

ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

Evcil Tavşanlarda *Thymus Serpyllum*'ün Koksidiozise Karşı Etkisi: Serum NO ve ADA Değerleri

Murat BAYEZİT,*¹ Barış SARI,² Emine ATAKIŞI,³
Abdullah DOĞAN,¹ Oktay ÖZKAN,¹ Gencay Taşkın TAŞCI²

Kocatepe Vet J (2010) 3 (1): 07-11

ÖZET

Nitrik oksit (NO) ve adenzin deaminaz (ADA) kazanılmış ve doğuştan gelen bağışıklıkta önemli birer mediatörlerdir. Bu çalışmada sulfadimidin ve *Thymus serpyllum*'ün metanolik ekstraktının serum NO düzeyleri ve ADA aktivitesinin değişimleri üzerine etkileri gösterildi. Tavşanlar her birinde 6 hayvan bulunan 3 gruba ayrıldı. I. grup pozitif kontrol grubu (enfekte, tedavi edilmemiş grup), II. grup ekstrakt grubu (enfekte, *Thymus serpyllum*'ün metanolik ekstraktı ile tedavi edilmiş grup) ve III. grup ilaç grubu (enfekte, sulfadimidin ile tedavi edilmiş grup) olarak düzenlendi. Tüm gruplardaki hayvanların serum NO ve ADA değerleri haftalık periyotlarla ölçüldü. NO üretiminin enfeksiyonun şiddetiyle paralel bir seyir izlediği görülmüştür. Serum ADA aktivitesinin ise enfeksiyona paralel seyretmediği tespit edilmiştir.

•••

Anti coccidiosis effect of *Thymus serpyllum* in rabbits: Serum NO levels and serum ADA activity

SUMMARY

Nitric oxide (NO) and ADA are an important mediator of innate and acquired immunities. This study was to demonstrate the effect of sulfadimidine and methanolic extract of *Thymus serpyllum* on serum NO levels and ADA activity change. The rabbits were divided into three groups each consisting of 6 animals. Group 1 served the as positive control (infected, non-treated), group 2 was the (infected and treated with extract), and rabbits in group 3 was (infected and treated with sulfadimidine). Serum levels of NO and ADA of Each rabbit in the all groups were determined by weekly. NO production with the intensity of infection was observed to follow a parallel course. Serum ADA activity parallel to the infection was not watching.

Anahtar Kelimeler

Tavşan
Koksidiozis
Thymus serpyllum
Sulfadimidin
NO
ADA

Keywords

Rabbit
Coccidiosis
Thymus serpyllum
Sulfadimidine
NO
ADA

¹Kafkas Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD
Kars
Türkiye

²Kafkas Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı
Kars
Türkiye

³Kafkas Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Kars
Türkiye

*Corresponding Author

Email: mnsabayezit@hotmail.com

Tel: 0 474 242 68 00 / 1105

GİRİŞ

Tavşanlarda çeşitli *Eimeria* türleri tarafından oluşturulan coccidiosis, gençlerde şiddetli, yaşlı hayvanlarda ise subklinik olarak seyreden bir protozoon hastalığıdır. Şiddetli enfeksiyonlar ölümle sonuçlanırken, subklinik enfeksiyonlarda yemden yararlanmanın azalmasına bağlı olarak ağırlık kaybına sebep olmaktadır¹⁻³. Türkiye'de evcil ve yabani tavşanlarda *Eimeria* türleri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup^{4,5-9}, bu çalışmalar sonucunda evcil ve yabani tavşanlarda coccidiosisin prevalansının %13.8-80 arasında değiştiği belirlenmiştir. Dünya'nın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalar evcil tavşanlarda *Eimeria* türlerinin prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir.^{5,11-15}

Tyme familyasının üyelerinden olan *Thymus serpyllum* ülkemizde de yaygın olarak bulunmaktadır. *T.serpyllum* aromatik terpenleri içeren doğal bir esansiyel yağ kaynağı olarak kabul edilmekte ve 2003 yılından bu yana da European Farmakope'ye göre ilaç olarak sınıflandırılmaktadır. Bu bitki türü ile yapılan farmakolojik çalışmaların bildirdiğine göre *T. serpyllum* birçok farmakolojik etkinliğin yanı sıra antioksidan^{16, 17} ve antimikrobiyal¹⁶⁻¹⁸ özellikleri ile de öne çıkmaktadır¹⁶⁻¹⁹.

