

"Tavuklarda koksidiyozis enfeksiyonuna yol açan yedi *Eimeria* türünün, enfeksiyon dereceleri birbirlerine göre farklılık gösterdiği için aynı düzeyde önemli olmadıkları düşünülmektedir."

"Broylerlerde en patojen türlerin *E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. tenella* olduğu kabul edilmektedir. Bunlar arasında broyler yetiştiricileri tarafından en iyi tanınan tür *E. tenella*'dır."

"Kanatlılar koksidiyozise ne kadar geç maruz kalırlarsa, metabolik ihtiyaçları da o ölçüde, vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır."

"Koksidiyozis bağırsak lezyonlarına bağlı olarak kanatlı performansındaki azalma, hayvanların etkilenen enerji metabolizması ile ilişkilidir."

"Koksidiyozis olgularında hayvanların metabolik ihtiyaçları bağışıklık yanıtı için bir miktar artmaktadır; dolayısıyla yem dönüşüm oranı olumsuz yönde etkilenmektedir."

"Koksidiyozisle mücadele sürekli olmak zorundadır."

"Koksidiyozise karşı en iyi savunma, hastalığı yok etmek için değil; yönetebilmek için geliştirilen stratejidir."

"Mücadeledeki başarımız sahadaki problemi ve / veya mevcut durumu doğru tespit etmemizle bire bir alakalıdır."

"Koksidiyozise karşı reaktif olmak yerine, proaktif olmalıyız."

"Erken dönemde bağışıklığın geliştirilebilmesi, bu aşamada oluşan kayıpları telafi etme imkânı sağlayacaktır."

KONULAR:

- Monitoring ve Diyagnoz
- Koksidiyozisin İntestinal Mukoza ve Diğer Patojenlerle Etkileşimi
- Sahada Koksidiyozis: Bulaşma, Virulans ve Patojeniteyi Arttıran Faktörler
- Koksidiyoziste Kontrol

ÖZEL KONU: "Koksidiyozis ile Mücadelede Temel Prensipler" İ. ARPACI

Herhangi bir *Coccidia* enfeksiyonunda, makroskopik ve aynı zamanda mikroskopik lezyonların oluşması parazitin invazyonu ve oluşturacağı hücre hasarına bağlı bulunmaktadır. Parazit yaşam siklusunun konağa etkileri doğrultusunda, sadece konak hücreleri zarar görmekle kalmayıp; üretilen enerji immun sistemin ihtiyaçlarını karşılamaya kanalize olduğundan üretimde verim olumsuz etkilenmektedir.

Herhangi bir hasar seviyesindeki bir koksidiyozis vakasının, ciddi; fakat, ölçümü zor, performans kaybına neden olduğunun anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Koksidiyozis günümüz koşullarında eradike edilemeyen bir hastalık olduğundan, koksidiyozisin önlenmesinde amaç; subklinik enfeksiyonlarda kaybı mümkün olduğu kadar düşük tutmaya çalışırken, tanı, koruma, tedavi ve konakçının immünite gelişimi arasında, en uygun ekonomik dengeyi sağlamak olmalıdır. Bu şartlarda daha iyi bir yönetimle daha iyi dengeyi sağlamayı başaran üreticilerin, diğer üreticilere göre rekabet üstünlüğü sağlayacağı açıktır (1). Dolayısıyla, GutTECH Teknik Bülten'in bu sayısında, koksidiyozise ilişkin tanı, yönetim, koruma ve tedavi yöntemlerinin, pratik uygulama bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmaktadır.

Teknik bültenin son bölümünde İbrahim ARPACI, GutTECH'in mottosuna uygun olarak, koksidiyozisin kontrolü ve yönetimi hakkındaki teorik bilgilerin saha pratiğinde nasıl kullanılabileceğine dair tecrübelerini paylaşmaktadır. Bu sayıda da faydalı, farklı ve keyifle okunacak bir içerik sunabilmeyi diler, ilginize teşekkür ederiz.

Monitoring ve Diyagnoz

İnspeksiyon

Hastalık seyri sırasında veya normal koşullarda koruma amaçlı, genel durumla ilgili bilgi sahibi olabilmek adına tanıya yardımcı en basit yöntem inspeksiyondur. Tipik bir kümes ziyaretinde, ayırıcı tanı hakkında fikir vermese de hastalık mevcudiyetine dair ipucu veren ve sıklıkla karşılaşılan işaretler aşağıda sıralanmaktadır:

- Başlangıç aşamasında, yoğunluğunun tipik olduğu içme veya besleme hatlarının altındaki birleşim kısımlarında ıslak altlık,
- Daha ağır ve / veya ileri vakalarda ıslak altlığın daha yaygın görüntüsü,
- ıslak altlığın yağlı görüntüsü,

- Yağlı ve yeterince sindirilmemiş yem parçacıkları içeren dışkıların yaygın olarak görülmesi,
- Su : yem tüketim oranının artması (Tipik bir bakteriyel enteritis sırasında bu oran 2'yi geçmektedir. İlerleyen aşamada, su tüketimi de durmaktadır.),
- Islak altlık nedeniyle hayvanların kirlı görüntüsü,
- Yeme ve içme aktivitesinde azalma.

Altlık Ookist Sayımı

Bilindiğı üzere, koksidiyozisin halen önemli bir sorun olmasının temel nedenlerinden biri, *Eimeria*'nın çok güçlü bir parazit olmasının yanında, tanısının zor olmasıdır. Klasik parazitolojik tanı yöntemleri yoğun emek gerektirmekte ve dolayısıyla maliyetli olmaktadır. Feçes veya altlıktaki **gram başına düşen ookist sayısı** (oocyst per gram - OPG), parazitin sürü performansı üzerine etkisi hakkında fikir vermektedir. Ancak, farklı türlerin ookist morfolojisine dayalı tür tayininin uzmanlık gerektirdiğı gözardı edilmemelidir (2).

Duyarlılık Testi

Antikoksidyal duyarlılık testi (anticoccidial sensitivity test - AST), belirli bir koksidiyal izolatin, farklı antikoksidyal ilaçlara olan direncini ölçebilmek için uygulanmakta olan, iyi bilinen bir tekniktir (3, 4, 5, 6). Bu teknik, belirli bir izolatin tanısında geçerli bir yöntem olmasına karşın; uygulamanın uzun süre gerektirmesi ve testin komplike in vivo karakteri nedeniyle yüksek fiyatlı oluşu rutin olarak kullanılmasına engel oluşturmaktadır. Yapay olarak oluşturulan yüksek enfektivite ile enfeksiyona maruz bırakılıp ilk hastalanan hayvanların iyileşmesi beklenmeden, genellikle altı günde tamamlanan kısa test periyodu, sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (2).

PCR

Koksidiyozis tanısında ilerlemeler ve *Eimeria* genetik varyasyon analizleri, Morris ve Gasser (2006) tarafından başarılı bir biçimde özetlenmiştir (7). Derleme, multilokus enzim elektroforezi, southern blot analizi, jel elektroforezi ve çeşitli PCR teknikleri gibi hem biyokimyasal hem de moleküler yöntemleri kapsamaktadır. Bu teknikler bilimsel araştırmalara ve aşı kalite kontrolünün oluşturulması gibi, daha pratik uygulamalara önemli bir katkı sağlamakta olmasına rağmen; hızlı, düşük maliyetli ve özellikle de kantitatif testler olmadıkları için, ne yazık ki, yaygın kullanımları mümkün olmamaktadır. Bu tekniklerin günümüzde pratikte yer bulmaları; ancak saha çalışması yapan teşhis uzmanları tarafından, sürülerde *E. praecox* ve *E. mitis* gibi göz ardı edilen türlerin varlığının tespiti için uygun olmaktadır. Yine de tekniklerin kantitatif olmayışı, duyarlı parazitlerin bir miktar çoğalmasına da fırsat tanıyan iyonoforların yaygın kullanımıyla, farklı koksidiyal türlerin doğru saptanmasına engel oluşturmaktadır.

Postmortem Bakı & Lezyon Derecelendirme:

Geleneksel olarak kanatlı hekimliğinde, koksidiyozisin tanısı en yüksek doğrulukla postmortem histopatoloji ile koyulmaktadır.

Bu, makroskobik olarak bağırsaklardaki lezyonların lokasyonlarıyla uzantılarının incelenmesi; ve bağırsak kazıntılarında, ışık mikroskobu altında, şizont ve ookistlerin morfolojik analizinin tamamlanmasıyla yapılmaktadır. **Lezyon skorlama**, *Eimeria* kaynaklı makroskobik olarak görülebilir lezyonların, genellikle sıfırdan dörde derecelendirilmesi şeklinde yapılan yorumdur. Sürüdeki belirli sayıda hayvanda, tüm türler için bireysel skorlar derlenerek **Toplam Ortalama Lezyon Skoru** (Total Mean Lesion Score - TMLS) hesaplanmaktadır. Değerlendirme amacıyla her kümeden 5 sağlıklı hayvan seçilir. Bu seçim için broylerlerde en ideal lezyon skorlama aralığı 25 - 35 günlük yaştır. Koksidiyozis lezyonlarının derecelendirmesi standart olarak, 1970 yılında Johnson ve Reid tarafından sunulmuş olup, takip eden kısımda verilmekte olan skorlama sistemine göre gerçekleştirilmektedir (8). Bu yöntem oldukça fazla emek gerektirdiğı ve oldukça öznel sayılabileceğı için, sadece konuda uzman, yetenekli kişiler tarafından yapıldığında güvenilir kabul edilmektedir. Lezyon skorları ile performans arasındaki ilişkinin, OPG'den daha kesin sonuç verdiğı düşünülmektedir; ancak yine de lezyon derecelerinin, özellikle de subklinik durumlarda, performans üzerindeki etki seviyesinin değerlendirilmesinin zor olduğuna inanılmaktadır.

Johnson ve Reid'in (1970) tanımlamış olduğı sisteme göre; *E. acervulina* kaynaklı **lezyon skoru 1**'de, duodenumun mukozal yüzeyinde, merdiven benzeri beyaz çizgiler mevcuttur ($\leq 5/\text{cm}^2$); **lezyon skoru 2**'de, lezyon yoğunluğu daha fazladır, ancak birbirlerine yaklaşmamışlardır; **lezyon skoru 3**'te, intestinal duvarın kalınlaştığı göze çarpmaya başlarken, lezyonlar daha yüksek sayıda ve birbirlerine daha yakındır; ve son olarak **lezyon skoru 4**'te, mukozal duvar tamamen birleşmiş lezyonlar ile grimsi renk almıştır (Şekil 1) (9). *E. maxima*'nın neden olduğı koksidiyozis olguları, **lezyon skoru 1**'de bağırsağın orta bölümünün serozal yüzeyinde, birkaç küçük kırmızı peteşi ile karakterizedir; **lezyon skoru 2**'de çok sayıda peteşi görülmekte ve bağırsak içeriğı turuncu renkte olabilmektedir; **skor 3**'te intestinal duvar toplu iğne başı şeklinde kan pıhtıları ve müköz içerikle şişmiş ve kalınlaşmıştır; son olarak **skor 4**'te bağırsak duvarı, neredeyse uzunluğu boyunca kalınlaşmış ve şişmiş olup, yüksek miktarda kan pıhtısı ile sindirilmiş alyuvarlar içermektedir (Şekil 2) (9). *E. tenella* enfestasyonlarında **lezyon skoru 1**'de, sekum duvarında birkaç dağınık peteşi gözlenmektedir; **skor 2**'de sekum içeriğinde kan dikkat çekici olabilmektedir; **skor 3**'te yoğun miktarda kan veya sekum hücreleri mevcut olup, sekum duvarı büyük oranda kalınlaşmıştır; ve **lezyon skoru 4**'te sekum duvarı kan veya kazeöz içerikle aşırı miktarda şişmiştir (Şekil 3) (9).

