, 219-233.
- Tortuero F.** Influence of the implantation of *Lactobacillus acidophilus* in chicks on the growth, feed conversion, malabsorption of fats syndrome and intestinal flora. *Poultry Science* 1973, 52, 197-203.
- Trout JM, Lillehoj HS.** *Eimeria acervulina* infection: evidence for the involvement of CD8+ T lymphocytes in sporozoite transport and host protection. *Poultry Science* 1995, 74, 1117-1125.
- Turk DE.** The effects of coccidiosis on intestinal function and gut microflora. *Coccidiosis. Proc. 13th Poultry Science Symposium.* Edinburgh, UK. British Poultry Science Ltd, 1978, 227-267.
- Urquhart GM, Armour J, Duncan JL, Dunn AM, Jennings FW.** *Veterinary Parasitology.* Printed in Great Britain at the Bath Press, Avon 1987, 217-226.
- Virtanen E, McNaughton J, Rosi L, Hall D.** Effects of betaine supplementation on intestinal lesions, mortality and performance of coccidia-challenged broiler chicks. *Proceedings of the 9th European Symposium on Poultry Nutrition, Jelenia Gora, Poland, 1993, 433-436.*
- Virtanen E.** Piecing together the betaine puzzle. *Feed Mix*, 1995, 3, 12-17.
- Virtanen E, Remus J, Rosi L, McNaughton J, Augustine P.** The effect of betaine and salinomycin during coccidiosis in broilers. *Poultry Science* 1996, 75, 149.
- Waldenstedt L, Elwinger K, Thebo P, Ugglä A.** Effect of betaine supplement on broilers performance during an experimental coccidial infection. *Poultry Science* 1999, 78, 182-189.
- Waldenstedt L, Elwinger K, Lunden A, Thebo P, Ugglä A.** Broiler performance in response to low protein or vitamin supplemented diet during experimental coccidiosis infection. *Archiv. Fur Geflugelkunde.* 2000, 64, 34-39.
- Wallace RJ, Oleszek W, Franz C, Hahn I, Baser KHC, Mathe A, Teichmann K.** Dietary plant bioactives for poultry health and productivity. *British Poultry Science*, 2010, 51, 461-487.
- Wallach M.** The importance of transmission-blocking immunity in the control of infection by apicomplexan parasites. *International Journal of Parasitology*, 1997, 27, 1159-1167.

- Wang ML, Suo X, Gu JH, Zhang WW, Fang Q, Wang X.** Influence of Grape Seed Proanthocyanidin Extract in Broiler Chickens: Effect on Chicken Coccidiosis and Antioxidant Status. *Poultry Science*, 2008, 87, 2273-2280.
- Webber GM, Frigg M.** Effect of high level of vitamin C on coccidiosis infected chickens. Roche Symposium on Animal Nutrition and Health. Basel Village-Neuf, 1991, 141.
- Williams RB.** The development, efficacy and epidemiological aspects of Paracox, a new Coccidiosis vaccine for chickens, Pitman-Moore Europe, Harefield, UK, 1992, 16.
- Williams RB.** Epidemiological aspects of the use of live anticoccidial vaccines for chickens, *International Journal of Parasitology*, 1998, 28, 1089-1098.
- Williams RB.** A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. *International Journal of Parasitology* 1999, 8, 1209-1229.
- Williams RB.** Anticoccidial vaccines for broiler chickens: Pathway to success. *Avian Pathology*, 2002, 31, 317-353.
- Williams RB, Gobbi L.** Assessment of the clinical efficacy, safety and zootechnical benefits on an attenuated anticoccidial vaccine and anticoccidial drug programme in broiler chickens in Italy. *Avian Pathology* 2002, 3, 253-265.
- Witlock DR, Ruff MO, Chute MB.** Physiological basis of *Eimeria tenella* induced mortality in individual chickens, *Journal of Parasitology*, 1981, 67, 65-69.
- Yancey PH, Clark ME, Hand SC, Bowlus RD, Somero GN.** Living with water stress: evolution of osmolyte systems, *Science*, 1982, 217, 1214-1222.
- Youn HJ, Noh JW.** Screening of the anticoccidial effects of herb extracts against *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology*, 2001, 96, 257-263.
- Young R, Craig A.** The use and misuse of antibiotics in the UK agriculture. Part 3. Resistance of dangerous drugs in intensively produced chicken meat and eggs, UK: The soil Association, 2001.
- Yun CH, Lillehoj HS, Lillehoj EP.** Intestinal immun response to coccidiosis. *Developmental and Comparative Immunology*, 2000, 24, 303-324.
- Zimmermann NG, Twining P, Harter-Dennis J, Fitz-Coy S.** Betaine as a methionine substitute and coccidial deterrent in broilers. *Poultry Science* 1996, 75, 154.
- Zulkifli I, Abdullah N, Azrin MN, Ho YH.** Growth performance and immune response of two commercial broilers strain fed diet containing *Lactobacillus* cultures and Oxytetracyclin under heat stress conditions. *British Poultry Science* 2000, 41, 593-597.
- WEB_1.** (2016). <http://www.besd-bir.org/istatistikler> (8 Şubat 2016).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Asude Gülçe GÜLER
Uyruğu: TC
Doğum yeri : Aydın
Doğum tarihi : 27.08.1986
Medeni durumu : Bekar
E-mail : asudegulceguler@gmail.com
Adres : Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı Işıklı/AYDIN
GSM: 0 533 3239148
Eğitimi : Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2010)
Aydın Efeler Lisesi (2004)
Aydın Özel Başak Koleji (2001)
Mesleki Deneyimi : Prodem Veteriner Ürünleri ve İlaç Sanayi
Farmakovijilans Sorumlusu (2013-2014)
Gıda Tarım ve Hayvancılık Rize İl Müdürlüğü
Veteriner Hekim (2014-2015)
Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı – Uzman (Ekim 2015)

