

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI VE KOKSİDİYOZLU ETLİK
PİLİÇLERDE SÜLFAKİNOKSALİNİN
FARMAKOKİNETİĞİ**

124037

Araş. Gör. Fatma ŞAHİNDOKUYUCU

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

124037

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali BİLGİLİ**

Tez No:

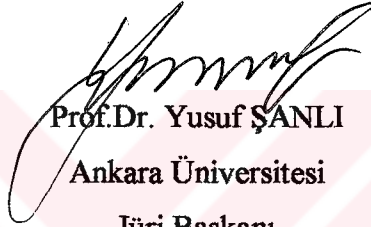
2003 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji ve Toksikoloji Doktora Programı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından *Doktora Tezi* olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19.03.2003



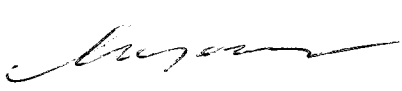
Prof.Dr. Yusuf ŞANLI
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



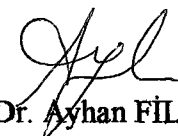
Prof.Dr. K. Zafer KARAER
Ankara Üniversitesi



Prof.Dr. Sezai KAYA
Ankara Üniversitesi



Prof.Dr. Hidayet YAVUZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi



Doç.Dr. Ayhan FİLÂZİ
Ankara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Dünya nüfusunun sürekli olarak artması ve insanların yaşam standartlarının yükselmesi, daha fazla ve üstün nitelikli hayvansal gıdalara olan ihtiyacı günden güne artırmaktadır. Gıda Tarım Örgütü kayıtlarına göre yıllık olarak kişi başına düşen et tüketimi 1975 yılında 23 kg iken, 1995 yılında 28 kg olmuş ve ihtiyacın önümüzdeki yıllarda daha da artacağı bildirilmiştir. Tavuk eti hem ekonomik ve hem de kırmızı ete göre daha sağlıklı bir besin olarak kabul edilmesi bakımından tüketimi sürekli olarak artmaktadır. Tavukçuluk işletmelerinde görülen ve önemli verim kayıplarına yol açan hastalıkların kontrolü, artan bu talebi karşılamada önemli bir etkidir. Tavukçuluk sektöründe büyük verim kayıplarına yol açan hastalıklardan birisi de koksidiyozdur. Bu hastalık, tüm dünyada kanatlı sektöründe yıllık olarak 2 milyar doların üzerinde kayba sebep olmakta; hastalığın sağaltımı ve kontrolü için de yaklaşık olarak yılda 450 milyon dolar harcanmaktadır. Koksidiyozun kontrolünde ve sağaltımında sıklıkla kullanılan ilaç gruplarından birisi de sülfonamidlerdir. Bu çalışma ile de koksidiyozun kontrolünde ve sağaltımında yaygın olarak kullanılan sülfakinoksalinin, sağlıklı ve deneysel olarak kör bağırsak koksidiyozu oluşturulan etlik piliçlerdeki farmakokinetiği ve belirli zaman aralıklarında dokulardaki düzeyleri araştırılmıştır.

Bu çalışmanın yapılmasında emeği geçen başta danışman hocam Doç. Dr. Ali BİLGİLİ olmak üzere, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Protozooloji ve Entomoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer KARAER'e, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf ŞANLI'ya, Prof. Dr. Sezai KAYA, Prof. Dr. Emine BAYDAN, Doç. Dr. Ayhan FİLAZİ, Doç. Dr. Ender YARSAN'a, preparatların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR'a, çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarım ile Protozooloji ve Entomoloji Bilim Dalı Araş. Gör. Barış SARI'ya ve PFİZER İlaç Sanayine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Şekiller	vii
Resimler	viii
Çizelgeler	ix
1.GİRİŞ	1
1.1. Koksidiyoz	2
1.1.1. Yaşam Döngüsü	4
1.1.2. Patogenez	6
1.1.3. Klinik Belirtiler	8
1.1.4. Koksidiyozun Ekonomik Önemi	9
1. 2. Sülfonamidler	10
1.2.1. Genel Yapısı	10
1.2.2. Etki Şekli	12
1.2.3. Etki Spektrumu	13
1.2.4. Farmakokinetik Özellikleri	13
1.2.5. Klinik Kullanımı	16
1.3. Çalışmanın Amacı	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
2.1. Gereçler	18
2.1.1. Araç ve Cihazlar	18
2.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler	18
2.1.3. Laboratuvar Malzemeleri	19

2.1.4. Analitik Çözeltiler	19
2.1.5. <i>Eimeria tenella</i> Oosisti	19
2.1.6. Deneme Hayvanları	19
2.2. Yöntem	20
2.2.1. Hayvan Deneyi	20
2.2.2. Plazma ve Doku Analizleri	23
2.2.2.1. Plazma ve Dokularda Sülfakinoksalin Yoğunluğunun Belirlenmesi	23
2.2.2.2. Standart Eğrilerin Çizilmesi ve Geri Kazanım Testleri	24
2.2.3. Dışkı Muayenesi	25
2.2.4. Farmakokinetik Hesaplamalar	26
2.2.5. Kan Değişkenlerin Ölçümü	27
2.2.6. Preparatların Hazırlanması	27
2.2.7. İstatistiksel Hesaplamalar	27
3. BULGULAR	29
3. 1. Klinik Bulgular	29
3.2. Nekropsi Bulguları	29
3.2.1. Kör Bağırsak Dokusunun Makroskobik Görünümü	29
3.3.2. Kör Bağırsak Dokusunun Mikroskobik Görünümü	30
3.3. Dışkı Bakısına Yönelik Bulgular	34
3. 4. Biyokimyasal ve Hematolojik Değişkenlere Yönelik Bulgular	34
3. 5. Farmakokinetik Değişkenlere Yönelik Bulgular	35
3. 6. Doku Analizlerine Yönelik Bulgular	38
4. TARTIŞMA	42
4.1. Damar İçi Verilme	43
4.2. Kursak İçi Verilme	43

4.3. İçme Suyuyla Verilme	47
5. SONUÇ	50
ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	63



ŞEKİLLER

Şekil 1.2.1.1. Sülfonamidlerin genel yapısı.	11
Şekil 1.2.1.2. Sülfakinoksalinin kimyasal yapısı	11
Şekil 3.5.1. Damar içi, kursak içi ve içme suyu ile verilme durumunda sülfakinoksalinin yarı-logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrisi.	36



RESİMLER

Resim. 3.2.1.1. Kör bağırsaklarının görünümü a. Sağlıklı b. <i>Eimeria tenella</i> ile enfekte.	30
Resim 3.3.2.1. A. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve kanama odakları. B. Lamina propriada parazitin gelişim formları.	31
Resim 3.3.2.2. A. Bez epitellerinde gelişmekte olan parazitin çeşitli formları. B. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve mikro kanamalar.	31
Resim 3.3.2.3. A. Bez epitellerinde gelişmekte olan parazitin gelişim formları. B. Lamina propria'da fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu.	32
Resim 3.3.2.4. A. Epitel hücresi içinde parazitin gelişim formları. B. Lamina propria'da parazitin gelişim formları. C. Lamina propria'da dejenere oosistler.	32
Resim 3.3.2.5. A. Barsak boşluğunda yaygın kanama alanları, çok sayıda eritrosit, heterofil lökositler, mononükleer hücreler ve epitel döküntüleri. B. Parazitin gelişim formları.	33
Resim 3.3.2.6. A. Villuslarda şişkinlik, lamina propria'da ödem B. Submukoza'da parazitin gelişim formları	33
Resim 3.3.1. <i>Etenella</i> oosistinin görünümü a. İnokulumda b. Dışkıda.	34

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.1. Tavuklarda bulunan <i>Eimeria</i> türleri ve bağırsakta yerleştikleri bölgeler.	3
Çizelge 1.2.3.1. Sülfakinoksaline duyarlı <i>Eimeria</i> türleri	13
Çizelge 2.2.1.1. Plazma ilaç yoğunluğunu belirlemek için oluşturulan gruplar.	21
Çizelge 2.2.1.2. Doku yoğunluğunu belirlemek için oluşturulan gruplar	21
Çizelge. 2.2.2.2.1. Sülfakinoksalinin standart yoğunlukları.	25
Çizelge 3. 4.1. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde 28. günde biyokimyasal ve hematolojik parametreler.	34
Çizelge. 3.5.1. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlere Dİ, kursak içi ve içme suyuyla verilen sülfakinoksalinin plazma yoğunlukları.	35
Çizelge. 3.5.2. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farmakokinetik değişkenleri.	37
Çizelge 3.6.1. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında karaciğer dokusundaki yoğunlukları.	39
Çizelge 3.6.2. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında böbrek dokusundaki yoğunlukları.	39
Çizelge 3.6.3. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında kör bağırsak dokusundaki yoğunlukları .	40
Çizelge 3.6.4. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında akciğer dokusundaki yoğunlukları.	40
Çizelge 3.6.5. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında kas dokusundaki yoğunlukları.	41
Çizelge 3.6.6. Sağlıklı ve <i>E. tenella</i> ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin çeşitli dokulardaki Y _{doruk} 'ları.	41

1. GİRİŞ

Sülfonamidler, veteriner hekimliğinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasında yer alırlar. Sülfanilik asitin amidleri ve türevleri sülfonamidler veya sülf ilaçlar diye de bilinirler. Sentetik olarak hazırlanan sülfonamidlerin günümüze kadar 5 000 dolayında türevi sentezlenmiş; fakat, bunlardan sadece 20-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur (Bevill, 1988; Pena ve ark., 1995; Kaya, 2000).

Sülfonamidler bakteriyel hastalıkların sağaltımı ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılan ilk ilaçlardır. Bulunmalarını ve geniş ölçüde kullanılmaya başlanmalarını takiben, etkili oldukları bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda önemli derecede azalma olmuştur. Penisilinlerin sağaltıma girmesinden önce (1930'larda) bakteriyel hastalıklara karşı kullanılabilecek en önemli ve en popüler ilaçları oluşturmuşlardır. Bakterisid ve etki gücü daha fazla olan penisilinler ve diğer antibiyotiklerin sağaltıma girmesi ve zamanla direnç gelişmesi sonucu, bu bileşiklerin kullanım alanları giderek azalmıştır (Spoo ve Jim, 1995; Kayaalp, 1998; Kaya, 2000; Yarsan ve Durgut, 2002). Yine de sülfonamidlerin, ucuz ve dayanıklı olmaları, kolay bir şekilde uygulanabilmeleri, etki spektrumlarının geniş olması ve özellikle de diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaları halinde etki spektrumlarının daha da genişlemesi gibi avantajları bulunmaktadır. Bu avantajlarından dolayı, günümüzde başta kanatlılar olmak üzere, bütün evcil hayvanlardaki bakteri ve parazitlerden ileri gelen solunum ve sindirim sistemi ile idrar yolları hastalıklarında tek başlarına ya da diaminoprimidin (DAP) türevleri (trimetoprim ve ormetoprim gibi) ile birlikte geniş ölçüde kullanılırlar (Özkazanç ve Kaya, 1983; White ve Williams, 1983; Piercy ve ark., 1984; Şanlı ve ark., 1987; Kaya, 2000; Navia, 2000).

Modern kanatlı hayvan yetiştiriciliğindeki başarısızlığın temel sebepleri arasında, paraziter, bakteriyel ve viral etkenlerden ileri gelen hastalıklar yer alır. Paraziter hastalıklar, parazitin yaşam döngüsünün karmaşıklığı, bulaşma yollarının farklılığı ve tanı için serolojik metotların bulunmaması gibi sebeplerle bakteriyel ve viral hastalıklardan farklılık gösterir. Kanatlılarda parazitlerin sebep olduğu hastalıkların

çoğunun morbidite ve mortalite oranları yüksektir (Reid, 1991). Kanatlılarda görülen en önemli paraziter hastalıklardan biri de hiç şüphesiz dağılımı, sıklığı ve sebep olduğu ekonomik kayıpları bakımından koksidiyozdur. Koksidiyoz, kanatlı yetiştiriciliğinde tüm dünyada oldukça önemli bir hastalıktır (McDougald ve Reid, 1991; Haberkorn, 1996; Stephan ve ark., 1997). Koksidiyoza sebep olan *Eimeria* türlerinin kısa yaşam döngüleri, ara konakçıya gereksinim duymamaları ve yüksek üreme kapasitesine sahip olmaları hastalığı daha da önemli hale getirmektedir (Ruff, 1999; Okursoy, 2001).

1. 1. Koksidiyoz

Koksidiyoz, *Eimeriidae* ailesinde bulunan türlerin, hayvanların sindirim kanalında gelişerek oluşturduğu protozoer bir hastalıktır. Bu ailede bulunan *Eimeria* ve *Isospora* soyları koksidiyoza sebep olurlar. *Isospora* soyuna bağlı türler başlıca kedi, köpek ve insanların ince bağırsaklarında enfeksiyon yaparken, *Eimeria* soyuna bağlı türler ise kanatlılar başta olmak üzere, hemen hemen tüm hayvan türlerinde enfeksiyona yol açarlar. Koksidiyoz, kanatlılarda daha çok etlik piliç yetiştiriciliği ile entansif besi hayvancılığını önemli ölçüde etkilemektedir. Tavuk koksidiyozu, viral ve bakteriyel hastalıklardan sonra kalabalık kümeslerde dünya çapında ikinci büyük problemdir (Manger, 1991; McDougald ve Reid, 1991; Jeurissen ve ark., 1996; Dik, 2001).

Koksidiyoz hastalığının etkenleri, *Apicomplexa* anacı, *Eimeriidae* ailesinde *Eimeria* soyuna bağlı türlerdir. Tavuklarda koksidiyoza sebep olan dokuz *Eimeria* türü (*E. tenella*, *E. necatrix*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. praecox* ve *E. hagani*) tanımlanmıştır. Bu türlerden *E. tenella*, *E. necatrix*, *E. acervulina*, *E. maxima* ve *E. brunetti*'nin hastalık yapma güçleri diğerlerine göre daha fazladır ve en patojenleri *E. tenella* ve *E. necatrix*'dir. *Eimeria acervulina*, *E. maxima* ve *E. brunetti* orta derecede patojen türlerdir. *Eimeria mitis*, *E. mivati*, *E. praecox* ve *E. hagani* ise patojenitelerinin düşük olması sebebiyle diğer türlere oranla daha az önemlidirler. Tavuklarda genel olarak tek tür *Eimeria tenella* bir çok türden

kaynaklanan karışık enfeksiyonlar daha sık görülür (Bains, 1979; McDougald ve Roberson, 1988; Voeten ve ark., 1988; Shirley, 1992; Augustine ve ark., 1997; Idris ve ark, 1997; Willams, 1999).

Eimeria türlerinin en önemli özellikleri konakçı için spesifik olmalarıdır. Tavuklarda görülen türler diğer kanatlılarda görülmez. Koksidi etkenleri hücre içi parazitlerdir (Arda ve ark., 1997; Merck Veterinary Manual, 1998; Ruff, 1999). Kanatlılarda koksidiyoz etkenlerinin sindirim sistemindeki gelişme yeri özel olup, her tür bağırsakların belirli bölümlerinde gelişmelerini sürdürür (Çizelge 1.1.1) (Kabay, 1997).

Çizelge 1.1.1. Tavuklarda bulunan *Eimeria* türleri ve bağırsakta yerleştikleri bölgeler.

Etken	Bağırsakta yerleştikleri bölgeler
<i>E. tenella</i>	Kör bağırsak
<i>E. necatrix</i>	İnce bağırsağın ön ve orta kısımları ile kör bağırsak
<i>E. acervulina</i>	On iki parmak bağırsağı ve ince bağırsağın üst kısmı
<i>E. maxima</i>	İnce bağırsak
<i>E. mitis</i>	İnce bağırsağın alt kısmı
<i>E. mivati</i>	İnce bağırsağın üst kısmı
<i>E. brunetti</i>	İnce bağırsağın son kısmı, kör bağırsak ve kloaka
<i>E. hagani</i>	İnce bağırsağın ön kısmı
<i>E. praecox</i>	İnce bağırsağın üst kısmı

Tavuklarda görülen koksidiyoz kör bağırsak koksidiyozu, ince bağırsak koksidiyozu ve rektum koksidiyozu olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Ayrıca tavuklardaki *Eimeria* türleri, gelişmeleri esnasında kanama oluşturanlar (*E. tenella* ve *E. necatrix*) ve kanama oluşturmayanlar (*E. maxima*, *E. mitis* ve *E. praecox*) diye de ayrılabilirler (Willams, 1999; Okursoy, 2001).

Bu türlerden, *E. tenella*'nın sebep olduğu tavuk koksidiyoza çok yaygın olarak görülür ve halk arasında "piliçlerin kanlı ishali" olarak da bilinir; hastalık ishal, şiddetli kanama ile yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreder (Levine, 1985; Atasever, 1992; Mouafo ve ark., 2000).

1.1.1. Yaşam Döngüsü

Eimeriidae ailesinde bulunan türlerin biyolojileri genel olarak birbirlerine benzer (Mimioğlu ve ark., 1969). Çeşitli hayvanlarda koksidiyoza sebep olan *Eimeriidae* ailesindeki türler tek konakçılı parazitlerdir (Sayın, 2001). *Eimeria* türlerinin yaşam siklusu üzerinde yapılan çalışmalar, daha çok *E. tenella* üzerinde yoğunlaşmıştır (Levine, 1985).

Eimeria türleri, merogoni (şizogoni), gametogoni, singami ve sporogoni ile çoğalırlar. Bunlardan ilk üçü konakçıda geçer ve parazitik gelişme-üreme dönemi (endojen dönem) diye bilinir; diğeri ise konakçının dışında (ekzojen dönem) tabiatla serbest olarak meydana gelir (Levine, 1985; Kaya ve Pirinçci, 2000; Yun ve ark., 2000). Kanatlı bağırsağında geçen endojen dönem 5-7 gün, sporogoni yani ekzojen dönem ise genellikle 12-48 saat sürer. Görüldüğü gibi *Eimeria* türlerinin toplam gelişme süresi bir hafta kadardır (Petekkaya, 2001).

Eimeria tenella'nın endojen gelişim siklusu sporlanmış oosistlerle bulaşmış olan yem ve suların hayvanlar tarafından alınmasıyla başlar (Arda ve ark., 1997; Karaer ve Nalbantoğlu, 2001). Sporlanmış oosistler taşlı midenin mekanik etkisi, bağırsakların peristaltik hareketleri ve burada bulunan enzimler (tripsin, kimotripsin gibi), safra tuzları, asitler ve karbondioksitin etkisiyle açılır ve sporozoitler serbest hale geçerler. Bu aşama, eksistasyon olarak tanımlanmıştır (McDougald ve Reid, 1991; Jeurissen ve ark., 1996; Jordan ve Pattison, 1996; Mouafo ve ark., 2000). Serbest hale geçen sporozoitleri önce kör bağırsak mukozasının epitel hücrelerine girer, sonra hücrelerin bazal zarını delerek lamina propria'ya geçerler. Buradan da ya direk olarak ya da makrofaj hücreleri aracılığıyla bağırsak kript epitel hücrelerine, yada intraseptel olarak

lenfositlere girerler. Bağırsak hücrelerine giren sporozoitler, şekil değiştirerek yuvarlak bir durum alırlar ve bunlar trofozoit olarak adlandırılırlar (Bains, 1979; Levine, 1985; Rose ve Hesketh, 1990; Shirley, 1992; Einstein ve ark., 1994; Yun ve ark., 2000). Trofozoitlerin çekirdeği eşeysiz olarak bölünür ve çok sayıda çekirdek meydana gelir. Bu olaya, merogoni adı verilir. Merontların protoplazmaları başlangıçta bölünmemiştir. Fakat, kısa bir süre sonra çekirdeklerin her birinin çevresinde birer boğum şekillenir ve böylece protoplazma bölünür; bu şekilde birinci nesil merozoitler oluşur. Olgunlaşmış birinci nesil merontların bulunduğu kör bağırsak epitel hücreleri yırtılarak parçalanır; bu arada merontlar da yırtılır ve içlerindeki birinci nesil merozoitler serbest kalırlar. Bu merozoitlerin her biri yeniden bağırsak epitel hücrelerine girerler. Burada belli bir süre geliştikten sonra subepiteliyal dokuya göç ederler ve subepiteliyal dokuda ikinci nesil merontları oluştururlar. Kör bağırsak mukozası, epitel tabakasının parçalanması sonucunda ikinci nesil merozoitler kör bağırsak boşluğunda serbest hale geçerler. Çok sayıdaki ikinci nesil merontların dokularda yaptığı tahribattan dolayı şiddetli kanamalar meydana gelir. İkinci nesil merozoitler birincilere oranla daha büyüktür. İkinci nesil merozoitler tekrar bağırsak epitel hücrelerine girer; bir kısmı üçüncü nesil merontları (enfeksiyondan 120 saat sonra) oluştururken, diğer bir kısmı da değişikliğe uğrayarak eşeyli çoğalmayı (gametogoni) başlatmak üzere makrogametosit ve mikrogametositi oluştururlar. Makrogametosit çoğalmaksızın büyüyüp, gelişerek yuvarlak makrogamete dönüşür. Mikrogametositin çekirdek ve sitoplazması mitoz yoluyla bölünür ve sonuçta çok sayıda iki kamçılı mikrogamet meydana gelir. Makrogamet mikrogamet tarafından döllenmesiyle zigot oluşur. Bu olay, singami olarak isimlendirilir. Etrafı sert bir kabuk ile çevrilen zigot oosist adını alır ve hücreyi terk ederek, konakçının bağırsak boşluğuna dökülür ve dışkıyla dışarı atılır (Mimioğlu ve ark., 1969; Levine, 1985; Rose ve Hesketh, 1990; Manger, 1991; McDougald ve Reid, 1991; Einstein ve ark., 1994; Jeurissen ve ark., 1996; Mouafo ve ark., 2000; Yun ve ark., 2000; Sayın, 2001).