Koksidiyozisin İntestinal Mukoza ve Diğer Patojenlerle Etkileşimi

Son yıllarda, büyüme faktörü antibiyotiklerin yokluğunda bozulan bağırsak sağlığını incelemek için ilginç araştırma modelleri geliştirilmiştir-

tir. Kanatlı endüstrisinde en büyük kaygılardan biri, sürülerin büyük çoğunluğunda herhangi bir derecede bir bağırsak hastalığının görülmekte olmasıdır (10). Bu bozukluklar, etiyoloji, şiddet ve görünüm açısından değişken olup tam olarak tanımlanamamaktadır. Terminolojik yönden çok çeşitli olmakla beraber, bozulmuş bağırsak sağlığını tarif etmek için kullanılmakta olan bazı ifadeler; "disbakteriyozis", "bakteriyel enteritis" (BE), "ince bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalma", "klostridiyozis" ve "ıslak altlık"tır.

Yukarıda sözü geçen durumlara ilişkin tarif edilen nekropsi bulguları aşağıda yer almaktadır:

- İnce, hassas, çoğu zaman yarı saydam bağırsak duvarları,
- Bağırsakların balon tarzında şişmesi,
- Mezenterik kan damarlarının ve bağırsakların serozal tarafındaki kan damarlarının hiperemisi, insizyon sonrası sarkık görülen bağırsak kenarları, tonus eksikliği,
- Sulu veya köpüklü içerikler,
- Gastrointestinal kanalın sonunda yeterince sindirilememiş yem parçacıkları,
- Mukozayla temas halindeki bağırsak içeriğinin yağlı ve çok renkli görünümü.

Koksidiyozis lezyonları, enflamasyon derecesine ve bağırsaklardaki hasara bağlıdır. Bunlar arasında, bağırsak duvarının kalınlaşması, kanla karışık mukoid eksudat varlığı, peteşiyal kanamalar, nekroz, hemorajik enterit ve sekumda mukuslu kanama yer almaktadır (11). Bağırsak sistemindeki doku hasarı, *Clostridium perfringens* (12) veya *Salmonella typhimurium* (13, 14, 15) gibi çeşitli bakteriler tarafından ikincil kolonizasyona izin verebilmektedir. Koksidiyozisin diğer bağırsak patojenleriyle ilişkileri ilerleyen sayılarımızda daha detaylı aktarılacaktır.

Sahada Koksidiyozis: Bulaşma, Virulans ve Patojeniteyi Arttıran Faktörler

Doğru tanı yöntemlerinin seçilerek uygulanabilmesi için, öncelikle, sahada yoğun kümeslerde fazla sayıda ticari hayvan yetiştiriciliği ile çevresel koşulların bulaşma ve hastalığın progresyonuna ne şekilde etki ettiğinin anlaşılması gerekmektedir (16).

İlk başta normal tabloya değinildiği takdirde, yetiştirmenin 2 - 3. haftaları arasında altlık numunelerinde ookist sayıları, neredeyse saptanamayacak düzeyde bulunmaktadır. 3 - 4 haftalık yaştan başlamak üzere, altlık ookist sayısında 1 hafta sonra pik yapacak şekilde hızlı bir artış görülmekte olup bunu hızlı bir düşüş takip etmektedir. Bu tablo, işletmelerin hem yeni altlık hem de geri dönüştürülmüş altlık kullanmakta oldukları her iki ayrı durum için de geçerli olmaktadır (17, 18).

Bunlara ilaveten, bir sonraki sürünün kümese girişi öncesinde uygulanan 3 - 4 haftalık mola süresi, her yetiştirme periyodunun başında ookist sayılarının düşürülmesine olanak sağlamaktadır.

Günümüzde, piliç yetiştiriciliği ve beslemesindeki ilerlemeler sayesinde, yetiştiriciler 5 - 6 haftada bir yetiştirme periyodunu tamamlayabilmektedir. Bundan farklı olarak, Avrupa'da tüketiciler tarafından küçük piliçler daha yoğun talep görmekte olduğundan, piliçler sıklıkla 5 haftalık yaşta kesime sevk edilmektedir. Bu yaşta piliçler 2 kg üzerinde olup yemden yararlanma oranı (feed conversion ratio - FCR) çoğunlukla 1.5 - 1.6 kadar düşük olmaktadır. Bu durum, sözü edilen endüstriyel gelişmelerden önce, yemden yararlanma oranının 2 ve üzerinde olması normunun geçerli olduğu geçtiğimiz 20 yıllık süreçle karşılaştırıldığında; bugünkü kanatlı yetiştiriciliğinin verimliliği sayesinde, yüksek yem maliyetine rağmen, yetiştiricilerin daha iyi kârlılık elde edebildiği görülmektedir (15).



Koksidiyozisin performans üzerindeki olumsuz etkisi, broyler yaşı ve vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Erken yaşta görülen enfeksiyonların telafisi daha kolay olmakta, daha ileri yaşta görülen enfeksiyonlar performansı daha ciddi oranda etkilemektedir.

Yetiştiricilerin piliçleri hızlı büyüme yönünden bu kadar zorladığı bir dönemde, tabi ki, koksidiyozis önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu yüzden parazitin gelişme, bulaşma ve patojenitesini destekleyen faktörlerin anlaşılması son derece gerekli hale gelmektedir. GutTECH'in koksidiyozise ayrılan önceki sayısında değinildiği üzere, *Eimeria türlerinin bulaşmasında ısı, nem, ilaç direnci, hayvan yoğunluğu, hayvan ırkı, bağırsıklık durumu ve altlık kontrolünü kapsayan bir takım çevresel etkenler rol oynamaktadır*. *Eimeria* ookistlerinin bulaşma oranı, değişik iklim koşulları ve yönetim uygulamalarından ciddi şekilde etkilenmektedir. Örneğin, altlığın ıslak kaldığı nemli iklimlerde, ookistler kolayca yayılmakta ve broylerlerde hızla çoğalmaktadır. Etlik piliçlerin genellikle 12 - 14 baş / m² şeklinde yetiştirildiği barınak koşullarında, bu yoğunluğun da bulaşma oranı üzerine etkili olduğu görülmektedir. Bu parametreler, piliçlerin parazite maruz kalma biçimini etkilemekte ve piliçlerin doğal yolla ekspoz olarak reenfeksiyona karşı bağırsık duruma gelmeleri veya; ookistlerin altlıkta sayısı hızla artarken enfestasyona şiddetli şekilde duyarlı olmaları durumunu belirlemektedir (15).

Koksidiyozis kontrolünde stratejilerden biri, yetiştirmenin erken döneminde ookistleri altlığa eşit biçimde dağıtarak tüm hayvanlarda subklinik enfeksiyonlar geliştirilmesi yoluyla doğal bağışıklık sağlanmasıdır. Bu doğrultuda, subklinik enfeksiyon şekillenmesi adına, yüksek yoğunluk ve nem düzeyine ek olarak ookistlerle iyi temas için, ilk günden başlayarak mümkün olan en uzun süre boyunca civcivlerin kalabalık bir biçimde, bir arada tutulması iyi bir tercih olacaktır. Bir diğer strateji ise, yetiştirmenin ilk 3 - 4 haftasında ookist sayısının çok düşük olması sayesinde, hayvanların kesim zamanına kadar bu sayının hiç bir şekilde hastalık oluşturacak düzeye ulaşamayacağından emin olunmasıdır. Bu ikinci strateji içinse, hayvanların mümkün olduğunca birbirlerinden uzak yerleştirilmeleri, altlığın kuru olmasının sağlanması ve dolayısıyla ookist bulaşmasının en düşük seviyede tutulması önem taşımaktadır. Ayrıca, parazitin bulaşmasının azaltılmasına yönelik olarak; parazitin yaşam döngüsünde seksüel aşamalara etki eden maternal antikörlerin sağlanması için bir aşılama stratejisinin oluşturulması mümkündür (15).

Koksidiyal enfeksiyonlar herhangi bir viral ve bakteriyel enfeksiyondan farklıdır, çünkü Coccidia'lar kendilerini sınırlar ve genellikle konağı öldürmeden çoğalmayı durdururlar.



Eimeria'nın virülans ve patojenitesi, koksidiyozis salgınının şiddetini ve hayvanların performansı üzerindeki etkisini ciddi biçimde etkilemektedir. **Parazit virülansı *Eimeria* türü, suş tipi, kilo alımına doğrudan etki eden toksinleri kodlayanlar gibi virülansı arttırıcı genlerin mevcudiyeti ve diğer fizyolojik parametrelerle belirlenmektedir** (19). Ek olarak, antikoksidiyal antibiyotikler ilaca dirençli daha virülen parazit suşlarını seçebilmektedir. Bu bağlamda, *Eimeria* tür ve suşlarının patojenitesini belirleyebilmek için biyomarker olarak kullanılabilecek parazit genomlarındaki virülans genlerinin tanımlanması gerekmektedir.

Eimeria'nın patojenitesi, konak - parazit ilişkisinin doğası kadar parazitin virülansı tarafından da belirlenmektedir bu bağlamda, hayvan ırkı, hayvanın enfeksiyona duyarlılığı veya direnci doğrultusunda immün durumu, *Clostridium perfringens* gibi diğer patojenlerin varlığı, kullanılan yemin tipi gibi tüm etkenler enfeksiyonun yönünü ve sonuçlarını belirlemektedir (15). Örneğin buğday bazlı besleme ile, mısır bazlı beslemeye göre, hem koksidiyozis hem de nekrotik enteritise duyarlılığın daha yüksek olduğu görülmüştür (20).

Ayrıca, sahadan izole edilen *E. praecox* gibi *Eimeria* türleri ve suşlarının, laboratuvar türleri ve suşlarına göre patolojiyi daha fazla arttırdıkları görülmüştür (21). Bu nedenle, koksidiyozis kontrolü için, canlı aşıda yer alan attenüe ookistlerin altlığa ekimi sayesinde, bu ookistlerin, daha virülen saha suşlarının ookistlerinin yerini almalarıyla mükemmel bir biyolojik strateji oluşturulmaktadır (15).

Koksidiyoziste Kontrol

Kümes Koşulları ve Yönetimi

Eimeria yüksek üreme kabiliyetine sahiptir. Bu nedenle, kanatlıların yaşamakta olduğu çevreyi bu organizamadan arı tutmak pratik olarak çok güçtür. Sürülerin hayvan yoğunluğu nedeniyle, tavuk koksidiyal enfeksiyonlarının kontrolü gittikçe zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, ookist duvarlarının dirençli doğası sayesinde ookistler, kimyasal dezenfektanların etkilerinden korunarak çiftlik ortamında uzun süre hayatta kalabilmektedirler. Bu hayatta kalım gücü, parazitlerin çalışanlar, ekipman, kemirgenler ve / veya haşereler gibi çok çeşitli vektörler vasıtasıyla farklı kümelere bulaşmasına yardımcı olmaktadır (22). Yine koksidiyozise ayırmış olduğumuz önceki sayımızda da belirtildiği üzere, araştırmalar göstermektedir ki; **koksidiyozis riski çevresel ve yönetimsel olduğu kadar, çiftlikteki hijyenik uygulamalar, ziyaretçiler, yemlikler ve temizliği zor olan sulama sistemleri gibi faktörlerin yanında daha önce enfekte olmuş sürülerden bulaşma ile artmaktadır** (23,24).