Bir aminohidrolaz olan adenzin deaminaz (ADA; EC 3.5.4.4) purin metabolizmasının anahtar enzimi olup, adenzin ve deoksi adenzinin hücre içindeki düzeylerini kontrol etmektedir²⁰. ADA aktivitesi hücre immunitisini uyaran enfeksiyonlarda artmaktadır. Kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinoma gibi immun sistemin uyarıldığı karaciğer hastalıklarında serum ADA aktivitesi yüksek bulunmaktadır²⁰⁻²². Özellikle T lenfositlerinde aktivitesi yüksek bulunan enzimin kalıtsal eksikliği T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarının bozulması ile şiddetli kombine immun yetmezlik sendromuna yol açmaktadır^{23,24}. Sayısal ve fonksiyonel T lenfosit defektlerine bağlı immun sistem bozukluklarında ADA aktivitesinin azaldığı ve bu nedenle ADA'nın hücrel immunitenin bir göstergesi olarak kullanılabileceği kaydedilmektedir²³⁻²⁵.

Nitrik oksit (NO) immun sistemde önemli bir rol oynamaktadır. İntrasellüler patojenlere karşı savunma sisteminde görev alır. Makrofajlar mikrobiyal enfeksiyona karşı immunsistemin bir reaksiyonu olarak uyarılabilir NO sentetaz aracılığıyla NO üretirler²⁶. NO'nun en önemli fizyolojik fonksiyonlarından biri hücreler arası iletişim iken, diğeri enfeksiyonlara karşı organizmanın savunma sistemidir. NO immun sistem için esansiyel olan enfeksiyon hücrelerinin öldürülmesi ve üremelerinin durdurulmasında çok önemli roller üstlenir. NO'nun toksik etkileri, enfeksiyonlar ve tümör hücrelerinin büyümesi gibi yabancı organizmalar tarafından meydana getirilen diğeri invazyonları kontrol etmeye yardımcı olur²⁷. Nitrik oksitin

makrofaj ve diğeri fagositik hücreleri aktive etmesinin yanı sıra bakteri ve bazı parazit türleri için toksik olduğu bilinmektedir²⁸.

Çalışmamızda, deneysel olarak enfekte edilmiş tavşanlarda, *T. serpyllum*'ün metanol ekstraktının ve sulfadimidin uygulamalarının immun sistemin bir göstergesi olarak serum NO ve ADA düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kars yöresinde coccidiosis şüphesi olan 3 farklı tavşan barınağından pens ve spatül yardımıyla dışkı ve altlık örnekleri alındı. Alınan dışkı örnekleri en kısa sürede Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına getirilerek sırasıyla nativ ve çinko sülfat santrifüjle flotasyon yöntemleriyle *Eimeria* oocystleri varlığı yönünden incelendi. Oocyst bulunan örnekler sporlandırıldıktan sonra bir araya getirilerek gözenek büyüklüğü 250, 160, 120, 70 ve 30 µ olan eleklerden sırayla geçirildi. Devamlı santrifüj işlemleri sonucunda potasyum dikromattan arındırılarak hacimce azaltılmış bir inokulum elde edildi. İnokulum içeriğinde bulunan türlerinin morfolojik ayrımları; tavşanlarda bulunan *Eimeria* oocistlerinin ortalama değerleri doğrultusunda bildirilen boy ve en ölçümleri ile diğeri morfolojik özelliklerine bakılarak belirlenmiştir^{1,3,4,29}. Türlerin morfolojik ayrımının belirlenmesinde her türe ait en az 10 örnek ölçümü ortalaması dikkate alınmıştır.

Daha sonra deneysel enfeksiyonlardaki dozu belirlemek amacıyla inokulumun 1 ml'sinde bulunan oocyst sayısı hesaplanmıştır³⁰. Deneysel enfeksiyon öncesinde inokulumda bulunan oocystlere ait sporozoitlerin canlılığının saptanması amacıyla Davis³¹ tarafından Doran'a atfen bildirilen invitro ekskistasyon tekniğine başvuruldu. Hazırlanmış olan inokulum hayvanlara verilmeye kadar +4°C'de saklanmıştır.

Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Bitki numuneleri ticari olarak elde edildi. Tür teşhisleri yapılarak, kurutulmuş örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi herbaryumunda saklandı.

Bitki ekstraktı soxhlet ekstraksiyon metodu kullanılarak hazırlandı. Kısaca, 20 gr bitki numunesi 500 ml metanol ile 3 kez ekstrakte edildi. Ekstraktı içeren metanol 40°C'de, evaporatörde uçuruldu. Ekstrakt tween 80 ile 4 misli sulandırıldı. Ekstrakt kullanılmaya kadar -25°C'de saklanmıştır.

Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan tavşanlar 3 farklı gruba ayrıldı. Hazırlanmış olan inokulumdan tüm gruplardaki (Grup I, II ve III) tavşanlara 500.000 sporlanmış oocyst içeren miktar (yaklaşık 8.3 ml) katater yardımıyla verilmiştir. Kontrol grubu olarak ayrılan I. gruptaki (Kontrol Grubu) hayvanlara herhangi bir antikoksidial madde ya da bitkisel ekstrakt verilmezken, II. Gruptaki (Ekstrakt Grubu) hayvanlara bitkisel ekstrakt (100 mg/kg)³² x, III. grup (İlaç Grubu) hayvanlara ise pozitif kontrol amacıyla sulfadimidin (2 g/kg)³³ uygulanmıştır. Deneysel enfeksiyon oluşturulması, bitkisel ekstrakt ve sulfadimidin verilmesi çalışmanın başlangıcında aynı gün tek doz olarak uygulandı. İnokulumun verilmesini takiben tüm gruplardan günlük olarak taze dışkı örnekleri toplandı. Dışkı numuneleri sayım yapıncaya kadar +4°C'de muhafaza edildi. Gram dışkıdaki oocyst sayıları Modifiye McMaster Tekniğinden yararlanılarak tespit edildi.³⁴

Numune Toplanması

İnokulumun verilmesini takiben tüm gruplardaki hayvanlardan haftalık periyotlarla, kulak venalarından kan örneği alındı. Alınan kanlar santrifüj işleminden geçirilerek serumları elde edildi. Serumlar kullanılmaya kadar -25°C'de muhafaza edildi.

ADA analizi

Giusti ve Galanti'nin³⁵ bildirdiği yöntemle yapılmıştır. ADA analizinde kullanılan çözeltiler sudaki amonyak varlığı ihtimaline karşı, cam bir İnokulumun verilmesinden sonra tüm gruplardaki hayvanlarda 5.-7. günlerde dışkıları yumuşama, 9. günden itibaren ise hafif şiddetli diare gözlenmiştir. Dışkı oosist sayılarına göre, 7. günden başlayarak 10. güne kadar tüm gruplarda yoğun oosist atılımı tespit edilmiştir. Çalışmadan elde edilen serum NO düzeyi ve ADA aktivitesine ilişkin değerler Çizelge 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1'den de görüldüğü üzere serum ADA aktivitesi haftalık değerleri gruplar arasında kıyaslanmıştır. İlk 3 hafta elde edilen değerler istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. 4. hafta ise bitkisel ekstrakt grubundan elde edilen değerlerin hem kontrol hem de sulfadimidin grubuna göre önemli oranda ($p<0.01$) azaldığı görülmüştür. Bitkisel ekstrakt grubu için 5. haftada sadece kontrol grubu ile önemli farklılık ($p<0.05$) bulunmuştur. Ancak 4. hafta değerleri bakımından kontrol ve sulfadimidin grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken 5. haftada sulfadimidin grubu ile hem kontrol hemde bitkisel

ekstrakt grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Serum NO düzeylerine ilişkin değerler Çizelge 2'de gösterilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, ilk 4 haftada istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir. Ancak 5. hafta da sulfadimidin grubu ile kontrol grubu arasındaki fark önemli ($p<0.05$) bulunurken, bitkisel ekstrakt grubu ile diğer iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. geri soğutucu aracılığıyla distile suyun tekrar damıtılması sonucu elde edilen su ile hazırlanmıştır. Bu yöntemle göre substrat olarak kullanılan adenozin, numune ile 37 °C'de 1 saat inkübe edildiğinde amonyak meydana gelmekte, oluşan amonyak da alkali ortamda sodyum hipoklorit ve fenol ile kuvvetli olarak mavi renkli indofenol oluşturmaktadır. Amonyak derişimi indofenolün absorbansıyla doğru orantılıdır. Sodyum nitroprussid katalizör etkisi göstermektedir.