Enfekte hayvanların dışkısıyla olgunlaşmamış oosistlerin dışarı atılması ile ekzojen aşama başlar. Bu aşamada, oosistin içindeki zigotun mayoz bölünmeyle çoğalmasında sporogoni adı verilir (McDougald ve Reid, 1991; Jordan ve Pattison, 1996). Oosistler vücutu terk ederken içleri sporont ile doludur. Çekirdek bölünerek protoplazma

kalıntısı bırakmaksızın önce 2 ve bunu takiben de 4 yuvarlak sporoblast oluşur. Bunların her birinde bölünerek çoğalmış 2 sporozoit bulunur. Sporlanma ile çoğalma sonucu bir oosist içinde 4 sporosist ve her bir sporosist içinde de 2 sporozoit bulunur. Bu şekildeki oosistler, enfektif oosistler olarak tanımlanırlar ve enfeksiyon gücüne sahiptirler. Sporlanma ortamdaki ısı (18-22 °C), nem (% 80-90) ve oksijen durumuna göre 1-2 günde tamamlanır (Levine, 1985; Atasever, 1992; Karaer ve Nalbantoğlu, 2001; Petekkaya, 2001).

Eimeria tenella'nın oosistleri ortalama 24,5x18,2 µm büyüklüğünde, oval şekilde ve çift zarlıdır. Oosist zarı 1-1,5 µm kalınlığındadır. Sporlanmış oosistlerin duvarı düzdür. Gelişmiş oosistlerde protoplazma kalıntısı ve mikropil bulunmazken, kutup granülü ve stidea cisimciği bulunur (Levine, 1985; Mouafo ve ark., 2000; Okursoy, 2001).

1.1.2. Patogenez

Tüm gelişim evrelerini bağırsak villus epitel hücrelerinde tamamlayan türlerin (*E. praecox* gibi) az patojen, gelişimlerini kriptlerde ve epitel dokunun derinliklerinde geçiren türlerin (*E. tenella* ve *E. necatrix*) daha patojen olduğu ve bu türlerin kanlı ishal, epitel bütünlüğün bozulması ve genellikle konakçının ölümüne sebep olan ciddi bir hastalık tablosu şekillendirdiği bildirilmiştir (Rose ve Hesketh, 1990; Berkin, 2001).

Eimeria tenella, tavuklarda bulunan en patojen *Eimeria* türüdür. Kör bağırsak koksidiyozuna 1-2 haftalık civcivler maternal antikordlardan dolayı dirençli iken, 3-6 haftalık piliçler daha duyarlıdırlar. Yaşlı tavuklar ise daha önceden enfeksiyonu geçirdikleri için hastalığa karşı bağışıklık kazanmışlardır (Mimioğlu ve ark., 1969; Levine, 1985).

Ölümlle sonuçlanan şiddetli kanamalarda hayvanlarda toplam eritrosit sayısı % 50 oranında azalır. *Eimeria tenella* enfeksiyonlarında kan kaybı vücut ağırlığının % 10'u kadardır. Kanamanın sebebi, tam olarak bilinmemekle beraber, merontların

damar duvarlarında yaptıkları mekanik hasar sebebiyle kanamanın geliştiği üzerinde durulmuştur. Kanama, parazite bağlı olarak gelişen pıhtılaşmanın önlenmesiyle de hızlanır. Pıhtılaşmanın önlenmesi, muhtemelen prostaglandin sentezinde meydana gelen bozukluğa bağlı olarak şekillenmektedir (Witlock, 1983; McDougald ve Reid, 1991; Dik, 2001).

Eimeria enfeksiyonları bağırsakta istenmeyen mikroorganizmaların gelişmesine sebep olur. *Eimeria tenella* enfeksiyonlarında dışkı kaynaklı aerobik, anaerobik ve koliform bakteri sayılarında artış, buna karşılık dışkı kaynaklı laktobasillerin sayısında azalma olur (Kimura ve ark., 1976; Turk ve Littlejohn, 1987).

Koksidiyal enfeksiyonlarda hem sistemik hem de yerel değişiklikler görülür. Koksidiyozda sistemik değişiklikler olarak kanda glikoz artar, eş zamanlı olarak kaslarda glikojen azalır; bunun sonucunda iskelet kaslarının çalışma yeteneği zayıflar. Karaciğer, böbrek ve adrenal bezlerde önemli patolojik değişiklikler görülür. Kanda, ürik asit miktarı azalır ve bilirubin miktarı artar (Mimioğlu ve ark., 1969; Mckenzie ve ark., 1987).

Eimeria tenella enfeksiyonlarında ince bağırsak hareketlerinde azalma olur, besinler kursakta birikir ve besinlerin bağırsaklardan geçiş zamanı da artar (Schildt ve Herrick, 1955; Aylott ve ark., 1968). Koksidiyozda bağırsak enzim etkinliğinde azalma, bağırsak pH'sında düşme, bağırsak geçirgenliğinde artma ve bağırsak epitel hücreleri yıkımına bağlı olarak plazma protein kaybı gibi fizyopatolojik olaylar da tespit edilmiştir. Fakat *E. tenella* enfeksiyonlarında ince bağırsak pH'sında değişiklik olmazken, kör bağırsak pH'sında artma olur (Ruff ve Reid, 1974). Fukata ve ark. (1997) *E. tenella* ile enfekte edilen tavukların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerini incelemişler ve çalışmanın sonucunda total protein, hematokrit ve hemoglobin değerlerinin önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar, koksidiyal enfeksiyonlarda bağırsak hareketlerindeki azalmanın nöromusküler mekanizmasını açıklamak için çeşitli çalışmalar yapmışlar ve bağırsak hareketlerindeki değişikliklerin nörotransmitter maddenin blokajına ve innervasyondaki değişimlere bağlı olarak oluştuğunu bildirmişlerdir (Oikawa ve Kawaguchi, 1975; Witlock ve Fetterer, 1983). Oikawa ve Kawaguchi (1975), *E.*

tenella ve *E. acervulina*'da bağırsak hareketlerindeki artışın asetilkoline bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Witlock ve Fetterer (1983) ise *E. tenella* ile enfekte edilen tavukların kör bağırsak kaslarının kasılma genliğinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde artış gösterdiğini bildirmişler, ayrıca koksidiyozda enfekte kör bağırsak hacminin özellikle hastalığın 4. gününde artmasına paralel olarak kasılmaların sıklığında da önemli artış olduğunu belirtmişlerdir. Kör bağırsak koksidiyozunda ince bağırsak hareketlerinde azalma olurken, kör bağırsak hareketlerinde artma görülür (Schildt ve Herrick, 1955; Mckenzie ve ark., 1987). Ayrıca Waldenstedt ve ark. (2000) koksidiyal enfeksiyonlarda bağırsak viskozitesinde önemli ölçüde azalmanın görüldüğünü ve bunun da parazitlerin sebep olduğu ozmotik ve emilmedeki değişikliklere bağlı olarak şekillendiğini bildirmişlerdir.

1.1.3. Klinik Belirtiler

Eimeria tenella, *E. necatrix* ve *E. brunetti* klinik koksidiyoz; *E. acervulina* ve *E. maxima*'nın ise subklinik koksidiyoz etkenleri olduğu bildirilmiştir (Voeten ve ark., 1989).

Eimeria tenella'nın sebep olduğu enfeksiyonun şiddeti alınan oosist sayısına, hayvanın ırkına, yaşına, beslenme durumuna, diğer hastalık etkenlerine ve strese göre değişir (Mimioğlu ve ark., 1969; Levine, 1985). *Eimeria tenella* enfeksiyonlarında, alınan oosist sayısına göre hastalığın seyri değişir. Yüz elliden az oosist alınması durumunda piliçlerde klinik belirtiler görülmezken, 150-500 oosist alındığında ishal, 1 000-3 000 oosist alındığında dışkıda kan ve diğer klinik belirtiler (kanatların aşağı doğru düşmesi, ibikte solgunluk, tüylerde kabarma gibi), 100 000 oosist alındığında ise morbidite ve mortalitede önemli ölçüde artış ve canlı ağırlıkta azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir (McDougald ve Reid, 1991; Dik, 2001).

Eimeria tenella enfeksiyonları akut, subklinik ve kronik seyredebilir. Hastalığın bazen karşılaşılan ve zehirlenmeleri andıran perakut formunda, klinik belirtilerin görülmediği ve hayvanların yaklaşık % 20'sinin enfeksiyonun 2. ve 9. gününde

birden bire öldüğü kaydedilmiştir (Atasever, 1992; Petekkaya, 2001). Akut koksidiyozda ilk belirti enfeksiyondan 72 saat sonra yem alımının durması ile kendini gösterir. Koksidiyozun bu formunda en belirgin klinik belirti ise dışkının kıvamında görülen değişikliktir. Dışkıda karakteristik bir koku vardır. Subklinik ve kronik koksidiyozda dışkının kıvamında herhangi bir değişiklik gözlenmezken, hafif ve orta şiddetteki enfeksiyonlarda dışkı yumuşakça veya sulu bir hal alır. Şiddetli enfeksiyonlarda ise kanlı ishal gözlenir (Bains, 1979; Merck Veterinary Manual, 1998; Dik, 2001). Enfeksiyonun başlangıcında yumuşak ve sarımtırak renkte olan dışkı, daha sonra kahverengine döner. En patojenik dönem ikinci nesil merontların olgunlaştığı 4. gündür ve dışkıda kan izlerine rastlanır. Hayvanlar iştahsız, huzursuz ve durgundurlar; fakat, su içme istekleri fazladır. Enfeksiyondan 5-6 gün sonra kanama şiddetlenir ve dışkıda bol miktarda kan görülür ki ölümlerin çoğu da bu dönemde oluşur. Hayvanlar gözleri yarı kapalı halde, bir araya toplanmış, tüyleri kabarmış, kanatları düşmüş, boyunları vücutlarına doğru çekilmiş ve kloaka kanla bulaşmış haldedir. İbik, ayaklar ve mukozalar kan kaybından dolayı solgun haldedir. Alyuvar sayısı ve hematokrit değer yarı yarıya azalabilir. Canlı ağırlık kaybı enfeksiyonun 7. gününde görülür ve ağırlık kaybı su kaybına bağlı olarak artar. Özellikle enfeksiyonun 7. gününde dışkıda oosist atımı başlar ve 8-9. günlerde doruk seviyeye ulaşır. Dışkıda oosistler 11-13. günlerde azalır ve hayatta kalan hayvanlar hızla iyileşirler (Levine, 1985; McDougald ve Reid, 1991). Subklinik koksidiyoz yem tüketiminde, yemden yararlanmada ve yumurta veriminde azalmaya, deri pigmentasyonunda ve canlı ağırlıkta azalmaya sebep olduğu için ekonomik yönden önemlidir (Reid ve Pitois, 1965; Idris ve ark., 1997; Ruff, 1999; Petekkaya 2001). Hastalığın kronik formu, daha yaşlı hayvanlarda görülür. Kronik koksidiyozda büyümede gecikme, yemden yararlanma ve yumurta veriminde azalma görülürken; klinik belirtiler belirgin değildir (Petekkaya, 2001).

1.1.4. Koksidiyozun Ekonomik Önemi

Koksidiyoz, hayvanların bağırsaklarında doku hasarı oluşturarak Salmonella, Marek, Gumboro, Nekrotik Enteritis gibi ikincil hastalıklara ortam hazırlaması bakımından

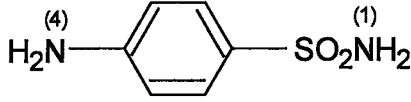
önemlidir. Ayrıca, hastalık akut olaylarda yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreder. Koksidiyoza yakalanan hayvanlarda bağırsak epitel hücrelerinin yıkımlanması sonucu total protein, albumin ve sıvı-elektrolit kaybı görülür. Hayvanlarda şiddetli kan kaybına bağlı olarak anemi şekillenebilir. Hastalığı atlatan hayvanlarda ise bağırsaklar ancak haftalar sonra normal fonksiyonlarını kazanabilir. Buna bağlı olarak büyümede gerileme, yemden yararlanmada azalma ve karkas kalitesinde düşüş görülür (Levine 1991; Idris ve ark., 1997; Dik, 2001; Petekkaya, 2001).

Koksidiyoz tüm dünyada kanatlı sektöründe yıllık olarak 2 milyar doların üzerinde kayba sebep olmaktadır. Ayrıca koksidiyozun sağaltımı ve önlenmesi için ilaçlara yıllık olarak 450 milyon dolar harcanmaktadır (Mathis ve ark., 1984b; Habernkorn, 1996; Idris ve ark., 1997; Stephan ve ark., 1997). Bu durum antikoksidyal ilaç tüketiminin dünya ekonomisine getirdiği zararı göz önüne sermektedir. İngiltere’de koksidiyozun sebep olduğu zararın yıllık yaklaşık 38 588 795 İngiliz Sterlini olduğu, Amerika’da ise bu kaybın ortalama 135 milyon doları bulduğu bildirilmektedir (McDougald ve Roberson, 1988; Williams, 1999).

1.2. Sülfonamidler

1.2.1. Genel Yapısı

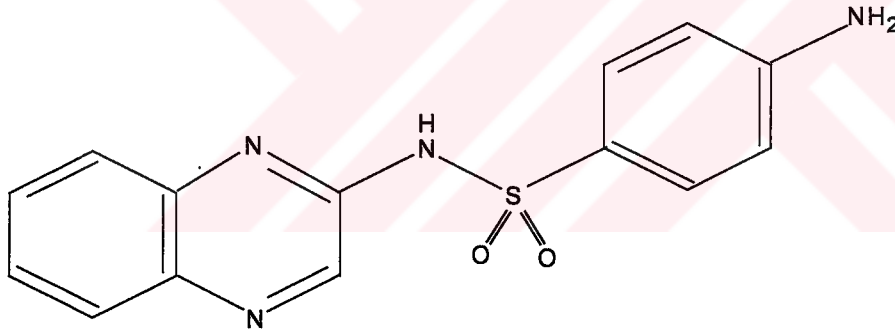
Sülfonamidler, esas itibarıyla sülfanilamid (para-aminobenzen-sülfonamid) maddesinin türevidirler. Tüm sülfonamid türevleri sentetik olarak hazırlanırlar ve benzer yapıya sahiptirler. Sülfonamidlerin genel yapısı, $-SO_2-NH_2$ grubu ile amino grubunun para pozisyonunda bağlandığı benzenik çekirdekten oluşur (Şekil 1.2.1.1). Yapıdaki azot atomlarından birinin yerine çeşitli radikaller bağlanarak, farklı etki gücü ve sürelerine sahip değişik sülfonamid bileşikler türetilir (Bevill, 1988; Bywater, 1991; Spoo ve Jim, 1995).



Şekil 1.2.1.1. Sülfonamidlerin genel yapısı (sülfanilamid).

Sülfakinoksalin, amid grubu azotuna 2-aminokinoksalin grubunun bağlanması ile oluşur (Şekil 1.2.1.2) (Budavari ve ark., 1996).

Sülfakinoksalinin sinonimleri, 4-amino-N-2-kinoksalinbenzenesülfonamid, N¹-(2-kinoksalin) sülfanilamid, 2-sülfanilamidokinoksalin, N¹-(2-kinoksalin) sülfonamid ve sülfabenzpirazindir (Moffat, 1986; Budavari ve ark., 1996).



Şekil 1.2.1.2. Sülfakinoksalinin kimyasal yapısı.

Sülfakinoksalin, molekül formülü C₁₄H₁₂N₄O₂S, molekül ağırlığı 300.34, pKa'sı 5.5 olan, sarı renkte, tatsız, kokusuz, eterde çözünmeyen, alkol ve kloroformda çok az, madensel asit ve alkalilerin sulu çözeltilerinde iyi çözünen, kristalize bir tozdur (Şener, 1985; Moffat, 1986; Manger, 1991; Micromedex, 2000).

1.2.2. Etki Şekli

Sülfonamidler, bakterilerin üremesini durdurarak veya gelişmesini engelleyerek etkilerini gösterirler. Çok yüksek yoğunluklarda bakterileri öldürücü etki de oluşturabilirler. Özellikle, bakterilerin hızlı gelişme-üreme dönemlerinde daha etkilidirler; zira, bu esnada hem bakteri ve parazite dışarıdan besin girişi fazladır hem de vücudun savunma sistemleri daha etkindir. Bu sebeple, sülfonamidler özellikle akut hastalıkların sağaltımında daha fazla kullanılırlar (Bevill, 1988; Allen ve ark., 1998; Kaya, 2000).

Sülfonamidler, bakteri ve protozoonlarda ara metabolizmayı bozarak, mikroorganizmalar için son derece önemli olan folik asit sentezini engellerler. Sülfonamidlere duyarlı bakteri ve protozoonların zarları folik aside geçirgen olmadığı için, bu maddeyi dışarıdan alamazlar. Bunlar folik asiti sitoplazmalarında dışardan aldıkları para-aminobenzoik asit (PABA), dihidropterin ve glutamik asiti birleştirerek sentezlerler. Sülfonamidler, bu sentez zincirinde PABA ile dihidropterin arasındaki, tepkimeyi gerçekleştiren *dihidropteroat sentetaz*'ın etkinliğini önlerler. Sülfonamidlerin etkisiyle dihidropteroik asitin sentezi azalınca, dihidrofolik asit ve bundan da *dihidrofolat redüktaz* aracılığıyla tetrahidrofolat (THF) sentezi azalır. Böylece, pürin bazları, timin ve metiyoninin yapımını sağlayan enzimlerin yardımcı faktörü olarak görev yapan THF türevleri (metil-THF, metilen-THF, formil-THF, folinik-THF, formimino-THF) yapılamaz; sonuçta bakteri ve koksidilerde DNA, RNA ve protein sentezi bozulur; metiyonin ve glisin sentezi de azalır. Sülfonamidler ve DAP türevleri bakteri ve protozoonlarda folik asit sentezinde birbirini izleyen iki tepkimeyi gerçekleştiren enzimlerin (sırasıyla *dihidropteroat sentetaz* ve *dihidrofolat redüktaz*) etkinliğini engelleyerek sinerjistik etki oluştururlar (Bywater, 1991; Prescott ve Baggot, 1993 ; Kayaalp, 1998; Şanlı, 1999; Kaya, 2000; Grief ve ark., 2001).

Sülfakinoksalin, sülfonamid grubunun genel özelliklerini taşır. İlaç, kanatlılarda kör bağırsak koksidiyoz etkeni olan *E. tenella*'nın özellikle 1. ve 2. nesil meront ve merozoitleri olmak üzere tüm gelişme dönemlerini etkiler. İlaç, sporlanmış oosistlere maruz kalınmasını takiben 48. hatta 72. saatte bile koksidiyozu kontrol eder.

sağlayabilir. Dolayısıyla, bir sürüde koksidiyoz belirtileri başladığında dahi, başarıyla kullanılabilir (Ceylan, 1979; Lindsay ve Blagburn, 1995; Willams ve ark., 1995; Şanlı, 1999; Kaya ve Pirinçci, 2000).

1.2.3. Etki Spektrumu

Sülfonamidler, Gram (pozitif) ve Gram (negatif) bakterilere, *Chlamydia*lara ve çoğu protozoon türüne (*Eimeria* türleri, *Toxoplasma* türleri) karşı etkili, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Sülfonamidler, anaerob bakterilere karşı etkili olmadıkları için ciddi anaerob enfeksiyonların sağaltımında kullanılmazlar (Allen ve ark., 1998; Prescott ve Baggot, 1993).

Sülfakinoksalin etki spektrumu geniş sülfonamid türevi bir ilaçtır (Furusawa ve Tsuzukida, 1998). İlaç, çeşitli hayvan türlerinde koksidiyoza sebep olan *Eimeria* türleri (Çizelge 1.2.3.1) ile *Pasteurella multocida* ve *Salmonella gallinarum*'a karşı oldukça etkilidir (Micromedex, 2000).

Çizelge 1.2.3.1. Sülfakinoksaline duyarlı *Eimeria* türleri.

Hayvan türleri	<i>Eimeria</i> türleri
Tavuk	<i>E. tenella</i> , <i>E. necatrix</i> , <i>E. acervulina</i> , <i>E. brunetti</i> , <i>E. maxima</i>
Hindi	<i>E. meleagrimitis</i> , <i>E. adenoides</i>
Tavşan	<i>E. stiedae</i>
Koyun	<i>E. ovinoidalis</i>
Sığır	<i>E. bovis</i> , <i>E. zuernii</i>

1.2.4. Farmakokinetik Özellikleri

Sülfonamidlerin farmakokinetikleri, sindirim kanalında etkili olanlar (sülfasalazin, sülfaguanidin, fitalilsülfatiazol gibi) dışında birbirine benzer; fakat, aralarında yine

de emilme hızı ve oranı, vücutta dağılımı ve etkinlikleri bakımından farklılıklar vardır (Kaya, 2000).