Çalışmalar, gaita içinde kalan ookistlerin 3 hafta içinde, altlıkta bulunan bakteriler ve amonyak tarafından kolayca inaktive edilebildiğini göstermektedir (25). Birçok kanatlı hayvan üreticisi, kullanılmış altlığı atmaya, kümesi **2 - 3 hafta boyunca havalandırmayı** ve ardından yeni sürüyü yerleştirmeden önce yeni taze altlık kullanmayı seçmektedir. Diğer bazı üreticiler ise, kümesi ve ekipmanların kümesi yeni bir sürü yerleştirilmeden önce, iyice temizlenip dezenfekte edilmesini tercih etmektedir. Bahsedilen bu son seçenek, antikoksidiyal ilaçların azalan etkisi ve canlı aşıların artan kullanımından ötürü gittikçe benimsenen bir hayvancılık uygulaması haline gelmiştir (26).

Bu hijyenik uygulamalar, önceki sürüler tarafından taşınan endemik enfektif ookistlerin sayıca azaltılmasını sağlamak ve kümesi yeni *Eimeria* türlerinin girişini engellemek amacıyla biyogüvenlik önlemlerinin uygulanmasını temel almaktadır. Altlıkta bulunan ookistlerin enfektivitesi ve sporlanma derecesi, koksidiyozisin epidemiyolojisini ciddi şekilde etkileyerek hayvanların maruz kalacağı şartların zorluk derecesini belirlemekte, ve sürüde hastalık progresyonunun yönünü önceden göstermektedir (22).



Ookistlerin sporlanmasında etkili üç çevresel etkiden biri hava sıcaklığıdır.

Optimal ısı 29°C olmak üzere; ookistler 4 - 37°C arasında enfekte hale gelmekte, bu aralık dışındaki sıcaklık ise ookistleri öldürebilmektedir. 2 haftalığa kadar olan hayvanlar için uygun olan tipik kümesi ısı 28 - 36°C arasında olup ookistlerin enfekte hale geçmesi için idealdir.

Bilindiği üzere sporlanma derecesi ısı, nem ve havalandırma gibi çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir. 25°C ortam sıcaklığı ve % 60'ın üzerinde bağıl nem ookist sporulasyonu ve canlılığını desteklemektedir (27). Kuru altlıkta koksidiyal sporulasyon yüzdesi, büyük ihtimalle, bakteri içeriği, amonyak miktarı ve zayıf havalandırma özelliklerine bağlı ookist canlılık kaybı dolayısıyla nemli altlığa göre daha yüksek oranda olmaktadır (28). Fakat, broyler üretiminde cilt yaraları, ayak taban lezyonları ve takiben topallığa neden olduğu için altlık neminin artırılması tavsiye edilmemektedir. Ayrıca, hayvanların daha iyi performans gösterebilmeleri için uygun havalandırma önerilmekte, ancak bu durum altlığın daha kuru kalmasına yol açarak sporlanmayı kolaylaştırmaktadır.

Altlıkta ookist birikimini ve klinik koksidiyozis salgını oluşumu riskini azaltabilmek adına en geçerli yönetim uygulaması kümesteki hayvan yoğunluğunu azaltmak olacaktır (29).

Antikoksidial Ürünler

Sulfakinoksalin ve nitrofurazonun Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmasının ardından, 1948'den bu yana çok sayıda antikoksidial ilaç kullanıma sunulmuştur (30). Bir dizi antikoksidial zaman içerisinde, güvenlik ve etkinlik sorunları yüzünden kullanımdan kaldırılmış olmasına rağmen, bunların bir çoğu halen mevcut ve kullanılmaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde tavuklarda koksidiyozisten korunma amaçlı olarak kullanılan, onaylı antikoksidialler Tablo 1'de paylaşılmaktadır (30). Bununla birlikte, bazı ürünlere yerel düzenlemelere bağlı kısıtlamalar uygulanabilmektedir.

Tablo 1. Güncel antikoksidialler ve tavuklarda profilaksi için önerilen dozları. Conway and McKenzie'den (2007) modifiye edilmiştir (30).

Kimyasal isim	Kategori	Yemdeki konsantrasyonu (ppm)
Amprolyum	Broyler, yetiştirme	125 - 250
Amprolyum + etopabat	Broyler, yetiştirme	125 - 250 + 4
Aprinosid	Broyler	60
Klopidol	Broyler, yetiştirme	125
Dekokuinat	Broyler	30
Diklazuril	Broyler, yetiştirme	1
Dinitolmid (zoalen)	Broyler, yetiştirme	125
Halofuginon	Broyler, yetiştirme	3
Nekuinat (metil benzokuat)	Broyler, yetiştirme	20
Nikarbazin	Broyler	125
Robenidin	Broyler	33
Lasalosid	Broyler	75 - 125
Maduramisin	Broyler	5 - 6
Monensin	Broyler, yetiştirme	100 - 120
Narasin	Broyler	60 - 80
Narasin + Nikarbazin	Broyler	54 - 90 (ikisinden de)
Salinomisin	Broyler, yetiştirme	44 - 66
Semduramisin	Broyler	25

Antikoksidial Ürünlerin Kategorizasyonu

Antikoksidial ürünler orijinlerine göre üç grupta sınıflandırılmaktadırlar (31, 32, 26):

1) Sentetik bileşikler: Bu bileşikler kimyasal sentez ile üretilmekte ve sıklıkla "kimyasallar" olarak adlandırılmaktadır. Sentetik ilaçlar, parazit metabolizmasına karşı belirli bir etki tarzına sahiptir. Örneğin, **amprolyum**, tiyaminin (vitamin B1) absorpsiyonu için parazit ile yarışır (30).

2) Polieter antibiyotikler veya iyonoforlar: Bu ürünler, *Streptomyces spp.* veya *Actinomadura spp.* tarafından fermentasyon yoluyla üretilmekte olup; sodyum ve potasyum gibi önemli iyonların dengesine müdahale ederek Coccidia'yı öldürmektedirler. İyonoforlar; **monovalan iyonoforlar** (monensin, narasin ve salinomisin), **monovalan glikozidik iyonoforlar** (maduramisin ve semduramisin) ve **divalan iyonoforlar** (lasalosid) şeklinde gruplara ayrılmaktadır (30).

3) Karma ürünler: Sentetik bileşik ve iyonofor (nikarbazin / narasin) veya iki sentetik bileşik (metiklorpindol / metilbenzokuat) içeren birkaç ilaç karması da koksidiyozise karşı kullanılmaktadır (30).



İyonoforlar, sentetik ilaçlardan farklı olarak Coccidia'ya karşı benzersiz bir etki mekanizmasına sahiptir. Ayrıca, insan sağlığında kullanılmadıkları için, insanlarda ilaç direnciyle ilişkili durumlarla da bağlantıları bulunmamaktadır.

Bu sınıflandırmanın dışında, antikoksidial bileşiklerin parazitlerin spesifik aşamalarına karşı seçici etkisi hakkında ayrıntılı bilgi bulunmamasına rağmen (33), antikoksidiallerin parazit metabolizması üzerindeki etki tarzına göre de geniş bir kategorizasyonu yapılmıştır (34).

1) Kofaktör sentezini etkileyen ürünler: Birkaç antikoksidial ürün, önemli bir kofaktörü etkileyerek parazitik hücrenin temel biyokimyasal yollarını etkilemektedir (35). *E. maxima* ve *E. brunetti*'ye karşı en aktif ürün olan ve etkinlik spektrumunu arttırmak için sıklıkla **amprolyum**la birlikte kullanılan **etopabat**, bir folat antagonistidir ve paraaminobenzoik asitin (PABA) sentezinde bir adımı bloke ederek vitaminlerin nükleik asitlerinin oluşumunu engeller (36).

Sülfonamidler, dihidropteroat sentetaz reaksiyonuna müdahale ederek, pteridin ve PABA'nın konjugasyonunu bloke ederek dihidrofolat sentezini önler. Dihidropteroat sentetaz sadece parazitte bulunur. *E. brunetti*, *E. maxima* ve *E. acervulina*'ya karşı çok etkili iken; *E. tenella* ve *E. necatrix*'e karşı çok daha düşük etki göstermektedirler (37).

Coccidia'nın folat yolunu etkileyen üçüncü ürün olan **pirimetamin**, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesini önlemektedir. Buna ilaveten **pirimetaminin, sülfonamidlerle net bir sinerjik etki gösterdiği** bilinmektedir (38). **Etopabat, sülfonamidler ve pirimetamin, ikinci nesil şizontlar üzerine etki göstermektedirler** (39,40).

Amprolyum gibi **tiyamin analogları**, muhtemelen tiyamin absorpsiyonunu tamamen bloke ederek, vitamin B1 alımı üzerinde antagonistik bir etki göstermekte; **amprolyum özellikle, tiyamin ihtiyacının en yüksek olduğu şizogoni sırasında etkili görünmektedir** (41). Gametogoninin şekillenmesine izin vererek immün cevap oluşumuna fırsat tanırken, **ilk nesil şizontlar üzerinde etki göstermektedir** (39). Parazitin daha hassas olmak üzere, konak ve parazitin tiyamin taşıma sistemlerinin duyarlılık dereceleri farklıdır.

2) Mitokondriyal fonksiyonu etkileyen ürünler: Aralarında, **bukuinolat, dekokuinat ve nekuinat** (metil benzohidrat) yer almakta olduğu kinolon ilaçları, çok düşük konsantrasyonlarda antikoksidial aktivite göstermektedir. Bu ürünler, **Coccidia'ların mitokondrilerinde elektron taşınmasını bloke ederek; Coccidia'ların solunumunu inhibe etmektedirler** (42). Ayrıca kinolonlar **sporozoitlerin gelişimini durdurmaktadır** (39,43).

Nikarbazin'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ürünün, hem siğir kalbinden örneklenen mitokondrilerde süksinat ilişkili NAD, hem de enerji bağımlı transhidrogenazı azalttığı, ve rat karaciğer mitokondrisinde Ca^{2+} iyonlarının birikmesini engellediği gösterilmiştir (44).

Curcuma longa, zerdeçal ekstraktı ve kurkumin içeriği ile ***E. maxima* lezyonlarında iyileşme ve kilo alımı** sağlarken; ***E. acervulina* üzerinde antioksidatif etki** gösterir.



Bir **guanidin derivativesi** olan **robenidinin** de antikoksidial etki mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Ancak, memeliler üzerinde yapılan çalışmalara göre, mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği tahmin edilmektedir (45). Mitokondriyal fonksiyona etki ettiği düşünülen bir başka antikoksidial ilaç ise, bir **triazinetriyon bileşiği** olan **toltrazuril**dir. **Toltrazurilin, tavuklarda tüm önemli Eimeria türlerinde hücre içi aşamalarda (şizogoni ve gametogoni) etkili olduğu bildirilmiştir** (46,47).

3) Hücre zarı fonksiyonunu etkileyen ürünler: Polieter antibiyotikler, mono- veya divalent katyonların (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) hücre zarı üzerinden transportunu tetikleyerek ozmotik hasara yol açmaktadırlar (48,49). Bu ilaçlar bağırsak lümenindeki parazitin hücre dışı aşamaları (sporozoitler ve merozoitler) tarafından biriktirilir (50). Verilen doza bağlı olarak iyonofor antikoksidialler, Coccidia'ya karşı immünite gelişimine izin vermektedir (32,51,52).