NO Analizi

Plazma NO düzeyleri Miranda ve ark.'nın³⁶ metoduna göre ölçüldü. NO tayini kendisini oluşturan nitrat ve nitritin toplamı şeklinde belirtilir. Nitrat, vanadyum (III) klorür ile nitrite dönüştürülür. Nitritle sülfanilamidin asidik ortamda N-(1-Naftil) etilendiamine dihidroklorür ile reaksiyonu sonucu kompleks diazonyum bileşiği oluşur. Oluşan bu renkli kompleks 540 nm' de kolorimetrik olarak ölçülür.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS Windows 10.0 paket programı ile yapıldı. Haftalar (1. hafta, 2.hafta, 3.hafta, 4.hafta, 5.hafta) ve gruplar (kontrol, ekstrakt ve ilaç) arasındaki istatistiksel farkın araştırılmasında varyans analizi (ANOVA) ve Duncan Testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar Ortalama±Standart Deviation ($X\pm SD$) olarak belirlendi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bu araştırma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun izni ile yapılmıştır.

BULGULAR

İnokulumun verilmesinden sonra tüm gruplardaki hayvanlarda 5.-7. günlerde dışkıları yumuşama, 9. günden itibaren ise hafif şiddetli diare gözlenmiştir. Dışkı oosist sayılarına göre, 7. günden başlayarak 10. güne kadar tüm gruplarda yoğun oosist atılımı tespit edilmiştir.

Çalışmadan elde edilen serum NO düzeyi ve ADA aktivitesine ilişkin değerler Çizelge 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1. Serum ADA aktivitesi
Figure 1. Serum ADA activity

Grup	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta
I	8.13±1.28	7.62±0.88	6.89±1.21	7.65±0.86 ^a	7.85±0.75 ^c
II	6.79±0.86	6.82±3.14	6.59±1.63	4.48±0.81 ^b	4.41±1.16 ^d
III	6.85±0.43	6.17±3.27	8.84±1.59	7.26±0.22 ^a	6.31±1.62 ^{cd}

a, b: p<0.01; c, d: p<0.05 Aynı sütündeki farklı harf taşıyan rakamlar birbirinden farklıdır.

Çizelge 2. Serum NO düzeyleri
Figure 2. Serum NO levels

Grup	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta
I	16.57±1.56	25.52±7.13	17.90±2.05	19.91±6.46	13.76±2.35 ^a
II	19.35±7.14	22.29±5.58	18.92±6.77	17.36±3.36	12.42±1.04 ^{ab}
III	17.79±2.76	17.54±5.39	13.15±1.23	13.33±4.40	8.88±0.86 ^b

a, b; p<0.05. Aynı sütündeki farklı harf taşıyan rakamlar birbirinden farklıdır.

