

Kanatlı Sektörünün Escher Labirenti: KOKSİDİYOZİS...

Tyzzer (1929), tavukların *Eimeria* ile enfeksiyonunun kayıtlı ilk gözleminin Rivolta ve Silvestrini tarafından 1873 yılında gerçekleştirilmiş olduğunu bildirmiştir (1). Apicomplexa kökünde yer alan farklı *Eimeria* türleri tarafından oluşturulan paraziter hastalık; koksidiyozis olarak tanımlanmıştır (2).

Eimeria çok yüksek üreme kabiliyetine sahip bir parazit türüdür. Koksidiyozis, tüm çiftlik hayvanlarını etkilemesinin yanında, kanatlı hayvanları daha çok etkilemektedir. Kanatlı hayvan yetiştiriciliğinin çok yoğun yapılması, diğer türlere göre bağırsak içeriği ile daha fazla temasta olması, broylerlerde kısa ve sık üretim siklusu, kümeslerin sporlanmış ookistler için ideal ortam sunması, sporlanmış ookistlerin dış ortam şartlarına uzun süre dayanması ve benzeri birçok nedenden dolayı kanatlı hayvanların yaşadığı çevreyi bu organizmalardan uzak tutmak pratik olarak çok zor olmaktadır (Şekil.1).

Koksidiyozis, özellikle kanatlı üretimindeki **çevresel şartların elverişliliği yüzünden**, kanatlı yetiştiriciliği yapılan her yerde görülmektedir. Belirtmiş olduğumuz üzere, kısa yaşam siklusu, yaşam siklusunda eşeyli ve eşeysiz evrelerin varlığı, parazitin bu kısa zaman zarfında logaritmik olarak üreyerek yüksek artış göstermesi, organizma dışında geçen evrenin dış şartlara çok dirençli olması gibi birçok nedenden ötürü, bu hastalıkla mücadele çok zordur. Giderek yoğunlaşan üretimde "**bağırsak sağlığı**" büyük önem taşımakta ve hastalığın pek çok nedene dayalı önemini daha da artırmaktadır.

GutTECH teknik bültenin ilk sayısında da ifade etmiş olduğumuz üzere, "**Tek Sağlık**" konseptinin merkezinde bağırsak sağlığı yer almaktadır. Bu konseptten yola çıkan "**sağlıklı bağırsak = sağlıklı hayvan = sağlıklı insan**" mottosu, toplum sağlığı için önemle izlenmesi gereken bir görüştür.

KONULAR:

- Kanatlılarda *Eimeria* türleri
- *Coccidia* Yaşam Siklusu
- Patogenez
- Koksidiyozisin Bazı Patolojik Etkileri

ÖZEL KONU: "Koksidiyoziste İmmünite"

Kanatlılarda sağlıklı bağırsağın temeli koksidiyozisten arı hayvanlardır demek çok iddialı olmayacaktır. Zira, koksidiyozisle ne kadar başarılı mücadele edilirse, bağırsak sağlığında optimum sınırlara o kadar yaklaşılmaktadır.

Bunlara ilaveten, koksidiyozis kanatlı üretiminde maliyeti en yüksek hastalıktır. Direk performansı (CA, FCR, mortalite) etkilemenin yanında, bağırsak epitel yapısını bozarak birçok patolojik soruna yol açmaktadır. Ayrıca, koksidiyozisin kontrolü ve tedavisine yapılan harcamalar da maliyette önemli bir yer tutmaktadır. Koksidiyozis ekonomik açıdan değerlendirildiğinde, kanatlı yetiştiriciliğindeki **ekonomik kayıpların yıllık tutarının 3 milyar \$ üzerinde** olduğu bildirilmektedir (3).

Kanatlı hayvan endüstrisindeki *Coccidia* enfeksiyonları, yukarıda saydığımız nedenlerin etkisiyle tam olarak kontrol altına alınamamakta ve sektörün en ciddi problemlerinden biri olmaya devam etmektedir.



Şekil.1. Koksidiyozis oluşumunda en sık karşılaşılan koşullar (4)

Temel olarak çalışanlar, teçhizat, kemirgenler ve / veya böcekler de dahil olmak üzere, birçok vektör aracılığıyla parazit farklı kümeler ve aynı kümelerde dönemler arasında kolayca yayılmaktadır. Sporlanmış ookistlerin dezenfektanlara karşı dirençli olması da enfeksiyonun sürekliliğine yardımcı olmaktadır. Koksidiyozis risk artışı konusunda araştırmalar, işletmede gerçekleştirilen hijyenik uygulamalar, ziyaretçilerin varlığı, hastalığın görüldüğü diğer kümelerden bulaşmalar, temizliği zor yemlik ve suluk sistemlerini içeren yönetim uygulamaları ve çevresel faktörleri işaret etmektedir (Çizelge.1) (5, 6, 7).

Bütün bu aktarılan bilgiler ışığında GutTECH teknik bültenin koksidiyozise ayırdığımız bu sayısında, daha etkin mücadele edebilmek için hastalığı daha iyi tanımayı hedeflemekteyiz. Dolayısıyla kanatlılarda *Eimeria* türleri, yaşam siklusu, patogeneze, bazı patofizyolojik etkileri ve immünite konularını irdedeleyeceğiz. Tanı, koruma ve tedavi konuları ise bir sonraki bültenimizin konusunu oluşturacaktır. Keyifle okumanızı diliyoruz.

FAKTÖR	ETKİ	OOKİST Y.E.*
Dışkıdaki ookist yükü	İlk aşamada dışkıda yoğun ookist mevcudiyeti, altlıkta daha erken ve yoğun ookist birikimine neden olur.	↑
Civciv yoğunluğu	Daha yüksek yoğunluklar, dışkı birikimini artırırken altlıkta ookist sayısında artışa neden olur.	↑
Altılık durumu	Daha yüksek amonyak ve düşük oksijen seviyeleri ookist sağkalımını azaltır. Nem içeriği, ookistlerin sporlanmasını etkiler.	↓
Yönetim	Civciv dispersiyonu dışkı yayar ve altlıktaki ookist sayısını artırır.	↑
Kistlerin açılımı	Artan açılan kist sayısı oranları, üretilen ookist sayısını artırır.	↑
Kalabalık	Yüksek üreme oranı parazitin üreme potansiyelini azaltan "kalabalıklaşma" ile sonuçlanır.	↓
Etkileşimler	Türler arasındaki etkileşim üreme potansiyelinin düşmesine neden olabilir.	↓
İmmünojenisite	Daha yüksek parazit immünojenisitesi, ookistlerin üretimini hızlandırır.	↓
Kanatlıların duyarlılığı	Kanatlıların <i>Eimeria</i> 'ya karşı doğuştan duyarlı olması, ookist üreme oranlarını artırır.	↑

Çizelge.1. Saha koşullarında *Eimeria* üremesini etkileyen ana faktörler (5).

*Ookist Y.E.: Ookist yığın etkisi

Kanatlılarda *Eimeria* Türleri

Yedi *Eimeria* türünün tavukları enfekte ettiği bilinmektedir ve bu türler patojenite açısından geniş bir çeşitlilik göstermektedir (Çizelge. 2) (8). Ek olarak, *E. hagani* ve *E. mivati* adı verilmekte olan iki

farklı tür daha tanımlanmıştır, ancak bu türlerin önemi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (9).

Çizelge.2. Tavuklarda *Eimeria* türlerinin lokalizasyon ve patojenite



Konak	<i>Eimeria</i> türü	Lokalizasyon	Patojenite
Tavuklar	<i>E. acervulina</i>	Duodenum, jejunum	Orta şiddette patojenite
	<i>E. brunetti</i>	İleum, rektum	Yüksek patojenite
	<i>E. maxima</i>	Duodenum, jejunum, ileum	Orta şiddette patojenite
	<i>E. mitis</i>	Duodenum, jejunum	Düşük patojenite
	<i>E. necatrix</i>	Jejunum, sekum	Yüksek patojenite
	<i>E. praecox</i>	Duodenum, jejunum	Düşük patojenite
	<i>E. tenella</i>	Sekum	Yüksek patojenite

Hindilerde de yedi *Eimeria* türü rapor edilmiştir (Çizelge.3) (8), ancak bunlardan *E. innocua* ve *E. subrotunda*'nın patojenik olmadığı düşünülmektedir (10, 11). Kazlarda, *Eimeria anseris* ve nadiren böbreklerde görülen *Eimeria truncata* olmak üzere, iki *Eimeria* türü tespit edilmiştir. Ördeklerde de çok sayıda spesifik *Coccidia* bildirilmiş olmasına karşın, bazılarının etkinliği hâlâ aydınlatılamamıştır. Ördeklerin en patojenik koksidiyal enfeksiyonu, 7 haftadan küçük ördek yavrularında hemorajik enterite neden olan *Tyzzeria perniciosus*'dur (10, 11).

Eimeria tenella:

Railliet ve Lucet (1891) tarafından tanımlanmıştır (12). *E. tenella* kaynaklı sekal koksidiyozis çoğunlukla 4 haftalık piliçlerde görülmektedir. 1-2 haftalık civcivlerin maternal antikorlardan dolayı hastalığa dirençli olduğu, yaşlı tavukların ise daha önceki enfeksiyonlar nedeniyle immün hale geldiği bildirilmektedir (13).

Ookistleri oval şekilli ve 14 - 31 x 9 - 25 µm büyüklüktedir. Sporlanma süreleri 18 - 24 saat (13, 14); prepatent süre 6 gün (15); patent süre ise 10 gündür (16). Sporozoitler makrofajlar tarafından Liberkuhn bezlerine taşındıktan 24 - 48 saat sonra 21 - 31 µm büyüklüğünde, 900 kadar merozoit içeren 1. nesil merontları oluştururlar. 2. ve 3. nesil merontlar ve gametositler, gelişimlerini sekum epitelinde tamamlarlar. 1. nesil merontlar derin dokularda geliştikleri için, enfeksiyondan 96 saat sonra, çok sayıda hücre tahrip olur ve sekum lümeninde yoğun hemoraji görülür.

E. tenella enfeksiyonlarında sekum hiperemik, mukoza ve kaslar kalınlaşmış olarak görülür. Lökosit ve alyuvarlar kapillar damarlardan dokulara geçerek bağırsak epitel hücreleri ile birlikte dökülür. 2. nesil merontlar submukoza ve mukozada olgunlaştığında kanama şiddetlenmektedir.

Bunu takiben, sekum pıhtılaşmamış kanla dolmakta, ardından kan pıhtılaşmaktadır. **Kanama nedeniyle eritrosit sayısı %50 oranında azalma gösterir. Bu durum E. tenella enfeksiyonları için tipik bir bulgudur.** Kan görülmeden önce sulu dışkı gözlenir. Ağır enfeksiyonlarda ölüm şekillenmektedir (17).