İyonoforlar

İyonoforlar broyler endüstrisinde koksidiyozisin tedavisinde 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (53). 1971 yılında kümes hayvanlarında görülen tüm *Eimeria* türlerine yüksek etkinliğinin kanıtlanmasının ardından, bu amaçla kullanılan ilk iyonofor **monensin** olmuştur. **Benzer etki mekanizmasına sahip olan lasalosid, narasin, salinomisin, semduramisin ve maduramisin kullanımı monensini takip etmiştir** (53). Teknik olarak iyonoforlar bakteriyel fermentasyon yan ürünü olduğu için antibiyotiklerdir. Bununla birlikte, önemli bir ayrım, iyonoforların kilo alım oranını arttırmak ve yem verimini arttırmak için kullanılan antibiyotiklerle alâkalı olmamasıdır. Ayrıca iyonoforlar insan sağlığında kullanılmadığı için, insanlarda ilaç direnciyle ilişkili durumlarla da bağlantıları bulunmamaktadır.

Koksidiyozisi kontrol etmek için kullanılan, genel olarak kimyasallar olarak bilinen sentetik ilaçlardan farklı olarak Coccidia'ya karşı benzersiz bir etki mekanizmasına sahiptirler. İyonoforlar, paraziti hayvanı enfekte etmeden önce öldürmektedir (53).

Önceki sayıda da değinildiği üzere Coccidia'nın bulaşma aşaması, mikroskobik bir yumurta şeklinde olan ve kanatlı hayvanların altlığında barınabilen ookist aşamasıdır. Ookistin dış duvarı, paraziti kimyasal saldırılardan ve mikrobiyal degradasyondan çok iyi biçimde korumaktadır. Her bir ookist, yine sağlam dış duvarlar ile çevrili dört sporokist içermekte; ve bunların her birinden de dört sporozoit meydana gelmektedir. Sporozoitler konağın bağırsak hücrelerine penetre olma ve sonunda bu hücreleri parçalama yetisine sahiptir. Ağız yoluyla alınma anını takiben, ookistler genellikle taşlıkta parçalanmakta ve hasar görmemiş sporokistler serbest kalmaktadır. Sindirim enzimleri ise, sporozoitlerin bağırsak lümeninde serbest kalmasına yol açmaktadır. Bağırsak lümeni sporozoitler için zorlu bir çevre oluşturmaktadır olduğundan ötürü, sporozoitlerin derhal epitel hücrelere penetre olması gerekmektedir. İşte tam da bu aşama, iyonoforların koksidiyosidal etkilerini gösterebilmelerine fırsat oluşturmaktadır.

İyonoforlar çok küçük moleküllerdir. Yapıları gereği selektif olarak alınabilmekte ve sporozoitin dış zarına yayılabilmektedirler. Kimyasal yapıları, parazit zarının lipit bileşeninde çözünmeye neden olan bir dış katmana sahip, çörek şeklinde bir molekül olarak tarif edilmektedir (53). Molekülün iç bölümü sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) gibi önemli iyonlara bağlanma yeteneğine sahiptir. İyonofor ismi, etki mekanizmasına dair "**iyon**" ve "**por**" kelimelerinin birleşimi ile ipucu sunmaktadır. İyonoforlar, iyonların parazitin zarından geçişini sağlayan porlar oluşturmaktadır. Tek hücreli sporozoit dahil tüm hücreler, yüksek hücre içi konsantrasyonlarda K^+ ve düşük hücre içi konsantrasyonlarda Na^+ içermektedir. Bu, tüm hayvan hücrelerinde normal işlev için gereklidir. Hücrenin içindeki düşük Na^+ seviyelerini korumak amacıyla, hücre membranı sürekli olarak Na^+ iyonlarını dışarı pompalamaktadır. Bu, sodyum pompası görevi gören bir enzim tarafından gerçekleştirilmektedir.

Bir iyonofor sporozoit membranı tarafından alındığında, sodyum pompasında etkin biçimde kısa devre oluşturmaktadır. Sodyum pompası Na⁺’ı hücre dışına çıkardığı anda, iyonofor tekrar içeri sızmasına izin vermektedir. Parazit hücresi, Na⁺’ı dışarı pompalamaya devam ederek yanıt vermektedir, ancak sonunda enerjisi tükenmekte; ve bu alışveriş sporozoitin kontrol edemediği su alımı neticesinde şişerek patlaması ile sonuçlanmaktadır.

Bu etki mekanizması doğrultusunda, sporozoitleri öldürmek için iyonoforların bağırsakta bulunması gerekmektedir. Bu nedenle, bağırsakta ilaç konsantrasyonunu istemeden düşürdüğü için yem kısıtlamalarından kaçınılması gerekmektedir. İyonoforların sağladığı bir başka önemli sonuç, parazitlerin konakçı hücrelere zarar vermeden önce yok edilmesi olmaktadır. Zira, sentetik ilaçlar paraziti bağırsak hücrelerinde büyümeye başladığı yaşam döngüsünün sonraki aşamalarında öldürebilmektedir. İyonoforların alışılmadık hareket tarzının bir diğer sonucu da, diğer birçok ilacın aksine, parazitlerin direnç kazanmasının oldukça zor olmasıdır. Bu sayede iyonoforlar, koksidiyozis kontrol ve tedavisinde bugün hâlâ yaygın olarak kullanılabilmektedir (53).

Artemisia annua, *E. tenella* lezyonları ile ookist çıkışı ve *E. acervulina* ookist çıkışı üzerine etki göstermekte, ayrıca Farklı *Eimeria* türlerinin bulunduğu ortamda oksidatif stresi indüklemektedir. İçeriğindeki 1, 8 - sineol ve kâfur ağırlık artışı ve lezyonlarda iyileşme sağlamaktadır.



4) Etki şekli bilinmeyen ürünler: Diklazuril, Coccidia üreme siklusunun ileri evrelerini etkileyen nükleik asit sentezinde yer alan bir nükleosid analogu olduğu tahmin edilmektedir (54). Hem *E. brunetti* hem de *E. maxima*’nın parazit hücre duvarı sentezini etkileyerek anormal şekilde kalınlaşmış, tamamlanmamış bir ookist duvarı ve zigot nekrozu oluşumuna neden olarak etki sağladığı gösterilmiştir (54).

Halofuginon ise, özellikle şizogoninin ilk neslini etkileyen bilinmeyen bir etki şekline sahip bir kinazolinon türevidir.

En azından Avrupa’da olmak üzere, yaygın direnç oluşumuna rağmen, koksidiyozis salgınları günümüze kadar sınırlı bir etkiye sahip görünmektedir. Bu durum, bağışıklık kazanmanın temelini oluşturan düşük sayıda parazit ile, sürekli ve sık aralıklarla karşılaşılması sonucu gelişen “trickle” enfeksiyonların ortaya çıkmasına, bir çok durumda direncin izin vermekte olduğu görüşüyle açıklanmaktadır (4, 6, 51, 55).

Tablo 2. Koksidiyozis tedavisinde en sık kullanılan antikoksidialler (56, 57)

Sınıf	Etken madde	Etki gösterdiği siklus aşamaları	Etki şekli
Iyonoforlar	Monensin, lasalosid, narasin, maduramisin, salinomisin ve semduramisin	Trofozoit, sporozoit	Parazit hücre zarı boyunca iyon gradyanının bozulması
Sulfonamidler	Sulfakuinoksalin (+DHFR inhibitörleri)	İkinci ve sonraki şizont safhaları	Folik asit yolunun inhibisyonu
Kinolonlar	Dekokuinat	Sporozoit	Parazit mitokondriyal solunumunun inhibisyonu
Pridonlar	Klopidol	Sporozoit	Tiyamin alımının rekabetçi inhibisyonu
Tiyamin türevleri	Amprolyum Halofuginon	İlk şizont jenerasyonu Aseksüel aşamalar	Bilinmiyor
Guanidin	Robenidin, nikarbazin, Diklazuril ve toltrazuril	Çoklu aşamalar	Parazitlerin birinci ve ikinci nesil şizont gelişimlerinin engellenmesi

Antikoksidial Direnci ve Direnç Yönetimi

Dünya Sağlık Örgütü, antimalaryal kemoterapi için ilaç direncini, koksidiyozis için de uygun olacak şekilde, “konağın tolerans sınırları dahilinde önerilen doza eşit veya daha yüksek oranda uygulanan ve emilen ilaca rağmen, bir parazit suşunun hayatta kalma ve / veya çoğalma yeteneği” olarak tanımlamaktadır (58). Genel olarak konak tarafından tolere edilebilen maksimum dozların uygulanması sonucunda, Coccidia’nın tam direnci ile karşılaşılabilen ve bu uygulama etkisiz olabilmektedir (örn. diklazuril, nikarbazin). Bunun tersine, arttırılan dozlara karşın konağın tolere ettiği miktarlarda ilaç, parazite etki gösterebilmektedir (örn. iyonoforlar) (9).

Koksidiyozisi önlemek için dünya çapında yoğun antikoksidial ilaç kullanımı, kaçınılmaz olarak, herhangi bir ilaca uzun süreli maruz kalma duyarlılık kaybına neden olduğu için, tüm antikoksidial ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açmıştır. ABD, Güney Amerika, Avrupa ve Çin’de yaygın direnç gelişimi görülmektedir (6, 34, 51, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70). Bazı durumlarda, kinolonlar ve pridinollerde olduğu gibi, kullanımlarında azalmaya yol açan direnç, çok hızlı bir şekilde indüklenir; fakat bazı durumlarda da direnç gelişimi, iyonoforlarda olduğu gibi birkaç yıl sürebilmektedir (9).

Yaygın görülen direnç gelişimine rağmen, koksidiyozis salgınlarının şimdiye kadar, en azından Avrupa’da, sınırlı bir etki oluşturmuş olduğu gözlenmektedir. Bu durum, bağışıklık oluşumuna fırsat tanıyan, hafif enfeksiyonların görülmesiyle açıklanmaktadır (6, 51). Direnç gelişimini minimize edebilmek için, belirli bir antikoksidial ürünün maksimum iki ay veya iki yetiştirme dönemi boyunca kullanılması yoluyla çeşitli antikoksidial ilaçların rotasyonu veya bir besi döneminde iki ya da daha fazla antikoksidial ilacın kullanılması şeklinde “shuttle” programlarının

uygulanması önerilmektedir. Bu uygulamaların temelinde yatan mantık, daha önce de belirtilmiş olduğu üzere; duyarlılık kaybının, mümkün olduğu kadar kısa tutulması gereken ilaca maruz kalma süresi ile ilişkili olduğu görüşüne dayanmaktadır. Antikoksidiyal ilaçlar arasında çapraz direnç oluşması nedeniyle, rotasyon ve shuttle programlarında farklı etki tarzına sahip antikoksidiyaller kullanılmalıdır (30).

Aşılar

Kanatlıların koksidiyozise karşı korunmasına yönelik aşıların geliştirilmesi, yeme koksidiyostat katılması uygulamasının değiştirilmesini temel almaktadır. Tavuklarda koksidiyozise karşı koruyucu bağışıklık, *Eimeria*'ya maruz kalma durumunda direnç sağlayan aktif veya pasif bağışıklık tepkisi şeklinde olmaktadır. Direnç derecesi ve patojenik etkilerdeki azalma, daha hafif lezyonların varlığı, daha düşük ookist sayısı ve hayvanların performans artışı ile değerlendirilmektedir (71).