Çizelge 1'den de görüldüğü üzere serum ADA aktivitesi haftalık değerleri gruplar arasında kıyaslanmıştır. İlk 3 hafta elde edilen değerler istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. 4. hafta ise bitkisel ekstrakt grubundan elde edilen değerlerin hem kontrol hem de sulfadimidin grubuna göre önemli oranda (p<0.01) azaldığı görülmüştür. Bitkisel ekstrakt grubu için 5. haftada sadece kontrol grubu ile önemli farklılık (p<0.05) bulunmuştur. Ancak 4. hafta değerleri bakımından kontrol ve sulfadimidin grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken 5. haftada sulfadimidin grubu ile hem kontrol hemde bitkisel ekstrakt grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Serum NO düzeylerine ilişkin değerler Çizelge 2'de gösterilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, ilk 4 haftada istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir. Ancak 5. hafta da sulfadimidin grubu ile kontrol grubu arasındaki fark önemli (p<0.05) bulunurken, bitkisel ekstrakt grubu ile diğer iki grup arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda özellikle etlik piliçlerin kullanıldığı, coccidiosis'e karşı bitkisel ekstraktların alternatif olarak kullanıldığı çalışmalar artarak devam etmektedir³⁷. Benzer çalışmalara tavşanlarda daha az sayıda rastlanmaktadır. Ancak etlik piliçlerde yapılan çalışmalar göstermektedir ki, bazı tıbbi bitkilerden elde edilen ekstraktlar coccidiosisle mücadelede yaygın olarak kullanılan ilaçlara iyi bir alternatif sunmaktadır. Etlik piliçlerde yapılan deneysel coccidiosisis çalışmalarında NO ölçümleri de önemli bir parametre olarak ölçülmektedir. NO öncelikli bir mediatör olarak hem kazanılmış hem de doğuştan gelen bağışıklık sisteminde görev almaktadır. Özellikle coccidiosisis enfeksiyonlarında NO düzeylerinin arttığı bildirilmektedir³⁸. Serum ADA aktivitesi ise özellikle hücrel immunitenin uyarıldığı enfeksiyonlarda artış göstermektedir²⁰⁻²². Gerek NO gerekse ADA aktivitesi bu özellikleri nedeniyle enfeksiyon hallerinde kilit roller üstlenmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda deneysel olarak enfekte edilmiş evcil tavşanlarda sulfadimidin ile *T. serpyllum*'dan elde edilen metanolik ekstraktın serum ADA aktivitesi ve NO düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Eimeria ile enfekte hayvanlarda daha önce yapılmış çalışmalarda enfeksiyonun seyri ile NO arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Lillehoj, H. S. ve ark.³⁸ piliçlerde yaptıkları bir çalışmada, *Eimeria* sp. ile enfekte gruplarda NO düzeyinin enfekte olmayan grupla kıyaslandığında yüksek çıktığını tespit etmişlerdir³⁸. Allen PC ve ark.'da³⁹ piliçlerde yaptıkları çalışmada NO düzeyleri ile enfeksiyonun şiddeti arasında ilişki kurmuşlardır. Çalışmadan elde edilen verilere göre oosist atılımı ile NO düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Yazarlar NO üretiminin enfeksiyonla birlikte arttığını ve piliçlerde *Eimeria* enfeksiyonlara karşı direnç geliştirilmesinde NO düzeyinin önemli olduğunu vurgulamışlardır³⁹.

Tavşanlarda benzer metotla yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak elde ettiğimiz veriler piliçlerde elde edilen verilere benzerlik göstermektedir. *Eimeria* ların doğal seyri ile serum NO oksit düzeyleri arasında paralellik görülmüştür. Enfeksiyon oluştuktan sonraki 2. hafta NO değerleri maksimum değerlere ulaştıktan sonra, enfeksiyonun seyrine koşut olarak düşmeye başlamıştır. İstatistiksel olarak sadece 5. hafta değerlerinde önemli bir fark oluşmuştur. Ancak NO düzeyleri incelendiğinde enfekte edilen ve hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol grubunun diğer gruplara oranla yüksek seyrettiği görülmüştür. En düşük NO düzeyi sulfadimidin grubunda görülürken bunu sırasıyla bitkisel ekstrakt ve kontrol grubu izlemiştir.

Serum ADA değerleri coccidiosisis enfeksiyonlarında yaygınlıkla incelenen parametreler arasında değildir. Ancak özellikle hücrel immunitenin bir göstergesi olarak çalışmamızda incelenmiştir. 5 haftalık ölçümler sonucunda serum ADA değerlerinin NO gibi enfeksiyonla paralel bir seyir göstermediği görülmüştür. Enfeksiyonun başlangıcında ki değerler, enfeksiyonun şiddetlendiği 2. haftada da yakın seyretmiş, 4. ve 5. hafta ise tüm gruplarda düşüş eğilimine girmiştir. İlk 3 hafta istatistiksel olarak önemli farklar tespit edilememiştir. 4. ve 5. haftalarda ise bitkisel ekstrakt grubunun hem kontrol hem de sulfadimidin grubuna göre önemli (p<0.05) oranda azaldığı görülmüştür.

*Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda sonuç olarak özellikle NO başta olmak üzere serum NO ve ADA düzeylerinin, tavşanlarda enfeksiyon varlığı ile değişkenlik gösterdiği kanaatine varılmıştır. Ayrıca 2. haftada pike yapan NO düzeyleri enfeksiyonun 2. haftada şiddetli olduğuna, 5. haftadan itibaren tüm gruplarda NO düzeylerinde görülen düşüşün enfeksiyon şiddetinin azaldığına veya bağışıklığın gelişmeye başladığının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Ancak gerek *T. serpyllum*'un serum ADA aktivitesi gerekse NO düzeyleri üzerine etkisi bakımından daha ayrıntılı incelemelerin yapılması sonucuna varılmıştır ■*

KAYNAKLAR

1. Levine ND (1985) *Veterinary Protozoology*. Iowa State University Press. Ames.
2. Soulsby EJJL (1986) *Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals*. Seven edition.
3. Karaer Z (2001) Evcil tavşanlarda koksidiyozis. In, Dinçer Ş (Ed): *Koksidiyozis*. Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 17.
4. Çizmeçi ŞG (2000) Ankara'da bir tavşancılık işletmesinde koksidiyozisin epidemiyolojisi. Doktora tezi, Ankara Üniv Sağ Bil Enst. TURKEY.
5. Merdivenci A (1963) Türkiye'de evcil ve yabani tavşanlarda *Eimeria* enfeksiyonları. *Türk Biol Derg*, 12 (1):26-3.
6. Sevim İ (1967) Tavşanlarda koksidiyozis ve tedavisi üzerine denemeler. *Türk Askeri Vet Hek Derg*, 229:230, 40-46.
7. Sayın F, Karaer Z, Aktaş M, Taşçı S (1981) Türkiye'de çeşitli kemiricilerde görülen coccidia türleri. *Türk Parazit Derg*, 4 (1):7-9.
8. Taşan E, Özer E (1989) Elazığ ve Tunceli yörelerindeki yabani tavşanlarda (Protozoa, Eimeriidae)'ların bulunuşu üzerinde bir çalışma. *Doğu Türk Vet Hay Derg*, 13 (1):60-65.
9. Çetindağ M, Bıykoğlu G (1997) Ankara yöresi evcil tavşanlarında *Eimeria* türlerinin yayılışı. *Türk Parazit Derg*, 21 (3):301-304.
10. Bhat TK, Jithendran KP, Kurade NP (1996) Rabbit coccidiosis and its control: A review. *World Rabbit Science*, 4 (1):37-41.
11. Tambur Z, Kulisic Z, Matic D, Pazinovic R, Misic Z (1995) Endoparasites of rabbits in the Pancevo area. Serbia. *Veterinarski Glasnik*, 49 (11-12):741-744.
12. Meitei HM, Prasad KD, Sahai BN, Ansari MZ (1988) Coccidial fauna in rabbits in Ranchi (Bihar). *J Vet Parasitol*, 2(2):145-148.
13. Balucka-Lauranz A, Ramisz A, Niedzwiedz S, Urban E, Bielanski P (1990) Studies on coccidia species of the genus *Eimeria* on a commercial rabbit farm. *Acta Parasitol Pol*, 35(3):173-179.
14. Yakhchali M, Tehrani A (2007) Eimerioidosis and pathological findings in New Zealand white rabbits. *J Biol Sci*, 7(8):1488-1491.
15. Peeters JE, Greeroms R, Halen P (1988) Evolution of coccidial infection in commercial and domestic rabbits between 1982 and 1986. *Vet Parasitol*, 29:327-331.
16. İraj R, Seyedv AM (2002) Short report. Antibacterial properties of *Thymus pubescens* and *Thymus serpyllum* essential oils. *Fitoterapia* 73:244-250.
17. Mata CAT, Proenca AR, Ferreira MLM, Serralheiro Nogueira JMF, Araujo MEM (2007) Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food species. *Food Chem*, 103:778-786.
18. Ain R, Urve P, Elmar A, Anne O (2004) Content and composition of the essential oil of *Thymus serpyllum* L. growing wild in Estonia. *Medicina*, 40(8):795-800.
19. Karaman S, Digrak M, Ravid U, Ilcim A (2001) Antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Thymus reolutus* Celak from Turkey. *J Ethnopharmacol*, 76:183-186.