Eimeria necatrix:

Johnson tarafından 1930 yılında tanımlanmıştır (18). *E. necatrix* ookistleri oval, çift cidarlı ve 12 - 29 x 11 - 24 µm uzunluğundadır. Sporlanma süresi 18 - 48 saat; prepatent süre 12 - 18 gün arasında değişmektedir. **E. tenella'dan sonra tavuklarda en patojen ikinci türdür.** Birinci ve ikinci nesil merontları ince bağırsakta; üçüncü nesil merontları ile gamet ve gametositleri sekumda yerleşmektedir. *E. necatrix* bağırsak mukozasında çok sayıda lezyon oluşturmaktadır. Bu lezyonlar en yoğun olarak, ince bağırsağın orta 1/3'lük bölümünde gözlenmektedirler.

Çizelge.3. Hindilerde *Eimeria* türlerinin lokalizasyon ve patojeniteleri

Konak	<i>Eimeria</i> türü	Lokalizasyon	Patojenite
	<i>E. adenoides</i>	Sekum	Yüksek patojenite
	<i>E. dispersa</i>	Duodenum, jejunum	Düşük patojenite
	<i>E. gallopavonis</i>	Rektum	Orta şiddette patojenite
	<i>E. innocua</i>	Duodenum, jejunum	Non - patojenik
	<i>E. meleagridis</i>	Sekum	Düşük patojenite
	<i>E. meleagritidis</i>	Duodenum, jejunum	Yüksek patojenite
	<i>E. subrotunda</i>	Duodenum, jejunum	Non - patojenik

Enfeksiyonun 4. gününden sonra, 2. nesil merontlar tarafından oluşturulan, 1 mm çapında, küçük beyaz nokta tarzında lezyonlar oluşmaktadır. İkinci nesil merontların patojenitesi nedeniyle, enfeksiyonun 5 - 6. günlerinde yoğun hemorajiler görülmektedir. Bu aşamada, ince bağırsaklar şişkin ve pıhtılaşmış / pıhtılaşmamış kan ile dolu gözlenmektedir. Bağırsak duvarı kalınlaşmış ve soluktur (19, 20).

Eimeria maxima:

Tyzzler (1929) tarafından tanımlanmıştır (1). *Eimeria* türleri arasında en büyük ookistlere sahiptir. İnce barsak koksidiyozisine sebep olan türler arasında yer almaktadır. Ookist boyutları 21 - 48 x 15 - 34 µm (20, 21); sporlanma süresi 30 - 48 saat arasında değişmektedir (15).

Genel olarak, ince bağırsağın orta kısmına yerleşmekte, ancak ince bağırsağın tüm kesimlerinde görülebilmektedir. Bağırsak epiteline

yüzeysel yerleşim gösterdiği için, merontları daha az hasar oluşturmaktadır. Kısa süreli enfeksiyonlar oluşturmakta ve lezyonlar hızla ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle, iyileşen hayvanlar kısa sürede toparlanmaktadır (15, 23).

Eimeria acervulina:

Tyzzler (1929) tarafından tanımlanmış olup (1), yoğun olarak karşılaşılmaktadır. İnce bağırsakların ön bölümüne yerleşim göstermektedir (15). Genellikle duodenal bölgeye yerleşerek intestinal koksidiyozisin subakut formu şeklinde, piliçlerde ve yumurtlamaya başlayan tavuklarda görülmektedir. Ookistleri düzgün oval şekilli, çift cidarlı ve 12 - 23 x 9 - 17 µm boyutlarındadır. Sporlanma 24 saatte tamamlanmaktadır (14, 15, 16, 23). Bu türle enfeksiyon, canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranında azalmaya neden olurken, yumurta üretimini de olumsuz etkilemektedir.

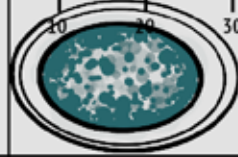
Ağır enfeksiyon geçiren genç tavuklarda gelişim geriliği ve dışkılarında E. acervulina'ya özgü olarak, beyazlık görüldüğü bildirilmektedir. Nekropside ince bağırsağın üst kısmında ve duodenumun seröz yüzeyinde, küçük beyaz transversal odaklar görülmektedir (13, 14).

Sadece 1 ookistten:
E. acervulina 400.000;
E. maxima 12.000;
E. tenella 72.000
ookist üretebilmektedir.

Eimeria mitis:

Tyzzler tarafından 1929 yılında tanımlanmıştır. Yaygın bir tür olup (15), ince bağırsakların posterior bölümünde ve ayrıca sekumun tubuler kısmında görülebilmektedir. Farklı araştırmacılara göre, bağırsak kanalının sekum dışında, jejunumdan rektuma uzanan tüm bölümlerinde gözlenmektedir (24).

Ookistleri düzgün yapıda, 10 - 21 x 9 - 18 µm boyutlarındadır (15, 23). Sporlanma süresi 18 ila 48 saat arasında (15); prepatent süre 4 - 5 gün (15, 16); patent süre ise 10 gündür (15). Önceleri patojen olduğu düşünülmezken, sonradan çalışmalar neticesinde düşük patojeniteye sahip olduğu saptanmıştır (23, 26).

MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER	ÖZELLİKLER	<i>E. acervulina</i>	<i>E. brunetti</i>	<i>E. maxima</i>	<i>E. mivati</i>
	PARAZİTİN LOKALİZASYONU				
MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER	MAKROSKOPİK LEZYONLAR	hafif enfeksiyon: beyazımsı yuvarlak lezyonlar (bazen merdiven benzeri çizgiler) ağır enfeksiyon: plaklar, kalınlaşmış bağırsak duvarı	koagülasyon nekrozu bağırsakların alt kısımlarında mukoid kanlı enteritis	kalınlaşmış duvar, mukoid kanlı eksudat, peteşiyel kanamalar	hafif enfeksiyon: yuvarlak ookist plakları ağır enfeksiyon: kalınlaşmış duvarlar, birleşen plaklar
	MİLİMİKRON	10 20 30	10 20 30	10 20 30	10 20 30
YAŞAM DÖNGÜSÜ ÖZELLİKLERİ	OOKİSTLER				
	PARAZİTİN DOKULARDA LOKALİZASYONU	epitelyal	ikinci jenerasyon şizontlar subepitelyal	gametositler subepitelyal	epitelyal
	MİNİMUM PREPATENT SÜRE (saat)	97	120	121	93
	MİNİMUM SPORLANMA SÜRESİ (saat)	17	18	30	12

Tablo. Tavuklarda *Eimeria* spp. ve başlıca özellikleri (9) (revizyon Val'idea)

Koksidial lezyonlar, yemden yararlanma üzerine negatif etki göstermektedir. Koksidioz lezyon skorundaki her artış, yemden yararlanmada vücut ağırlığının % 0,0084 oranında bir düşüşle ilişkilendirilmektedir.

Eimeria mivati:

Edgar ve Siebold (1964) tarafından tanımlanmıştır (26). Yaygın olarak görülen bir tür olup ince bağırsaklara ve kalın bağırsaklara lokalize olmaktadır (15).

Oval veya elipsoid yapıdaki ookistler, 11 - 20 x 12 - 17 µm boyutlarındadır. Sporlanma süresi 11 - 12 saattir (23). *E. acervulina*'ya kıyasla daha patojen olmasına karşın, hafif enfestasyonları patojenite göstermemektedir.

Eimeria preacox:

Johnson tarafından tanımlanmıştır (1930). İnce bağırsakların proksimal 1/3'lük bölümüne lokalize olmaktadır (15). Ookistler oval şekilli, 20 - 26 x 16 - 20 µm boyutlarındadır. Sporlanma süresi 24 saat; prepatent süre ve patent süre 4'er gündür. Patojenitesi düşük olup tavuklarda belirgin bir semptom göstermemektedir (15, 23).

<i>E. mitis</i>	<i>E. necatrix</i>	<i>E. preacox</i>	<i>E. tenella</i>	ÖZELLİKLER	MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER
				PARAZİTİN LOKALİZASYONU	
bağırsaklarda lezyon görülmez; mukoid eksudat gözlenir	şişen beyaz noktalar (şizontlar), peteşiler, mukoid - kanlı eksudat	lezyon görülmez; mukoid eksudat gözlenir	başlangıç; lumende kanama ilerleyen dönem: duvarlarda kalınlaşma, beyazımsı mukoza, pıhtılaşmış kan	MAKROSKOPİK LEZYONLAR	MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER
10 20 30 	10 20 30 	10 20 30 	10 20 30 	MİLİMİKRON OOKİSTLER	
epitelyal	ikinci jenerasyon şizontlar subepitelyal	epitelyal	ikinci jenerasyon şizontlar epitelyal	PARAZİTİN DOKULARDA LOKALİZASYONU	YAŞAM DÖNGÜSÜ ÖZELLİKLERİ
93	138	83	115	MİNİMUM PREPATENT SÜRE (saat)	
15	18	12	18	MİNİMUM SPORLANMA SÜRESİ (saat)	

Eimeria brunetti:

Levine (1942) tarafından tanımlanmıştır (27). Yaygın olarak rastlanmaktadır. Birinci nesil merontlar ince bağırsakların tamamında lokalize olabilirken; geç kuşak merontlar, gametositler ve gametler ince bağırsağın posteriorunda, sekum, rektum ve de kolonda lokalize olmaktadır (15). **Bu lokalizasyon nedeniyle, enfeksiyon durumunda lezyonların görüldüğü posterior ince bağırsak bölümleri, E. brunetti için tipiktir.**

Ookistler oval şekilli, 14 – 34 x 12 – 28 µm boyutlarında olup çoğunlukla bir kutup granülü ihtiva etmektedir. Sporlanma süresi 18 - 48 saattir.

Hafif enfeksiyonlarda belirli bir patoloji göstermeyip, şiddetli enfeksiyonlarda bağırsak boşluğunda kanla karışık, pembemsi renkte bir eksudat ile karşılaşmaktadır. **Ayrıca rektum ve bağırsak kanalının son bölümünde, lümende kazeöz sarı – beyaz ve içinde ookist içeren materyal görülmektedir (28).**

Coccidia Yaşam Siklusu

Kanatlı *Coccidia* türlerinin, homoksenöz yaşam döngüleri, sporogoni, merogoni ve gametogoni olarak adlandırılan değişik fazlardan oluşmakta olup, açık şekilde tanımlanmıştır (29). Yabani ve evcil kanatlılarda, *Eimeria*'nın konak intestinal epitel hücrelerine penetrasyonu, sıklıkla, bağırsakların fiziksel bütünlüğünde ciddi hasara yol açmaktadır (30).

Kanatlılar tarafından alınan ookistler invaziv sporozoitleri oluşturmak üzere açılmakta ve dışkı ile saçılmaktadır. Bu aşamayı dış çevrede oksijen gerektiren, yaklaşık 24 saatlik sporogoni (mayotik aşama) takip eder.

Sporlanmış ookistler her biri iki sporozoit içeren, dört adet sporokist içerirler. Uygun konakta, sindirimi takiben ookistler intestinal lümende açılır. Bu aşama tripsin, safra ve CO₂ ile desteklenmektedir.