Yayınlar

Aldemir OS, Ural K, Aysul N, Derincegöz O, Şimşek E, Güler AG. “Bir köpekte travmatik myiasis olgusu.” T. Parasitol. Derg 36(2): 109-111, 2012.

Aypak S, Gökbulut C, Voyvoda H, Gultekin M, Şimşek E, Güler AG. “Influence of the Route of Administration on Therapeutic Efficacy of Ivermectin in Saanen and Damascus Goats Naturally Infected with Trichostrongylidae spp.” Kafkas Univ Vet Fak Derg 19(2): 263-269, 2013.

Aypak S, Eren H, Bakırcı S, Uner S, Şimşek E, Boğa B, Güler AG, Ünlü AH. “Parasites Detected by Examination of Fecal Samples in Wrestling Camels.” Kafkas Univ Vet Fak Derg 19 (3): 371-374, 2013.

Posterler

Aypak S, Eren H, Bakırcı S, Üner S, Şimşek E, Boğa B, Güler AG, Ünlü H. Güreş Develerinde Dışkı Bakılarına Göre Saptanan Parazitler. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Poster 09.09.2011.

Ulutas B, Voyvoda H, Ural K, Babac D, Tuna GE, Erdogan H, Guler AG, Karahallı C, Kose O, Aksulu A, Karagenç T. “Could risedronate be used in calves with cryptosporidiosis?” Proceedings Apicomplexa in Farm Animals, International Meeting, Lisbon, 25-28 October 2012.

Bozkurt M, Aysul N, Küçükylmaz K, Aypak S, Şimşek E, Güler AG, Köse O, Çatlı A, Ege G, Akşit H, Çöven F, Seyrek K, Çınar M. Karma yeme esansiyel yağ karışımı, prebiyotik, probiyotik ve enzim ilavesinin deneysel koksidiyoz bulaştırılan etlik piliçlerin performans, dışkı ookist atımı, lezyon skoru, bağışıklık ile bazı organ ağırlıkları üzerine etkileri, 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Poster 29 Eylül-5 Ekim 2013.

Aypak S, Gokbulut C, Voyvoda H, Gultekin M, Simsek E, Güler AG. Trichostrongylidae spp. ile Doğal Enfekte Saanen ve Damascus (Halep) Keçilerinde İvermektinin Terapötik Etkinliği Üzerine Uygulama Yolunun Etkisi. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, Poster 29 Eylül-4 Ekim 2013.

Sözlü Bildiri

Bilgiç HB, Ünlü AH, Köse O, Bakırcı S, Güler AG, Hacılarhoğlu S, Eren H, Karagenç T. Koyun ve Keçilerde Theileria/Babesia ve Ehrlichia/Anaplasma Türlerinin Belirlenmesi. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 29 Eylül - 5 Ekim 2013, Denizli.

Katıldığı Kongreler

18. Ulusal Parazitoloji Kongresi, 28 Eylül-4 Ekim 2013 Denizli.

Apicowplexa 2013, 2. International Meeting on Apicomplexan Parasites in Farm Animals Proceedings, Kusadasi Aydın.

Workshop on the pharmacovigilance system for veterinary medicinal products (Event 51613), 21-22 November 2013 Ankara.

VET Middle East (VETme) 2014, Dubai International Convention and Exhibition Centre (DICEC), 25 - 27 March 2014, Dubai, United Arab Emirates.