Sülfakinoksalin, ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından hızla emilir ve bütün vücutta dağılır. İlaç, kan-beyin engeli dahil olmak üzere, bütün doğal engelleri kolayca geçer. Ayrıca, ağızdan verildikten sonra kısa sürede dokular, vücut boşlukları ve tüm salgılarda (idrar ve safra başta olmak üzere) etkili yoğunluğa ulaşır (El-Sayed ve ark., 1995; Furusawa ve Tsuzukida; 1998). Williams ve ark. (1995) etlik civcivlere tek doz olarak ağızdan verdikleri sülfakinoksalinin radyolojik yöntemle dokulara dağılımını incelemişler; ilacın bağırsaktan hızla emildiğini ve 30 dakika sonra lens hariç bütün dokulara dağıldığını tespit etmişlerdir. White ve Williams (1983)'da etçi tavuklara 300 mg/kg c.a. miktarında on farklı sülfonamid türevini (sülfakinoksalin, sülfadimidin, sülfadimetoksin, sülfadiazin, sülfakloropirazin, sülfamerazin, sülfakloropridazin, sülfatiazol, sülfanilamid ve sülfafurazol) 4 gün boyunca yeme katarak vermişler; bunun sonucunda sülfakinoksalinin sindirim kanalından diğer sülfonamidlere göre daha iyi emildiğini ve daha yüksek kan yoğunluğuna ulaştığını bildirmişlerdir. Yine, Furusawa ve Tsuzukida (1998) yumurtacı tavuklara 400 mg/kg c.a. miktarında sülfakinoksalini yeme katarak 3 gün boyunca vermişler ve dokulardaki (kan, böbrek, karaciğer, kas, yağ ve yumurtalık) yoğunluklarını incelemişlerdir. Sonuçta, sülfakinoksalinin sülfamonometoksin ve sülfadimetoksine göre daha yüksek kan yoğunluğuna ulaştığını, tüm vücut kesimlerine hızla dağıldığını ve dokularda da sülfamonometoksin ve sülfadimetoksine göre daha yüksek yoğunlukta bulunduğunu tespit etmişlerdir. Lüders ve ark. (1974)'da etçi tavuklara sülfakinoksalin (50 ppm) ve sülfamezatini (100 ppm) içme suyuna katarak, 3 gün boyunca uygulamışlar ve sülfakinoksalinin daha düşük dozda verilmesine rağmen, daha yüksek kan yoğunluğu sağladığını bildirmişlerdir.

Tavuklara sülfakinoksalinin, 100 mg/kg c.a. damar içi (Dİ) tek doz enjeksiyonunu takiben farmakokinetik profili incelenmiş ve elde edilen plazma yoğunluk–zaman eğrisine göre ilacın iki bölmeli dışarıya açık modele dahil olduğu tespit edilmiştir (El-Sayed ve ark., 1995). Sülfakinoksalinin ağızdan tek dozda verildikten sonra, doruk plazma yoğunluğuna ulaşma süresini ($t_{\text{doru}}k$) El-Sayed ve ark. (1995) 5,56 saat;

Li ve ark. (1995) ise 3,75 saat olarak bulmuşlardır. Ayrıca, El-sayed ve ark. (1995) ilacın biyoyararlanımını ağızdan verilmeyi takiben % 72 olarak tespit etmişlerdir.

Sülfonamidlerin kandaki 80-100 µg/ml yoğunluğu, antikoksidial ve antibakteriyel etki için yeterli olmaktadır (Banerjee ve ark., 1974). Sülfakinoksalin, bu plazma yoğunluğunu 24 saat sürdürür. Bu sebeple, sülfakinoksalin hızlı emilen ve yavaş atılan sülfonamidler grubu içerisinde yer alır (Ceylan, 1979; El-Sayed ve ark., 1995; Willams ve ark., 1995).

Sülfakinoksalin, plazma proteinlerine (özellikle albumine) yüksek oranda (% 90'dan fazla) bağlanır (Schlenker ve Simmons, 1950). Bankowski ve Johnson (1949) tavuklarda yaygın olarak kullanılan 6 farklı sülfonamid türevinin (sülfakinoksalin, sülfaguanidin, sülfanilamid, sülfamerazin, sülfametazin ve sülfatiazol) proteinlere bağlanma oranlarını tespit etmişler ve plazma proteinlerine en yüksek oranda sülfakinoksalinin bağlandığını bildirmişlerdir.

Sülfakinoksalinin sadece küçük bir kısmı metabolize edilir. Bir çok hayvan türünde sülfonamidlerin metabolize edilmesinde başlıca yol asetilasyondur. Asetilasyon sonucu oluşan N⁴-asetilsülfakinoksalinin antikoksidial ve antibakteriyel etkinliği yoktur. N⁴-asetil metabolitinin çoğu deasetilasyona uğrar ve ana bileşiğe döndürür (Schlenker ve Simmons, 1950; Shaffer ve Bieter, 1950; Ceylan, 1979; Spoo ve Jim, 1995; Willams ve ark., 1995).

Sülfakinoksalin, plazmadaki miktarıyla orantılı olarak yumurtaya geçer (Righter ve ark., 1970; Ceylan, 1979). Furusawa ve ark. (1998) yumurtacı tavuklara 200 mg/kg c.a. miktarında sülfakinoksalini yeme katarak 7 gün boyunca vermişler ve yumurtaya geçen ilaç yoğunluğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta, ilacın yumurtada 9. günde tespit edilebilen limitin (0,01 ppm) altında bulunduğunu bildirmişlerdir. Şanlı ve ark. (1987) ise yumurtacı tavuklara sülfakinoksalini, 3 gün ilaç 3 gün ara 3 gün ilaç (3x3x3) ilkesine göre uygulamışlar; ilacın yumurtada 12. günde 0,1 ppm'in altına indiğini ve ilaç uygulamasının kesilmesini izleyen 14 gün yumurtaların tüketilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.

1.2.5. Klinik Kullanımı

Sülfonamidler, koksidiyozun sağaltımında kullanılan ilk ilaçlardır. Koksidiyozun sağaltımı ve önlenmesinde en sık kullanılan sülfonamid türevleri sülfakinoksalin, sülfadiazin, sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametazin, sülfametoksazol, sülfanitrin ve sülfakloropirazindir. Kanatlılarda sülfonamidler, kör bağırsak koksidiyozundan ziyade bağırsak koksidiyozu üzerine etkilidirler. Bu ilaçlardan sülfakinoksalin ve sülfadimidin kör bağırsak koksidiyozuna karşı da etki gösterirler. Sülfakinoksalin dana, kuzu, kedi ve köpeklerin bağırsak koksidiyozu; tavşanlarda bağırsak ve karaciğer koksidiyozu ile kanatlılarda özellikle kör bağırsak koksidiyozu olmak üzere bağırsak koksidiyozunun sağaltımı ve önlenmesinde kullanılır (Banerjee ve ark., 1974; Manger, 1991; Einstein ve ark., 1994; Lindsay ve Blagburn, 1995; Atta ve El-Zeni, 1998). İlaç, ayrıca akut tavuk kolerası (*Pasteurella multocida*) ve akut tavuk tifosunun (*Salmonella gallinarum*) sağaltımında gerek tek başına gerekse DAP türevleri ile birlikte kullanılır (Righter ve ark., 1970; White ve Williams, 1983; Epstein ve Ashworth, 1989).

İlaç, kanatlılarda kör bağırsak koksidiyozunda, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde hayvanlarda yem tüketiminin azalması ve su tüketiminin artması sebebiyle, genellikle sağaltım için suya katılarak verilir. İlaç, koruyucu amaçla yemle 500 ppm miktarında aralıklı veya 125 ppm miktarında devamlı olarak verilir. Sağaltımda ise sülfakinoksalinin yem içinde 1000 ppm, içme suyu içinde ise 400 ppm miktarında 3 gün boyunca verilmesi gerekir. İlacın güvenlik sınırı dar olduğu için, zorunlu olmadıkça uygulama 5 günü aşmamalıdır (Manger, 1991; Einstein ve ark., 1994; Şanlı, 1999; Kaya ve Pirinçci, 2000). İlaç, koksidiyozun sağaltımında ağızdan 100 mg/kg c.a. dozda kullanılır (Furusawa ve ark., 1998).

1.3. Çalışmanın Amacı

Koksidiyoz, tüm dünyada ve ülkemizde başta kanatlılar olmak üzere diğer hayvanlarda da önemli ekonomik kayıplara sebep olan bir hastalıktır. Kemere

16.05.2023
DOKÜMAN TAYIN
KURULU

beslenme ve genetik alanındaki gelişmelere rağmen, hastalık kanatlılar yönüyle önemini hala korumaktadır. Tüm dünyada kanatlı sektöründeki kayıpların yaklaşık % 35'inin koksidiyoza bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın önlenmesi yönüyle kullanılan ilaçlar gerek sağaltıcı gerekse koruyucu amaçla belirli programlar dahilinde uygulanır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle sülfonamidler yaygın şekilde kullanılan ve hem koruyucu hem de sağaltıcı etki gösteren grubu oluşturur. Sülfonamidler içerisinde sülfakinoksalin en fazla kullanılanlardan biridir ve her iki etkiyi de meydana getirir. Ayrıca sülfakinoksalin diğer sülfonamid türevlerine göre, sindirim kanalından daha fazla emilme özelliğine sahip olup, etki süresi de oldukça uzundur. Sayılan bu avantajlar, sülfakinoksalinin koksidiyoz sağaltımında ilk tercih edilecek ilaçlardan biri olmasının sebebini de açıklar niteliktedir. Sülfakinoksalinin özellikle sağlıklı hayvanlardaki farmakokinetiğine ilişkin çalışmalar olmasına rağmen hastalık durumunda kullanılmasıyla ilgili farmakokinetiğine ait çalışmaya rastlanamamıştır. Hasta hayvanlarda ilaç farmakokinetiğinin değerlendirilmesi, rasyonel bir sağaltımın sağlanabilmesi ve ekonomik işletmecilik yönünden son derece önemlidir. Bu düşünceden hareketle planlanan ve gerçekleştirilen çalışmada, sülfakinoksalinin sağlıklı ve *E. tenella* ile deneysel olarak kör bağırsak koksidiyozu oluşturulmuş etlik piliçlerdeki plazma; kas, karaciğer, akciğer, böbrek ve kör bağırsak düzeylerinin belirlenmesi; bununla birlikte plazma düzeyleri esas alınarak ilacın sağlıklı ve hasta hayvanlardaki farmakokinetik profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Araç ve Cihazlar

pH metre (Mod pH 390 No: 96CY44), Terazi (Kern&Sohn GmbH, WCO177455), Hassas terazi (Sartorius, Basic BA110S), Santrifüj (Labofuge 200, Heraus Sepatech, 7500363/01 ve Mechanika precyzyjna, 5990), Spektrofotometre (Schimadzu, UV-1601), Otomatik pipetler (10- 100 µl ve 100-1000 µl' lik, Transferpette), Vorteks (Velp Scientifica, 2X³), Mikroskop (Nikon ve Olympus, CH 30), Foto-Mikroskop (Photomax, Olympus, 200615), Mikrotom (Leica), Otoanalizör (Olympus AU 640), Haemocounter (Sysmex SE-9000).

2.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler

Amonyum sülfamat (Merck, 101220), Sodyum nitrit (Merck, 106544), N(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklortür (Sigma, N-9125), Trikloroasetik asit (Merck, 100810), Heparin (Nevparin), Sülfakinoksalin sodyum tuzu (% 95; Sigma, S-7382), Fosfat buffer solüsyonu (PBS), Çinko sülfat çözeltisi (%33,3'lük), Hematoksilin Solüsyon (Sigma, HHS-16), Eozin Solüsyon (Sigma, 285-3), Doymuş tuz çözeltisi, Deiyonize su, Total protein (Olympus System Reagent), Albumin (Olympus System Reagent), Sysmex Stromatolyser (SBA-200 A), Sysmex Stromatolyser-EO (MEO-220 A), Sysmex Stromatolyser-IM (SIM-220 A), Sysmex Stromatolyser-3D (SED-920 A), Cellpack (PK-30 L), Cellpack 3D (PKD-920 A), Cellsheath (SE-90 L).

2.1.3. Laboratuvar Malzemeleri

Cam tüpler (5, 10 ve 20'lik), balon joje, pipet, pastör pipeti, beher, mezür, huni, ependorf tüp, insülin iğnesi, kanül, filtre kağıdı (Whatman 42), alüminyum folyo, lam, lamel, Mc Master lamı, puar, çay süzgeci, bakır kap, baget.

2.1.4. Analitik Çözeltiler

% 10'luk ve % 20'lik Trikloroasetik asit (TCA)

% 0,1'lik Sodyum nitrit: Deiyonize suda, günlük olarak hazırlandı.

% 0,5'lik Amonyum sülfamat: Deiyonize su ile hazırlandı ve çözelti buzdolabında muhafaza edildi.

% 0,1'lik N(1- Naftil)-etilendiamin dihidroklorür (NED): Deiyonize su ile hazırlandı ve çözelti buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.5. *Eimeria tenella* Oosisti

Çalışmada deneysel enfeksiyon için gerekli *E. tenella* (H suşu)'nın sporlu oosistlerini içeren inokulum kaynağı İngiltere (Institute for Animal Health Compton Laboratory)'den temin edildi.

2.1.6. Deneme Hayvanları

Çalışmada, CP firmasından temin edilen 215 adet Avian ırkı günlük etçi erkek civciv kullanıldı.

2.2.Yöntem

2.2.1. Hayvan Deneyi

Hayvanların bakım, besleme ve kan alma işlemleri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Protozooloji ve Entomoloji Bilim Dalı deneme ünitesinde, kesim işlemi ise Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Dışkı muayeneleri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Protozooloji ve Entomoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Cıvcivler ilk hafta 30 °C, diğer haftalarda 24-29 °C ve % 60-65'lik neme sahip kümese konuldu ve sürekli ışık alacakları bir ortam sağlandı. Hayvanlara deneme süresi boyunca antikoksidial ilaç içermeyen yem (Bil-Yem Fabrikası'ndan temin edildi) verildi. Hayvanlar ham protein oranı % 23, ham selüloz oranı % 6, ham kül oranı % 8, metabolik enerjisi 3100 kcal/kg olan yem ile beslendi. Yirmi üçüncü günün sonunda hayvanlar dışkı muayenesi yapıldıktan sonra, her bir grupta 42 hayvan olacak şekilde 5 grup oluşturuldu. Beş grupta bulunan hayvanlar da kendi içinde 2 alt gruba ayrıldı. Grup Ia, Grup IIa, Grup IIIa, Grup IVa ve Grup Va' da 7'şer hayvan, Grup Ib, Grup IIb, Grup IIIb, Grup IVb ve Grup Vb'de 40'ar hayvan olacak şekilde hayvanlar gruplara ayrıldı. Grup Ia, Grup IIa, Grup IIIa, Grup IVa ve Grup Va'daki hayvanlar 36. saatlerde kanları alındıktan sonra doku numuneleri için kesildi. Ayrıca 5 hayvan da nekropsi ve histopatolojik bulgular için kullanıldı. Çalışmanın 24. gününde Grup IV ve Grup V'teki hayvanlar *E. tenella*'nın sporlanmış 10 000 oosisti ile enfekte edildi ve 30. günde bütün gruplara 100 mg/kg. c.a. dozunda ilaç verildi (Çizelge 2.2.1.1-2.2.1.2).

Çizelge 2.2.1.1. Plazma ilaç yoğunluğunu belirlemek için oluşturulan gruplar.

Gruplar	İlaç Dozu	Uygulama Yolu	Sağlıklı/ <i>E.tenella</i> ile enfekte
Grup Ia (n: 7)	100 mg/kg c.a.	Damar içi	Sağlıklı
Grup IIa (n: 7)	100 mg/kg c.a.	Kursak içi	Sağlıklı
Grup IIIa (n: 7)	100 mg/kg c.a.	İçme suyu	Sağlıklı
Grup IVa (n: 7)	100 mg/kg c.a.	Kursak içi	<i>E. tenella</i> ile enfekte
Grup Va (n: 7)	100 mg/kg c.a.	İçme suyu	<i>E. tenella</i> ile enfekte

Çizelge 2.2.1.2. Doku ilaç yoğunluğunu belirlemek için oluşturulan gruplar.

Gruplar	İlaç Dozu	Uygulama yolu	Sağlıklı/ <i>E. tenella</i> ile enfekte
Grup Ib (n: 40)	100 mg/kg c.a.	Damar içi	Sağlıklı
Grup IIb (n: 40)	100 mg/kg c.a.	Kursak içi	Sağlıklı
Grup IIIb (n: 40)	100 mg/kg c.a.	İçme suyu	Sağlıklı
Grup IVb (n: 40)	100 mg/kg c.a.	Kursak içi	<i>E. tenella</i> ile enfekte
Grup Vb (n: 40)	100 mg/kg c.a.	İçme suyu	<i>E. tenella</i> ile enfekte

Grup I'de bulunan hayvanlara 100 mg/kg c.a. dozunda kanat altı venası yolu ile sülfakinoksalin sodyum verildi. Grup Ia'daki hayvanlardan ilacın verilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli (1 ml kan için 100 ünite heparin) tüplere 1'er ml kan alındı. Grup Ib'de ise ilaç verilmesini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII dönem) hayvanlardan 5'er tanesi kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, göğüs kası ve kör bağırsak dokularından örnekler alındı.

Grup II'de bulunan hayvanlara 100 mg/kg c.a. dozunda sülfakinoksalin sodyuma eşdeğer olan Coxidin oral çözeltisi sonda ile doğrudan kursağa verildi. Grup IIa'daki hayvanlardan ilacın verilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli tüplere 1'er ml kan alındı. Grup IIb ise

hayvanlara ilaç verilmesini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII dönem) hayvanlardan 5'er tanesi kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, göğüs kası ve kör bağırsak dokularından örnekler alındı.

Grup III'de bulunan hayvanlara 100 mg/kg c.a. dozunda sülfakinoksalin sodyuma eşdeğer olan Coxidin oral çözeltisi içme suyuna katılarak verildi. Bu aşamada hayvanlar öncelikle bir gece susuz bırakıldı ve 2 saat içinde tükettikleri su miktarı (4,2 L su) belirlendi. Bunu takiben ilaç verilmeden 1 gece önce susuz bırakılan hayvanlara ilaç daha önceden belirlenen miktardaki içme suyuna katılarak verildi. Grup IIIa'daki hayvanlardan ilaçlı suyun tüketilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli tüplere 1'er ml kan alındı. Grup IIIb'de ise, hayvanlara ilaçlı suyu tüketmelerini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII dönem) hayvanlardan 5'er tanesi kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, göğüs kası ve kör bağırsak dokularından örnekler alındı.

Grup IV'de bulunan hayvanlara 24. günde sonda ile kursak içine 10 000 *E. tenella* oosisti içeren 1 ml inokulum verildi ve hayvanların dışkı muayeneleri günlük olarak yapıldı. Enfeksiyonun tanısı yapıldıktan sonra, 100 mg/kg c.a. dozunda sülfakinoksalin sodyuma eşdeğer olan Coxidin oral çözeltisi sonda ile doğrudan kursağa verildi. Grup IVa'daki hayvanlara ilacın verilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli tüplere 1'er ml kan alındı. Grup IVb'de ise, hayvanlara ilaç verilmesini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII dönem) hayvanlardan 5'er tanesi kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, göğüs kası ve kör bağırsak dokularından örnekler alındı.

Grup V'de bulunan hayvanlara da 24. günde sonda ile kursak içine 10 000 *E. tenella* oosisti içeren 1 ml inokulum verildi ve hayvanların dışkı muayeneleri günlük olarak yapıldı. Enfeksiyonun tanısı yapıldıktan sonra, Grup III'de verildiği gibi içme sularına Coxidin oral çözeltisi katıldı. Grup Va'daki hayvanlardan ilaçlı suyun tüketilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1,5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde heparinli tüplere 1'er ml kan alındı. Grup Vb'de ise, hayvanlara ilaçlı suyu tüketmelerini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII

dönem) hayvanlardan 5'er tanesi kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, kör bağırsak ve kas dokularından örnekler alındı.

Plazma ve doku örnekleri analiz edilinceye kadar derin dondurucuda -18 °C'de muhafaza edildi. Diğer taraftan çalışmanın 28. gününde (enfeksiyonun 5. gününde) hem sağlıklı (n: 10) ve hemde *E. tenella* (n:10) ile enfekte edilen hayvanlardan kan örnekleri alındı ve biyokimyasal ve hematolojik parametrelerine bakıldı. Ayrıca koksidiyozlu hayvanların (n: 5) nekropsileri yapılarak, kör bağırsak dokusunun makroskopik ve histopatolojik bulguları incelendi.