Koksidiyozis için geliştirilen aşıların çoğu canlı olup, attenüe veya nonattenüe aşılar olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Koksidiyal aşıların geliştirilmesine yönelik diğer trendler, alt ünite, rekombinant ve DNA-bazlı aşıları içermektedir (71). **Uygulanan canlı aşı, bu ilaca duyarlı canlı suşları içermekte olduğu takdirde, antikoksidiyal ilaç uygulamasının kesilmesi büyük önem taşımaktadır. Canlı aşılar genellikle yaygın olarak kullanılan antikoksidiyal ilaçlara duyarlı suşlar olduğundan, bu detay dikkat gerektiren hassas bir noktadır (72).** Canlı aşılar, aşısındaki ilaca duyarlı attenüe suşlar ile yerel popülasyondaki doğal suşların genetik enformasyon alışverişi yoluyla, *Eimeria* saha suşlarının virülansını ve antikoksidiyal ilaçlara karşı direncini göreceli olarak azaltarak bu suşları zayıflatabilmektedir (18). Canlı aşıların broylerlerde kullanımı 50 yıllık bir süre boyunca yasaklanmış bulunmakta idi. Öncelikli kullanım alanları yumurtacı ve damızlık hayvanlardan oluşmaktaydı (73). Dolayısıyla canlı aşıların broyler sürülerinde kullanımı, büyük oranda dünya çapında yönetim uygulamalarındaki gelişmeye bağlı olarak, geçtiğimiz on yılı aşkın sürede belirgin olarak artmış görülmektedir (74).

Aşılarla ilişkin genel sınıflandırmada değinildiği üzere, ticari canlı aşılar da attenüe ve nonattenüe şeklinde iki kategoriye ayrılmaktadır. Tablo 3'te Türkiye'de ruhsatlı, ticari canlı aşılarla genel bir bakış yer almaktadır (75).

Tablo 3. Türkiye'de mevcut ruhsatlı, ticari canlı aşılar (75).

Ürün ismi	Aktif içeriği	Ticari takdim şekli
LIVACOX	<i>Eimeria acervulina</i> CH-p-72 / 89 suşu: 300-500 ookist <i>Eimeria maxima</i> J-MN82 / 88 suşu: 300-500 ookist <i>Eimeria tenella</i> CH-E-A suşu: 300-500 ookist/doz	1000 doz (10ml) ve 5000 doz (50ml) vıdallı kapalı polietilen şişe*10 içeren karton kutularda
LIVACOX Q	<i>Eimeria acervulina</i> CH-p-72 / 89 suşu: 300-500 ookist <i>Eimeria maxima</i> J-MN 82 / 88 suşu: 300-500 ookist <i>Eimeria tenella</i> CH-E-A suşu: 300-500, <i>Eimeria necatrix</i> NH / UK 94 / 95 suşu: 100 ookist /doz	1000 doz (10ml) ve 5000 doz (50ml) vıdallı kapalı polietilen şişe*10 içeren karton kutularda
HIPRACOX	<i>Eimeria acervulina</i> suş 003 (300-390), <i>Eimeria maxima</i> suş 013 (200-260), <i>Eimeria mitis</i> suş 006 (300-390), <i>Eimeria praecox</i> suş 007(300-390), <i>Eimeria tenella</i> suş 004(250-325)	10ml ve 50 ml'lik Tip I şeffaf cam şişeler içinde 7 ml ve 35 ml Tip I kauçuk tıpa ve alüminyum kapsül ile ambalajlı. Uniflock:20 ml ve 100 ml'lik Tip II amber renkli cam şişeler, Tip I kauçuk tıpa ve alüminyum kapsül ile ambalajlı. Hipracox ve Uniflock; 1000, 5000'er dozluk şişe; 1000, 5000'er dozluk 10 şişe; 5000'er dozluk 5 şişe ve 5000'er dozluk 6 şişe karton kutu içinde.
EVALON	<i>Eimeria acervulina</i> , <i>Eimeria maxima</i> , <i>Eimeria brunetti</i> , <i>Eimeria necatrix</i> , <i>Eimeria tenella</i>	1.000 doz, 5.000 doz ve 10.000 doz
PARACOX	<i>Eimeria acervulina</i> , <i>Eimeria brunetti</i> , <i>Eimeria maxima</i> CP, <i>Eimeria maxima</i> MFP, <i>Eimeria mitis</i> , <i>Eimeria necatrix</i> , <i>Eimeria praecox</i> , <i>Eimeria tenella</i>	5.000 doz içeren 500 ml şişelerde
IMMUCOX	<i>Eimeria acervulina</i> , <i>Eimeria maxima</i> , <i>Eimeria tenella</i> , <i>Eimeria necatrix</i> , <i>Eimeria brunetti</i>	1.000 dozluk cam şişelerde

Doğal Ürünler

Kanatlı koksidiyozisine karşı kullanılmakta olan aşılar ve antikoksidiyal ilaçlara alternatifler aramak için yapılan çalışmalar sayesinde antikoksidiyal aktiviteye sahip yeni bileşikler (mantar ekstraktları, bitki ekstraktları ve probiyotikler) keşfedilmiştir. **Bunların birçoğunun kullanımında prensip, ookist dağılımını kontrol altında tutarak enfeksiyonları azaltmaktır (57).** Yağlar, esansiyel yağlar, otlar ve tıbbi bitkilerin kanatlı koksidiyozisinin kontrolündeki etkileri araştırılmıştır.

Yağlar

Balık veya keten tohumu yağ asitleri, genç broyler civcivlerinde ***E. tenella*** enfeksiyonlarının şiddetini azaltmakta olduğu bilinmektedir. **Dokosaheksaenoik asit, linoleik asit ve eikosapentaenoik asit** ile takviye edilmiş diyetler, kanatlılarda ağırlık artışı kazancını desteklemekte olduğundan, bu yağ asitlerine rasyonlarda yer verilmesi şiddetle önerilmektedir.

Kullanım halinde, parazit invazyonu oranı ve gelişiminin azalması yanında, sekal lezyonlar da azalmaktadır. Fakat ne yazık ki, bu faydalar sadece ***E. tenella*** enfeksiyonlarında gözlemlenmekte olup diğer türlerde gözlenmemekte, dolayısıyla koksidiyozis kontrolünde yağ asitleri kullanımını sınırlandırmaktadır (76,77).



Origanum vulgare içeriğindeki **karvakrol** ve **timol**, *Eimeria* türlerinin neden olduğu **lezyonları iyileştirmekte, ookist çıkışını azaltmakta ve yemden yararlanma oranını arttırmaktadır**..

Esansiyel yağlar

Esansiyel yağların *Eimeria* oöhistlerinin kontrolünde kullanımı yaygın olarak rapor edilmiştir. Etki mekanizması halen belirsiz olmakla birlikte, en dayanıklı yapıdaki *Eimeria* oöhistlerini yıkımlayarak yayılma ve enfeksiyon riskini azaltmakta olduğu bilinmektedir (78). Yakın zamanda, çeşitli esansiyel yağlar *Eimeria* yaşam siklusunun farklı aşamalarında kullanılmış olup başarılı sonuçlar alınmıştır. Potansiyel oöhistisidal etkilerinin ortaya koyulması için in vitro çalışmalar yapılmıştır. Tarhun, kekik, çay ağacı ve karanfilden elde edilen yağların kullanımıyla, 3 saatlik tedavi sonrası, oöhistin net bir şekilde yok edildiği ve LC50 < 1 mg / ml oöhist olduğu gösterilmiştir (79). Karvakrol, karvon, izopulegol, timol ve öjenol tedavilerinden sonra, oöhist içeriğinin salınımı, bu yağların *E. tenella*, *E. maxima*, *E. acervulina*, *E. necatrix* ve *E. mitis* oöhistlerini kontrol edebilme potansiyelini ileri sürmektedir (81). Bunlara ilaveten kaju fıstığının kabuğundan elde edilen risinoleik asit ve alkifenolik yağ sayesinde, *E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. tenella* ile enfekte hayvanlarda enerji kullanımı, yaşam oranı ve lezyonlarda iyileşme görüldüğü ortaya konulmuştur (81).

Bitkisel derivatlar

Bir çok bitki ve fitobileşiğin *Eimeria* türlerini baskıladığı kanıtlanmıştır. *Sophora flavescens*, *Gleditsia japonica*, *Sinomenium acutum*, *Quisqualis indica*, *Pulsatilla koreana*, *Melia azedarach*, *Piper nigrum*, *Urtica dioica*, *Lepidium sativum*, *Foeniculum vulgare*, *Morinda lucida*, *Origanum spp.*, *Mentha arvensis*, *Vitis vinifera* ve *Terminalia chebula* antikoksidyal etkilere sahip bazı bitki türleri ve ekstrakte edilmiş bileşikler arasında yer almaktadır (82). Bu bitkilerin kullanımı organik ekstraktlar (etanol, petrol eter ve aseton ekstraktları), öğütülmüş tozlar, uçucu yağlar veya kaynatma şeklinde olabilmektedir. Etkinlik değerlendirmesinde baz alınan parametreler: vücut ağırlığı artışı, oöhist sayısı, yem tüketimi, lezyon skoru, kanlı ishal ve mortalitedir (78, 82). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile *Bidens pilosa*'nın beslemede kullanılmasıyla, vücut ağırlığında anlamlı artış; yem dönüşüm oranında düşüş gözlemlenmiştir. Ayrıca, sekal hasarı, villus yıkımını ve düşen villus - kript oranını azaltmıştır (83, 84).

Probiyotikler aşılarla yanıtı desteklerken, parazitlere karşı bağırsak bütünlüğünü artırarak konağın bağışıklığını geliştirmektedir.



Probiyotikler

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyal ekolojisini geliştirerek konağa fayda sağlamak için tasarlanmış canlı mikrobiyal yem takviyeleri olarak tanımlanmaktadır (85). *Pediococcus acidilactici* ve *Saccharomyces boulardii* içeren bir probiyotik, koksidiyozise karşı profilaktik ilaçlara

alternatif bir kontrol yöntemi olarak değerlendirilmiştir (86). Bir başka çalışmada, probiyotik tedavilerinin bağışıklık yanıtını modüle etmede çok yararlı görülmektedir (87). *Lactobacillus spp.* bazlı probiyotikler, broylerlerin lokal bağışıklık sistemini uyarmakta ve *E. acervulina*'ya karşı direnci arttırmaktadır (88, 89, 90). Kanatlılarda koksidiyozise karşı yararlanılabilecek probiyotik bakteriler arasında *Streptococcus spp.*, *Saccharomyces spp.* ve *Enterococcus spp.* yer almaktadır (91, 92).

Koksidiyozis ile Mücadelede Temel Prensipler

Son 30 yıldır kanatlı sektörünün her alanında olduğu gibi koksidiyozisle mücadelede de ciddi bir değişim yaşanmaktadır. Önceleri klinik koksidiyozis çok önemliydi ve temel strateji *E. tenella* enfeksiyonu üzerine oluşturulmuştu. Subklinik seyreden *E. acervulina* ve *E. maxima* vakaları çok dikkate alınmamaktaydı. Buna rağmen zaman zaman çok ciddi *E. tenella* vakaları yaşanırdı. Bugün olduğu gibi 90'lı yıllarda da antikoksidyal ürünler en önemli silahtı. O zamanlar ürün sayısı (kimyasal) çok fazla idi. Shuttle programlar 3 - 4 aylık rotasyonlar şeklinde kullanılırdı. İlerleyen dönemlerde bu süre 6 aya çıktı. Günümüzde ise 1 - 1,5 yıllık rotasyonlar yapılmaktadır. Geçmişte sadece kimyasal / iyonofor olan shuttle programlar günümüzde farklı kombinasyonlarda da kullanılmaktadır. Yine 2000'li yılların başından itibaren düz iyonoforlar da en fazla uygulanan seçenek olmuştur. Son 8 - 10 yıldan beri, aşı da en önemli opsiyonlardan biridir. Damızlıklarda aşı uygulaması %95'lere kadar ulaşmıştır. Gelinecek noktada koksidiyoziste temel hedef; klinik ve subklinik vakaların yaşanmaması ve bunun yanında bağışıklık gelişimi esnasında oluşan lezyonların minimum düzeyde oluşmasına yönelik stratejiler geliştirmek olmalıdır.