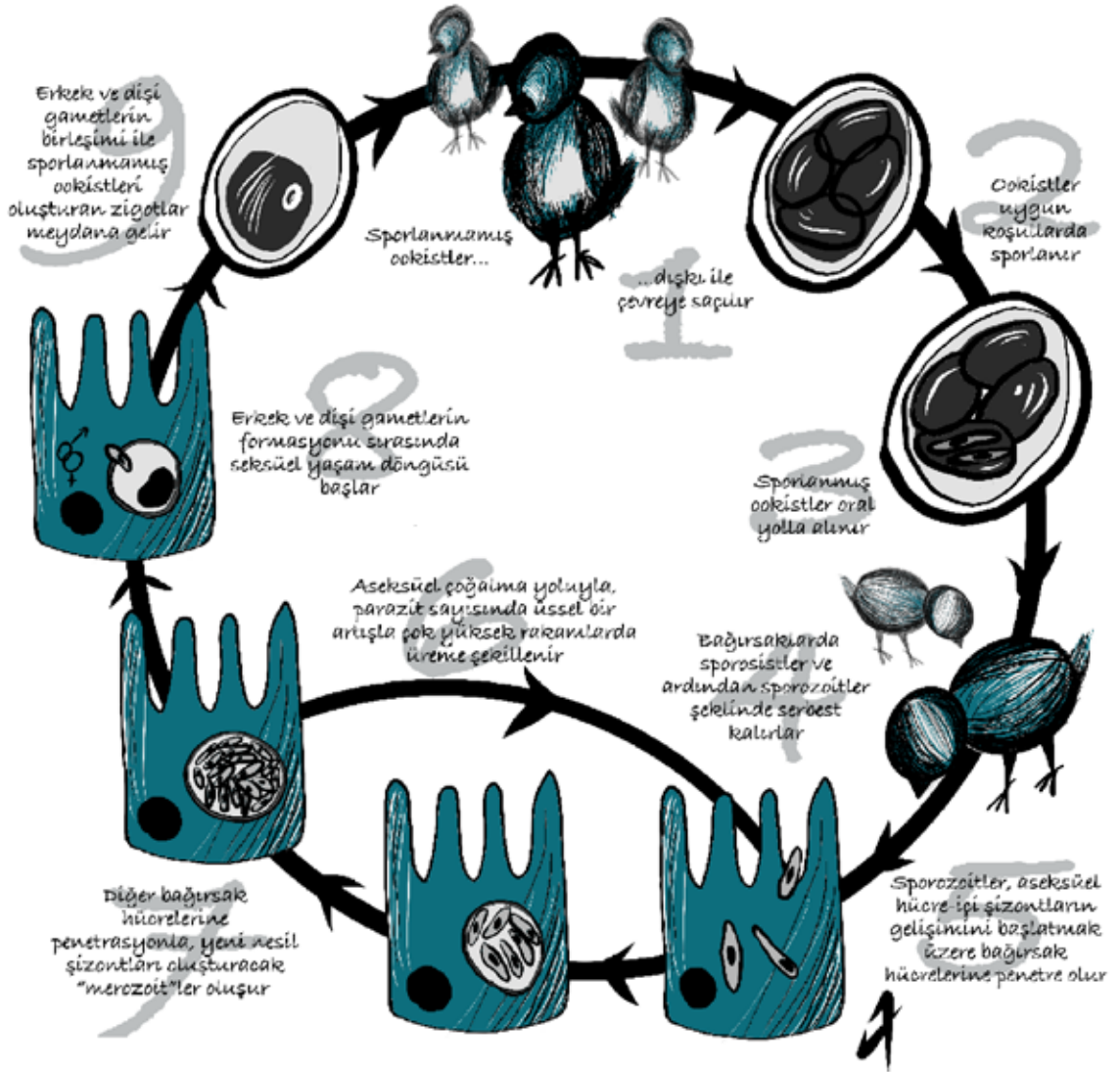
Serbest kalan sporozoitler villöz epitelyal hücrelere penetre olur. Bazı türlere (*E. brunetti* ve *E. praecox*) ait sporozoitler, hücrelerde penetre oldukları alanda gelişmektedir. Diğer türlerin (*E. acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix*, ve *E. tenella*) sporozoitleri, farklı bölgelere, örneğin epitelyum kriptlerine taşınıp (31 - 34) gelişmektedir. Konak hücrelerinde sporozoitler, şizogoni ve merogoni olarak adlandırılan aseksüel üreme aşamalarını tamamlayarak konağın diğer hücrelerine penetre olacak serbest merozoitleri oluşturmaktadırlar. Bunlar, çok sayıda merogonik jenerasyonlar oluşturabilmektedir. Seksüel (eşeyli) üreme, son merogonik siklusu izlemektedir.

Merozoitler etraflarında oluşan koruyucu kalın bir duvar ile en zorlu çevresel koşullara karşı dayanıklı olacak bir zigot oluşturmak için, mikro- ve makrogamet haline geldiklerinde, gametogoni şekillenir (Şekil.2) (30).

Merozoitler konak hücrelerine girerek erkek (mikrogamet) veya dişi (makrogamet) formları oluşturur. Mikrogametler, fertilize olarak ookistleri oluşturacak makrogametleri bulup onlara penetre olmak üzere serbest bırakılmaktadır. Ookistler dışkı ile saçılmaktadır. Konak dışına çıkan ookistler enfektiftir ve kanatlılar tarafından sindirim yoluyla alınıp yeni siklusları başlatıncaya kadar, uzun süreler boyunca canlı kalabilir (30).

Postenfeksiyon sonrası şekillenen bu gelişim periyotlarının süresi genel olarak 4-5 gün arasında değişmektedir. Maksimum ookist çıkışı, enfeksiyondan sonraki 6 ila 9 gün arasında görülmektedir (35).

Şekil.2. Coccidia yaşam siklusu (tasarım: Val'idea) (30)



Patogenez

Koksidiyozisin konaktaki etkilerinin anlaşılabilmesi için patogenezi ve yaşam siklusunun iyi bilinmesi gerekmektedir. *Coccidia*, gelişimi yerleştiği epitelyal hücrelerin hiperplazisi veya ölümü ile sonuçlanan zorunlu, hücre içi bir parazit türüdür.

Hastalık mekanizması ve doku hasarı derecesi, **enfeksiyona yol açan *Eimeria* türü, ookist miktarı, stres ve ayrıca, konak ilişkili; yaş, fiziksel kondisyon, genetik yatkınlık ve daha önce geçirilmiş koksidiyozis enfeksiyonları sonucunda edinilmiş immunité** gibi pek çok özelliğe bağlı olarak değişmektedir. Düşük epitelyal devir nedeniyle genç hayvanlar hastalığa karşı daha duyarlıdır (36, 37).

Patogenez, bağırsak lümeninde bir sporokistten salınan bir sporozoitin bağırsak mukozasındaki bir hücreyi enfekte etmesi ile başlamaktadır. Konak tarafından yutulan ookistin duvarının yıkılmasıyla sporokistler serbest bırakılır.

Ardından sporozoitler, birinci nesil şizont'a dönüşmek için ince bağırsağın epitel hücrelerine nüfuz eder. Şizontlar, başka bağırsak hücrelerinde yeni bir şizont jenerasyonu başlatabilecek veya gamont gamet ve ardından sporlanmamış ookistlere dönüşerek gayta ile atılacak motil merozoitler oluşturur. İkinci jenerasyon şizogoninin genellikle, kalın bağırsaklarda şekillenmesini takiben; epitelyal hücreleri istila ederek seksüel aşamalar sonucunda, makrogametosit ve mikrogametositleri oluşturacak başka bir merozoit jenerasyonunun oluşumu gerçekleşmektedir.

İşte bu ikinci nesil şizogoni ve makrogametositin mikrogametosit tarafından döllenmesi (gametogoni), *Eimeria* yaşam döngüsünün, kalın bağırsağın fonksiyonel ve yapısal lezyonlarına neden olan aşamalarıdır (38, 39).

Koksidiyozisin Bazı Patolojik Etkileri

Düşük Yemden Yararlanma Oranı ve Vücut Ağırlığı Artışında Azalma:

Koksidiyozisin bazı patofizyolojik etkileri arasında en sık karşılaşılanlar, düşük yemden yararlanma oranı ve buna bağlı olarak azalan vücut ağırlığı artışı oranıdır (40). 1995 yılı koksidiyozise bağlı Birleşik Krallık tavukçuluk endüstrisi ekonomik kayıpları 38,6 milyon £ olup, bunun %34 olarak hesaplanmış düşük yemden yararlanma oranı ve dolayısıyla ağırlık artışındaki düşüşten ileri geldiği bildirilmiştir (41). Yaygın görüşün tersine, *E. mitis* ve *E. praecox*, *E. acervulina*'ya benzer şekilde ticari performans üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir (42 - 44).

Azalan Yem ve Su Tüketimi:

Orta dereceli ila ağır koksidiyal enfestasyonlar, akut hastalık sürecinde su ve yem alımının azalmasına yol açmaktadır (45).

Ortalama günlük vücut ağırlığı artışı, koksidiyoz skorundaki her birim artış için **%1,5 düşmektedir.**



Hem sağlıklı hem de hasta hayvanlarda su ve yem oranı yaklaşık olarak 1,9:1 şeklindedir (45). *E. acervulina* ile enfekte tavukların vücut ağırlığındaki düşüşün sadece %70'i azalan yem alımına bağlanmaktadır (46). Bu nedenle, azalan vücut ağırlığı artışı yalnızca anoreksiye bağlanamamaktadır (47-51).

Artan Bağırsak Geçiş Süresi:

Koksidiyozis, akut dönemde genellikle sindirim içeriğinin geçiş süresini uzatmaktadır (52, 53). Sadece Joyner ve ark. (1975), *E. acervulina* enfeksiyonunun intestinal geçiş süresini azalttığını bildirmiştir (54). Shane ve ark. (1985), bunun tersine, azalan intestinal motiliteyi, 5/5,6 ile seyreden bağırsak pH'sına bağlı olarak olumsuz etkilenen düz kas hücreleri membran permeabilitesine bağlamıştır (55). Bağırsak pH'sını etkilemeyen *E. tenella* için mekanizmanın farklı olduğu düşünülmektedir (52). Generalize stazis ve düşen yem alım oranı arasında bir bağlantı bulunmamaktadır (56).

Koksidiyozis skor 2 gözlenmekte olan, 800 gram ağırlığındaki bir kanatlı, günde yaklaşık ekstra enerji kaybetmektedir.

31 kCal

Azalan Sindirim İçeriği Vizkozitesi:

E. acervulina, *E. tenella* ve *E. praecox* tavuklarda düşük performansla ilişkili olarak sindirim içeriği vizkozitesinde düşüşe neden olmaktadır (57, 58).

İntestinal Malabsorpsiyon:

Koksidiyozis bağlantılı malabsorpsiyon, Turk (1978) ve Ruff (1978, 1986) tarafından değerlendirilmiştir (59-61). Duodenum, jejunum veya ileum enfeksiyonları, besin öğelerinin intestinal epitel tarafından emiliminde azalmaya yol açmaktadır. *E. acervulina* çinko (62, 63), selenyum (64), oleik asit (62, 63), vitamin A (65, 66), glukoz (47, 68, 69), amino-asit (47, 54, 70, 71), lipid (72) ve pigment (özellikle karoten) (66, 67, 73 - 76) malabsorpsiyonuna neden olmaktadır.