2.2.2. Plazma ve Doku Analizleri

Plazma ve doku analizleri Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

2.2.2.1. Plazma ve Dokularda Sülfakinoksalin Yoğunluğunun Belirlenmesi

Plazma örneklerinin ekstraksiyon ve renk geliştirme aşaması Bratton ve Marshall (1939)'ın yöntemini esas alan Hammond (1977)'un bildirdiği yöntemine göre yapıldı. Buna göre, 10 ml'lik tüpe 2 ml deiyonize su konuldu ve üzerine 0,2 ml plazma eklendi. Sonra 4 ml % 10'luk TCA çözeltisi konuldu ve tüpün kapağı kapatılarak bir dakika karıştırıldı. Beş dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda süpernatanttan 2 ml başka bir 10 ml'lik tüpe konuldu. Süpernatantın üzerine 0,4 ml % 0,1'lik sodyum nitrit çözeltisi eklendi ve karıştırıldıktan sonra 3 dk beklendi. Bundan sonra 0,4 ml % 0,5'lik amonyum sülfamat çözeltisi eklendi ve karıştırıldıktan sonra 2 dk beklendi. Ardından, üzerine 1,2 ml % 0,1'lik NED çözeltisi eklendi ve karıştırılarak tüplerin ağzı alüminyum folyo ile kapatılarak 5 dk karanlıkta beklemeye bırakıldı. Bu süreyi takiben çözeltilerin absorbanları spektrofotometrede 545 nm dalga boyunda ölçüldü.

Doku örneklerinin ekstraksiyon aşaması yine temelini Bratton ve Marshall (1939)'ın yönteminden alan Atef ve ark. (1978)'nın bildirdikleri yöntem esas alınarak yapıldı. Renk geliştirme aşaması ise Hammond (1977)'un bildirdiği yöntemle göre yapıldı. Buna göre 10 ml'lik cam tüpe 1 g kıyılmış doku konuldu ve üzerine 3 ml deiyonize su ilave edildi. Tüpün kapağı kapatılarak 5 dk karıştırıldı. Bir saat oda ısısında bekletildi, ardından +4 °C'de bir gece muhafaza edildi. Sonra 1600 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant süzgeç kağıdından süzülerek başka bir cam tüpe aktarıldı. Daha sonra süzüntüden 2,2 ml alınarak başka bir 10 ml'lik cam tüpe aktarıldı. Üzerine 4 ml % 20'lik TCA çözeltisi konuldu ve tüpün kapağı kapatılarak bir dakika karıştırıldı. Beş dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda süpernatanttan 2 ml başka bir 10 ml'lik tüpe alındı. Süpernatantın üzerine 0,4 ml % 0,1'lik sodyum nitrit çözeltisi eklendi ve karıştırıldıktan sonra 3 dk beklendi. Ardından, 0,4 ml % 0,5'lik amonyum sülfamat çözeltisi eklendi ve karıştırılarak 2 dk beklendi. Takiben, üzerine 1,2 ml % 0,1'lik NED çözeltisi eklendi, karıştırılarak tüplerin ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı ve 5 dk karanlıkta beklemeye bırakıldı. Sürenin bitiminde çözeltilerin absorbanları spektrofotometre'de 545 nm dalga boyunda ölçüldü.

Plazma ve doku örneklerinden elde edilen absorbanlardan hareketle önceden hazırlanan standart eğriler yardımı ile plazma ve dokulardaki sülfakinoksalin miktarları sırasıyla µg/ml ve µg/g olarak her bir numune için ayrı ayrı hesaplandı.

2.2.2.2. Standart Eğrilerin Çizilmesi ve Geri Kazanım Testleri

Standart eğrisinin çizilmesi için % 95'lik sülfakinoksalin sodyum standardından 421 mg alınarak deiyonize suyla 100 ml'ye tamamlandı. Böylece 4 mg/ml'lik stok çözelti hazırlandı. Örnek analizlerinde olduğu gibi, aynı işlemler antibiyotik içermeyen plazmada renk geliştirme aşamasına kadar takip edildi. Bu işlemlerden sonra aşağıdaki oranlarda hazırlanan sülfakinoksalin çalışma çözeltilerinden 10'ar µl alınarak supernatanta eklendi ve daha sonra renk geliştirme aşaması tamamlandı. Elde edilen absorbanlar doğrultusunda standart eğri çizildi.

Doku standart çiziminde her bir doku için ayrı ayrı olmak üzere antibiyotik içermeyen dokulardan örnek analizlerinde olduğu gibi renk geliştirme aşamalarına kadar olan işlemler takip edildi. Bu işlemlerden sonra aşağıdaki oranlarda hazırlanan sülfakinoksalin çalışma çözeltilerinden 10'ar µl supernatanta eklendi ve renk geliştirme aşaması tamamlandı. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda standart eğri çizildi. Yöntemin geriye kazanım oranları plazma ve dokular için ayrı ayrı hesaplandı. Buna göre, plazma için % 94; dokular için % 76 olduğu tespit edildi.

Çizelge. 2.2.2.2.1. Sülfakinoksalinin standart yoğunlukları.

Yoğunluk (µg/10 µl)	Sülfakinoksalin Stokları (ml)	Deiyonize su
40	10	-
32	8	2
24	6	4
20	5	5
16	4	6
12	3	7
8	2	8
4	1	9
2	0.5	9.5
1	0.25	9.75

2.2.3. Dışkı Muayenesi

Dışkıda *E. tenella* oosistleri önce kalitatif olarak daha sonra da kantitatif olarak saptandı. Kalitatif olarak saptanmasında, Basit Flotasyon Yöntemi kullanıldı (Todd ve Ernst, 1977; FAO, 1998). Homojen olarak karışmış dışkıdan 3 g alınarak bakır kaba konuldu ve üzerine 10 ml çeşme suyu eklendi. Cam baget yardımıyla iyice karıştırıldıktan sonra çay süzgeci ile süzüldü. Elde edilen süspansiyon 15 ml'lik

santrifüj tüplerine aktarılarak 1500 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Üstteki sıvı alındıktan sonra geriye kalan çökelti üzerine bir miktar doymuş tuz çözeltisi aktarıldı ve tüpün ağzı kapatılarak iyice karıştırıldı. Tüp üzerine lamel kapatılarak 1500 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Daha sonra, lamel dikkatlice alınarak lam üzerine konulduktan sonra mikroskopta incelendi.

Kantitatif olarak saptanmasında, Modifiye Mc Master Yöntemi kullanıldı (FAO, 1998). Bunun için homojen olarak karışmış örnek dışkıdan 3 g alınarak bakır kaba konuldu ve üzerine 42 ml çinko sülfat çözeltisi eklendi. İyice karıştırıldıktan sonra çay süzgeci ile süzüldü. Pastör pipet ile çözeltiden bir miktar alınarak önceden hazırlanmış olan Mc Master lamının her iki gözüne damlatıldı. Lam 3-5 dakika bekletildikten sonra her iki bölmesindeki oosistler sayılarak ortalamaları alındı ve aşağıdaki formül kullanılarak gram dışkıdaki oosist miktarı hesaplandı.

$$\text{Oosist Miktarı} = \frac{\text{Bulunan ortalama Oosit sayısı}}{0,15^*} \times \frac{\text{Başlangıçta hazırlanan süspansiyon (ml)}}{\text{Süspansiyonda bulunan dışkı miktarı (g)}}$$

*Mc Master lamının her bölümünün hacmi 0,15 ml'dir.

2.2.4. Farmakokinetik Hesaplamalar

Plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinden vücutta ilaç dağılımının iki-bölmeli dışarıya açık modele uyduğu belirlenmiş ve hesaplamalar buna göre yapılmıştır.

Merkezi bölmedeki ilaç miktarı (A_1), çevresel bölmedeki ilaç miktarı (A_2), plazma ilaç yoğunluğu dağılımı dönemi hız sabitesi (α), plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi (β), emilmeli verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi (k_a), α dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), β dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), ağızdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü ($t_{1/2a}$), plazma ilaç yoğunluk-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), ilacın vücuttan % 63,2'nin atılması için geçen süre (MRT), plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi (t_{dorum}), plazma doruk ilaç

yoğunluğu (Y_{doruk}), toplam plazma klirensi (Cl), kararlı durumda görünür dağılım hacmi ($V_{d_{ss}}$), ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{12}), ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi (k_{21}), ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}), merkezi bölmenin dağılım hacmi (V_1), t_0 anında plazma ilaç yoğunluğu (Y_p^0)'nun (Kaya ve ark., 1996) hesabı Shumaker (1986) ve Wagner (1975) tarafından bildirilen eşitlikleri esas alan PKCALC ve GW-BASIC programlarda gerçekleştirildi.

2.2.5. Kan Değişkenlerinin Ölçümü

Total protein, albumin düzeyleri Olympus AU 640 ve alyuvar (RBC), hematokrit (PCV) ve hemoglobin (HGB) düzeylerinin ölçümü de Haemocounter Sysmex SE-9000 marka otoanalizörde gerçekleştirildi.

2.2.6. Preparatların Hazırlanması

Nekropsileri yapılan hayvanların kör bağırsakları alınarak % 10'luk nötral formalin çözeltisinde tespit edildi. Dokular daha sonra çeşme suyunda yıkandıktan sonra dereceli alkoller, ksilol ve parafin serilerinden geçirildi ve parafinde bloklandı. Parafin bloklar, mikrotom yardımıyla 5-6 μm kalınlığında kesildi. Daha sonra Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı (Luna, 1968).

2.2.7. İstatistiksel Hesaplamalar

İstatistiksel hesaplamalar için "SPSS 11.0 for Windows" istatistik paket programından yararlanıldı. Veriler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Plazma ve dokular için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Farklı olan gruplar, Duncan testi ile tespit edildi. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler için ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı.



3. BULGULAR

3. 1. Klinik Bulgular

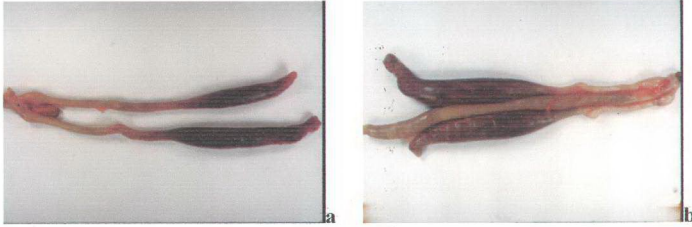
Eimeria tenella sporlanmış oosistlerini içeren inokulumun etlik piliçlere verilmesini takiben ilk üç gün içinde klinik bulgular gözlenmedi. Dördüncü günden itibaren belirtiler kendini göstermeye başladı. Dışkının kıvamında ve kokusunda sağlıklı hayvanlara göre önemli değişimler görüldü. Enfeksiyonun 4. gününe kadar normal kokuda ve kıvamda olan dışkı bu günden itibaren gittikçe yumuşamaya ve sulu bir hal almaya başladı; dışkının çizgi şeklinde kan içerdiği dikkati çekti. Hayvanların genel durumunda da 4. günden başlayarak belirgin bir bozulma gözlemlendi. Enfeksiyonun 5. ve 6. günlerinde ise dışkıdaki kanın daha da arttığı görüldü. Aynı zamanda, bu kanlı dışkıya hayvanların kloaka bölgesinde de rastlandı. Hayvanların yeme karşı isteksizliği arttı, günlük yem tüketim oranı düştü ve hayvanların hareketlerinin iyice azaldığı görüldü (boyunlarını vücutlarına doğru çekme, kanatların düşmesi, gözlerini yarı kapalı halde tutması gibi). Ayrıca hayvanlarda kansızlığa bağlı olarak ibik ve sakallarda solgunluk görüldü.

3.2. Nekropsi Bulguları

3.2.1. Kır Bağırsak Dokusunun Makroskopik Görünümü

Eimeria tenella'nın sindirim sisteminde yerleştiği ve geliştiği yer kır bağırsaklar olduğu için lezyonlar burada şekillendi. Enfeksiyonun 5. ve 6. gününde hayvanların kır bağırsaklarının sağlıklı hayvanlara göre, koyu kırmızı renkte, her iki bağırsağında genişlemiş ve gergin (sucuk kangalı şeklinde) olduğu görüldü (Resim 3.2.1.1). Kır bağırsak açıldığında kısmen pıhtılaşmış kanla karşılaşıldı ve kanlı

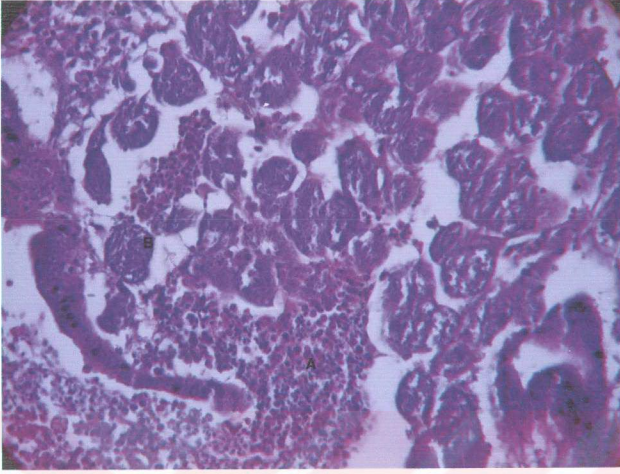
içerik uzaklaştırıldığında mukoza yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde nekrotik odaklar dikkati çekti. Kõr bağırsak duvarının kalınlaşmış olduğu görõldõ.



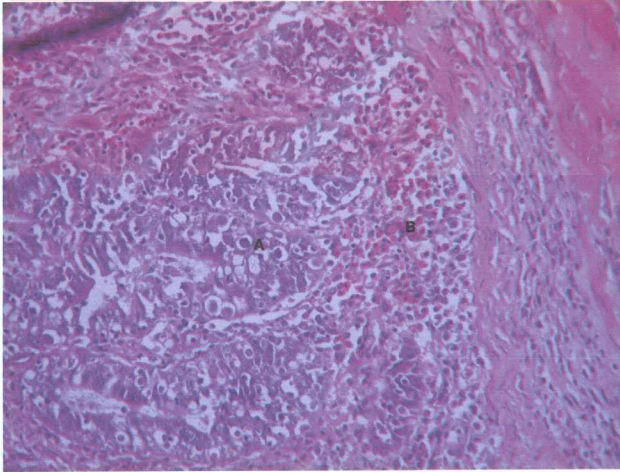
Resim 3.2.1.1.Kõr bağırsaklarının görõnõmõ **a.**Sağlıklı **b.** *Eimeria tenella* ile enfekte

3.3.2. Kõr Bağırsak Dokusunun Mikroskopik Görõnõmõ

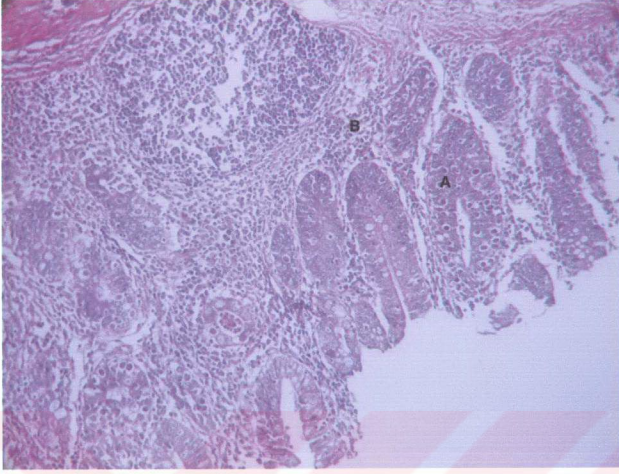
Kõr bağırsaktan yapılan histopatolojik preparatlarda, parazitin bağırsak villus epitellerinde gelişmeleri sonucu, villuslarda şişkinlik, villus epitel hücrelerinde yer yer dõkõlmeler, lamina propria epitel hücreleri ve bez epitellerine yakın bölgelerde mononõklear hücre infiltrasyonları ve küçük kanama alanları saptandı (Resim 3.3.2.1 ve Resim 3.3.2.6). Bez epitel hücrelerinde parazitin gelişmesine bağılı olarak bezlerde parçalanma, mononõklear hücre infiltrasyonu ve kanama alanları (Resim 3.3.2.2-4); yine parazitin submukozada da geliştiğı, villuslarda şişkinlik ve lamina propria'da ödemlere sebep olduğu görõldõ (Resim 3.3.2.6). Ayrıca bağırsak boşluğunda çok sayıda yaygın kanama alanlarına, eritrosit, heterofil lökositler, mononõklear hücreler ve dõkõlmüş epitel dõkõntülerine rastlandı (Resim 3.3.2.5).



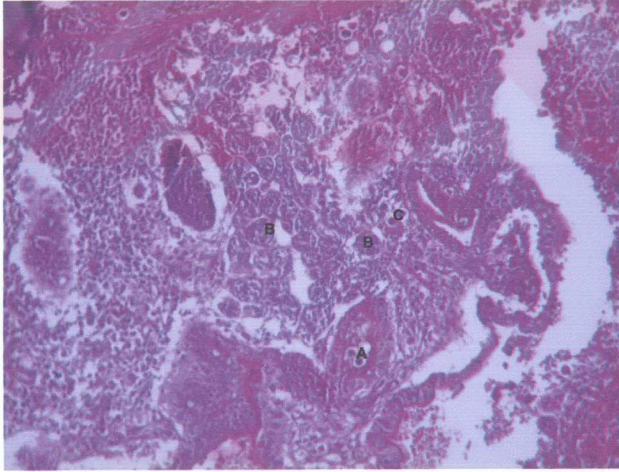
Resim 3.3.2.1. A. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve kanama odakları. B. Lamina propria'da parazitin gelişim formları (H-Ex100).



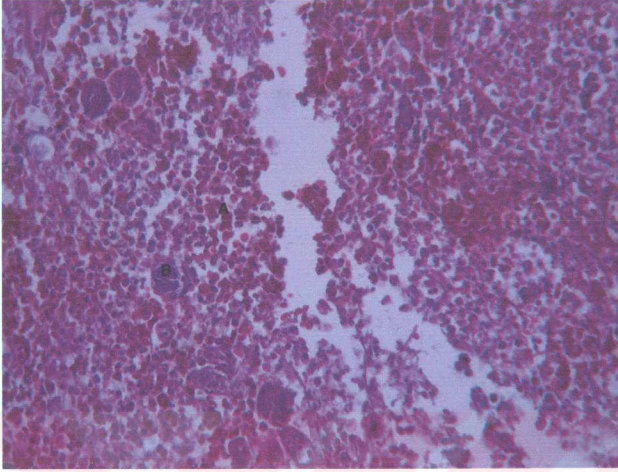
Resim 3.3.2.2. A. Bez epitellerinde gelişmekte olan parazitin çeşitli formları. B. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve mikro kanamalar (H-Ex40).



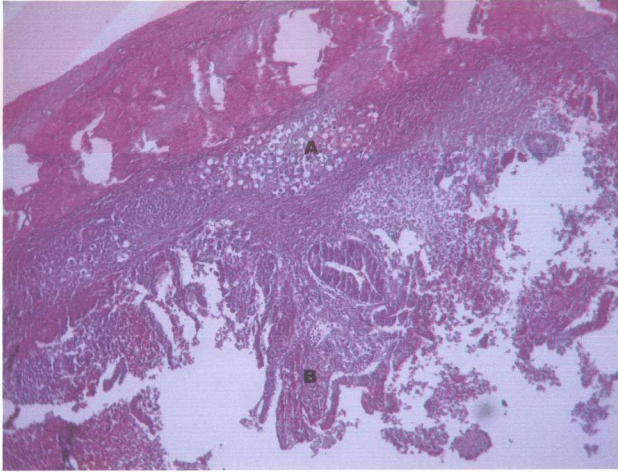
Resim 3.3.2.3. A. Bez epitellerinde gelişmekte olan parazitin gelişim formları. B. Lamina propria'da fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu (H-Ex10).



Resim 3.3.2.4. A. Epitel hücresi içinde parazitin gelişim formları. B. Lamina propria'da parazitin gelişim formları. C. Lamina propria'da dejenere oosistler (H-Ex10).



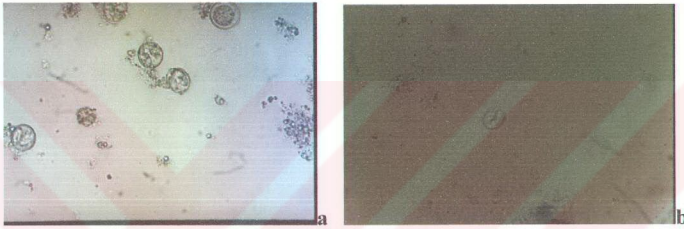
Resim 3.3.2.5. A. Bağırsak boşluğunda yaygın kanama alanları, çok sayıda eritrosit, heterofil lökositler, mononükleer hücreler ve epitel döküntüleri. B. Parazitin gelişim formları (H-Ex40).



Resim 3.3.2.6. A. Villuslarda şişkinlik, lamina propria'da ödem. B. Submukoza'da parazitin gelişim formları (H-Ex10).

3.3. Dışkı Bakısına Yönelik Bulgular

Eimeria tenella sporlanmış oosistlerini içeren inokulum, hayvanlara ağızdan verildikten sonra dışkı muayenelerine günlük olarak bakıldı. İnokulasyondan sonra, oosistlerin bir bölümünün dışkı ile dışarı atıldığı görüldü. Dışkıda, oosistler enfeksiyonun 6. gününde görüldü (Resim 3.3.1) ve enfeksiyonun prepatent süresi 6 gün olarak tespit edildi. Enfeksiyonun altıncı gününde gram dışkıda ortalama 650 oosist sayıldı.