Koksidiyozis Yönetimi

Koksidiyozisin eradikasyonu şu an için mümkün görünmemektedir. Bu nedenle, koksidiyozise karşı en iyi savunma, hastalığı yok etmek için değil; yönetmek için tasarlanmış, iyi planlanmış bir strateji gerektirir. Günümüzde klinik olarak oldukça az görülmektedir. Daha sıklıkla subklinik olarak ortaya çıkmakta ve sorun da burada yatmaktadır. İnsanlar klinik bulguları görmediğinde, hastalığın kontrol altında olduğuna inanıyorlar, ancak koksidiyoz, subklinik olarak yavaş yavaş zarar veriyor.

"Koksidiyozisle mücadele sürekli olmak zorundadır."

Koksidiyoz kanatlılarda birkaç hafta içerisinde kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bununla birlikte yoğun üretim ve stres koşulları altında kısa süre içerisinde dışkıda gramında 100.000 ile 300.000 adet olacak şekilde oöhist saçılımı vardır.

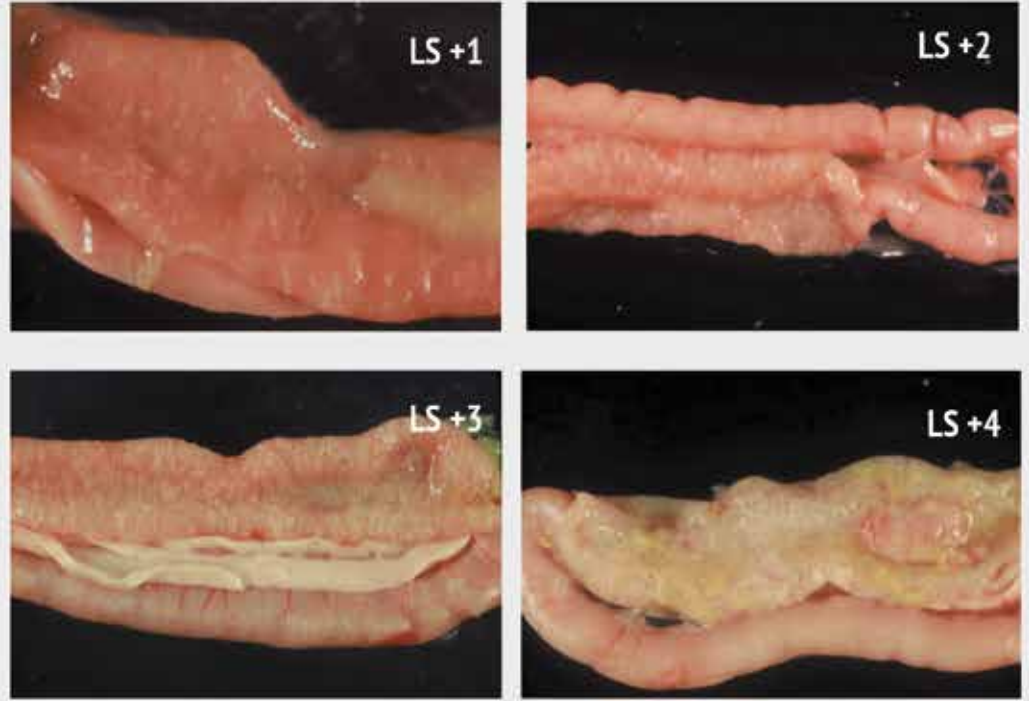
İlk 1-2 haftada broylerler homojen bir şekilde parazite maruz kalmazlar. Bundan dolayı 3 - 5 haftalık yaşlarda bazıları enfeksiyona karşı çok hassastırlar. Bu süreçte seyreden subklinik olgular ciddi performans kayıplarına sebebiyet verir. Yumurtacı sürülerde 2 - 4 ve 19 - 26. haftalar risklidir. Hastalıkla mücadelede en önemli silahımız şu anda antikoksidiyallerdir. Antikoksidiyaller ile yapılan mücadele, kendi içerisinde farklı stratejiler barındırır. Mücadeledeki başarılarımız sahadaki problemi ve / veya mevcut durumu iyi tespit etmemizle birebir alakalıdır. **Yani durum tespitini doğru yapmak zorundayız.**

Standart, kalıplaşmış bir antikoksidiyal program yoktur. Aşağıdaki kriterlere göre işletmeye en uygun antikoksidiyal program seçilmelidir. Antikoksidiyal program oluştururken gözönünde bulundurmanız gereken kriterler;

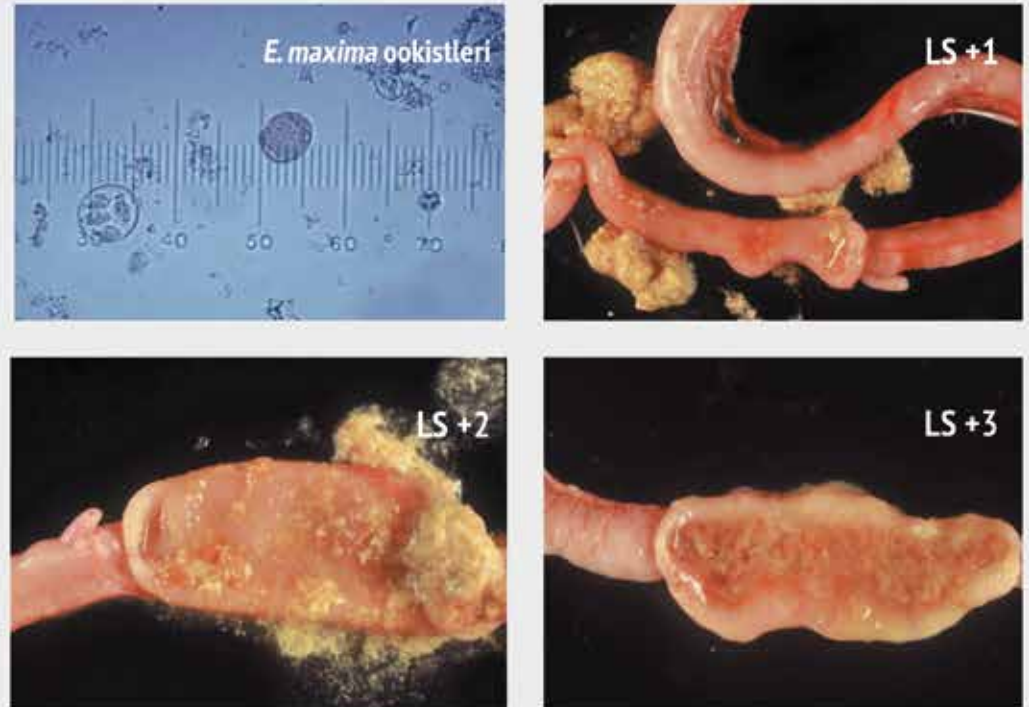
- Mevsimsel şartlar,
- Total ortalama lezyon derecesini tespit ettiğimiz sürülerin yaş ortalaması,
- Total ortalama lezyon derecesi,
- Total ortalama lezyon derecesindeki *Eimeria* tür dağılımı,
- Hangi türün hangi yaş aralığında ağırlıkta olduğu,
- Mevcut performans değerlerimiz, bu değerlerdeki değişimler,
- Kullanmakta olduğumuz antikoksidiyal programın başlangıç zamanı,
- Geçmiş dönemlerdeki antikoksidiyal programlarımız,
- m²'deki hayvan yoğunluğu,
- Seyretilme yaşı,
- Kesim yaşı,
- Dönem arası süre,
- İmmünyesif bir etkenin olup olmadığı.

Broyler - Antikoksidiyal Programların Değerlendirmesi

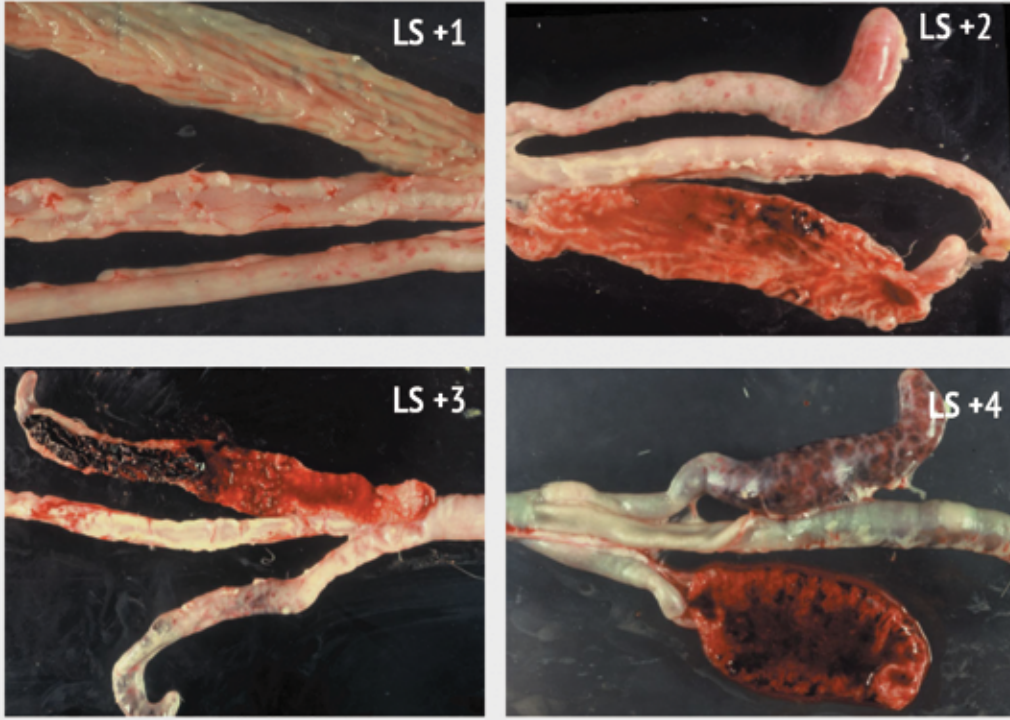
Koksidiyozisle mücadelede silahımız olan antikoksidiyalleri, shuttle (aynı



Şekil 1. *Eimeria acervulina* lezyon skorları örnekleri (93)



Şekil 2. *Eimeria maxima* lezyon skorları örnekleri (93)



Şekil 3. *Eimeria tenella* lezyon skorları örnekleri (93)

dönem içerisinde farklı 2 ürün), düz (aynı dönem içerisinde tek ürün), rotasyon (farklı dönemlerde farklı ürün grupları) şeklinde farklı kombinasyonlarda kullanabiliriz. Antikoksidyal program işletmenin o andaki şartlarına göre değişiklik gösterebilir. Her bir kullanım şeklinin pozitif ve negatif bazı yönleri bulunmaktadır. Alternatif antikoksidyal programlar aşağıdaki gibidir:

Antikoksidyal grup		Avantaj - Dezavantaj
İyonofor		Yavaş direnç gelişimi Erken bağışıklık oluşumu
Kimyasal	İyonofor	Kimyasalların güvenli kullanımı Koksidiyozis baskısının yükseldiği şartlarda en ideal program
İyonofor	Kimyasal	Erken bağışıklık oluşumu, ookist popülasyonu dolayısıyla yayılımının maksimum düzeyde baskılanması Direnç geliştiğinde enfeksiyon tehlikesi
Kimyasal		Temizlik için ideal Direnç geliştiğinde ciddi enfeksiyon riski
İyonofor	İyonofor	Yavaş direnç gelişimi Erken bağışıklık oluşumuna olanak tanır
Kimyasal	Kimyasal	İki ürüne birden direnç gelişim riski

Tablo 4. Alternatif antikoksidyal programlar (Arpacı, 2011).