İntestinal Malabsorpsiyon:

Koksidiozis bağlantılı malabsorpsiyon Turk (1978) ve Ruff (1978, 1986) tarafından değerlendirilmiştir (59-61). Duodenum, jejunum veya ileum enfeksiyonları, besin öğelerinin intestinal epitel tarafından emiliminde azalmaya yol açmaktadır.

E. acervulina çinko (62, 63), selenyum (64), oleik asit (62, 63), vitamin A (65, 66), glukoz (47, 68, 69), amino-asit (47, 54, 70, 71), lipid (72) ve pigment (özellikle karoten) (66, 67, 73 - 76) malabsorpsiyonuna neden olmaktadır.

Benzer olarak, *E. necatrix* çinko (32, 45), kalsiyum (46), selenyum (33), oleik asit (63, 76, 78), glukoz (68) ve metiyonin (79) malabsorpsiyonlarına sebebiyet vermektedir.

E. maxima, selenyum malabsorpsiyonuna neden olmaktadır (64). *E. mitis* ile konağın plazmasında depigmentasyonla birlikte simultane olarak, glukoz ve L - metiyonin malabsorpsiyonu gözlemlenmiştir (80). Sekum *E. tenella* enfeksiyonu (63, 64, 70) ve *E. brunetti* distal bağırsak enfeksiyonunu (64) takiben hiç bir malabsorpsiyon gözlenmemiştir.

Azalan Gıda Sindirimi:

Epitelyal fırça hattıyla ilişkili, disakkaridazlar gibi sindirim enzimlerinin azalan aktiviteleri bildirilmiştir (81, 82). *E. acervulina*, *E. maxima* veya *E. necatrix* ile enfekte tavuklarda pankreas ağırlık kaybıyla bağlantılı olarak, pankreasta amilolitik aktivite azalmaktadır (83).

Coccidia ile enfekte kanatlılarda protein sindiriminde genel bir bozulma meydana gelmektedir (84).

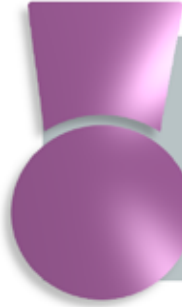
3.000 gr'lık,
bir kanatlı, yaklaşık
650 kCal/gün
kalori aldığı halde,
günde

kalori malabsorpsiyonu
göstermektedir.

84 kCal

Villus Atrofisi:

Özellikle *E. acervulina* enfeksiyonlarında, malabsorpsiyonda katkısı olan (85), villus atrofisi görülmektedir (85 - 87). Bu durum *E. maxima* enfestasyonlarında da gözlenmektedir (87). Diğer koksidiozisle bağlantısı belirsiz olup; epitelyal yıkım ile maskelenmekte olabileceği düşünülmektedir.



Koksidyal lezyonlar, yemden yararlanma üzerine negatif etki göstermektedir. Koksidyoz lezyon skorundaki her artış, yemden yararlanmada vücut ağırlığının % 0,0084 oranında bir düşüşle ilişkilendirilmektedir.

Plazma Proteinlerinin Bağırsaklara Sızması:

Plazma proteinlerinin sızması, mukozal geçirgenlikteki artışları işaret etmektedir (53, 67, 88, 89). *E. acervulina*'ya bağlı sızıntılar, seksüel döngü aşamalarında zarar gören mukoza nedeniyle oluşmaktadır (90, 55).

İntestinal pH Artışı:

E. acervulina, *E. brunetti*, *E. maxima* ve *E. necatrix* ile enfekte hayvanlarda sindirim içeriğinde, muhtemelen bağırsak geçiş süresinin uzamasına da neden oluşturan asidite artışı görülmektedir (65, 66, 55, 91 - 93). Buna karşın *E. tenella*'nın intestinal pH üzerinde etkisi bulunmamaktadır (93).

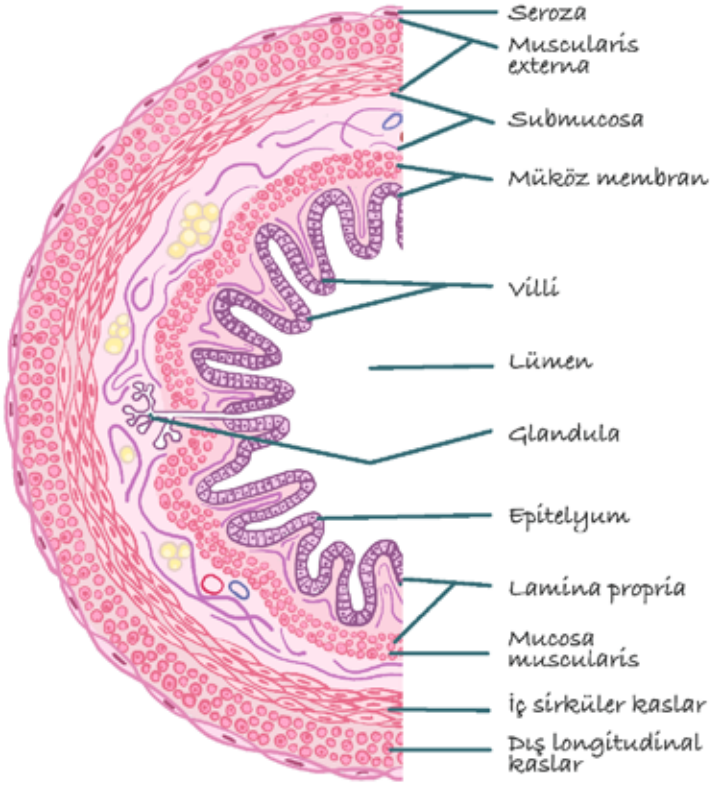
Koksidioziste İmmünite

Tavuk İmmun Sisteminin Koksidiozis'e karşı savunma mekanizmaları

Pek çok non - spesifik bariyer, patojen girişine karşı konağı korumaktadır. Gastrointestinal kanalda non - spesifik (ilk basamak) defansta rol oynayan faktörler: gastrik salgı, safra tuzları, bağırsakları örterek koruyan mukus salgısı ve antimikrobiyal protein salınımıdır (94).

Non - spesifik bariyerleri aşan patojenler için konak savunması adına spesifik immün sistem devreye girmektedir (95). *Eimeria spp.* enfeksiyonları için ikinci savunma hattını, bağırsak ilişkili lenfoid doku (gut - associated lymphoid tissue - GALT) oluşturmaktadır (94).

Gastrointestinal sistemin üç ana bileşeni: organize lenfoid doku, lamina propria ve mukozal dokunun luminal yüzeyini kaplayan tek sıralı epitelde yerleşen intraepitelyal lenfositlerdir (IEL) (Şekil.3) (94, 96).



Şekil.3. Gastrointestinal kanalın histolojik kesiti (adaptasyon: Val'idea, 2019) (96)

Eimeria'nın bağırsaklardaki lokalizasyonu, fagositozis veya invazyonun ekstraselüler veya intraselüler oluşuna göre şekillenen gelişme aşamalarına bağlıdır. Hücre içi bir protozoa olan patojen, doku hasarına neden olarak bir immün cevap oluşumuna neden olmaktadır (94).

Antijenler ile karşılaşmanın ardından, bir (enflamatuvar) sitokin yanıtı indüklenmekte ve bu yanıt, yardımcı (helper) ve etkin (effector) hücrelerin adaptif, ve dolayısıyla koruyucu cevabı indüklemesi ile sonuçlanmaktadır. İmmün yanıtlar, doğal ve edinsel olmak üzere iki kategoride incelenmektedir. Doğal immünite, hücresel olarak makrofajlar, natural killer (NK) hücreler ve granülositlerin aracılık ettiği, daha az spesifik bir bağışıklıktır.

Doğal immün sistem; istilacı organizmaları, patojenlerde mevcut olan, fakat kendi dokusunda bulunmayan, sınırlı sayıda moleküler yapıyı tespit ederek tanımaktadır. Patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanıyan reseptörlerin önemli bir bölümü, Medzhitov (2001) tarafından, gişe - benzeri (toll - like receptor - TLR) reseptörler olarak değerlendirilmektedir (97).

Genel olarak, aynı patojen ile yenilenen bir karşılaşma, antijene özgü hızlı adaptif bir bağışıklık tepkisi ile birlikte tekrarlayan, bir doğal bağışıklık yanıtı ile sonuçlanmaktadır.

Tekrarlayan şekilde enfeksiyona maruz kalan sujelerde, koruyucu immünite gelişimi, protozoer enfeksiyonlarda büyük öneme sahiptir (94). Edinsel immünite olarak adlandırılmakta olan bu bağışıklık modeli, koksidiyal enfeksiyonların dinamiğinde, muhtemelen dominant bir rol oynamaktadır (98). Edinsel immünite, hem hücresel hem de humoral yanıt mekanizmalarını içermektedir.

Konak - Patojen Etkileşimi: *Eimeria* Enfeksiyonuna Verilen Tepkilerin Doğasını Etkileyebilecek Faktörler

Coccidia'ya karşı gelişen immün yanıtlar oldukça komplekstir (99). Tavuklar enfeksiyona karşı immün yanıt geliştirmenin yanında tekrarlayan homolog enfeksiyonlara karşı da koruyucu immünite geliştirebilir. *Eimeria*'nın yedi türü tavuklarda enfeksiyon oluşturmaktadır (94). Bu yedi türün her biri, tavuk bağırsığında kendine özgü bir yere sahiptir ve immünojenik özellikleri farklıdır. Bu durum, reeneksiyonlara karşı gelişen konak immunitesi gelişimi üzerinde farklılıklarla sonuçlanmaktadır (100).

Avian *Eimeria* reeneksiyonlarına karşı koruyucu immün yanıt, tür spesifik ve hatta suş spesifik olmaktadır (101-104). Bu nedenle konağın enfeksiyon öyküsü, eşzamanlı enfeksiyona karşı dirençte önemli bir faktördür (94). Konak içinde *Eimeria* pek çok hücre-içi gelişim aşamasına sahiptir. Bu aşamaların her biri, uygun koruyucu immün yanıtın gelişimini daha kompleks hale getiren spesifik antijenlerle karakterizedir (105). Bir konağı enfekte eden ookistlerin miktarı da, konak tepkisi üzerinde büyük öneme sahiptir (102).

Eimeria'nın değişik dozları, enfeksiyonla mücadelede, T - yardımcı hücreleri (Th1 ve Th2) yanıtları ve duyarlılıkları yönünden kantitatif / kantitatif olarak farklı konak reaksiyonlarına yol açmaktadır (102). Bu farklılık, üreme potansiyelinin düştüğü maksimum enfektif dozun üzerine ulaşıldığını gösteren, kalabalık etkisine bağlı gelişebilmektedir (106).

Konağın *Eimeria* enfeksiyonlarına karşı dayanıklılığında genetik altyapı da önem taşımaktadır (107). Değişik tavuk hatlarının aynı *Eimeria* enfeksiyonlarına karşı, ookist üretimi, lezyon skorlama ve klinik belirtiler doğrultusunda farklı duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (108).