Resim. 3.3.1. *Eimeria tenella* oosistinin görünümü a. İnokulumda b. Dışkıda (x10).

3. 4. Biyokimyasal ve Hematolojik Değişkenlere Yönelik Bulgular

Eimeria tenella ile enfekte edilen hayvanlarda, sağlıklı hayvanlara göre total protein, albumin, alyuvar, hematokrit ve hemoglobin düzeyinde önemli ($p<0,001$) bir düşüş tespit edildi (Çizelge 3.4.1).

Çizelge 3.4.1. Sağlıklı ($n=10$) ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde ($n=10$) 28. günde (enfeksiyonun 5. günü) biyokimyasal ve hematolojik parametreler (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Gruplar	T- Protein (g/dl)	Albumin (U/L)	Alyuvar ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Hematokrit (%)	Hemoglobin (g/dl)
Sağlıklı	3,89 $\pm$ 0,52	1,31 $\pm$ 0,14	262,86 $\pm$ 17,71	31,4 $\pm$ 18,21	80,14 $\pm$ 5,73
Enfekte	2,60 $\pm$ 0,26*	0,93 $\pm$ 0,08*	165,29 $\pm$ 13,87*	20,6 $\pm$ 11,14*	50,71 $\pm$ 4,58*

* Aynı sütundaki gruplar arasındaki fark önemlidir (* $p<0,001$).

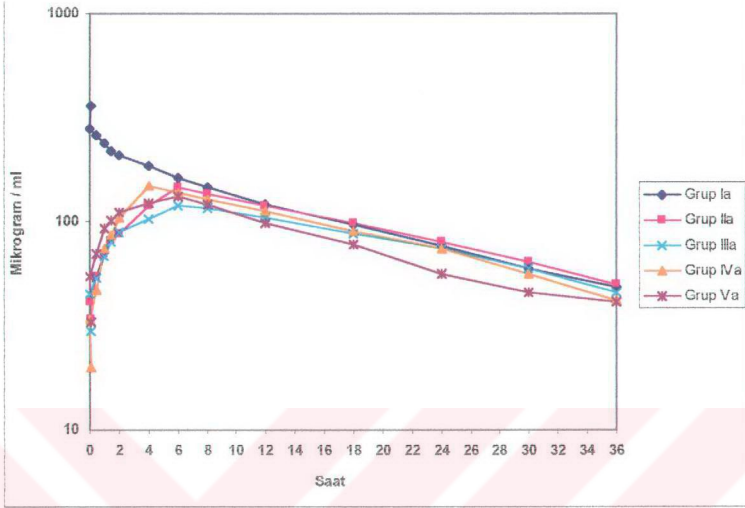
3. 5. Farmakokinetik Değişkenlere Yönelik Bulgular

İlacın damar içi verilmesini takiben plazma ilaç yoğunluğu-zaman eğrisinin incelenmesi ile ilacın vücutta iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşıldı ve hesaplamalar buna göre yapıldı (Çizelge 3.5.2).

İlacın verilmesini takiben Grup Ia, Grup IIa, Grup IIIa, Grup VIa ve Grup Va'da bulunan hayvanlar 0,08, 0,25 , 0, 5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 30 ve 36 saatlerdeki plazma yoğunlukları Çizelge 3.5.1 ve Şekil 3.5.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.5.1. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlere Dİ, kursak içi ve içme suyuyla verilen sülfakinoksalinin plazma yoğunlukları (µg/ml) (aritmetik ortalama±standart sapma).

Dönem (saat)	Grup Ia	Grup IIa	Grup IIIa	Grup IVa	Grup Va
0.08	364,14±16,77	35,06±5,01	29,08±7,47	20,51±6,51	32,63±11,07
0,25	282,94±13,03	42,43±6,06	44,40±11,28	34,87±11,08	54,36±18,44
0,50	262,56±12,09	55,60±7,96	53,27±13,53	48,12±15,28	69,15±23,46
1	242,35±11,16	70,59±10,09	67,08±17,04	75,55±23,99	91,83±31,14
1,5	221,99±10,22	81,89±11,70	78,88±20,04	87,64±27,83	100,64±34,14
2	211,78±9,76	89,25±12,75	87,71±22,29	106,04±33,68	109,50±37,14
4	186,37±8,58	120,49±17,22	101,48±25,78	151,64±48,16	121,33±41,15
6	164,00±7,55	149,41±21,35	118,23±30,03	141,03±44,79	131,15±44,48
8	147,44±6,79	138,96±19,85	113,97±28,95	129,74±41,20	119,22±40,44
12	122,08±5,62	122,28±17,47	103,38±26,26	114,17±36,26	97,52±33,08
18	97,17±4,47	101,49±14,50	86,63±22,01	91,34±29,01	76,75±26,03
24	77,25±3,56	82,21±11,75	73,37±18,64	74,84±23,87	55,04±18,68
30	60,18±2,77	65,77±9,40	58,99±14,99	56,92±18,08	45,18±15,33
36	48,32±2,23	51,30±7,33	45,13±11,47	42,69±13,56	40,25±13,66



Şekil 3.5.1. Damar içi, kursak içi ve içme suyu ile verilme durumunda sülfakinoksalinin yarı-logaritmik plazma yoğunluk-zaman eğrisi.

Grup IIa'da, Grup Ia'ya göre, A_1 , α , β ve k_{10} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, V_1 ve MRT değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; Grup IIIa'da, Grup Ia'ya göre α , β , A_1 , A_2 , ve k_{10} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, MRT, V_1 ve V_{ds} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; Grup IVa'da Grup IIa'ya göre, k_a ve α değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\alpha}$, MRT ve t_{durak} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş; Grup Va'da, Grup IIIa'ya göre k_a ve α 'da değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\alpha}$, V_1 ve MRT değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi (Çizelge 3.5.2).

İlacın biyoyararlanımı da Grup IVa'da Grup IIa'ya göre, Grup Va'da Grup IIIa'ya göre düşüş tespit edildi (Çizelge 3.5.2).

Çizelge. 3.5.2. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farmakokinetik değişkenleri (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Değişken	Grup Ia (n: 7)	Grup IIa (n: 7)	Grup IIIa (n: 7)	Grup IVa (n: 7)	Grup Va (n: 7)
A ₁ (µg/ml)	151,37 $\pm$ 10,49 ^a	-149,78 $\pm$ 15,39 ^c	-115,25 $\pm$ 25,80 ^b	-134,7 $\pm$ 34,7 ^{bc}	-107,4 $\pm$ 29,83 ^b
A ₂ (µg/ml)	225,26 $\pm$ 14,18 ^a	202,74 $\pm$ 22,81 ^{ab}	169,83 $\pm$ 39,56 ^b	190,1 $\pm$ 49,38 ^{ab}	161,93 $\pm$ 44,87 ^b
α (saat ⁻¹)	2,775 $\pm$ 0,041 ^a	0,298 $\pm$ 0,019 ^d	0,254 $\pm$ 0,019 ^d	0,424 $\pm$ 0,026 ^c	0,479 $\pm$ 0,041 ^b
β (saat ⁻¹)	0,045 $\pm$ 0,005 ^a	0,038 $\pm$ 0,004 ^b	0,036 $\pm$ 0,003 ^b	0,041 $\pm$ 0,005 ^{ab}	0,042 $\pm$ 0,004 ^{ab}
k _a (saat ⁻¹)	-	0,507 $\pm$ 0,099 ^a	1,811 $\pm$ 0,114 ^c	0,688 $\pm$ 0,043 ^b	4,987 $\pm$ 0,284 ^d
t _{1/2α} (saat)	0,249 $\pm$ 0,005 ^c	2,327 $\pm$ 0,037 ^b	2,727 $\pm$ 0,075 ^a	1,640 $\pm$ 0,046 ^c	1,455 $\pm$ 0,027 ^d
t _{1/2β} (saat)	15,521 $\pm$ 0,575 ^d	18,146 $\pm$ 0,625 ^b	19,048 $\pm$ 0,644 ^a	16,897 $\pm$ 0,674 ^c	16,676 $\pm$ 0,617 ^c
t _{1/2α} (saat)	-	1,409 $\pm$ 0,216 ^a	0,381 $\pm$ 0,041 ^c	1,012 $\pm$ 0,111 ^b	0,141 $\pm$ 0,024 ^d
MRT(saat)	22,44 $\pm$ 2,95 ^c	28,86 $\pm$ 2,64 ^a	30,14 $\pm$ 1,89 ^a	26,39 $\pm$ 1,10 ^b	25,32 $\pm$ 1,49 ^b
V ₁ (L/kg)	0,265 $\pm$ 0,011 ^a	0,380 $\pm$ 0,023 ^b	0,382 $\pm$ 0,093 ^b	0,327 $\pm$ 0,067 ^{ab}	0,297 $\pm$ 0,076 ^a
k ₁₂ (saat ⁻¹)	1,076 $\pm$ 0,048	-	-	-	-
k ₂₁ (saat ⁻¹)	1,677 $\pm$ 0,059	-	-	-	-
k ₁₀ (saat ⁻¹)	0,074 $\pm$ 0,0062 ^a	0,027 $\pm$ 0,0070 ^b	0,018 $\pm$ 0,0057 ^c	0,029 $\pm$ 0,0056 ^b	0,018 $\pm$ 0,0043 ^c
Vd _{ss} (L/kg)	0,435 $\pm$ 0,019 ^b	0,572 $\pm$ 0,075 ^{ab}	0,703 $\pm$ 0,152 ^a	0,614 $\pm$ 0,148 ^a	0,693 $\pm$ 0,174 ^a
Cl (L/saat.kg)	0,019 $\pm$ 0,007 ^c	0,021 $\pm$ 0,003 ^{bc}	0,024 $\pm$ 0,005 ^{abc}	0,025 $\pm$ 0,005 ^{ab}	0,029 $\pm$ 0,006 ^a
t _{doruk} (saat)	-	6,00 $\pm$ 0,00 ^b	6,00 $\pm$ 0,00 ^b	4,28 $\pm$ 0,75 ^c	6,00 $\pm$ 0,00 ^b
Y _{doruk} (µg/ml)	-	149,06 $\pm$ 17,45 ^a	118,23 $\pm$ 26,86 ^b	151,64 $\pm$ 48,16 ^a	132,76 $\pm$ 35,59 ^c
Y _p ⁰ (µg/ml)	376,6 $\pm$ 14,56	-	-	-	-
EAA _{t₀$\rightarrow$$\infty$} (mg.saat/L)	5090,3 $\pm$ 194,4 ^a	4763,4 $\pm$ 561,01 ^a	4193,2 $\pm$ 956,5 ^{ab}	4260,0 $\pm$ 115,5 ^{ab}	3666,1 $\pm$ 1022,1 ^b
F (%)	-	93,57	82,37	83,69	72,04

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0,05).

A₁, merkezi bölmedeki ilaç miktarı; A₂, çevresel bölmedeki ilaç miktarı; α , plazma ilaç yoğunluğu dağılıma dönemi hız sabitesi; β , plazma ilaç yoğunluğu atılma dönemi hız sabitesi; k_a, emilimle verilmelerde birinci derece emilme hız sabitesi; t_{1/2 α} , α dönemi yarı ömrü; t_{1/2 β} , β dönemi yarı ömrü; t_{1/2 α} , ağzıdan verilme durumunda sindirim kanalından emilme yarı ömrü; EAA, plazma ilaç yoğunluğu zaman eğrisi altında kalan alan; MRT, ilacın vücuttan %63,2'nin atılması için geçen süre; t_{doruk}, plazma ilaç yoğunluğunun doruk değere ulaşma süresi; Y_{doruk}, plazma doruk ilaç yoğunluğu; Cl, toplam plazma klirensi; Vd_{ss}, kararlı durumda görünür dağılım hacmi; k₁₂ ilacın merkezi bölmeden çevresel bölmeye geçiş hız sabitesi; k₂₁ ilacın çevresel bölmeden merkezi bölmeye geçiş hız sabitesi, k₁₀ ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi, V₁, merkezi bölme dağılım hacmi; Y_p⁰, t₀ anında plazma ilaç yoğunluğu ifade eder.

3. 6. Doku Analizlerine Yönelik Bulgular

Doku sülfakinoksalin düzeyleri değerlendirildiğinde; karaciğer dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre I. dönem hariç bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış, Grup Vb'de Grup IIIb'ye IV, VI, VII ve VIII. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış; böbrek dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış, Grup Vb'de Grup IIIb'ye göre II., III. ve IV. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış; kör bağırsak dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre, bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış, Grup Vb'de Grup IIIb'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış; akciğer dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre II., III. ve VIII. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış, Grup Vb'de Grup IIIb'ye göre II, III, IV ve VIII. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış; kas dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre bütün dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre I., II., III. ve VIII. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış, Grup Vb'de Grup IIIb'ye göre III. ve IV. dönemlerde önemli ($p<0,05$) bir artış bulundu (Çizelge 3.6.1-5).

Doku Y_{doru} düzeylerinde, karaciğer dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre önemli ($p<0,05$) bir artış; kas dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye göre önemli ($p<0,05$) bir artış; böbrek dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye, Grup Vb'de Grup IIIb'ye göre önemli ($p<0,05$) bir artış; kör bağırsak dokusunda, Grup IIb ve Grup IIIb'de Grup Ib'ye göre önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye, Grup Vb'de Grup IIIb'e göre önemli ($p<0,05$) artış; akciğer dokusunda, Grup IIb ve Grup III'de Grup I'ye göre önemli ($p<0,05$) bir düşüş, Grup IVb'de Grup IIb'ye, Grup Vb'de Grup IIIb'e göre önemli ($p<0,05$) bir artış bulundu (Çizelge 3.6.6).

Çizelge 3.6.1. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında karaciğer dokusundaki yoğunlukları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Dönem	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
I (1. saat)	97,69 $\pm$ 5,77 ^a	27,40 $\pm$ 0,75 ^{bc}	23,95 $\pm$ 0,80 ^{bcd}	30,85 $\pm$ 0,8 ^b	22,24 $\pm$ 3,14 ^d
II (4. saat)	92,57 $\pm$ 9,06 ^a	33,50 $\pm$ 3,23 ^c	27,15 $\pm$ 2,58 ^d	39,76 $\pm$ 4,02 ^b	26,39 $\pm$ 2,75 ^d
III (8. saat)	87,61 $\pm$ 5,39 ^a	52,91 $\pm$ 5,41 ^c	30,88 $\pm$ 4,42 ^d	72,51 $\pm$ 9,94 ^b	31,81 $\pm$ 4,11 ^d
IV (12. saat)	82,27 $\pm$ 7,57 ^a	44,32 $\pm$ 3,45 ^c	32,19 $\pm$ 3,44 ^d	61,81 $\pm$ 4,34 ^b	43,42 $\pm$ 5,88 ^c
V (18. saat)	59,25 $\pm$ 7,15 ^a	37,65 $\pm$ 3,43 ^c	37,62 $\pm$ 3,71 ^c	48,10 $\pm$ 4,51 ^b	35,38 $\pm$ 4,06 ^c
VI (24. saat)	49,28 $\pm$ 4,74 ^a	20,53 $\pm$ 2,90 ^d	20,65 $\pm$ 2,42 ^d	34,40 $\pm$ 3,18 ^b	29,49 $\pm$ 3,81 ^c
VII (30. saat)	39,42 $\pm$ 4,87 ^a	15,58 $\pm$ 1,15 ^d	13,25 $\pm$ 1,70 ^d	28,40 $\pm$ 3,14 ^b	23,62 $\pm$ 1,62 ^c
VIII (36. saat)	31,17 $\pm$ 3,61 ^a	10,94 $\pm$ 0,85 ^c	8,45 $\pm$ 0,68 ^c	23,89 $\pm$ 2,71 ^b	11,70 $\pm$ 2,77 ^c

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.2. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında böbrek dokusundaki yoğunlukları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Dönem	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
I (1. saat)	85,13 $\pm$ 7,97 ^a	29,50 $\pm$ 4,54 ^d	33,98 $\pm$ 5,53 ^{cd}	46,78 $\pm$ 4,39 ^b	40,10 $\pm$ 4,68 ^c
II (4. saat)	79,13 $\pm$ 7,39 ^a	39,96 $\pm$ 3,42 ^c	36,37 $\pm$ 4,74 ^c	51,72 $\pm$ 4,13 ^b	46,82 $\pm$ 4,80 ^b
III (8. saat)	76,20 $\pm$ 6,54 ^a	45,49 $\pm$ 3,50 ^d	43,62 $\pm$ 4,34 ^d	61,07 $\pm$ 6,65 ^b	52,96 $\pm$ 4,38 ^c
IV (12. saat)	72,92 $\pm$ 4,88 ^a	53,56 $\pm$ 5,81 ^c	55,47 $\pm$ 4,64 ^c	73,35 $\pm$ 5,56 ^a	62,01 $\pm$ 5,79 ^b
V (18. saat)	62,58 $\pm$ 4,86 ^a	50,09 $\pm$ 6,25 ^b	49,13 $\pm$ 4,26 ^b	62,56 $\pm$ 6,35 ^a	53,53 $\pm$ 4,65 ^b
VI (24. saat)	55,78 $\pm$ 3,84 ^a	39,72 $\pm$ 5,25 ^b	40,51 $\pm$ 4,80 ^b	58,93 $\pm$ 4,23 ^a	44,39 $\pm$ 3,92 ^b
VII (30. saat)	50,36 $\pm$ 4,70 ^a	32,65 $\pm$ 3,36 ^b	33,28 $\pm$ 4,33 ^b	51,79 $\pm$ 4,10 ^a	36,82 $\pm$ 3,64 ^b
VIII (36. saat)	45,23 $\pm$ 3,36 ^a	32,65 $\pm$ 3,36 ^b	30,33 $\pm$ 3,64 ^b	45,93 $\pm$ 4,59 ^a	32,12 $\pm$ 3,03 ^b

a, b, c, d, e. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.3. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında kör bağırsak dokusundaki yoğunlukları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Dönem	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
I (1. saat)	92,19 $\pm$ 8,95 ^a	4,49 $\pm$ 0,66 ^e	11,43 $\pm$ 1,88 ^d	24,85 $\pm$ 3,15 ^c	38,03 $\pm$ 5,42 ^b
II (4. saat)	82,46 $\pm$ 6,28 ^a	14,86 $\pm$ 2,29 ^c	14,41 $\pm$ 2,43 ^c	40,24 $\pm$ 4,42 ^b	44,27 $\pm$ 4,70 ^b
III (8. saat)	74,94 $\pm$ 5,68 ^a	18,03 $\pm$ 2,25 ^c	18,71 $\pm$ 2,32 ^c	75,93 $\pm$ 4,35 ^a	48,66 $\pm$ 4,73 ^b
IV (12. saat)	66,17 $\pm$ 4,37 ^{ab}	35,00 $\pm$ 4,83 ^c	22,18 $\pm$ 2,09 ^d	62,77 $\pm$ 4,96 ^b	68,91 $\pm$ 5,13 ^a
V (18. saat)	48,91 $\pm$ 4,35 ^b	26,49 $\pm$ 3,84 ^c	29,35 $\pm$ 1,92 ^c	51,30 $\pm$ 5,16 ^b	58,44 $\pm$ 4,70 ^a
VI (24. saat)	34,04 $\pm$ 3,96 ^b	20,24 $\pm$ 2,57 ^c	14,39 $\pm$ 3,03 ^d	35,74 $\pm$ 4,50 ^b	45,26 $\pm$ 5,01 ^a
VII (30. saat)	20,96 $\pm$ 2,82 ^c	14,33 $\pm$ 1,76 ^d	12,16 $\pm$ 1,97 ^d	25,62 $\pm$ 3,81 ^b	30,07 $\pm$ 3,49 ^a
VIII (36. saat)	15,43 $\pm$ 2,22 ^a	9,08 $\pm$ 1,59 ^b	8,11 $\pm$ 2,98 ^b	15,77 $\pm$ 3,43 ^a	15,13 $\pm$ 1,58 ^a

a, b, c, d, e. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.4. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında akciğer dokusundaki yoğunlukları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Dönem	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
I(1. saat)	81,74 $\pm$ 7,80 ^a	18,80 $\pm$ 3,98 ^b	21,29 $\pm$ 3,05 ^b	24,54 $\pm$ 2,32 ^b	24,48 $\pm$ 2,99 ^b
II (4. saat)	74,03 $\pm$ 7,76 ^a	22,64 $\pm$ 2,87 ^c	21,53 $\pm$ 2,63 ^c	34,64 $\pm$ 2,90 ^b	29,45 $\pm$ 3,96 ^b
III (8. saat)	68,78 $\pm$ 4,62 ^a	25,77 $\pm$ 3,20 ^c	26,03 $\pm$ 3,18 ^c	51,24 $\pm$ 2,90 ^b	32,31 $\pm$ 2,27 ^b
IV (12. saat)	64,06 $\pm$ 4,78 ^a	45,17 $\pm$ 4,24 ^b	26,60 $\pm$ 2,80 ^c	47,57 $\pm$ 3,18 ^b	45,60 $\pm$ 3,05 ^b
V (18. saat)	58,69 $\pm$ 4,36 ^a	40,12 $\pm$ 3,63 ^b	40,28 $\pm$ 3,24 ^b	43,09 $\pm$ 3,26 ^b	42,19 $\pm$ 4,23 ^b
VI (24. saat)	47,49 $\pm$ 4,76 ^a	34,33 $\pm$ 3,25 ^b	25,18 $\pm$ 2,92 ^c	38,83 $\pm$ 3,89 ^b	27,89 $\pm$ 4,30 ^c
VII (30. saat)	40,25 $\pm$ 4,20 ^a	28,45 $\pm$ 2,96 ^b	16,39 $\pm$ 3,09 ^c	32,31 $\pm$ 4,52 ^b	20,65 $\pm$ 3,58 ^c
VIII (36. saat)	35,00 $\pm$ 3,92 ^a	21,20 $\pm$ 3,16 ^c	9,14 $\pm$ 1,72 ^e	25,26 $\pm$ 4,66 ^b	14,28 $\pm$ 2,40 ^d

a, b, c, d, e. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.5. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin farklı zaman aralıklarında kas dokusundaki yoğunlukları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Dönem	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
I (1. saat)	44,93 $\pm$ 5,87 ^a	8,20 $\pm$ 0,68 ^c	3,20 $\pm$ 0,54 ^d	18,11 $\pm$ 2,08 ^b	3,92 $\pm$ 1,31 ^d
II (4. saat)	42,47 $\pm$ 5,05 ^a	10,71 $\pm$ 1,17 ^c	6,52 $\pm$ 1,22 ^d	24,79 $\pm$ 2,19 ^b	6,75 $\pm$ 0,68 ^d
III (8. saat)	38,07 $\pm$ 2,61 ^a	19,87 $\pm$ 1,35 ^b	7,65 $\pm$ 0,57 ^d	35,59 $\pm$ 4,11 ^a	13,69 $\pm$ 1,34 ^c
IV (12. saat)	32,27 $\pm$ 3,62 ^a	25,73 $\pm$ 2,59 ^b	10,10 $\pm$ 1,14 ^d	28,30 $\pm$ 2,23 ^b	17,66 $\pm$ 2,07 ^c
V (18. saat)	25,45 $\pm$ 3,59 ^a	20,95 $\pm$ 3,72 ^b	14,79 $\pm$ 1,10 ^c	22,23 $\pm$ 2,24 ^b	14,38 $\pm$ 1,76 ^c
VI (24. saat)	21,61 $\pm$ 4,00 ^a	16,66 $\pm$ 1,37 ^b	9,01 $\pm$ 1,88 ^c	19,14 $\pm$ 2,92 ^{ab}	10,07 $\pm$ 2,04 ^c
VII (30 saat)	17,18 $\pm$ 1,69 ^a	14,79 $\pm$ 1,51 ^b	7,89 $\pm$ 1,39 ^c	16,28 $\pm$ 2,66 ^{ab}	8,28 $\pm$ 1,62 ^c
VIII (36. saat)	14,79 $\pm$ 1,43 ^a	8,42 $\pm$ 1,15 ^c	6,67 $\pm$ 0,85 ^d	12,54 $\pm$ 1,98 ^b	6,10 $\pm$ 1,34 ^d