Koksidiyozis enfeksiyonlarına karşı iyonoforlar ve kimyasalların değişik kombinasyonları kullanılabilir. Tüm kombinasyonların kendi içinde çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Dolayısıyla işletmede iyi bir koksidiyozis yönetimi amacıyla en doğru programı belirleyebilmek için işletmenin koşulları tüm detaylarıyla değerlendirilerek, ihtiyaçları en iyi şekilde analiz edilmelidir. Antikoksidyal programlarda kullanılabilecek ürünler arasında; **salinomisin, monensin, narasin, lasalosid sodyum, maduramisin** yer almaktadır.

“Yumurtacılar; kafeste yarka yetiştiriciliğinin artmasıyla birlikte ticari yumurtacı sürülerde de koksidiyozis problemi giderek artmaktadır. Bunun nedeni ise, kafeste hayvanların dışkıyla çok az temas etmesi ve yeterince bağışıklık geliştirememesidir. Dolayısıyla, ilerleyen dönemlerde az miktarda ookist alınması bile hayvanları enfekte etmeye yetmektedir. Bu, yumurtlatma kafeslerine taşındıklarında meydana gelirse ciddi verim kaybına da neden olabilmektedir. Yumurtacılar bu gibi durumlarda koksidiyozis nekrotik enteritisle birlikte seyretmekte ve kayıplar çok ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Yumurtacılar işletme çok iyi analiz edilerek işletmeye uygun çözümler üretilmelidir.”

Mümkün olan en kısa sürede bağışıklık gelişimini sağlamak adına; bağışıklık oluşumu için belli bir miktarda ookist saçılımına müsaade edilmelidir. Ookist saçılımı bağırsakta lezyon oluşumu demektir ve bu da performans kaybı yaşatacak bir faktördür. Bu saçılım ne kadar az ve erken olursa final performansa olumsuz etkisi de o kadar az olacaktır. Sürünün koksidiyozise karşı bağışıklık geliştirme zamanı ve düzeyi bir çok kritere bağlı olmasının yanında seçeceğimiz programla da birebir ilişkilidir.

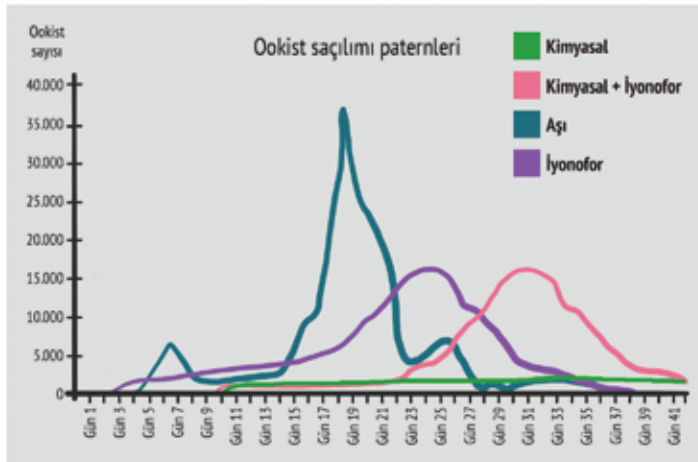
Ürüne göre farklılık göstermekle birlikte kimyasal antikoksidyal, ookist saçılımına minimum düzeyde müsaade etmekte ya da hiç müsaade etmemektedir. İyonofor antikoksidyal kullanımı ise, ookist saçılımına müsaade etmekte ve dolayısıyla hayvanlarda bağışıklık gelişimine olanak sağlamaktadır. Takip eden sayfada yer alan grafikte (Şekil 4), kullanılan gruba göre ookist saçılım modelleri görülmektedir. Farklı saçılım modellerine göre bağışıklık gelişimi de farklı olmaktadır.

“Koksidiyozise karşı reaktif olmak yerine, proaktif olmalıyız.”

Koksidiyozisle mücadeledeki en temel hedefimiz şüphesiz ki, klinik enfeksiyon ve / veya subklinik enfeksiyon yaşamamak ve / veya minimum düzeyde subklinik enfeksiyon yaşamaktır. Gerek klinik ve gerekse de subklinik enfeksiyonun ciddi bir maliyeti söz konusudur. Kanatlıların kümes ortamında ookistlere maruz kalması kaçınılmazdır. Enfeksiyonu olabilecek en az maliyetle atlatabilmek için mümkün olan en kısa sürede bağışıklık gelişimini sağlamak gerekir.

“Peki, bağışıklığın erken oluşması neden önemlidir?”

Bağışıklık oluştuğunda ookistlerin bağırsakta oluşturduğu lezyonlar hızla onarılmakta, ağızdan alınan ookistler artık



Şekil 4. Farklı antikoksidyal programlara ilişkin fekal oöhist sayımlı paternleri (94).