Kuluçkadan yeni çıkmış hayvanlarda, bağırsak bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olduğu gösterilmiştir (109). Genç yaşta tavukların deneysel olarak enfekte edilmiş olmalarına karşın, *Eimeria*'ya karşı yaşa bağlı konak yanıtı farkları hakkında yayın bulunmamaktadır (110, 111).

Tavuklarda Koksidiyozis Enfeksiyonu Sırasında Gelişen İmmun Yanıt

Sporozoitler ilk olarak intestinal intraepitelyal lenfositler (IEL), öncelikli olarak CD8⁺ ve invazyondan kısa bir süre sonra makrofajlar tarafından karşılanmakta; ve sonrasında epitelyal hücreler içinde gelişimleri sırasında görülmektedir (112). Genel olarak *Eimeria*'ya karşı immün yanıt oluşumu için yüksek sayıda ookist mevcudiyeti gerekirken, *E. maxima*'nın yüksek immünojenitesi nedeniyle çok az sayıda ookist ile neredeyse tam immün yanıtı indüklemesi gibi, bazı istisnalar bildirilmektedir (34).

Rekombinant gamet ilişkili antijenle immunizasyonun, enfeksiyona karşı kısmi korumayı indüklediği gösterilmiş olsa da (113, 114); parazit yaşam döngüsünün erken endojen aşamaları, sonraki seksüel aşamalardan daha immünojenik olarak kabul edilmektedir (115).

Enfeksiyonun erken evrelerinde natural killer hücrelerin (NK) parazit proliferasyonunun kontrolünde rolü olduğuna işaret eden artan NK aktivitesi görülmüştür (116). Buna ek olarak, primer bir enfeksiyon sırasında aslen makrofajların, parazitlerin eliminasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu rolleri, sitotoksik T - lenfositlerin (CD8⁺) takip eden enfeksiyonlar sırasında immünite oluşturabilmesi için çok gerekli olabilmektedir (117).

CD8⁺lere karşı monoklonal antikorların etkisi ile CD8⁺lerin azalması, *E. acervulina* ve *E. tenella*'nın ilk enfeksiyonlarının ardından ookist saçılımı artışına neden oluşturmaktadır (80). TCRαβ⁺ alt sınıfına ait CD4⁺ T - hücreleri, yüksek ihtimalle tümü olmamakla birlikte, çoğu *Eimeria* türleriyle oluşan primer enfeksiyonlara karşı dirençte fonksiyona sahiptir (118). Bu, *Eimeria* enfeksiyonuna maruziyetin ardından farelerde gözlemlendiği gibi, tavuk CD4⁺ T - hücrelerinin immünite indüklenmesinde rol oynadığını; CD8⁺ T - hücrelerinin ise, parazit eliminasyonunda rol oynadığını göstermektedir (116, 119).

Lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doku hücrelerinin tümü sitokin ve proenflamatuar moleküller salgılayabilmektedirler. Bu sitokinler ve pro-enflamatuar moleküller, patojeni yok etmek ve hızlı bir koruyucu tepki geliştirmek için hücre aracılı bağışıklık tipini yönetmektedirler (7).

Th1 tipi sitokinler, enfeksiyonun erken aşamalarında, parazit multiplikasyonunu sınırlandırmak yönünden önemli bir role sahip görülmektedir (120). Hakkında en çok çalışma yapılmış Th1 sitokini IFN-γ'dır. *E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. tenella* primer enfeksiyonlarının, enfeksiyon bölgesinde IFN-γ indüksiyonuna neden olduğu bir çok araştırmacı tarafından gözlemlenmiştir (118, 121, 122). *E. acervulina*'nın duodenumda enfeksiyona yol açmasına karşın, yalnızca sekal tonsiller ve dalakta IFN-γ artışı gözlenmiştir (120).

E. tenella üremesinin inhibisyonuna bağlı olarak tavukların tedavisi ile IFN-γ'nın rolü doğrulanmıştır (123). İnterlökin - 2'nin çeşitli hücre tiplerinin güçlü bir büyüme faktörü olmasının yanında, *E. acervulina* primer enfeksiyonlarının ardından artış gösterdiği tespit edilmiştir (124).

Tavukların *Eimeria* ile enfeksiyonuna immün yanıtları parazit sayısının azalmasıyla sınırlı kalmayıp bazen ağır doku hasarı ile de sonuçlanmaktadır. Doku hasarı parazit penetrasyonu, T - hücreleri ve sitokinler tarafından enfekte hücrelerde oluşturulan hasarlar veya komşu hücrelerin immün yanıtlarından kaynaklanan kollateral hasarlar sonucu oluşabilmektedir (94).

Altlığın gramında,
20. günde yaklaşık
30.000 ookist
oluşmaktadır
(1m² altlık
ortalama 1,5 kg
ağırlığındadır).

20 gün

Düzenleyici antienflamatuar sitokinler, enfeksiyon tarafından indüklenen proenflamatuar sitokinlerle ilişkili immunopatolojileri sınırlandırmakta hayati bir rol oynayabilmektedir (94). Th1 cevabının baskılanması IL - 10 tarafından başarılabilmektedir (94). Bu sitokin immün yanıtı, Th1 - Th2 dengesini değiştirmektedir (125). IL - 10'un koksidiyozis sırasında üretildiği bilinmektedir, ancak hastalığın patogeneizindeki rolü netleşmemiştir (125).

İlginci şekilde TCRγδ⁺ hücreleri, intraepitelyal lenfosit popülasyonunun büyük bir kısmını oluşturmaktadır (117, 126). *E. acervulina* ile primer enfeksiyonların ardından duodenumda artmış oranda TCRγδ⁺ hücreleri tespit edilmiştir (124). *E. veriformis* ile enfekte farelerde, TCRγδ⁺ hücrelerinin, TCRαβ⁺ hücreleri ve proenflamatuar sitokinlerden kaynaklanan immunopatolojileri dindirmeye yardımcı immunoregulator bir rol oynadığı gösterilmiştir (127).

Buna ilaveten, insan otoimmün modellerinde doku patolojilerini çözdüğü bilinen, yakın zamanda keşfedilmiş Th17 immün hücrelerinin, bir taraftan immünite kaynaklı doku hasarının dengelenmesi, diğer taraftan hasarın azaltılmasında oynadığı rol göz ardı edilemez olarak ifade edilmektedir (128).

Enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra parazite karşı ilk antikorlar oluşmaktadır (94). Antikorların maternal transferi etkilenen enfekte yavruda azalan parazit salınımla sonuçlanmaktadır (129, 130). Buradan hareketle, bu antikorların korumada rol oynadığı görülmektedir (94). Ancak serum ve bağırsaklardaki antikor titreleri, *Coccidia* ile oral enfeksiyon sonrası gelişen koruma seviyesi ile ilişkili değildir (131).

Bu durum antikorların, örneğin, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ile *Eimeria*'nın azaltılmasında rol oynaması ile açıklanabilir. Antikorların bu küçük rolü, bursa'nın çıkarılmasından sonra da gösterilmiştir. *Eimeria* enfeksiyonlarına karşı hücrel yanıtın üstünlüğünü doğrular şekilde; bursektomi, hayvanın kendini koruması için sekonder immun yanıt geliştirmesine engel oluşturamamıştır (132, 133). Enfeksiyon sonrasında *Eimeria* parazitine karşı spesifik antikorlar bulunmuşsa da, yine de, koyucu immun yanıt baskın şekilde T - hücre aracılı görünmektedir (34, 39, 98).

Daha sonra oluşacak bir maruziyete karşı korunma, sadece homolog bir enfeksiyon için mümkün olmaktadır (7). Konağın primer enfeksiyondaki *Eimeria* türünden farklı bir türle enfeksiyonu durumunda az koruma oluşmakta veya hiç koruma oluşmamaktadır (94). *E. maxima* enfeksiyonundan sonra, farklı bir suş ile şekillenen sekonder bir enfeksiyonda koruma azalmakta veya hiç görülmemektedir (134).

Diğer *Eimeria* türleriyle yapılan gözlemlerin tersine, *E. maxima*'ya maruz kalmış olan konaklar, sekonder bir enfeksiyona düşük tepki göstermişlerdir (135). *Eimeria* immun konaklarda, parazit büyüme ve gelişimi inhibisyonunun kesin prosesi bilinmemektedir (7, 118). Primer enfeksiyonlarda olduğu gibi, bir çok *Eimeria* türüne karşı sorumlu immunit mekanizmaları ve sekonder enfeksiyonların karakterizasyonu, T - hücreleri'nin kritik rolünü ortaya koymuştur (121, 122).

Farklı *Eimeria* suşlarının sekonder enfeksiyonuna karşı olası koruyucu immun mekanizmalarda büyük farklılıklar gözlenmiştir (63). Burada CD4⁺ ve CD8⁺ T - hücrelerinin her ikisi için, özellikle TCRαβ⁺ hücre alt gruplarında rol ileri sürülmektedir. *E. acervulina* ile sekonder bir enfeksiyonda, CD8⁺ TCRαβ⁺ hücrelerinde tespit edilen artış; duodenumdaki CD8⁺ ile TCRαβ⁺ salgılayan T - hücrelerinin indüklendiğine ve koksidiyozise karşı önemli bir koruma oluşturduğuna dair bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (34). *E. acervulina* ile primer enfeksiyonlarda olduğu gibi, sekonder enfeksiyonlarda da duodenumda TCRγδ⁺ hücreleri yüzdesinde ve IL - 2 miktarında artış gözlenmektedir (124).

Eimeria spp.'ye Karşı Doğal ve Edinsel İmmun Yanıt

Eimeria türlerinin yaşam siklusu intraselüler, ekstraselüler, aseksüel ve seksüel aşamalardan oluştuğu için konağın immun yanıtı biraz farklı ve kompleks olmaktadır (136).

Konak bağırsağına invazyon sonrasında *Eimeria*, bir çok selüler ve humoral immunit bileşenini kapsayan, hem non - spesifik hem de spesifik immun yanıtları uyarmaktadır (98, 116, 137, 138). Non - spesifik faktörler fiziksel bariyerleri, fagositleri, kemokinleri ve komplement bileşenlerini içermektedir (136).

Bağırsaklarda spesifik invazyon ve *Coccidia*'nın intraselüler gelişimine göre, bağırsak ilişkili lenfoid dokuyu (GALT) anlamak büyük önem taşımaktadır. GALT, enterik patojenlere karşı savunmada antijenlerin oluşturulması ve salınımı, intestinal antikorların üretimi ve hücre aracılı immunitenin (CMI) aktivasyonu olmak üzere; üç ana fonksiyon göstermektedir (136).

Hassas konaklarda *Coccidia*, lokal dendritik hücreler ve makrofajların aktivasyonuna yol açarak, çok çeşitli kemokin ve sitokinlerin üretimini tetiklemektedir (116). İmmun konaklarda parazitler, enfestasyondan hemen sonra bağırsaklara girer, ancak daha fazla gelişmeleri engellenir; bu da koksidiyozise karşı kazanılmış bağışıklık sisteminin parazit gelişiminin doğal ilerlemesini engelleyen mekanizmalar içerebileceğini göstermektedir (112, 123, 139, 140). Çalışmalar koksidiyozis sırasında, *Eimeria*'ya karşı lokal olarak üretilen koruyucu immuniti arttırmaktan sorumlu (116, 141) çeşitli sitokinlerin rollerini ortaya koymaktadır (34, 140, 142, 143).