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

Çizelge 3.6.6. Sağlıklı ve *E. tenella* ile enfekte etlik piliçlerde sülfakinoksalinin çeşitli dokulardaki Y_{doru} 'ları ($\mu\text{g/g}$) (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma).

Doku	Grup				
	Grup Ib	Grup IIb	Grup IIIb	Grup IVb	Grup Vb
Karaciğer	97,69 $\pm$ 5,77 ^a	52,91 $\pm$ 5,41 ^c	37,62 $\pm$ 3,71 ^d	72,51 $\pm$ 9,94 ^b	43,42 $\pm$ 5,88 ^d
Kas	44,93 $\pm$ 5,87 ^a	25,73 $\pm$ 2,59 ^c	14,79 $\pm$ 1,10 ^d	35,59 $\pm$ 4,11 ^b	17,66 $\pm$ 2,07 ^d
Böbrek	85,13 $\pm$ 7,97 ^a	53,56 $\pm$ 5,81 ^d	55,47 $\pm$ 4,64 ^d	73,35 $\pm$ 5,56 ^b	62,01 $\pm$ 5,79 ^c
Kör bağırsak	92,19 $\pm$ 8,95 ^a	35,00 $\pm$ 4,83 ^d	29,35 $\pm$ 1,92 ^d	72,93 $\pm$ 4,35 ^b	68,91 $\pm$ 5,13 ^c
Akciğer	81,74 $\pm$ 7,80 ^a	45,17 $\pm$ 4,24 ^c	40,28 $\pm$ 3,24 ^d	51,24 $\pm$ 2,90 ^b	45,60 $\pm$ 3,05 ^c

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0,05$).

4. TARTIŞMA

Koksidiyozda tanı, klinik ve histopatolojik bulgular ile dışkı bakısına dayanır. Bazen klinik bulgular (ishal, sıvı-elektrolit kaybı, kansızlık ve iştahsızlık) çok spesifik olsa bile tek başına tanı için yeterli olmayabilir. Koksidiyozun kesin tanısında özellikle nekropside, lezyonlu bölgelerden alınan kazıntılardan hazırlanan preparatların incelenmesi sonucu, parazitin çeşitli gelişim dönemlerinin (meront, merozoit, mikrogamet ve makrogamet) görülmesi esastır (Levine, 1985; Merck Veterinary Manual, 1998; Çakmak ve Vatansever, 2001).

Bu çalışmada, *E. tenella*'nın 10 000 sporlanmış oosistini içeren inokulumunun hayvanlara verilmesini takiben görülen klinik, nekropsi ve kör bağırsağın histopatolojik bulguları ile literatür verileri (Baba ve ark., 1985; Levine, 1985; Maes ve ark., 1988; McDougald ve Reid, 1991; Atasever, 1992) arasında benzerlik olduğu tespit edilmiştir.

Eimeria tenella ile enfekte olmuş hayvanlarda kanamalara bağlı olarak bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde sağlıklı hayvanlara göre önemli değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (Karla ve ark., 1996; Fukata ve ark., 1997). Deneysel olarak *E. tenella* ile enfekte edilen tavuklarda total protein ile alyuvar düzeylerinde (Fukata ve ark., 1997), hematokrit (Witlock (1983; Chadwick ve ark., 1985; Fukata ve ark., 1997) ve hemoglobin düzeyinde (Mathis ve ark., 1984a) önemli bir azalma olduğu ve bunun nedeninin de lamina propria'da gelişen ikinci nesil merontların damar duvarlarına yaptıkları mekanik hasar ve bağırsak epitel hücrelerinin yıkımına bağlı olarak oluşabileceği belirtilmiştir. Benzeri şekilde bu çalışmada da total protein, albumin, alyuvar, hematokrit ve hemoglobin değerlerinde şiddetli kanamalara bağlı olarak önemli düşüşler tespit edilmiştir.

4. 1. Damar İçi Verilme

İlacın Dİ verilmesini takiben, plazma yoğunluk-zaman eğrisinden ilacın dışarıya açık iki bölmeli modele göre dağıldığı görülmüştür.

İlacın antiprotozoal ve antibakteriyel etki gösterdiği plazma yoğunluğu 80-100 µg/ml olup (Banerjee ve ark., 1974; Spoo ve Jim, 1995), elde edilen verilerden, Dİ verilen ilacın, 24. saate kadar *E. tenella* üzerinde sağaltıcı etki sağladığı anlaşılmıştır. İlacın bu yoğunluklarda kalış süresi El-Sayed ve ark. (1995) tarafından da 24 saat olarak tespit edilmiştir.

İlacın $t_{1/2\alpha}$ 'sı $0,249 \pm 0,005$ saat olarak bulunmuştur. Dağılım yarı ömrünün kısa olması, ilacın vücutta hızla dağıldığını gösterir. Bulunan $t_{1/2\alpha}$ değeri El-Sayed ve ark. (1995)'nin çalışmasından uzun ($0,16 \pm 0,008$ saat) çıkmıştır. İlacın $t_{1/2\beta}$ değeri $15,521 \pm 0,575$ saat bulunmuştur. Bu değer (8-24 saat arasında olduğu için) ilacın atılımının Dİ verilme durumunda bile yavaş olduğunu göstermektedir. MRT'nin uzun ($22,44 \pm 2,95$ saat), Cl'nin ($0,019 \pm 0,007$ L/saat.kg) ve k_{10} 'ın ($0,074 \pm 0,0062$ saat⁻¹) düşük olması da bunu ortaya koymaktadır. İlacın atılma yarı ömrü de El-Sayed ve ark. (1995)'nin çalışmasından uzun ($12,6 \pm 0,32$ saat) çıkmıştır.

V_{dss} değeri $0,435 \pm 0,01$ L/kg bulunmuş olup, bu değer, El-Sayed ve ark. (1995)'nin bulduğu değere çok yakın ($0,44$ L/kg) çıkmıştır. Bu değer, ilacın dağılım hacminin geniş ve dokulara geçiş oranının yüksek olduğunu gösterir. k_{12} ($1,076 \pm 0,04$ saat⁻¹)'in k_{21} ($1,677 \pm 0,05$ saat⁻¹)'den küçük olması da ilacın çevresel bölmeye yavaş geçtiği; fakat kana dönüşünün ise hızlı olduğu anlamına gelir.

4.2. Kursak İçi Verilme

İlacın sağlıklı hayvanlara kursak içi verilmesini takiben, etkili kan yoğunluğuna (80-100 µg/ml) 90. dakikada ($81,89 \pm 11,70$ µg/ml) ulaştığı tespit edilmiş olup, bu durum ilacın etkili kan yoğunluğuna ulaşma süresinin kısa olduğunu gösterir. İlaç etkili kan

yoğunluğunu 24. saate ($82,21 \pm 11,75 \mu\text{g/ml}$) kadar sürdürdüğü tespit edilmiştir. Schlenker vce Simmons, (1950), Banerjee ve ark. (1974) ile El-Sayed ve ark.(1995) da ilacın kursak içi verilmesini takiben etkili kan yoğunluğunu 24 saat sürdürdüğünü tespit etmişlerdir. İlacın koksidiyozlu hayvanlara kursak içi verilmesi durumunda ise, etkili kan yoğunluğuna sağlıklı hayvanlarda olduğu gibi 90. dakikada ($87,64 \pm 27,83 \mu\text{g/ml}$) ulaşmakla birlikte bu yoğunluğu, ancak 18. saate ($91,34 \pm 29,01 \mu\text{g/ml}$) kadar sürdürdüğü tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, ilacın koksidiyozlu hayvanlarda atılımının hızlandığı ve vücutta kalış süresinin kısaldığını göstermektedir.

İlacın Y_{doruk} ve t_{doruk} değerleri sırasıyla Grup IIa'da $149,06 \pm 17,45 \mu\text{g/ml}$ ve $6,00 \pm 0,00$ saat olarak bulunmuştur. Y_{doruk} ve t_{doruk} değerleri, El-Sayed ve ark. (1995) tarafından yapılan çalışmada $107,80 \pm 1,49 \mu\text{g/ml}$ ve $5,56 \pm 0,100$ saat; Li ve ark. (1995) tarafından yapılan çalışmada da $126,5 \mu\text{g/ml}$ ve $3,75$ saat bulunmuştur. Grup IVa'da bu değerler $151,64 \pm 48,16 \mu\text{g/ml}$ ve $4,28 \pm 0,75$ saat tespit edilmiştir. t_{doruk} 'daki kısalmanın ilacın koksidiyozlu hayvanlarda emilimindeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Grup IIa'da $t_{1/2\alpha}$ değeri $2,327 \pm 0,037$ saat olarak bulunmuştur. Bu değer, damar içi verilme durumunda bulunan değerden oldukça yüksek ($0,249 \pm 0,005$ saat) çıkmıştır. Bu da ilacın ağızdan verilme durumunda dağılımının daha yavaş olduğunu gösterir. Grup IVa'da $t_{1/2\alpha}$ değeri ise Grup IIa'dan düşük ($1,64 \pm 0,04$ saat) çıkmıştır. Fakat bu değer, damar içi verilme durumuna göre yüksek kalmıştır. Koksidiyozlu hayvanlarda $t_{1/2\alpha}$ 'daki düşüş, ilacın dağılımının sağlıklı hayvanlara göre hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu değişimler koksidiyozlu hayvanlarda total protein düzeyindeki düşüşe bağlı serbest ilaç yoğunluğundaki artışın bir sonucu olabilir.

Grup IIa'da $t_{1/2\beta}$ değeri $18,146 \pm 0,625$ saat olarak tespit edilmiştir. Bu değer El-Sayed ve ark., (1995) ile Li ve ark. (1995)'nın buldukları değerlerden ($16,50 \pm 0,19$ saat, $11,71$ saat) yüksektir. Grup IVa'da ise $t_{1/2\beta}$ 'da önemli bir düşüş ($16,897 \pm 0,67$ saat) tespit edilmiştir. Fakat bu düşüş damar içi verilme durumundaki $t_{1/2\beta}$ değerine ulaşamamış olup, ilacın atılımının hızlandığı anlamına gelir. Atılımdaki hızlanma, ilacın bağırsaklardan emildikten sonra dağılım aşamasında önemli rolü olan plazma proteinlerine bağlanma düzeyleriyle ilişkili olabilir. Zira ilaç, sağlıklı hayvanlarda plazma proteinlerine % 90'ın üzerinde bağlanmaktadır. Dolayısıyla da, kan plazma

proteinlerindeki doğrudan ya da dolaylı değişimler ilacın dağılım ve atılımını direkt olarak etkileyebilir (Sumano ve ark., 1990).

Koksidiyozlu hayvanların plazma protein düzeyleri sağlıklı hayvanlarla karşılaştırılmış; total protein ve albumin düzeylerinde önemli düşüşlerin olduğu görülmüştür. Bu düşüşlerle ilişkili olarak ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşmüş ve böylece kanda bulunan serbest sülfakinoksalin yoğunluğunda artış şekillenmiştir. Koksidiyoz olgularında hayvanların böbrek fonksiyonlarının bozulabileceğine ilişkin veriler bulunmakla birlikte (Mimioğlu ve ark., 1969, Witlock ve ark., 1981), bu durum ilacın atılımındaki artışı tam olarak engelleyememektedir. Bu olayda, böbrek hasarının çok ileri derecede olmamasının da etkisi söz konusudur. Atılımdaki hızlanmayı MRT'deki sağlıklı hayvanlara göre önemli düşüş ve EAA'da küçülmede yansıtmaktadır.

Grup IIa'da $t_{1/2a}$ değeri $1,409 \pm 0,216$ saat olarak bulunmuştur. Bu değer Grup IVa'da $1,012 \pm 0,111$ saat olarak tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, ilacın koksidiyozlu hayvanlarda sindirim kanalından emiliminin hızlandığını açıkça ortaya koymaktadır. Bu hızlanma, k_a değerinin Grup IVa'da ($0,688 \pm 0,043$ saat⁻¹) Grup IIa'ya ($0,507 \pm 0,099$ saat⁻¹) göre daha yüksek çıkmasıyla da anlaşılmaktadır. Bunun sebebi, *E. tenella* enfeksiyonlarında ince bağırsakların hareketinin azalmasına (Schildt ve Herrick, 1955; Aylott ve ark., 1968) bağlı olarak ilacın bu bölgeden emiliminin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yukarıda da bahsedildiği üzere Grup IVa'da Grup IIa'ya göre $t_{1/2a}$ 'da görülen önemli kısalma, kesin olmamakla birlikte ilacın emilim yarı ömrü ile ilişkili olabilir. İlacın V_1 değeri Grup IIa'da $0,380 \pm 0,023$ L/kg, Grup IVa'da ise $0,327 \pm 0,067$ L/kg olarak seyretmiştir. Grup IVa'nın V_1 değerindeki önemli olmayan düşüş ise ilacın merkezi bölme hacminin daraldığını gösterir.

İlacın MRT'si, Grup IIa'da $28,86 \pm 2,64$ saat, Grup IVa'da $26,39 \pm 1,10$ saat olarak bulunmuştur. Koksidiyozlu hayvanlarda, MRT'de önemli bir kısalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, serbest ilaç yoğunluğundaki artışa bağlı olarak ilacın atılımının hızlandığının diğer bir göstergesidir.

Grup IIa'da EAA $4793,42 \pm 561,01$ mg.saatt/L iken, Grup IVa'da $4260,03 \pm 115,50$ mg.saatt/L'ye düşmüştür. Bu düşüş ilacın biyoyararlanımdaki önemli farktan da anlaşılmaktadır. İlacın biyoyararlanımı, Grup IIa'da % 92,57 olarak bulunmuştur. Bu değer El-Sayed ve ark. (1995)'nın buldukları değerden ($72,65 \pm 3,38$) yüksek çıkmıştır. Grup IVa'da ise % 83,69 olarak bulunmuştur. Aslında bu düşüş, $t_{1/2a}$ 'daki kısalma ve k_a 'daki artışla tezat oluşturuyormuş gibi gözükse de, Grup IVa'da ilacın vücutta kalış süresinin kısalması ve biyoyararlanımdaki düşüş EAA'nın küçülmesinin sebepleri arasında sayılabilir. İlacın emilimin artmasına rağmen vücutta kalış süresinin kısalmasının, plazma protein miktarının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Kinetik parametrelerin ışığı altında, Grup IIb ve Grup IVb'deki doku ilaç yoğunlukları değerlendirildiğinde, incelenen bütün dokularda Grup IVb'de Grup IIb'ye göre hemen hemen bütün dönemlerde doku ilaç yoğunluklarında artışın olduğu görülmüştür. Bu artış, çoğu dönemde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu artışların, ilacın sindirim sisteminden emilimin hızlanması, plazmadaki serbest ilaç yoğunluğundaki artış, dağılım hacminin genişlemesi ve $t_{1/2a}$ 'daki kısalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Williams ve ark.(1995)'da sülfakinoksalin düzeyinin koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre bütün dönemlerde çeşitli dokularda (beyin, akciğer, karaciğer, börek, yağ ve kas) artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Analizleri gerçekleştirilen dokulardaki verilen ilacın belirli dönemlerindeki yoğunlukları incelendiğinde, ilacın plazma yoğunluk-zaman aralığına benzer bir profil izlediği, ilacın ilk önce dokularda bir doruk yoğunluğa ulaştığı, bu doruk yoğunluktan sonra düşüş gösterdiği ve bu düşüşün bütün gruplarda hızla devam ettiği anlaşılmıştır. Gerek Grup IVb gerekse Grup IIb'de benzer şekilde değişimler görülse de, ilacın Y_{dorum} 'ları arasında önemli farkların olduğu ve Y_{dorum} 'ın Grup IVb'de yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Bu değişimler koksidiyoz etkeninin yukarıda ayrıntısıyla bahsedilen kanatlı fizyolojisinde yol açabileceği faktörlerle ilişkilidir. İlacın Y_{dorum} 'ları karşılaştırıldığında Grup IVb'de incelenen bütün dokularda Grup IIb'ye göre önemli bir artış görülmüştür. Bu artışla ilişkili olarak, Grup IIb ve Grup IVb arasındaki farkın en fazla olduğu doku kör bağırsaktır. Buradan da anlaşılmaktadır ki, ilaç enfekte dokuya hızla geçmiştir. Aslında bu geçiş, ilacın belirtilen etken üzerinde ileri derecede ve uzun süreli olarak etkili olabileceğini

de ortaya koymaktadır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde de söz konusu durum, kesinlikle bir avantaj olarak görülmektedir. Diğer taraftan, ilacın en fazla biriktiği dokunun hem Grup IVb’de hem de Grup IIb’de böbrek olduğu anlaşılmaktadır. Bunu hem Grup IIb hem de Grup IVb’de akciğer, karaciğer, kör bağırsak ve kas dokusu takip etmektedir. El-Sayed ve ark.(1995), Righter ve ark. (1970), Banerjee ve ark. (1974) ile Furusawa ve Tsuzukida (1998)’da ilacın en fazla böbrek dokusunda biriktiğini tespit etmişlerdir. Böbrek dokusundan sonra Banerjee ve ark. (1974) sırasıyla kör bağırsak, karaciğer ve akciğer; Furusawa ve Tsuzukida (1998)’da sırasıyla karaciğer ve kas; El-Sayed ve ark.(1995) ise sırasıyla akciğer, karaciğer ve kas dokusunun izlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca çalışma bir kalıntı çalışması olmamakla birlikte, koksidiyozlu hayvanlarda ilaç kullanımı durumunda ilacın dokulara geçiş oranının daha fazla olması koksidiyozlu hayvanlarda kesim öncesi bekletme süresinin uzaması açısından önemli olabilir. Burada, en fazla tüketilen doku olan kas dokusundaki değerlerin hem koksidiyozlu, hem de sağlıklı hayvanlarda diğer dokulara göre düşük çıkması bir avantaj olarak da görülebilir.

4.3. İçme Suyuyla Verilme

İlacın sağlıklı hayvanlara içme suyuyla verilmesini takiben etkili kan yoğunluğuna 2. saatte ($87,71 \pm 22,29 \mu\text{g/ml}$) ulaştığı tespit edilmiş olup, 18 saat ($86,63 \pm 22,01 \mu\text{g/ml}$) süreyle bu seviyesini koruduğu; ilacın koksidiyozlu hayvanlara içme suyuyla verilmesi durumunda ise etkili kan yoğunluğuna 1. saatte ($91,83 \pm 31,14 \mu\text{g/ml}$) ulaşmasına rağmen, etkili kan yoğunluğunu hemen hemen 18 saat ($76,75 \pm 26,03 \mu\text{g/ml}$) kadar sürdürdüğü tespit edilmiştir.