20. Üstündağ, B, Bahçecioglu İH, Canatan H, Özercan İH, Çinkalınç N (1999) Deneysel siroz oluşturulmuş ratlarda serum adenosin deaminaz (ADA) aktivite düzeyleri. *Biyokimya Derg*, 2(24):16-21.
21. Altuğ N, Ağaoğlu ZT (2000) Serum adenosin deaminaz aktivitesi köpeklerde: önemi ve deneysel karaciğer intoksikasyonu. *İsr J Vet Med*, 55 (4):
22. Fernandez E, Rodrigo L, Riesta S, Garcia S, Gutierrez F, Ocio G (2000) Adenosin deaminaz izoenzimleri ve neopterin karaciğer sirozunda. *J Clin Gastroenterol*, 30:181-186.
23. Alan M, Ağaoğlu ZT, Uyar A, Altuğ N (2002) Koyunlarda gebeliğin çeşitli dönemlerinde serum adenosin deaminaz düzeyleri. *Tr J Vet Anim Sci*, 26:487- 490.
24. Franco R, Aran JM, Colomer D, Matutes E, Vives-Corrons JL (1990) Association of adenosin deaminaz with erythrocyte and platelet plasma membrane: An immunological study using light and electron microscopy. *J Histochem*, 38:653-658.
25. Hatipoğlu K, Yüksek İ, Özkan M, Balkan A, Tozkoparan E, Bedirhan İ, Bilgiç H, Demirci N (2003) Tüberküloz tanısında serum adenosin deaminaz ölçümünün önemi. *Güllane Tıp Derg*, 45(2):165-168.
26. Stevanin TM, Moir JWB, Read RC (2005) Nitric Oxide Detoxification Systems Enhance Survival of *Neisseria meningitidis* in Human Macrophages and in Nasopharyngeal Mucosa. *Infection and Immunity*, 73(6):3322-3329.
27. Marletta MA, Michelle M (2003) Spiering Trace Elements and Nitric Oxide Function. *J Nutr*, 133:1431-1433.
28. Li JG, Liu ZP, Tao JP (2008) Short communication. The effects of nitric oxide donors on the sporulation of *Eimeria tenella* oocysts. *Vet Parasitol* 154:336-340.
29. Péllerdy LP (1974) *Coccidia and coccidiosis*, Verlag Paul Parey, Hamburg.
30. Aydemir M (1983) Marmara bölgesinde hindi koksidiyozis'inin epizootiyolojisi üzerinde araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, TURKEY.
31. Davies LR (1973) Techniques. In: Hammond DM, Long PL (Eds): *The Coccidia: Eimeria, Isospora, Toxoplasma and Related Genera*. University Park Press, Baltimore and Butterworth and Co Ltd., London, p: 413-453.
32. Naidoo V, Mc Gaw LJ, Bisschop SPR, Duncan N, Eloff JN (2008) The value of plant extracts with antioxidant activity in attenuating koksidiyozis in broiler chickens. *Vet Parasitol*, 153:214-219.
33. Mahmoud OM, Haroun EM, Sobaih MA, Omer OH, Adam SEI (2001) Comparative efficacy of *Calotropis procera* latex and sulfadimidine against experimentally -induced *Eimeria ovinoidalis* infection in Najdi lambs. *Small rum res*, 42:135-140.
34. Anonim (1986) *Manual of Veterinary Parasitological Laboratory Techniques*. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Technical Bulletin No:18, London, 85-90.
35. Giusti G, Galanti B (1984) Colorimetric method. Methods of enzymatic analysis. In, HU. Bergmeyer (Ed): *Adenosin deaminaz*. Verlag Chemie, Weinheim, 315-323.
36. Miranda KM, Espey MG, Wink DA (2001) A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5:62-71.
37. Serin İS (2006) Etik civcivlerde koksidiyozis kontrolünde bitkisel ekstraktların kullanım olanakları. Doktora Tezi, Çukurova Üniv Fen Bil Enst, Türkiye.
38. Lillehoj HS, Li GX (2007) Nitric oxide production by macrophages stimulated with coccidia sporozoites, lipopolysaccharide, or interferon-γ, and its dynamic changes in SC and TK strains of chickens infected with *Eimeria tenella*. *Vet Immunol Immunopathol*, 117(1-2):67-74.
39. Allen PC, Lillehoj HS (1998) Genetic influence on nitric oxide production during *Eimeria tenella* infections in chickens. *Avian Dis*, 42(2): 397-403.