Koksidiyozisi takiben *Coccidia*'ya spesifik hem dolaşımda bulunan hem de salınmış antikorlar, serumda, safra ve bağırsaklarda tespit edilmektedir (132, 140, 144). Ancak *Coccidia* ile oral enfeksiyonda, serum ve bağırsaklardaki antikor titreleri, koruma derecesi açısından ilişkili bulunmamaktadır (131, 132).

Bursektomi uygulanmış agammaglobulinemik tavuk modellerinde, hormonal ve kimyasal açılardan *Coccidia* ile reenfeksiyona dirençli olunması, humoral antikorların *Coccidia* enfeksiyonlarını sınırlandırmadaki katkıları açısından ikna edici kanıt sağlamaktadır (145, 146). IgY ağır zincir cDNA kodlaması memelilerdeki IgE ile benzerlik gösteriyor olsa da (147); kuşlarda IgY, memeli IgG'sinin ortologu kabul edilmekte, IgM ve IgA ile kuşlarda tanınan üç antikor izotipi olarak tanımlanmaktadır (148). Kanatlılarda, IgD veya IgE gibi diğer antikor sınıflarının varlığı henüz bildirilmemiştir. Parazit spesifik antikorların hem serum ve hem de mukozal sekresyonlardaki rolü koksidiyozis için geniş olarak çalışılmış bulunmaktadır (133, 149).

NutriMOORE A.Ş. paylaşımları ve yeniliklerini
www.nutrimoore.com,

LinkedIn, Instagram ve Facebook hesaplarından takip edebilirsiniz.



Referanslar:

- 1) Tyzzer, E. E. (1929). Coccidiosis in gallinaceous birds. *American Journal of Epidemiology*, Volume 10, Issue 2, 1 September 1929, Pages 269–283. 2) Tyzzer, E. E. (1932). Coccidiosis in gallinaceous birds II. A comparative study of species of *Eimeria* of the chicken. *American Journal of Epidemiology*, Volume 15, Issue 2, March 1932, Pages 319–393. 3) Dalloul, R. A. and Lillehoj, H. S. (2006). Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 5, 143–163. 4) Shivaramiah, C. Barta, J. R., Hernandez-Velasco, X., Tellez, G. and Harris, B. M. (2014). Coccidiosis: recent advancements in the immunobiology of *Eimeria* species, preventive measures, and the importance of vaccination as a control tool against these Apicomplexan parasites. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2014;5: 23–34. 5) Graat, E. A. M., Erp-van der Kooij, E. V., Frankena, K., Herken, A., Smeets, J. F. M. and Heekeren, V. T. J. (1998). Quantifying risk factors of coccidiosis in broilers using on-farm data based on a veterinary practice. *Preventive Veterinary Medicine* 33 (1–4): 297–308. 6) Chapman, H. D., Cherry, T. E., Danforth, H. D., Richards, G., Shirley, M. W. and Williams, R. B. (2002). Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines. *International Journal of Parasitology* 32, 617–629. 7) Belli, S. L., Smith, N. C., Ferguson, D. J. (2006). The coccidian oocyst: a tough nut to crack! *Trends Parasitol.* 2006;22(9):416–425. 8) Hafez, M. (2008). Poultry coccidiosis: Prevention and control approaches. *Arch.Geflügelk.* 72 (1): 5. 2–7, 2008. ISSN 0003-9098. 9) Conway D. P. and McKenzie, M. E. (2007). Poultry Coccidiosis-Diagnosis and testing procedure. 3rd ed. Blackwell Publishing. 10) Trees, A. J. (1990). Parasitic diseases. In: *Poultry diseases* (Ed. F. T. W. Jordan), 3rd Edition. Baillière Tindall, London, UK, pp. 226–253. 11) McDougald, L. R. (2003). Coccidiosis. In: *Disease of Poultry* (eds) Sait, Y. M., Barnes, H. J., Glisson, J. R., Fadly, A. M., McDougald, L. R. and Swayne, D. E. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA, pp. 974–991. 12) Kalliet, V. and Lucet (1891). Fine structure of merozoites and meronts. *Zentralblatt Bakteriologie, Orig.* A. 232, 373–375. 13) Soulsby, E. J. (1996). *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domestic Animals*, 7th Ed. 25, 14. Davies, S. F. M., Joyner, L. P. and Kendall, S. B. (1963). Edinburgh: Oliver and Boyd. Coccidiosis. 15) Levine, N. D. (1985). *Phylum Apicomplexa* Levine 1970. In an illustrated guide to the protozoa. Lee, J. I., Hutner, S. H. and Bovee, E. C. (eds) 322–374. *Society of Protozoologists*, Lawrence, Kansas. 16) Kheylani, Y. M. (1972). Life cycles of *Coccidia* of Domestic Animals. London: William Heinemann Medical Books. 17) Ouyang, S. (2001). *Tavuklarda Coccidiosis*. *Coccidiosis Türkiye Parazitoloji Dergisi* 17, Dincer, S., 165–164. 18) Johnson, W. T. (1930). Coccidiosis. In: *Director's Biennial Report - 1928-1930 of the Oregon State University Agricultural Experiment Station*. J. A. J. editor. Corvallis, Oregon, pp. 119–120. 19) Witlock, D. R., Ruff, M. D., Crute, M. B. (1981). Physiological basis of *Eimeria* tenella induced mortality in individual chickens. *Journal of Parasitology* 67, 65–69. 20) Koinarski, A. and Angelov, G. (1994). Effect of an invasion with *Eimeria tenella* upon the acid-alkali balance in chickens. *Veterinary Science* 28, 58–61. 21) Bakpaya, H., Mimioglu, M. and Pamukcu, A. M. (1952). Ankara'da civciv ve piliçlerde görülen coccidiosis olayının üzerine araştırmalar. *Türk Veteriner Hekimleri Dergisi* 22, 294–317. 22) Bhatia, B. B. and Pindie, B. P. (1966). Observations on an experimental infection of *Eimeria maxima* (Tyzzer 1929) in the domestic fowl. *Indian Journal of Animal Health* 7, 29–34. 23) Peñalva, L. (1974). *Coccidia and Coccidiosis*. Second Revised Edition. Revised by: Pirey, P. Berlin und Hamburg and Akademai Kiadó, Budapest. Manuscript revised by: Prof. T. Kobuley and L. Versényi Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest. 261–310. 24) Fitz-Coy, S. H. and Edgar, S. A. (1983). Additional details of the life history of the chicken coccidium *Eimeria mitis* (Tyzzer 1929). *Avian Diseases* 27, 674–677. 25) Ruff, M. D. and Reid, W. M. (1977). *Avian Coccidia*. In: *Parasitic Protozoa*, Ed. Kreier, J. P. Academic Press, USA, 34–67. 26) Edgar, S. A. and Seibold, C. T. (1964). A new coccidium of chickens, *Eimeria mitis* sp. n. (Protozoa: Eimeriidae) with details of its life history. *Journal of Parasitology* 50, 193–204. 27) Riley, J. F., Millard, B. J. and Long, P. L. (1972). Further studies on the life cycle of *Eimeria brunetti* Levine 1942. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 1967, 1972, Volume 40, Issue 1, pp. 35–48. 28) Kaufmann, J. (1996). Parasitic Infections of Domestic Animals. Birkhäuser Verlag, Basel. 29) Fernando, A. M. (1990). *Eimeria*: Infections of the intestine. p. 63–75. In P. L. Long (ed.), *Coccidiosis of man and domestic animals*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. 30) Yun, C. H., H. S. Lillehoj, E. P. Lillehoj (2000). Intestinal immune responses to coccidiosis. *Developmental and Comparative Immunology* 24 (2000) 505–524. 31) Al-Attar, M. A. and M. A. Fernando. 1987. Transport of *Eimeria necatrix* sporozoites in the chicken: effects of irritants injected intraperitoneally. *J. Parasitol.* 73:494–502. 32) Lawn, A. M. and M. E. Rose. 1982. Mucosal transport of *Eimeria tenella* in the cecum of the chicken. *J. Parasitol.* 68:1117–1123. 33) Trout, J. M. and H. S. Lillehoj. 1993. Transport of *Eimeria acervulina* sporozoites, evidence of a role for intestinal CD8 lymphocytes and macrophages. *J. Parasitol.* 79:790–792. 34) Trout, J. M. and H. S. Lillehoj. 1995. *Eimeria acervulina* infection: evidence for the involvement of CD8 T lymphocytes in sporozoite transport and host protection. *Poult. Sci.* 74:1117–1125. 35) Allen, P. C. and R. H. Fetterer. (2002) Recent Advances in Biology and Immunobiology of *Eimeria* Species and in Diagnosis and Control of Infection with These Coccidian Parasites of Poultry. *Chick Microbiology Reviews*, Jan. 2002, p. 58–65. 36) Urquhart, G. M., Armour, I., Duncan, L. L. and Jennings, F. W. (2003). *Veterinary Helminthology: veterinary parasitology* New York Currlish Livingstone Inc. pp. 114–116. 37) Bhatia, B. B., Pathak, K. M. L. and Banerjee, D. F. (2004). A text book of veterinary parasitology. 2nd edn. Kalyani, New Delhi, pp. 337–343. 38) Kaye, G. (2004). Prevalence of *Eimeria* species in lambs in Antalya Province, Turkey. *J. Vet. Anim. Sci.* 2004, 28, 687–692. 39) Khan, M. N., Rehman, T., Iqbal, Z., Sajid, M. S., Ahmad, M. and Riaz, M. (2011). Prevalence and associated risk factors of *Eimeria* in sheep of Punjab, Pakistan. *World Acad. Sci. Eng. Tech.* 5, 334–338. 40) Williams, R. B. (2005). Intercurrent coccidiosis and necrotic enteritis of chickens: rational, integrated disease management by maintenance of gut integrity. *Avian Pathology* (June 2005) 34 (3): 159–180. 41) Williams, R. B. (1999a). A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. *International Journal of Parasitology* 29, 1209–1219. 42) Williams, R. B. (1997a). Economic importance of *Eimeria mitis*, *E. praecox* and *E. acervulina* infections in chickens. In: *Proceedings of the 10th International Coccidiosis Conference* (pp. 39). Oxford, UK. 43) Williams, R. B. (1998). Epidemiological aspects of the use of live anticoccidial vaccines for chickens. *International Journal of Parasitology* 28, 1089–1098. 44) Shirley, M. W. (2003). The importance of *E. mitis* is underestimated. *World Poultry Science Supplement Coccidiosis*, 4, 6/7. 45) Reid, W. M. and Ptois, M. (1965). The influence of coccidiosis on feed and water intake of chickens. *Avian Diseases* 9, 343–348. 46) Preston-Matham, R. A. and Sykes, A. H. (1970). Factors contributing to the weight loss during intestinal coccidiosis infections in the fowl. *Proceedings of the Nutrition Society* 26, 27/28. 47) Preston-Matham, R. A. and Sykes, A. H. (1970). Changes in body weight and intestinal absorption during infections with *Eimeria acervulina* in the chicken. *Parasitology* 61, 417–424. 48) Michael, E. and Hodges, R. D. (1971). The pathogenic effects of *Eimeria necatrix*: a comparison of single and repeated infections. *Veterinary Record* 91, 958–962. 49) Allen, W. M., Berrett, S., Hen, H. and Hebert, C. N. (1973). Some physiological changes associated with experimental *Eimeria brunetti* infection in the chicken. *Journal of Comparative Pathology* 83, 369–375. 50) Tahbar, B. S. and Farrell, D. J. (1979). Energy and nitrogen metabolism of chickens infected with *Eimeria acervulina* or *Eimeria tenella*. *British Poultry Science* 20, 197–212. 51) Schild, C. S. and Herrick, C. A. (1955). The effect of cecal coccidiosis on the motility of the digestive tract of the domestic fowl. *Journal of Parasitology* 41 (supplement), 18/19. 52) Aylott, M. V., Vestal, O. H., Stephens, J. F. and Turk, D. E. (1968). Effect of cecal infection upon passage rates of digestive tract contents of chicks. *Poultry Science* 47, 900–904. 53) Joyner, L. P., Patterson, D. S. P., Bennett, S., Boerger, C. D. H., Cheong, F. H. and Norton, C. F. (1975). Amino-acid malabsorption and intestinal leakage of plasma proteins in young chicks infected with *Eimeria acervulina*. *Avian Pathology* 14, 17–33. 54) Shane, S. M., Gylmah, J. E., Harrington, K. S. and Snider, J. G. (1995). Etiology and pathogenesis of necrotic enteritis. *Veterinary Research Communications* 9, 269–287. 55) McKenzie, M. E., Colnago, G. L., Lee, S. and Long, P. L. (1982). Gut stasis induced by coccidiosis infections in chickens. *Poultry Science* 61, 1512–1517. 56) Morgan, A. and Catchpole, J. (1998). Do feed enzymes affect avian coccidial pathogenicity? *World Poultry Special Supplement Coccidiosis*, 2, 38/39. 57) Waldensted, L., Elwing, K., Lund, N. A., Thebo, P., Bedford, M. R. and Uggla, A. (2000). Intestinal digestive viscosity decreases during coccidial infection in broilers. *British Poultry Science* 41, 459–464. 58) Turk, D. E. (1978). The effects of coccidiosis on intestinal function and gut microflora. In P. L. Long, K. N. Boorman and B. M. Freeman (Eds.), *Avian Coccidiosis* (pp. 128/129). Edinburgh: British Poultry Science. 61) Ruff, M. D. (1996). Reasons for inadequate nutrient utilization during avian coccidiosis: a review. In L. R. McDougald, L. Joyner and P. L. Long (Eds.), *Research in Avian Coccidiosis* (pp. 169/170). Athens: University of Georgia. 62) Turk, D. E. and Stephens, J. F. (1967a). Upper intestinal tract infection produced by *E. acervulina* and absorption of 65Zn and 131I-labelled oleic acid. *Journal of Nutrition* 93, 161–165. 63) Turk, D. E. and Stephens, J. F. (1970). Effects of serial inoculations with *Eimeria acervulina* or *Eimeria necatrix* upon zinc and oleic acid absorption in chicks. *Poultry Science* 49, 523–526. 64) Pest, G. M. and Combs, G. F. (1976). Studies on the enteric absorption of selenium in the chick using localized coccidial infections. *Poultry Science* 55, 1265–1273. 65) Koutouh, B. and Horst, C. J. G. van der (1969). Strongly acidic intestinal content and lowered protein, carotene and vitamin A levels in *Eimeria acervulina* infected chickens. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 38, 152–161. 66) Preston-Matham, R. A. and Sykes, A. H. (1967b). Changes in permeability of the mucosa during intestinal coccidiosis infections in the fowl. *Experientia* 23, 972–973. 67) Giese, W., Stoll, U., Dey-Hazra, A. and Engk, K. (1971). Der Einfluss verschiedener *Eimeria*-Arten auf Absorption und Stoffwechsel von 14C-Glucose bei Hühnerküken. *Experimental Parasitology* 29, 440–450. 68) Patterson, D. S. P., Joyner, L. P., Berrett, S., Boerger, C. D. H., Cheong, F. H. and Norton, C. F. (1975). In-vitro studies on intestinal malabsorption of amino-acids in young chicks infected with *Eimeria acervulina*. *Avian Pathology* 14, 11–16. 69) Ruff, M. D., Whitlock, D. R. and Smith, R. R. (1976). *Eimeria acervulina* and *E. tenella*: effect on methionine absorption by the avian intestine. *Experimental Parasitology* 39, 244–251. 70) Sharma, V. D. and Fernando, M. A. (1975). Effect of *Eimeria acervulina* infection on nutrient retention with special reference to fat malabsorption in chickens. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 39, 146–154. 71) Yvore, P. and Mainguy, P. (1972). Influence de la coccidiose duodénale sur la teneur en caroténoïdes ou serum chez le poulet. *Annales de Recherches Vétérinaires* 36, 381–387. 72) Yvore, P., Dubois, M., Souver, B. and Aycard, J. (1972). Pathologie des coccidies duode nales à *Eimeria acervulina*. *Annales de Recherches Vétérinaires* 36, 381–387. 73) Ruff, M. D. and Fuller, H. L. (1975). Some mechanisms of reduction of carotenoid levels in chickens infected with *Eimeria acervulina* or *E. tenella*. *Journal of Nutrition* 105, 1447–1456. 74) Tytkowski, L. K., Hamilton, P. B. and Ruff, M. D. (1991). Altered metabolism of carotenoids during pale-bird syndrome in chickens infected with *Eimeria acervulina*. *Poultry Science* 70, 2074–2081. 75) Turk, D. E. and Stephens, J. F. (1966). Effect of intestinal damage produced by *Eimeria necatrix* infection in chicks upon absorption of orally administered zinc-65. *Journal of Nutrition* 88, 261–266. 76) Turk, D. E. (1973). Calcium absorption during coccidial infections in chicks. *Poultry Science* 52, 834–837. 77) Turk, D. E. and Stephens, J. F. (1967b). *Eimeria necatrix* infections and oleic acid absorption in broilers. *Poultry Science* 46, 775–777. 78) Ruff, M. D. (1974). Reduced transport of methionine in intestines of chickens infected with *Eimeria necatrix*. *Journal of Parasitology* 60, 858–863. 