İçme suyuyla verilme durumunda Grup IIIa’da Y_{doruk} $118,23 \pm 26,86 \mu\text{g/ml}$ iken Grup Va’da bu değer $132,76 \pm 35,59 \mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur ve her iki değer de kursak içi verilen gruplarda (Grup IIa ve Grup IVa) tespit edilen değerlerden düşük kalmıştır. Diğer taraftan t_{doruk} hem koksidiyozlu hem de sağlıklı hayvanlarda ($6,00 \pm 0,00$ saat) aynı seyretmiştir. t_{doruk} için, kursak içi verilme durumunda Grup IIa’da tespit edilen değerle içme suyuyla verilme durumunda bulunan değerler aynı

çıkarken, bu değerler Grup IVa'dakinden yüksek kalmıştır. Elde edilen sonuçlardan, ilacın t_{doruk} 'u aynı olsa da, Y_{doruk} 'unun koksidiyozlu hayvanlarda yüksek çıkması ilacın emiliminin hızlandığını düşündürmektedir. Bu hızlanma, koksidiyoz olgularında sindirim kanalında gerçekleşen ve yukarıda ayrıntılarıyla bahsedilen faktörlerle ilişkili olabilir. Diğer taraftan, $t_{1/2a}$ değerinde Grup IIIa'da ve Grup Va'ya göre, Grup IIa'da ve Grup IVa göre görülen önemli kısalma ve k_a 'daki önemli artış da, bu görüşü destekler niteliktedir. İçme suyuyla verilme durumunda kursak içi verilme durumuna göre hem Grup Va hem de Grup IIIa'da $t_{1/2a}$ 'da önemli kısalma ve k_a önemli artmanın sebebi ilacın daha yüksek bir hacim içerisinde ve uzun süreli verilmesi ile ilişkili olabilir.

$t_{1/2a}$ değeri Grup IIIa ve Grup Va'da sırasıyla $2,727 \pm 0,7537$ saat ve $1,455 \pm 0,027$ saat bulunmuştur. $t_{1/2a}$ değerinde Grup Va'da, Grup IIIa'ya göre önemli bir kısalma görülmüştür. α değerindeki önemli değişimler de bunu yansıtmaktadır. Bu değer, Grup IIIa ve Grup Va'da sırasıyla $0,25 \pm 0,01$ saat⁻¹, $0,47 \pm 0,04$ saat⁻¹'dir. $t_{1/2\beta}$ değeri, Grup IIIa ve Grup Va'da sırasıyla $19,048 \pm 0,644$ saat⁻¹, $16,676 \pm 0,617$ saat'dir. Grup Va'da Grup IIIa'ya göre önemli bir düşüş tespit edilmiştir. Bu düşüş de, ilacın atılımının kursak içi verilme durumunda olduğu gibi içme suyuyla verilme durumunda da hızlandığını göstermektedir. Aslında MRT'deki kısalma ve EAA'da küçülme de bunu ortaya koymaktadır. Zira, MRT, Grup IIIa'da $30,14 \pm 1,89$ saat, Grup Va'da $25,39 \pm 1,49$ saat; EAA Grup IIIa'da $4193,20 \pm 956,51$ mg.saat/L, Grup Va'da $3666,1 \pm 1022,1$ mg.saat/L bulunmuştur.

İlacın V_1 değeri Grup IIIa'da $0,382 \pm 0,093$ L/kg, Grup Va'da ise $0,297 \pm 0,076$ L/kg olarak seyretmiştir. V_1 değerindeki düşüş, ilacın merkezi bölmede dağılımının daraldığını gösterir.

İlacın biyoyararlanımı Grup IIIa'da % 83,69 iken, bu değer Grup Va'da % 72,04'e düşmüştür. Buradan da, içme suyuyla verilme durumunda biyoyararlanımın kursak içi verilme durumuna göre düşük olduğu anlaşılmaktadır. Kursak içinde olduğu gibi içme suyunda da sağlıklı ve koksidiyozlu gruplar arasındaki düşüş sadece emilimle değil, aynı zamanda dağılım ve atılımı etkileyen faktörlerle de ilişkilidir.

İlacın içme suyu ile verilmesi durumunda da incelenen bütün dokularda Grup Vb'de Grup IIb'ye göre hemen hemen bütün dönemlerde doku ilaç yoğunluklarında artışın olduğu tespit edilmiştir. İlacın Y_{doruk} 'ları karşılaştırıldığında Grup IVb'de incelenen bütün dokularda Grup IIb'ye göre önemli bir artış görülmüştür. Yine ilacın kör bağırsak dışındaki tüm dokularda kursak içi verilme durumuna göre içme suyuyla verilmede doku ilaç yoğunluklarında önemli bir düşüş bulunmuştur. Bu düşüşe her iki verilme yolunda (kursak içi ve içme suyuyla) sağlıklı hayvanlarda da rastlamak mümkündür. Sülfakinoksalinin kör bağırsaktaki yoğunluğu incelendiğinde kursak içi verilme durumundakine benzer bir şekilde, Grup Vb'de kör bağırsaktaki ilaç yoğunluğunun Grup IIb'ye göre önemli oranda arttığı tespit edilmiştir. Bu artış, ilacın kör bağırsaktaki emiliminden daha ziyade sistemik dolaşımdaki ilacın hasta dokulara nüfuzunun artışıyla açıklanabilir. Koksidiyozlu hayvanlarda ilaç kullanıldığı taktirde dokularda kalıcılık yönünden içme suyuyla verilmenin avantajlı bir uygulama olabileceği sonucu çıkmaktadır. İçme suyuyla verilme durumunda da ilacın yine en fazla böbrek dokusunda biriktiği tespit edilmiştir. Bunu Grup IIIb'de akciğer, karaciğer, kör bağırsak ve kas; Grup Vb'de kör bağırsak, akciğer, karaciğer ve kas dokusu takip etmiştir. Diğer taraftan tüketimi söz konusu olmayan; fakat, etkenin birincil olarak yerleştiği kör bağırsaktaki ilaç yoğunluğunun içme suyuyla alınma durumunda daha da arttığı da tespit edilmiştir. Bu da içme suyu ile verilmenin sağaltım seçenekleri yönünden ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

5. SONUÇ

Eimeria tenella'nın sebep olduğu koksidioz günümüzde kanatlı sektörünün önemli hastalıkları arasında yer almaktadır. Hastalığın kolay ve hızlı bulaşması, kısa sürede bütün sürüyü etki altına alması, belirtilerin çok şiddetli seyretmesi ve bunları takiben mortalitede artış, yem tüketiminde düşüş, yemden yararlanmada azalma ve verim kaybına sebep olması bu hastalığa yakalanmış olan hayvanlarda uygulanacak ilaçla sağaltımın temel prensiplerinin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Diğer taraftan her geçen gün tüketimi gittikçe artan beyaz etin insanlara daha sağlıklı ve güvenli olarak sunulması hayvan yetiştiriciliği yönünden önemli olduğu kadar tüketici açısından da son derece önemlidir.

Bugün, modern etlik civciv ve piliç yetiştiriciliği kısa sürede, daha az yemle ve iyi nitelikli et üretmeyi hedeflemektedir. Bu sebeple, özellikle koksidioz başta olmak üzere, paraziter ve bakteriyel hastalıkların sağaltımı ve önlenmesinde ilaç kullanımı zorunlu olup, yem veya içme suyuna antikoksidial madde ilave etmeden modern piliç yetiştiriciliği yapmak imkansız gibi görünmektedir. Kanatlılarda görülen koksidioz olgularında en sık kullanılan ilaçlar arasında sülfonamidler yer alır. Sülfonamidler koksidiozun hem sağaltımı ve hem de önlenmesinde kullanılır. Sülfakinoksalin hızlı emilmesi, etki süresinin uzun olması ve yüksek kan yoğunluğu sağlaması sebebiyle koksidioz olgularında daha fazla tercih edilmektedir.

Yapılan bu çalışmada, ilacın kursak içi verilme durumunda etkili kan yoğunluğunu sürdürme süresi sağlıklı hayvanlarda 24 saat iken, koksidiozlu hayvanlarda bu süre 18 saate düşmüştür. Bu düşüş, ilacın kursak içi belirtilen dozlarda aynı sıklıkla kullanılmayacağını gösterse de koksidiozun sağaltımında bu yöntemin pratikte kullanımı söz konusu değildir. Elde edilen verilerden, 100 mg/kg c.a. dozunda içme suyu ile verilen sülfakinoksalinin, gerek sağlıklı gerekse koksidiozlu hayvanlarda 18 saat arayla verilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Aslında koksidiozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre her iki yolla (kursak içi ve içme suyu) verilme durumunda; başta MRT, $t_{1/2\beta}$ ve biyoyararlanım olmak üzere pek çok parametrede, istatistiksel olarak önemli değişimler görülmüştür; fakat veriler, ilacın etkili olabileceği kan

yoğunluğu (80-100 µg/ml) yönünden değerlendirildiğinde koksidiyozlu hayvanlarda bu hastalık nedeniyle uygulanacak doz ve verilme sıklığında herhangi bir değişiklik yapılmasına gerek olmadığını göstermiştir. Fakat ilacın daha önceleri pratikte bilindiği gibi koksidiyozda belirtilen dozda (100 mg/kg ca) 24 saat arayla değil; 18 saat arayla verilme zorunluluğu bu çalışmayla net olarak ortaya konulmuştur. Bu sonuca, sadece koksidiyozlu hayvanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda değil, aynı zamanda sağlıklı hayvanlarda kursak içi yapılan çalışmada da ulaşılmıştır. Ayrıca, kullanılan ilacın koksidiyozlu hayvanların dokularındaki yoğunluğu sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek bulunmuştur. *Eimeria tenella*'nın kör bağırsağa yerleşen bir etken olduğu düşünüldüğünde, özellikle ilacın koksidiyozlu hayvanların kör bağırsak dokularında sağlıklı hayvanlara göre yüksek yoğunluklarda seyretmesi sağaltım açısından son derece önemlidir. Özellikle, kanatlılarda toplu sağaltım yapılması sebebiyle içme suyu ile ilaç verilmesinin kaçınılmaz bir yol olması, ilacın bu gruplarda yer alan koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre daha hızlı emilmesi ve böylece etkili kan yoğunluğuna hızla ulaşmasının yanı sıra kör bağırsak dokusunda kursak içi vermeye göre daha yüksek yoğunluklarda bulunması; bu yolun kullanım gerekliliğinin ne denli önemli olduğunu açıkça göstermektedir.

ÖZET

Sağlıklı ve Koksidiyozlu Etlik Piliçlerde Sülfakinoksalinin Farmakokinetiği

Bu araştırma, deneysel olarak *Eimeria tenella* ile koksidiyoz oluşturulan etlik piliçlerde, sülfakinoksalinin farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik olup olmayacağının belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Çalışmada günlük, 215 adet, erkek, Avian ırkı etçi civciv kullanıldı ve 5 grup oluşturuldu. Her bir grupta 42 hayvan kullanıldı ve yine her bir grup iki alt gruba (a, b) ayrıldı. Sülfakinoksalin, bütün gruplardaki hayvanlara 100 mg/kg c.a. dozda, Grup I'deki hayvanlara damar içi, Grup II ve Grup IV'deki hayvanlara kursak içi, Grup III ve Grup V'deki hayvanlara ise içme suyuna katılarak uygulandı. Grup IV ve V'deki hayvanlara 10 000 *E. tenella* oosisti içeren inokulum verilerek 24. günde enfekte edildi. İlaç bütün gruplara 30. günde verildi. İlacın plazmadaki yoğunluğunun belirlenmesi için, Grup Ia, IIa, IIIa, IVa ve Va'daki hayvanlardan ilaç verilmesini takiben 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde, heparinli tüplere kan alındı. İlacın doku yoğunluklarının belirlenmesi için, Grup Ib, IIb, IIIb, IVb ve Vb'deki hayvanlar ise ilaç verilmesini takiben 1., 4., 8., 12., 18., 24., 30. ve 36. saatlerde (sırasıyla I-VIII dönem) kesildi ve hayvanların akciğer, karaciğer, böbrek, göğüs kası ve kör bağırsak dokularından numuneler alındı. Plazma ve doku örneklerindeki ilaç yoğunlukları spektrofotometrik olarak belirlendi.

Eimeria tenella sporlanmış oosistlerini içeren inokulumun hayvanlara verilmesini takiben 4. günde klinik belirtiler kendini göstermeye başladı. Enfeksiyonun 5-6. günlerinde dışkıda kan görüldü. Nekropside 6. günde körbağırsak dokusunun sağlıklı hayvanlara göre genişlemiş, içeriğinin kanla dolu olduğu görüldü. Mukoza yüzeyinde nekrotik odaklar ve bağırsak duvarında kalınlaşmalar olduğu saptandı. Körbağırsak dokusunun histopatolojik görünümünde ise; merontların bağırsak villus epitellerinde gelişmeleri sonucunda villuslarda şişkinlik, villus ve epitel hücrelerinde yer yer dökülmeler, mononükleer hücre infiltrasyonları, kanama alanları ve parazitin çeşitli gelişim formlarına rastlandı. *Eimeria tenella* ile enfekte edilen hayvanlarda, sağlıklı hayvanlara göre total protein, albumin, alyuvar, hematokrit ve hemoglobin düzeyinde önemli ($p<0,001$) bir düşüş tespit edildi.

Sülfakinoksalinin damar içi verilmesini takiben belirlenen plazma yoğunluk-zaman eğrisinden ilacın iki bölmeli dışarıya açık modele göre dağıldığı anlaşıldı. Farmakokinetik değişkenlerden; ilacın sağlıklı hayvanlara kursak içi verilmesi durumunda, damar içi verilmesi durumuna göre merkezi bölmedeki ilaç miktarı (A_1), dağılma dönemi hız sabitesi (α), ilacın merkezi bölmeden geri dönüşümsüz olarak atılma hız sabitesi (k_{10}) ve atılma dönemi hız sabitesinde (β) önemli ($p<0,05$) bir düşüş; dağılım dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\alpha}$), atılım dönemi yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$), merkezi bölme dağılım hacmi (V_1), ilacın ortalama kalış süresi (MRT)'nde önemli ($p<0,05$) bir artış görüldü. İlacın içme suyuyla verilmesi durumunda, damar içi verilmesi durumuna göre α , β , A_1 , çevresel bölmedeki ilaç miktarı (A_2), k_{10} değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir düşüş; $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, MRT, V_1 ve görünür dağılım hacmi (V_{dss})'nde önemli ($p<0,05$) bir artış saptandı. İlacın koksidiyozlu hayvanlara kursak içi verilmesi durumunda, sağlıklı hayvanlara göre emilme hız sabitesi (k_a) ve α değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, emilme yarı ömrü ($t_{1/2a}$), MRT, k_{10} ve $t_{dörük}$ 'da önemli ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi. İlacın içme suyuyla verilmesinde ise, koksidiyozlu hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre k_a ve α değerlerinde önemli ($p<0,05$) bir artış; $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\alpha}$, V_1 ve MRT 'de önemli ($p<0,05$) bir düşüş bulundu.

Biyoyararlanım, ilacın kursak içi verildiği gruplardan Grup IIa'da % 92,57 iken, Grup IVa'da (koksidiyozlu) % 83,69; ilacın içme suyuna katarak verildiği gruplarda ise Grup IIIa'da % 82,37 iken Grup Va'da % 72,04 olarak hesaplandı.

İlaç koksidiyozlu hayvanların dokularında (böbrek, karaciğer, akciğer, kör bağırsak ve kas) sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek yoğunluklarda tespit edildi. İlacın en fazla biriktiği dokunun böbrek dokusu olduğu ve koksidiyozlu hayvanların kör bağırsak dokusunda sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek yoğunlukta bulunduğu tespit edildi.

Sonuç olarak gerek sağlıklı, gerekse koksidiyozlu hayvanlarda, içme suyu ile ilacın 100 mg/kg c.a. dozunda uygulanması durumunda etkili olabilmesi için 18 saat arayla kullanılması gerektiği tespit edilmiştir. Sağlıklı ve koksidiyozlu hayvanlarda uygulama sıklığı yönünden önemli bir farkın bulunmaması, koksidiyoz olgularında, farklı bir yolun izlenme zorunluluğunu da ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca bu çalışmayla, saha şartlarında karşılaşılabilecek koksidiyoz vakalarında ilacın içme suyuyla verilme durumu ile kör bağırsak ilaç yoğunlukları göz önünde bulundurulduğunda bu antibiyotiğin iyi bir tercih olacağı da anlaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sülfakinoksalin, Koksidiyoz, Farmakokinetik, Etlik Piliç.



SUMMARY

The Pharmacokinetics of Sulphaquinoxaline in Healthy and Coccidiosis Broiler Chickens

This research was aimed to determine whether there was a change in the pharmacokinetics of sulphaquinoxaline in broiler chickens, which were healthy and coccidiosis with *Eimeria tenella* experimentally.

For this study, total 215, daily, male Avian broiler chickens were used and 5 main groups were designed. Fourty two chickens were used for each group and these groups were divided into 2 sub-group (a, b). A hundred mg/kg b.w. sulphaquinoxaline was given to Group I intravenous, to Group II and Group IV intracrop, to Group III and to Group V in drinking water. The animals in Group IV and IV were infected on 24th days with *E. tenella* inoculum that contains 10 000 *E. tenella* oocysts. The medicine was given to all chickens on 30th days. After the drug administration; 0,08., 0,25., 0,50., 1., 1.5., 2., 4., 6., 8., 12., 18., 24., 30, and 36th hours, blood were taken from Group Ia, IIa, IIIa, IVa and Va to heparinised tubes in order to determine drug's plasma level. The animals in group Ib, IIb, IIIb, IVb and Vb were slaughtered after the drug administration at 1, 4, 8, 12, 18, 24, 30 and 36th hours (I-VIII periods respectively) and samples were taken from the tissues of lungs, liver, kidney, breast muscle and caecum of animals in order to determine drug's tissue level. The drug concentration levels in plasma and tissue samples were determined by spectrophotometry.

Clinical signs were seen in animals at the 4th day of the administration of inoculum that contains sporulated *E. tenella* oocysts. Blood was seen in faeces at the 5th and 6th days of the infection. At the 6th day of the infection the caecum was enlarged as compared to healthy caecum; when the caecum was opened, it was found as full with blood. Necrotic areas were seen on the surface of the mucosa and thickening of the caecal wall was seen. Swelling of villus caused by the development of meront in the villus of intestine, eruption of villus and epithelial cells, mononuclear cell infiltration, bleeding areas and different development forms of parasites were seen at the histopathological appearance of caecum tissue. There were statistically significant decreases ($p < 0.001$) in the level of total protein, albumin, red blood cells, packed cell volume and hemoglobin in infected chickens, as compared to healthy animals.

The plasma concentration-time curve, determined after the administration of sulphaquinoxaline intravenous, showed that the drug distributed according to two-compartment open model. As pharmacokinetic parameters, when the drug was administered intracrop, compared to intravenous drug administration, there were significant decreases ($p < 0.05$) in the drug concentration of central compartment (A_1), hybrid rate constants representing the slopes of distribution phase (α), rate of the drug passage from the central to peripheral compartment (k_{12}), rate of the drug passage from the peripheral to the central compartment (k_{21}), drug elimination rate constant (k_{10}) and hybrid rate constants representing the slopes of elimination phase (β) and there were significant increases ($p < 0.05$) in hybrid rate constants representing terminal phase half life ($t_{1/2\alpha}$), hybrid rate constants representing terminal phase half life ($t_{1/2\beta}$), distribution volume of central compartment (V_1), average retention time of drug (MRT) and distribution volume (V_{dss}), when given via drinking water, compared to intravenous drug administration, there were significant decreases ($p < 0.05$) in α , β , A_1 , drug concentration of peripheral compartment (A_2), k_{12} , k_{21} , k_{10} and significant increases ($p < 0.05$) in $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, MRT, V_1 , and V_{dss} . When the drug given to coccidiosis animals intracrop, compared to healthy animals, there were significant increases ($p < 0.05$) in absorption rate constant (k_a), α and k_{21} and there were significant decreases ($p < 0.05$) in $t_{1/2\alpha}$,

$t_{1/2\beta}$, absorption half-life ($t_{1/2a}$), MRT, k_{10} , t_{max} . When given via drinking water to coccidiosis animals compared to healthy animals, there were statistically significant increases ($p < 0.05$) in k_a , α , k_{21} and significant ($p < 0.05$) decrease in $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2a}$, V_1 and MRT.

The systemic bioavailability of sulphaquinoxaline was % 92.57 in Group IIa, % 83.69 in Group IVa (infected animals), % 82.37 in Group IIIa, and % 72.04 in Group Va.

The level of medicine was determined much higher in the tissues of chickens (kidney, liver, lung, caecum and muscle) with coccidiosis than healthy ones. The highest level of drug accumulation was occurred in the kidney tissue and the concentration of medicine determined much more higher in the caecum tissues of coccidiosis chickens, compared to healthy counterparts.