Referanslar: 1) Arpacı (2011) Ülkemiz kanatlı sektöründe bağırsak sağlığı ve kanatlı performansı saha gözlemleri ve gelişmeler. 1. Uluslararası Kanatlı Barsak Sağlığı Sempozyumu, İstanbul. 2) De Gussem M (2007) Coccidiosis in poultry: review on diagnosis, control, prevention and interaction with overall gut health. 16th European Symposium on Poultry Nutrition. 3) McDougald LR, Da Silva JM, Solis J, Braga M (1987) A survey of sensitivity to anticoccidial drugs in 60 isolates of coccidia from broiler chickens in Brazil and Argentina. *Avian Dis.* 31:287-292. 4) Chapman HD (1998) Evaluation of the efficacy of anticoccidial drugs against *Eimeria* species in the fowl. *Int J Parasitol.* 28:1141-1144. 5) Naciri M, De Gussem K, Fort G, Bernardet N, Nérat F, Chausse AM (2003) Interest of anticoccidial sensitivity tests (ASTs) in the prevention of chicken coccidiosis. *British Poultry Science*, 44:826-827. 6) Peek HW and Landman WJ (2003) Resistance to anticoccidial drugs of Dutch avian *Eimeria* spp. field isolates originating from 1996, 1999 and 2001. *Avian Pathol.* 32:391-401. 7) Morris GM and Gesser RB (2006) Biotechnological advances in the diagnosis of avian coccidiosis and the analysis of genetic variation in *Eimeria*. *Biotechnology Advances* 24: 590-603. 8) Johnson J and Reid WM (1970) Anticoccidial drugs: lesion scoring techniques in battery and floor-pen experiments with chickens. *Exp Parasitol.* 28(1):30-36. 9) Peek HW (2010) Resistance to anticoccidial drugs: alternative strategies to control coccidiosis in broilers. *Utrecht University Repository*. 10) Van Immerseel F, De Buck L, Pasmans F, Huyghebaert G, Haesebrouck F and Ducatelle R (2004). Clostridium perfringens in poultry: an emerging threat for animal and public health. *Avian Pathology*, 33, pp. 537-549. 11) Hafez M (2008) Poultry coccidiosis: Prevention and control approaches. *Arch.Geflügelk.*, 72 (1), S. 2-7, 2008, ISSN 0003-9098. 12) Helmbold CF and Bryant ES (1971) The pathology of necrotic enteritis in domestic fowl. *Avian Diseases* 15, 775-780. 13) Arahawa A, Baba E and Fukuta T (1981) *Eimeria tenella* infection enhances *Salmonella typhimurium* infections in chickens. *Poultry Science* 60, 2203-2209. 14) Baba E, Fukuta T and Arahawa A (1982) Establishment and persistence of *Salmonella typhimurium* infection stimulated by *Eimeria tenella* in chickens. *Poultry Science* 61:1410. 15) McDougald LR and Hu J (2001) Blackhead disease (*Histomonas meleagridis*) aggravated in broiler chickens by concurrent infection with cecal coccidiosis (*Eimeria tenella*). *Avian Diseases* 45, 307-312. 16) Fröhlich S, Farhat J and Wallach M (2013) Designing strategies for the control of coccidiosis in chickens on poultry farms using modern diagnostic tools. *Reports in Parasitology* 2013:3-10. 17) Wallach MG, Ashash U, Michael A, Smith NC (2008) Field application of a subunit vaccine against an enteric protozoan disease. *PLoS One*. 3(12):e3948. 18) Williams RB (1998) Epidemiological aspects of the use of live anticoccidial vaccines for chickens. *Int J Parasitol.* 28(7):1089-1098. 19) Park SS, Lillehoj HS, Allen PC, et al. (2008) Immunopathology and cytokine responses in broiler chickens infected with *Eimeria maxima* and *Clostridium perfringens* with the use of an animal model of necrotic enteritis. *Avian Dis.* 52(1):14-22. 20) Annett CB, Viste JR, Chirino-Trejo M, Classen HL, Middleton DM, Simko E (2002) Necrotic enteritis: effect of barley, wheat and corn diets on proliferation of *Clostridium perfringens* type A. *Avian Pathol.* 31(6):598-601. 21) Williams RB, Marshall RN, Pagés M, Dandi M, del Cacho E (2009) Pathogenesis of *Eimeria praecox* in chickens: virulence of old strains compared with laboratory strains of *E. praecox* and *Eimeria acervulina*. *Avian Pathol.* 38(5):359-366. 22) Barbour EK, Ayyash DB, Iyer A, Haraheh S and Kumosani T (2015) A Review of Approaches Targeting the Replacement of Coccidiostat Application in Poultry Production. *Brazilian Journal of Poultry Science* v.17: n.4:405-418. 23) Graat EA, van der Kooij E, Frankena K, Henken AM, Smeets JF, Heikerman MT (1998) Quantifying risk factors of coccidiosis in broilers using on-farm data based on a veterinary practice. *Preventive Veterinary Medicine* 33:197-308. 24) Belli SI, Smith NC, Ferguson DP (2006) The coccidian oocyst: a tough nut to crack! *Trends in Parasitology* 22:416-423. 25) Williams RB (1995) Epidemiological studies of coccidiosis in the domestic fowl (*Gallus gallus*). II. Physical condition and survival of *Eimeria acervulina* oocysts in poultryhouse litter. *Applied Parasitology* 36:90-96. 26) Allen PC and Fetterer RH (2002) 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* 15:58-65. 27) Razmi GR and Kalidei GA (2000) Prevalence of subclinical coccidiosis in broiler-chicken farms in the municipality of Mashhad, Khorasan, Iran. *Preventive Veterinary Medicine* 44:247-253. 28) Waldenstedt L, Ewinger K, Lunden A, Thebo P, Uggla A (2001) Sporulation of *Eimeria maxima* oocysts in litter with different moisture contents. *Poultry Science* 80:1412-1415. 29) Chapman HD, Cherry TE, Danforth HD, Richards G, Shirley MW, Williams RB (2002) Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines. *Int. J. Parasitol.* 32:617-629. 30) Peek HW and Landman WJM (2011) Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. *Veterinary Quarterly*, 31:3, 143-161. 31) Chapman HD (1999a) The development of immunity to *Eimeria* species in broilers given anticoccidial drugs. *Avian Pathol.* 38(5):359-366. 32) Chapman HD (1999b) Anticoccidial drugs and their effects upon the development of immunity to *Eimeria* infections in poultry. *Avian Pathol.* 38:521-535. 33) Wang CC (1982) Biochemistry and physiology of coccidia. In: Long PL, editor. *The biology of the coccidia*. Baltimore (MD): Baltimore University Park Press. p. 167-228. 34) Chapman HD (1997) Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. *Avian Pathol.* 36:221-244. 35) Greif G, Harder A, Haberkorn A (2001) Chemotherapeutic approaches to protozoa: coccidia - current level of knowledge and outlook. *Parasitol. Res.* 87:973-975. 36) Rogers EF, Clark RL, Becker HJ, Pessolano AA, Leanza WJ, McManus EC, Andrioli FL, Cuckler AC (1964) Antiparasitic drugs V. Anticoccidial activity of 4-amino-2-theoxybenzoic acid and related compounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117:488-492. 37) Ryley JF and Betts MJ (1973) Chemotherapy of chicken coccidiosis. *Adv Pharmacol Chemother.* 11:221-293. 38) Kendall SB and Joyner LP (1956) The potentiation of coccidio-static drugs by Pyrimethamine. *Vet. Rec.* 68:119-121. 39) Reid WM (1973) Anticoccidials: differences in day of peak against *Eimeria tenella*. Paper presented at: Symposium Coccidia and Related Organisms. Proceedings of the Symposium Coccidia and Related Organisms; 1973; Guelph, Ontario, Canada, p. 119-134. 40) Reid WM (1975) Progress in the control of coccidiosis with anticoccidials and planned immunization. *Am J Vet Res.* 36:593-596. 41) James S (1980) Thiamine uptake in isolated schizonts of *Eimeria tenella* and the inhibitory effects of amprolium. *Parasitology* 80:313-322. 42) Wang CC (1975) Studies of the mitochondria from *Eimeria tenella* and inhibition of the electron transport by quinoxaline coccidiostats. *Biochim Biophys Acta.* 396:210-219. 43) Yvère P (1968) Chimie: vent des coccidies aviaires. *Rev. Med. Vet.* 144:445-503. 44) Dougherty HW (1974) Inhibition of mitochondrial energy transduction of carbanilides. *Fed Proc.* 33:1657. 45) Wong DT, Hong JS, Wilkinson JR (1972) Robenidine, an inhibitor of phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 46:621-627. 46) Mehlhorn H, Ortmann-Falkenstein A, Haberkorn A (1984) The effects of symmetrical triazetione on developmental stages of *Eimeria tenella* and *E. acervulina*: a light and electron microscopic study. *Z Parasitenkd.* 70:173-182. 47) Mehlhorn H, Schmalz G, Haberkorn A (1988) Toltrazuril effective against a broad spectrum of protozoan parasites. *Parasitol. Res.* 75:64-66. 48) Berger J, Rachlin AI, Scott EF, Sternbach LH, Goldberg MW (1951) The isolation of three new crystalline antibiotics from Streptomyces. *J Am Chem Soc.* 73:5295-5298. 49) Shumard RF and Callender ME (1967) Monensin, a new biologically active compound. VI. Anticoccidial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 7:369-377. 50) Long PL and Jeffers TK (1982) Studies on the stage of action of ionophore antibiotics against *Eimeria*. *J Parasitol.* 68:119-121. 51) Jeffers TK (1989) Anticoccidial drug resistance: a review with emphasis on the polyether ionophores. Paper presented at: Coccidia and Intestinal Coccidiomorphs. Proceedings of the 13th International Coccidiosis Conference; 1989 October 17-20; Tours, France, p. 295-308. 52) Chapman HD and Hacker AB (1993) The effects of shuttle programs upon the growth of broilers and the development of immunity to *Eimeria* species. *Poult Sci.* 72:658-663. 53) Chapman HD and Jeffers TK (2015) Restoration of sensitivity to salinomycin in *Eimeria* following 5 flocks of broiler chickens reared in floor-pens using drug programs and vaccination to control coccidiosis. *Poultry Science* 94, 943-946. 54) Verheyen A, Maes L, Coussement W, Vanparijs O, Lauwers F, Vlaeminck E, Borgers M, Marisboom R (1988) In vivo action of the anticoccidial diclazuril (Clicoxal) on the development stages of *Eimeria tenella* an ultrastructural evaluation. *J Parasitol.* 74:939-949. 55) McDougald LR, Shirley MW (2009) Past and future: vaccination against *Eimeria*. *Parasitol.* 136:1477-1489. 56) Kitandu A and Juranová R (2006) Review Article Progress in Control Measures for Chicken Coccidiosis. *ACTA VET. BRNO* 2006, 75: 265-276. 57) Quiroz-Castañeda RE (2018) Avian Coccidiosis. New Strategies of Treatment. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74008> 58) World Health Organization (1965) Resistance of malaria parasites to drugs. WHO Technical Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Vol. 296, p. 1-65. 59) Jeffers TK (1974a) *Eimeria tenella*. Incidence and anticoccidial drug resistance of isolates in major broiler producing areas. *Avian Dis.* 18:74-84. 60) Jeffers TK (1974b) *Eimeria acervulina* and *E. maxima*. Incidence and anticoccidial drug resistance of isolates in major broiler producing areas. *Avian Dis.* 18:331-342. 61) Chapman HD (1978) Drug resistance in coccidia. Paper presented at: 13th Poultry Science Symposium Proceedings of the 13th Poultry Science Symposium; Edinburgh, UK, p. 387-412. 62) Chapman HD (1982b) Field isolate of *Eimeria tenella* resistant to aprinidol. *Vet Rec.* 110:540-541. 63) Chapman HD (1984) Drug resistance in avian coccidia (review). *Vet Parasitol.* 15:11-27. 64) Ryley JF (1980) Drug resistance in coccidia. *Adv Vet Sci Comp Med.* 24:99-120. 65) Hamet N (1986) Resistance to anticoccidial drugs in poultry farms in France from 1975 to 1984. Paper presented at: Research in Avian Coccidiosis. Proceedings of the Georgia Coccidiosis Conference; 1985 Nov 18-20; Athens, GA, USA. 66) Lijfers JB. 1986. The relationship between coccidiosis and the use of anticoccidials in broilers in the southern part of the Netherlands. Paper presented at: Research in Avian Coccidiosis. Proceedings of Georgia Coccidiosis Conference; 1985 Nov 18-20; Athens, GA, p. 442-448. 67) McDougald LR, Fuller AL, Solis J (1986) Drug sensitivity of 99 isolates of coccidia from broiler farms. *Avian Dis.* 30:690-694. 68) Zeng M, Hu Z (1996) The sensitivities of *Eimeria tenella* to three polyether ionophore antibiotics. *Chin J Vet Sci.* 16:390-393. 69) Zhou R, Nie K, Wang J (2000) The sensitivity test of *Eimeria tenella* to four anticoccidial drugs. *J Sichuan Inst Anim Husb Vet Med.* 14:20-25. 70) Peek HW, Landman WJM (2004) Gevoeligheidsprofielen van Spaanse, Duitse en Nederlandse *Eimeria* spp. veldisolaten voor anticoccidiale middelen. *Tijdschr Diergeneesk.* 129:210-214. 71) Barbour EK, Ayyash DB, Iyer A, Haraheh S, Kumosani T (2015) A Review of Approaches Targeting the Replacement of Coccidiostat Application in Poultry Production. *Brazilian Journal of Poultry Science* v17 (4):405-407. 72) Peek HW and Landman WJ (2006) Higher incidence of *Eimeria* spp. field isolates sensitive for diclazuril and monensin associated with the use of live coccidiosis vaccinating with Paracox-TM-5 in broiler farms. *Avian Diseases* 50:434-439. 73) Shirley M, Bushell A, Bushell J, McDonald V, Roberts B (1995) A live attenuated vaccine for the control of avian coccidiosis: trials in broiler breeders and replacement layer flocks in the United Kingdom. *Vet Rec.* 137:453-457. 74) Williams RB (2002) Anticoccidial vaccines for broiler chickens: pathway for success. *Avian Pathology* 31:317-353. 75) TC Tanım ve Orman Bakanlığı (2020) https://www.tarimorman.gov.tr/GIKM/Begeleler/Veteriner/136%20Hizmetleri/vetsagunur/Asilar_icin_GMP_Durumu.pdf 76) Allen PC, Danforth HD, Levander OA (1997) Interaction of dietary ax seed with coccidia infections in chickens. *Poultry Science*, Jun;76(6):822-827. 77) Allen PC, Danforth HD, Levander OA (1996) Diets high in n-3 fatty acids reduce cecal lesion scores in chickens infected with *Eimeria tenella*. *Poultry Science*. Feb;75(2):179-185. 78) Quiroz-Castañeda RE, Dantán-González E (2015) Control of avian coccidiosis: Future and present natural alternatives. *BioMed Research International*. 2015;2015:11. 79) Remmal A, Achahbar S, Boudine L, Chami F, Chami N (2011) In vitro destruction of *Eimeria* oocysts by essential oils. *Veterinary Parasitology [Internet]*. 182(2-4):121-126. 80) Remmal A, Achahbar S, Boudine L, Chami F, Chami N (2013) Oocysticidal effect of essential oil components against chicken *Eimeria* oocysts. *International Journal of Veterinary Sciences and Medicine*. DOI: 10.5171/2013.599816. 81) Murakami AE, Eyang C, Torrent J (2014) Effects of functional oils on coccidiosis and apparent metabolizable energy in broiler chickens. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*. 27(7):981-989. 82) Muthamilselvan T, Kuo TF, Wu YC, Yang WC (2016) Herbal remedies for coccidiosis control: A review of plants, compounds, and anticoccidial actions. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID: 2657981. 83) Chang CLT, Chung CY, Kuo CH, Kuo TF, Yang WC, Yang WC (2016) Beneficial effect of Bidens pilosa on body weight gain, food conversion ratio, gut bacteria and coccidiosis in chickens. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146141. 84) Yang WC, Tien YL, Chung CY, Chen YC, Chiou WH, Hsu SY, et al. (2015) Effect of Bidens pilosa on infection and drug resistance of *Eimeria* in chickens. *Research In Veterinary Science [Internet]*. 2015;98:74-81. 85) Fuller R (1989) Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*, vol. 66, no. 5, pp. 365-378, 1989. 86) Lee S, Lillehoj HS, Park DW, Hong YH and Lin JJ (2007) Effects of Pediococcus and Saccharomyces-based probiotic (MitoMax) on coccidiosis in broiler chickens. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 30, no. 4, pp. 261-268. 87) Stringfellow K, Caldwell D, Lee J (2011) Evaluation of probiotic administration on the immune response of coccidiosis-vaccinated broilers. *Poultry Science*, vol. 90, no. 8, pp. 1652-1658. 88) Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA and Doerr JA (2003) Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broiler fed a Lactobacillus based probiotic. *Poult Sci* 82:62-66. 89) Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA and Doerr JA (2003) Intestinal immunomodulation by vitamin A deficiency and Lactobacillus based probiotic in *Eimeria acervulina*-infected broiler chickens. *Avian Dis* 47: 1313-1320. 90) Lillehoj HS, Dalloul RA, Min W (2003) Enhancing intestinal immunity to coccidiosis. *World Poul* 19 (Coccidiosis 4): 18-21. 91) Owings WJ, Reynolds DL, Hasiak RJ and Feriet PR (1990) Influence of dietary supplementation with Streptococcus faecium M-74 on broiler body weight, feed conversion, carcass characteristics and intestinal microbial colonization. *Poult Sci.* 69: 1257-1264. 92) Kalavathy R, Abdullah N, Jalaludin S and Ho YW (2003) Effects of Lactobacillus cultures on growth performance, abdominal fat deposition, serum lipids and weight of organs of broiler chickens. *Br Poul Sci.* 44: 139-144. 93) Conway DP and McKenzie ME (2007) Poultry Coccidiosis: Diagnostic and Testing Procedures. 3rd Ed. 19-33. 94) Mathis G (2015) Keeping coccidiosis manageable. *Worldpoultry* 31:2-11.



GutTECH teknik bültenin tüm sayılarına ve NutriBlog'da yer verilen makalelere www.nutrimoore.com'dan ulaşabilirsiniz. Ayrıca, NutriMOORE A.Ş. sosyal medya paylaşımları için LinkedIn, Instagram ve Facebook hesaplarımızı takip edebilirsiniz.