79) Ruff, M. D. and Edgar, S. A. (1982). Reduced intestinal absorption in broilers during *Eimeria mitis* infection. *American Journal of Veterinary Research* 43, 507–509. 80) Engk, K. and Dey-Hazra, A. (1976). Activity of disaccharidases of the intestinal mucosa of the chicken during infection with *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology* 2, 177–182. 81) Major, J. R. and Ruff, M. D. (1978a). Disaccharidase activity in the intestinal tissue of broilers infected with coccidiosis. *Journal of Parasitology* 64, 706–711. 82) Major, J. R. and Ruff, M. D. (1978b). *Eimeria* spp.: influence of coccidia on digestion (amylolytic activity) in broiler chickens. *Experimental Parasitology* 45, 234–240. 83) Turk, D. E. (1972). Protozoan parasitic infections of the chick intestine and protein digestion and absorption. *Journal of Nutrition* 102, 1217–1222. 84) Pout, D. D. (1968). The reaction of the small intestine of the chicken to infection with *Eimeria* sp. In E. J. Soulsby (Ed.), *The Reaction of the Host to Parasitism*. Supplement to *Veterinary Medical Review* (pp. 28–38). Marburg-Lahn: N. G. Elwert Universitäts und Verlagbuchhandlung. 85) Pout, D. D. (1967). Villous atrophy and coccidiosis. *Nature*, London, 215, 306–307. 86) Fernando, M. A. and McGraw, B. M. (1973). Mucosal morphology and cellular renewal in the intestine of chickens following a single infection of *Eimeria acervulina*. *Journal of Parasitology* 59, 493–501. 87) Rose, M. E. and Long, P. L. (1969). Immunity to coccidiosis: gut permeability changes in response to sporozoite invasion. *Experientia*, 25, 183–184. 88) Engk, K., Schanzel, E., Scupin, E. and Dey-Hazra, A. (1970). Der enterale plasma-proteinverlust bei der coccidiose des Hühners. *Zentralblatt für Veterinärmedizin, Reihe B*, 17, 522–526. 89) Schalm, O. W., Jain, N. C. and Carroll, E. J. (1975). *Veterinary Hematology* 3rd edn. Philadelphia, PA: Lea and Febiger. 90) Stephens, J. F., Borst, W. B. and Barnett, B. D. (1974). Some physiological effects of *Eimeria acervulina*, *E. brunetti* and *E. mitis* infections in young chickens. *Poultry Science* 53, 1735–1742. 91) Ruff, M. D., Johnson, J. K., Dykstra, D. D. and Reid, W. M. (1974). Effects of *Eimeria acervulina* on intestinal pH in conventional and gnotobiotic chickens. *Avian Diseases* 18, 96–104. 92) Ruff, M. D. and Reid, W. M. (1975). Coccidiosis and intestinal pH in chickens. *Avian Diseases* 19, 52–58. 93) Swinicki, W. J. C. (2008). Host response to *Eimeria* infections. Erijim: <https://doi.org/10.1007/s10074-008-0001-0>. 94) McDonald, V. P. (1999). Gut intraepithelial lymphocytes and immunity to coccidia. *Parasitol Today* 15, 483–487. 95) Schematic representation of the gastro-intestinal tract, adapted from <http://www.uoguelph.ca/zoology/tevelo/210lab/endo.html>. 96) Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 1, 135–145. 97) Lillehoj, H. S. and Lillehoj, E. P. (2000). Avian coccidiosis: A review of acquired intestinal immunity and vaccination strategies. *Avian Dis* 44, 408–425. 98) Lillehoj, H. S., Kim, C. H., Keeler, C. L. and Zhang, S. (2007). Immunogenomic approaches to study host immunity to enteric pathogens. *Poult. Sci.* 86, 1491–1500. 99) Sill, M. A., Land, B. and Kennedy, W. (1999). Development of immunity in broilers continuously exposed to *Eimeria* sp. *Avian Dis* 37, 295–301. 100) Basak, S. C., Lee, S., Barta, J. R. and Fernando, M. A. (2006). Differential display analysis of gene expression in two immunologically distinct strains of *Eimeria maxima*. *Parasitol Res* 28–36. 101) Blake, D. P., Hesketh, P., Archer, A., Carroll, F., Shirley, M. W. and Smith, A. L. (2006). *Eimeria maxima*: The influence of immunizing dose size and schedule on immunity to subsequent challenge with antigenically distinct strains of *Eimeria maxima*. *Avian Pathol* 34, 489–494. 102) Blake, D. P., Hesketh, P., Archer, A., Shirley, M. W. and Smith, A. L. (2006). *Eimeria maxima*: The influence of host genotype on parasite reproduction as revealed by quantitative real-time PCR. *Int J Parasitol* 36, 97–105. 103) Dalloul, R. A., Bilis, T. W., Hong, Y. H., Ben-Choukri, I., Park, D. W., Keeler, C. L. and Lillehoj, H. S. (2007). Unique responses of the avian macrophage to different species of *Eimeria*. *Mol. Immunol.* 44, 558–566. 104) Tomley, F. (1994). Antigenic diversity of the asexual developmental stages of *Eimeria tenella*. *Parasite Immunol.* 16, 407–413. 105) Williams, R. B. (2001). Quantification of the crowding effect during infections with the seven *Eimeria* species of the domesticated fowl: its importance for experimental designs and the production of oocyst stocks. *Int J Parasitol* 31, 1055–1069. 106) Li, G., Lillehoj, E. P. and Lillehoj, H. S. (2002). Interleukin-2 production in SC and TK chickens infected with *Eimeria tenella*. *Avian Dis* 46, 2–9. 107) Lillehoj, H. S. (1996). Immune response during coccidiosis in SC and TK chickens. I. In vitro assessment of T cell proliferation response to stage-specific parasite antigens. *Vet Immunol Immunopathol* 53, 321–330. 108) Bar-Shira, E., Sklan, D. and Friedman, A. (2003). Establishment of immune competence in the avian GALT during the immediate post-hatch period. *Dev Comp Immunol* 27, 147–157. 109) Chapman, H. D., Matisoff, P. L., Muthavara, V. K. and Chapman, M. E. (2005). Acquisition of immunity to *Eimeria maxima* in newly hatched chickens given 100 oocysts. *Avian Dis* 49, 426–429. 110) Ramberg, E., Tigelaar, R., Craft, L. and Hayday, A. (2003). Age-dependent requirement for gamma delta T cells in the primary but not secondary protective immune response against an intestinal parasite. *J Exp Med* 198, 1403–1414. 111) Trout, J. M., Lillehoj, H. S. (1996). T lymphocyte roles during *Eimeria acervulina* and *Eimeria tenella* infections. *Vet Immunol Immunopathol* 1996, 53, 163–172. 112) Wallach, M., Pillemer, G., Yarus, S., Hakabi, A., Pugatch, T., Mencher, B. (1990). Passive immunization of chickens against *Eimeria maxima* infection with a monoclonal antibody developed against a gametocyte antigen. *Exp Immunol* 1990, 58, 357–362. 113) Wallach, M., Smith, N. C., Petracca, M., Miller, C. M., Eckert, J., Braun, R. (1995). *Eimeria maxima* gametocyte antigens: potential use in a subunit maternal vaccine against coccidiosis in chickens. *Vaccine* 1995, 13, 347–354. 114) Rose, M. E., Hesketh, P. (1976). Immunity to coccidiosis: stages of the life-cycle of *Eimeria maxima* which induce and are affected by the response of the host. *Parasitology* 1976, 73, 35–37. 115) Lillehoj, H. S. (1998). Role of T lymphocytes and cytokines in coccidiosis. *Int J Parasitol* 28, 1071–1081. 116) Vervelde, L., Vermeulen, A. N. and Jeurissen, S. H. M. (1998). In situ characterization of leukocyte subpopulations after infection with *Eimeria tenella* in chickens. *Parasitol Res* 18, 247–256. 117) Shirley, M. W., Smith, A. L. and Blake, D. P. (2007). Challenges in the successful control of the avian coccidia. *Vaccine* 25, 5540–5547. 118) Rose, M. E., Hesketh, P. and Winkler, D. (1992). Immune control of murine coccidiosis: CD4+ and CD8+ T lymphocytes contribute differentially in resistance to primary and secondary infections. *Parasitology* 105 (Pt 3), 349–354. 119) Choi, K. D., Lillehoj, H. S. and Zelenga, D. S. (1999). Changes in local IFN-gamma and TGF-beta mRNA expression and intraepithelial lymphocytes following *Eimeria acervulina* infection. *Vet Immunol Immunopathol* 77, 263–275. 120) Byrnes, S., Eaton, R. and Kogut, M. (1993). In vitro interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha production by macrophages from chickens infected with either *Eimeria maxima* or *Eimeria tenella*. *Int J Parasitol* 23, 639–645. 121) Lowenthal, J. W., York, J. J., O'Neill, T. E., Rhodes, S., Prowse, S. J., Strom, D. G. and Digby, M. R. (1997). In vivo effects of chicken interferon-gamma during infection with *Eimeria*. *J Interferon Cytokine Res* 17, 551–558. 122) Lillehoj, H. S. and Choi, K. D. (1998). Robust chicken interferon-gamma mediated inhibition of *Eimeria tenella* development in vitro and reduction of oocyst production and body weight loss following *Eimeria acervulina* challenge infection. *Avian Dis* 42, 307–314. 123) Choi, K. D. and Lillehoj, H. S. (2000). Role of chicken IL-2 on gamma delta T cells and *Eimeria acervulina*-induced changes in intestinal IL-2 mRNA expression and gamma delta T cells. *Vet Immunol Immunopathol* 73, 309–321. 124) Rothwell, L., Young, I. R., Zoorob, R., Whitlatch, C. A., Hesketh, P., Archer, A., Smith, A. L. and Kaiser, P. (2004). Cloning and characterization of chicken IL-10 and its role in the immune response to *Eimeria maxima*. *J Immunol* 173, 2675–2682. 125) Lillehoj, H. S. and Trout, J. M. (1994). CD8+ T Cell-Coccidia Interactions. *Parasitol Today* 10, 10–14. 126) Roberts, S. J., Smith, A. L., West, A. B., Wern, L., Findly, R. C., Owen, M. J. and Hayday, A. C. (1996). T cell alpha beta + and gamma delta + deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 11774–11779. 127) Schmidt-Weber, C. B., Akdis, M. and Akdis, C. A. (2007). TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol* 120, 247–254. 128) Smith, N. C., Wallach, M., Miller, C. M., Morgenstern, R., Braun, R. and Eckert, J. (1994). Maternal transmission of immunity to *Eimeria maxima*: enzyme-linked immunosorbent assay analysis of protective antibodies induced by infection. *Exp Immunol* 102, 1348–1357. 129) Wallach, M., Malabi, A., Pillemer, G., Sar-Shalom, G., Mencher, D., Glid, M., Bendheim, U., Danforth, H. D. and Augustine, P. C. (1992). Maternal immunization with gametocyte antigens as a means of providing protective immunity against *Eimeria maxima* in chickens. *Exp Immunol* 60, 2036–2039. 130) Dalloul, R. A., Lillehoj, H. S., Shellen, T. A. and Doer, J. A. (2003). Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed a Lactobacillus-based probiotic. *Poult Sci* 82, 61–66. 131) Lillehoj, H. S. and Ruff, M. D. (1987). 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 Dis* 31, 112–119. 132) Rose, M. E. (1970). Immunity to coccidiosis: effect of omeprazole treatment of fowls on *Eimeria mitis* infection. *Parasitology* 60, 137–146. 133) Allen, P. C., Jenkins, K. C. and Miska, K. B. (2005). Cross protection studies with *Eimeria maxima* strains. *Parasitol Res* 97, 179–185. 134) Rothwell, L., Gramzinski, R. A., Rose, M. E. and Kaiser, P. (1995). Avian coccidiosis: Changes in intestinal lymphocyte populations associated with the development of immunity to *Eimeria maxima*. *Parasite Immunol* 17, 525–533. 135) Lillehoj, H. S. (2005). Immune response to coccidia. *Immune response to coccidia*. The 10th International Coccidiosis Conference, Brazil, September 19–23, 2005. 136) Lillehoj, H. S. (1991). Cell-mediated immunity in parasitic and bacterial diseases. In: *Avian Clinical Immunology*, J. M. Sharma, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 153–182. 137) Dalloul, R. A. and Lillehoj, H. S. (2005). Dalloul, R. A. and H. S. Lillehoj. Recent advances in immunomodulation and vaccination strategies against coccidiosis. *Avian Diseases* 49, 1–8. 138) Rose, M. E., Lawn, A. M. and Millard, J. B. (1984). The effect of immunity on the early events in the life-cycle of *Eimeria tenella* in the caecal mucosa of the chicken. *Parasitol* 88, 199–210. 139) Yun, C. H., Lillehoj, H. S. and Choi, K. D. (2000). *Eimeria tenella* infection induces local gamma interferon production and intestinal lymphocyte subpopulation changes. *Exp Immunol* 68, 1282–1288. 140) Yun, C. H., Lillehoj, H. S., Zhu, J. and Min, W. (2000). Kinetic differences in intestinal and systemic interferon-gamma and antigen-specific antibodies in chickens experimentally infected with *Eimeria maxima*. *Avian Dis* 44, 305–312. 141) Min, W., Lillehoj, H. S., Kim, S., Zhu, J. J., Beard, H., Alkanouf, N. and Matthews, B. F. (2003). Profiling local gene expression changes associated with *Eimeria maxima* and *Eimeria acervulina* using cDNA microarray. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 62, 392–399. 142) Lillehoj, H. S., Min, W. and Dalloul, R. A. (2004). Recent progress on the cytokine regulation of intestinal immune responses to *Eimeria*. *Poult Sci* 83, 611–621. 143) Lillehoj, H. S. (1998). Influence of inoculation dose, inoculation schedule, chicken age, and host genetics on disease susceptibility and development of resistance to *Eimeria tenella* infection. *Avian Dis* 32, 437–444. 144) Rose, M. E. and Long, P. L. (1970). Resistance to *Eimeria* infections in the chicken: the effects of thymectomy, bursectomy, whole body irradiation and cortisone treatment. *Parasitol* 60, 291–299. 145) Lillehoj, H. S. (1987). Effects of immunosuppression on avian coccidiosis: cyclosporin A but not hormonal bursectomy abrogates host protective immunity. *Exp Immunol* 55, 1616–1621. 146) Parvizi, R., Avini, A., Lantieri, F., Zuc, E., Tel-Or, S., Burstein, Y. and Schechter, I. (1988). Chicken immunoglobulin gamma-heavy chain: limited VH gene repertoire, combinatorial diversification by D gene segments and evolution of the heavy chain locus. *EMBO J* 7, 739–744. 147) Leslie, G. A. and Clem, L. W. (1969). Phylogeny of immunoglobulin structure and function. 3. Immunoglobulins of the chicken. *J Exp Med* 130, 1337–1352. 148) Girard, P., Fort, G., Yvore, P. and Quere, F. (1997). Kinetics of specific immunoglobulin A and G production in the duodenal and caecal mucosa of chickens infected with *Eimeria acervulina* or *Eimeria tenella*. *Int J Parasitol* 27, 805–809.

GutTECH teknik bültene ve NutriBlog'a www.nutrimore.com'dan ulaşabilirsiniz.
Ayrıca, NutriMOORE'un paylaşımları için LinkedIn, Instagram ve Facebook hesaplarımızı takip edebilirsiniz.