Finally, according to data came from healthy and coccidiosis chicken, if the medicine would be used at the dose of 100 mg / kg body weight via drinking water, it should be repeated 18 hour intervals for the benefit of highest efficacy of medicine. In coccidiosis cases, there is no need for the different administration route, because of insignificance regarding administration intervals. On the other hand, this study proved that this antibiotic is a good choice in coccidiosis, especially suited for the field conditions, considering the administration route by drinking water and the level of medicine in caecum.

Key Words: Sulphaquinoxaline, Coccidiosis, Pharmacokinetic, Broiler.

KAYNAKLAR

- ALLEN, D. G., PRINGLE, J. K., SMITH, D. A., PASLOSKE, K., DAY, K. (1998). *Handbook of Veterinary Drugs*. Second Edition. Philadelphia, New York.
- ARDA, M., MİNBAY, A., AYDIN, N., AKAY, Ö., İZGÜR, M. (1997). Paraziter hastalıklar. İçinde: *Kanatlı Hayvan Hastalıkları*. 3. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara.
- ATASEVER, A. (1992). Cıvcivlerde deneysel *Eimeria tenella* enfeksiyonunun patolojik bulguları üzerinde ışık ve elektron mikroskopik incelemeler. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ATEF, M., MOHAMMED, M. A., SOKKAR, S. M. (1978). Blood and tissue level of sulphamerazine in chicken. *Zbl. Vet. Med.* **25**: 149-154.
- ATTA, A. H., EL-ZENI, S. A. (1998). Tissue residues of some sulfonamides in normal and *Eimeria stiedai* infected rabbits. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* **106**: 295-298.
- AUGUSTINE, P. C., MCNAUGHTON, J. L., VIRTANEN, E., ROSI, L. (1997). Effect of betaine on growth performance of chickens inoculated with mixed cultures of avian *Eimeria* species and on invasion and development of *E. tenella* and *E. acervulina* in vitro and in vivo. *Poult. Sci.*, **76**: 802-809.
- AYLOTT, M. V., VESTAL, O. H., STEPHENS, J. F., TURK, D. E. (1968). Effect of coccidial infection upon passage rates of digestive tract content of chicks. *Poult. Sci.* **47**: 900-904.
- BABA, E., YAONO, M., FUKATA, T., ARAKAWA, A., (1985). Infection by *Salmonella typhimurium*, *S. agoni*, *S. enteritidis* or *S. infantis* of chick with caecal coccidiosis. *Br. Poult. Sci.* **26**: 505-511.
- BAINS, B. S. (1979). Protozoan, fungal and yeast infections. In: *A Manual of Diseases*. Roche Publication, Switzerland. p.: 172-179.
- BANERJEE, N. C., YADAVA, K. P., JHA, H. N. (1974). Distribution of sulphaquinoxaline in tissues of poultry. *Ind. J. Physiol. Pharmac.* **18**: 361-363.
- BANKOWSKI, R. A., JOHNSON, A. B. (1949). The binding of sulfonamide drugs to the plasma proteins of chicken blood. *Am. J. Vet. Res.* **10**: 282-283.
- BERKİN, Ş. (2001). Eimeriosis'de patogenezis. İçinde: *Coccidiosis*. Ed: Ş. Dinçer, Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1, İzmir. s.: 67-87.
- BEVIL, R. F. (1988). Sulfonamides. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed: N. H. Booth. 6 th Edition. Iowa State University, Ames. p.: 785-795.
- BRATTON, A. C., MARSHALL, E. K. (1939). A new coupling component for sulphanilamide determination. *J. Biol. Chem.* **128**: 537-550.

- BUDAVARI, S., O'NEIL, M.J., SMITT, A., HECKELMAN, P.E., KINNEARY, J. F.(1996). In: *The Merck Index*. Twelfth Edition. Merc Co& Inc. Whitehouse Station, N. J., USA.
- BYWATER, R. J. (1991). Sulphonamides and diaminopyrimidines. In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Eds: G. C. Brander, D. M. Pugh, R. J. Bywater, W. L. Jenkins. 5 th Ed. Baillere Tindall, London. p.: 489-494.
- CEYLAN, S. (1979). Protozoonlar üzerine etkiyen ilaçlar. İçinde: *Veteriner Farmakoloji*. s.: 180-217.
- CHADWICK, A., RAPSON, E.B., CARLOS, G.M., LEE, D.L. (1985). Circulating prolactin concentrations in chickens with *Eimeria tenella*. *Br. Poult. Sci.* **26**: 17-23.
- ÇAKMAK, A., VATANSEVER, Z., (2001). Coccidiosis'de tanı. İçinden: *Coccidiosis*. Ed: Ş. Dinçer. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1, İzmir. s.: 127-132.
- DİK, B.(2001). Coccidiosis'de klinik belirtiler. İçinden: *Coccidiosis*. Ed: Ş. Dinçer. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1, İzmir. S.: 57-66.
- EINSTEIN, R., JONES, R. S., KNIFTON, A., STARMER, G. A. (1994). Antiprotozoan Drugs: In: *Principle of Veterinary Therapeutics*. Longman Singapore Publishers Ltd.
- EL-SAYED, M. G. A., ABD EL-AZIZ, M. I., EL-KHOLY, H. M. H. (1995). Kinetic behaviour of sulphaquinoxaline and amprolium in chickens. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* **102**: 481-485.
- EPSTEIN, R. L., ASHWORTH, R. B. (1989). Tissue sulfonamide concentrations and correlation in turkey. *Am. J. Vet. Res.* **50**: 926-928.
- FAO (1998). Epidemiology, diagnosis and control of poultry parasites. FAO Animal Health Manual 4. Rome.
- FUKATA, T., KOMBA, Y., SASAI, K., BABA, E., ARAKAWA, A. (1997). Evaluation of plasma chemistry and haematological studies on chickens infected with *Eimeria tenella* and *E. acervulina*. *Vet. Rec.* **141**: 44-46.
- FURUSAWA, N., TSUZUKIDA, Y. (1998). Tissue concentrations of sulphaquinoxaline administered in the food of laying hens. *Br. Poult. Sci.* **39**: 683-685.
- FURUSAWA, N., TSUZUKIDA, Y., YAMAGUCHI, H. (1998). Decreasing profile of residual sulphaquinoxaline in eggs. *Br Poult Sci.* **39**: 241-244.
- GRIEG, G., HARDER, A., HABERKORN, A. (2001). Chemotherapeutic approaches to protozoa: Coccidia-current level of knowledge and outlook. *Parasitol Res.* **87**: 973-975.
- HABERKORN, A. (1996). Chemotherapy of human and animal coccidiosis: state and Perspectives. *Parasitol Res.* **82**: 193-199.
- HAMMOND, K. B. (1977). Drugs and children: Methods for therapeutics monitoring. *Clin. Toxicol.* **10**: 159-183.

- IDRIS, A.B., BOUNOUS, D. I., GOODWIN, M.A., BROWN, J., KRUSHINSKIE, E. Z. (1997). Quantitative pathology of small intestinal coccidiosis caused by *Eimeria maxima* in young broilers. *Avian Pathol.* **26**: 731-747.
- JEURISSEN, S. H. M., JANSE, E. M., VERMEULEN, A. N., VERVELDE, L. (1996). *Eimeria tenella* infections in chicken: aspects of host-parasite: interaction. *Vet. Immunol. and Immunopathol.* **54**: 231-238.
- JORDAN, F. T. W., PATTISON, M. (1996). Parasitic Diseases. In: *Poultry Diseases*. W. B. Saunders Company Ltd, England.
- KABAY, M. (1997). Coccidiosis in poultry. Eriřim: [<http://www.inform.umd.edu/EdRes/Topic/AgrEnv/ndd/goat/COCCIDIOSIS.html>]. Eriřim tarihi: 28.08.2001.
- KALRA, C. S., GILL, B. S., SINGH, H. (1996). Serum biochemical studies on interaction of aflatoxicosis and coccidiosis in poultry. *Indian Vet. J.* **73**:504-508.
- KARAER, Z., NALBANTOĞLU, S. (2001). Coccidiosis'in epidemiyolojisi. İçinden: *Coccidiosis*. Ed: ř. Dinçer. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1, İzmir. S.: 89-94.
- KAYA, S. (2000). Kemoterapötikler. İçinde: *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Editörler: S. Kaya, İ. Pirinçci, A. Bilgili. 2. Baskı. 2. Cilt. A. Medisan Yayınevi. Ankara. s.: 267-440.
- KAYA, S., BAYDAN, E., BİLGİLİ, A., YARSAN, E., şEKER, Y. (1996). Etlik piliçlerde enrofloksasinin farmakokinetiği ve manganla enrofloksasin arasında emilme yönünden etkileşme. *Ankara Üniv. Fak. Derg.* **43**: 195-202.
- KAYA, S., PİRİNÇCİ, İ. (2000). Protozoonları etkileyen ilaçlar. İçinde: *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Editörler: S. Kaya, İ. Pirinçci, A. Bilgili. 2. Baskı. Cilt 2. Medisan Yayınevi. Ankara. s.: 479-506.
- KAYAALP, O. (1998). Sülfonamidler, ko-trimoksazol ve trimetoprim. İçinde: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara Hacettepe T.A.ř. I. Cilt. 8. Baskı. s.: 277-286.
- KIMURA, N., MIMURA, F., NISHIDA, S., KOBAYASHİ, A., MITSUOKA, T. (1976). Studies on the relationship between intestinal flora and cecal coccidiosis in chickens. *Poult. Sci.* **55**: 1375-1383.
- LEVINE, N. D. (1985). Apicomplexa: The Coccidia Proper. In: *Veteriner Protozoology*. Ed: N. D. Levine, Iowa State University Pres, Ames. Chapter 7.
- LI, T., QIAO, G. L., HU, G. Z., MENG, F. D., QIU, Y. S., ZHANG, X. Y., GUO, W. X., YİE, H. L., LI, S. F., LI, S. Y. (1995). Comparative plasma and tissue pharmacokinetics drug residue profiles of different chemotherapeutants in flows and rabbits. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **18**: 260-273.
- LINDSAY, D. S., BLAGBURN, B. L. (1995). Antiprotozoan drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed: H. R. Adams. Iowa State University Pres, Ames. p.: 950-968.

- LUDERS, H., LAI, K. W., HINZ, K. H. (1974). Blut-und Gewebespiegel von Sulfametazin und Sulfaquinoxalin bei Broilern nach Verabreichung der Medikamente über das Trinkwasser. *Zbl. Vet. Med. B.* **21**: 110-118.
- LUNA, L. G. (1968). Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Third Ed. Mc Graw-Hill Book Comp. pp: 94-122.
- MAES, L., COUSSEMENT, W., VANPARIJS, O., MARSBOOM, R., (1988). In vivo action of the anticoccidial diclazuril (Clinatox) on the development stages of *Eimeria tenella*: a histological study. *J. Parasitol.* **74**: 931-938.
- MANGER, B. R. (1991). Anticoccidials. In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Eds: G. C. Brander, D. M. Pugh, R. J. Bywater, W. L. Jenkins. 5 th Ed. Baillere Tindall, London. p.: 549-552.
- MATHIS, G. F., McDOUGALD, L. R., FULLER, L. (1984a). Elevated methemoglobin in the pathology of avian coccidia and histomonas. *J. Parasitol.* **70**: 838-839.
- MATHIS, G. F., McDOUGALD, L. R., McMURRAY, B. (1984b). Effectiveness of therapeutics anticoccidial drugs against recently isolated coccidia. *Poult. Sci.* **63**: 1149-1153.
- McDOUGALD, L. R., REID, W. M. (1991). Protozoa. In: *Diseases of Poultry*. Eds: B. W. Calnek, H. J. Barnes, C. W. Beard, W. M., Reid, H. W. Yoder. Iowa State Univ. Pres.Ames. p.: 781-797.
- McDOUGALD, L. R., ROBERSON, E. L. (1988). Antiprotozoan drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds: N. H. Booth, L. E. McDougald. 6 th Ed. Iowa State Univ. Pres. Ames. p.: 950-968.
- McKENZIE, G. E., COLNAGO, S. R., LEE, S. E., LONG, P.L. (1986). Gut stasis in chickens infected with *Eimeria*. *Poult. Sci.* **66**: 264-269.
- MERCK VETERINARY MANUAL (1998). 8 th ed. Merck and Co. Inc., USA
- MICROMEDEX, INC. (2000). Sufonamides: Veterinary-systemic. United State Pharmacopea. Eriřim:[www.usp.org/veterinary/monographs/Sulfonamides.pdf]. Eriřim tarihi: 22.06.2002
- MİMİOĞLU, M., GÖKSU, K., SAYIN, F. (1969). *Veteriner ve Tibbi Protozooloji II*. Ankara Üniv Vet Fak Yayın: 248.
- MOFFAT, A.C. (1986). *Clarke's Isolation And Identification of Drugs*. Second Edition. THA Pharmaceutical Press, London.
- MOUAFO, A. N., RICHARD, F., ENTZEROTH, R. (2000). Observation of sutures in the oocyst wall of *Eimeria tenella* (Apicomplexa). *Parasitol. Res.* **86**: 1015-1017.
- NAVIA, M. A. (2000). A chicken in every pot, thanks to sulfonamide drugs. *Science*, **23**; 2132-2133.

- OIKAWA, H., KAWAGUCHI, H. (1974). Effect of coccidial infection on acetylcholin-induced contraction of the digestive tract in chickens. I. *Eimeria tenella* and *E. acervulina* infection. *Jpn. J. Sci.*, **36**: 433-440.
- OKURSOY, S. (2001). Tavuklarda coccidiosis . İçinde: *Coccidiosis*. Ed: Ş. Dinçer. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1. s.: 163-176.
- ÖZKAZANÇ, N., KAYA, S. (1983). Hayvanların pişmemiş yenilebilir dokularında sülfonamid analizi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **30**: 624-638.
- PENA, M. S., ACEDO, M. J., SALINAS, F., MAHEDERO, M. C., ARON, J. J. (1995). Analysis of sulfamethazine in the presence of sulfamerazine or sulfadiazine by first-derivative photochemically induced fluorescence. *J. Pharm. and Biomed. Anal.* **13**: 1107-1112.
- PETEKKAYA, E. (2001). Koksidiyozis ve yem katkıları ile koksidiyozis kontrolü. İçinde: *Çiftlik Hayvanlarının Beslenmesinde Temel Prensipler ve Karma Yem Üretiminde Bazı Bilimsel Yaklaşımlar*. Editör: H. M. Yavuz . İstanbul. s.: 801-848.
- PIERCY, D. W. T., WILLIAMS, R. B., WHITE, G. (1984). Evalution of a mixture of trimethoprim and sulphaquinoxaline for the treatment of poultry: Safety and palatability studies. *Vet. Rec.* **114**: 60-62.
- PRESCOTT, J.F, BAGGOT, J.D. (1993). Sulfonamides, trimethoprim, ormetoprim, and their combinations. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 2 nd Ed. Iowa State Univ. Pres. Ames. p.: 229-243.
- REID, W.M. (1991). Protozoa. Eds: B.W. Calnek, H. J. Barnes, C. W. Beard, W.M., Reid, H.W., Yoder. In: *Diseases of Poultry*. Iowa State University Pres. p.: 779
- REID, W. M., PITOIS, M. (1965). The influence of coccidiosis on feed and water intake of chickens. *Avian Dis.* **9**: 343-348.
- RIGHTER, H. F., WORTHINGTON, B. S., ZIMMERMAN, H. E., MERCER, H. D. (1970). Tissue-residue depletion of sulfaquinoxaline in poultry. *Am J Vet Res.* **21**: 1051-1054.
- ROSE, M. E., HESKETH, P. (1990). *Eimeria tenella*: localization of the sporozoites in the caecum of the domestic fowl. *Parasitology.* **102**: 317-324.
- RUFF, M. D. (1999). Important parasites in poultry production systems. *Vet. Parasitol.* **84**: 337-347.
- RUFF, M. D., REID, W. M. (1974). Coccidiosis and intestinal pH in chickens. *Avian Dis.* **19**: 52-58.
- SAYIN, F. (2001). *Eimeriidae* türlerinde genel biyolojik ve morfolojik özellikler. İçinden: *Coccidiosis*. Ed: Ş. Dinçer. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No:1, İzmir. S.: 9-38
- SCHILDT, C. S., HERRICK, C. A. (1955). The effect of cecal coccidiosis on the motility of the digestive tract of the domestic fowls. *J. Parasitol.* **41**: 18-19.

- SCHLENKER, F. S., SIMMONS, B. K. (1950). The absorption, distribution, and excretion of sulphaquinoxaline in poultry. *Am. J. Vet. Res.* **11**: 291-295
- SHAFFER, J. M., BIETER, R. N. (1950). Conversion of acetylsulfonamides to the unconjugated form by the chicken kidney. *J. Pharmacol. Expl. Ther.* **100**: 192-200. .
- SHIRLEY, M. W. (1992). Research on avian coccidia: An update. *Br. Vet. J.* **148**: 479-499.
- SHUMAKER, R. C. (1986). PKCALC. A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. *Drug Metabol. Rev.* **17**: 331-428.
- SPOO, J. W., JIM, J. E. (1995). Chemotherapy of microbial diseases. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed: H.R. Adams. Iowa State University Pres. Ames. p.: 753-773.
- STEPHAN, B., ROMMEL, M., DAUGSCHIES, A., HABERKORN, A. (1997). Studies of resistance to anticoccidials in *Eimeria* field isolates and pure *Eimeria* strains. *Vet. Parasitol.* **69**: 19-29.
- SUMANO, H., FUENTES, V., OCAMPO, L. (1990). Pharmacokinetic aspects of a sulphachloropyridazine trimetoprim preparation in normal and diseased fowl. *Poult. Sci.* **31**: 627-634.
- ŞANLI, Y. (1999). Kemoterapotik ilaçlar. İçinde: *Veteriner Klinik Farmakoloji*. Özhan matbaacılık. Ankara. s.: 719-1047.
- ŞANLI, Y., KAYA, S., ÖZKAZANÇ, N. (1987). Tavukçulukta kullanılan bazı sülfonamid türevlerinin yumurtaya geçme özellikleri üzerinde araştırmalar. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* **34**: 16-30.
- ŞENER, S. (1985). Monografiler. İçinden: *Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller*. Bölüm 2. s.: 43-212.
- TODD, K. S., ERNST, J. V. (1977). Coccidia of Mammals Except Man. In: *Parasitic Protozoa*. Ed: J.P. Kreier. Vol III. Academic Pres, New York.
- TURK, D. E., LITTLEJOHN, V. P. (1987). Coccidial infections and gut microflora. *Poult. Sci.* **66**: 1466-1469.
- VOETEN, A. C., BRAUNIUS, W. W., ORTHEL, F. W., VAN RIJEN, M. A. J. (1988). Influence of coccidiosis on growth rate and feed conversion in broilers after experimental infections with *Eimeria acervulina* and *Eimeria maxima*. *Vet. Q.* **10**: 256-264.
- VOETEN, A. C., MUNDT, H.C., VAN BEEK, P. (1989). A new anticoccidial: Toltrazuril. A field study. *Arch. Geflügelk.* **53**: 67-72.
- WAGNER, J. G. (1975). Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Chicago: Drug Intelligence Pub Inc, USA.

- WALDENSTEDT, L., ELWINGER, K., LUNDEN, A., THEBO, P., BEDFORD, M. R., UGGLA, A. (2000). Intestinal digesta viscosity decreases during coccidial infection in broilers. *Br. Poult. Sci.* **41**: 459-464.
- WHITE, G., WILLAMS, R. S. (1983). Evaluation of a mixture of trimethoprim and sulphaquinoxaline for the treatment of bacterial and coccidial diseases of poultry. *Vet. Rec.* **24**: 608-612.
- WILLAMS, R. B. (1999). A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. *Int. J. Parasitol.* **29**: 1209-1229.
- WILLAMS, R. B., FAREBROTHER, D. A., LATTE, V. S. (1995). Coccidiosis: A radiological study of sulphaquinoxaline distribution in infection and uninfected chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **18**: 172-179.
- WITLOCK, D. R. (1983). Physiologic basis of blood loss during *Eimeria tenella* infection. *Avian Dis.* **19**: 1043-1051.
- WITLOCK, D. R., FETTERER, R. H. (1983). *Eimeria tenella*: Cecal contraction in infected chickens. *Exp. Parasitol.* **56**: 186-189.
- WITLOCK, D. R., RUFF, M. O., CHUTE, M. B. (1981). Physiological basis of *Eimeria tenella*-induced mortality individual chickens. *J. Parasitol.* **67**: 65-69.
- YARSAN, E., DURGUT, R. (2002). Deri hastalıklarında antibakteriyel sağıtım. İçinde: *Veteriner Hekimliğinde Deri Hastalıkları ve Sağıtım*. 1. Baskı. Medisan Yayınevi. Ankara. s.: 23-32.
- YUN, C. H., LILLEHOJ, H. S., LILLEHOJ, E. P. (2000). Intestinal immune responses to coccidiosis. *Dev. Comp. Immunol.* **24**: 303-324.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMİNTASTİYON MERKEZİ**

ÖZGEÇMİŞ

1972 Ankara doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1991 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım ve 1996 yılında mezun oldum. 1997 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora başladım. Aynı yıl Akdeniz Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Halen, bulunduğum Üniversite'de Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım.

