



**T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
SU ÜRÜNLERİ ANABİLİM DALI**

**BAKTERİYEL PATOJENLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN  
BAZI ANTİBİYOTİKLERİN BALIK YEMLERİNE İLAVE  
EDİLME METOTLARININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Vildan ÇAKIR KARSLI**

**Danışman  
Prof. Dr. Şevki KAYIŞ**

**RİZE  
2024**

## KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Su Ürünleri Anabilim Dalında, Prof. Dr. Şevki KAYIŞ danışmanlığında, Vildan ÇAKIR KARSLI tarafından hazırlanan *Bakteriyel Patojenlerin Tedavisinde Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Balık Yemlerine İlave Edilme Metotlarının Etkinliğinin Araştırılması* adlı bu tez çalışması, 02/07/2024 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Şevki KAYIŞ	
Üye	: Prof. Dr. İlhan ALTINOK	
Üye	: Prof. Dr. İlker Zeki KURTOĞLU	

## ETİK BEYAN

Su Ürünleri Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Bakteriyel Patojenlerin Tedavisinde Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Balık Yemlerine İlave Edilme Metotlarının Etkinliğinin Araştırılması” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.  
02/07/2024

**Vildan ÇAKIR KARSLI**

## ÖN SÖZ

“Bakteriyel Patojenlerin Tedavisinde Kullanılan Bazı Antibiyotiklerin Balık Yemlerine İlave Edilme Metotlarının Etkinliğinin Araştırılması” isimli bu tez Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Su Ürünleri Ana Bilim Dalı’nda ‘Yüksek Lisans Tezi’ olarak hazırlanmıştır.

Tezin başlaması, gerçekleştirilmesi ve tamamlanması aşamalarında önerileri ve yardımını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Şevki KAYIŞ’a, laboratuvar çalışmalarında katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Akif ER ve Arş. Gör. Dr. Zeynep Zehra İPEK’e, tez mizanpaj aşamasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Barış KARSLI’ya ve grafiklerin oluşturulmasında yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Mert MİNAZ’a teşekkür ederim. Yüksek Lisans tez çalışmam sürecinde her konuda yanımda olan ve beni destekleyen değerli aileme yürekten teşekkür ederim.

**Vildan ÇAKIR KARSLI**

2024 / RİZE

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Bakteriyel Balık Patojenleri.....	3
1.2. Bakteriyel Balık Patojenleri ile Mücadele.....	5
1.2.1. Profilaktif Uygulamalar.....	5
1.2.2. Antibiyotik Kullanımı.....	5
1.2.3. Antibiyotiklerin Etki Şekilleri ve Direnç.....	6
1.2.4. Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Kullanılan Bazı Antibiyotikler.....	7
1.2.4.1. Oksitetrasiklin.....	7
1.2.4.2. Florfenikol.....	8
1.2.4.3. Enrofloksasin.....	8
1.2.5. Su Ürünlerinde Antibiyotiklerin Kullanım Yöntemleri.....	8
1.3. Tezin Amacı.....	9
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	10
2.1. Materyal.....	10
2.1.1. Araştırmada Kullanılan Bakteri.....	10
2.1.2. Yem.....	10
2.1.3. Kullanılan Antibiyotikler.....	11
2.1.4. Besiyerleri.....	11
2.1.5. Balık Yağı.....	11
2.2. Yöntem.....	12

2.2.1. Kullanılacak Antibiyotiklerin Seçilmesi .....	12
2.2.2. Yemlerin Hazırlanması ve Sterilizasyonu .....	12
2.2.3. Antibiyogram Testi.....	15
2.4. Verilerin Değerlendirilmesi .....	16
3. BULGULAR.....	17
4. TARTIŞMA .....	23
KAYNAKÇA.....	27



**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Anabilim Dalı** : Su Ürünleri  
**Tez Türü** : Yüksek Lisans  
**Danışman** : Prof. Dr. Şevki KAYIŞ  
**Hazırlayan** : Vildan ÇAKIR KARSLI  
**Yıl** : 2024  
**Sayfa** : 31

## ÖZET

### BAKTERİYEL PATOJENLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAZI ANTİBİYOTİKLERİN BALIK YEMLERİNE İLAVE EDİLME METOTLARININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu tezde, bakteriyel patojenlerin tedavisinde kullanılan enrofloksasin, florfenikol ve oksitetrasiklin antibiyotiklerinin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı antimikrobiyal aktiviteleri balık yemine ilave edilerek in vitro olarak araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada kullanılan antibiyotiklerin yemlere karıştırılmasında yem, antibiyotik (oksitetrasiklin, florfenikol ve enrofloksasin), su (tatlı su veya deniz suyu) ve balık yağının farklı sıralama ve kombinasyonlarını içeren 7 farklı yöntem uygulanmıştır. Antibiyotikli yemlerin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı antibakteriyel aktivitesinin belirlenmesinde disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Sonuçların elde edilmesi amacıyla çalışmada oluşturulan farklı yem grupları katı besiyeri üzerine yerleştirilmiş ve petriler 18-24 saat inkübe edildikten sonra yemlerin çevresinde oluşan zon çapları ölçülmüştür. Elde edilen bulgulara göre kontrol olarak kullanılan steril yemlerin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı herhangi bir inhibisyon zonu oluşturmadığı belirlenmiştir. Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan yemlerin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı gösterdiği en etkili yöntemin, yemin sadece antibiyotik ile karıştırılması şeklinde olduğu, florfenikol ve enrofloksasin uygulamasında ise antibiyotığın su ile karıştırılmasıyla yeme ilave edilmesi ve son olarak balık yağı ilavesi şeklinde olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre su ürünleri yetiştiriciliğinde patojen bakterilere karşı uygulanan bazı antibiyotiklerin uygulanma şekline göre etkisinin değiştiği net olarak ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik, Antimikrobiyal etki, Balık yemi, Patojen bakteri, Uygulama şekli

**Recep Tayyip Erdoğan University Institute of Graduate Studies**

**Department** : Aquaculture  
**Thesis Type** : Master's Thesis  
**Supervisor** : Prof. Dr. Şevki KAYIŞ  
**Author** : Vildan ÇAKIR KARSLI  
**Year** : 2024  
**Pages** : 31

**ABSTRACT**

**INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF ADDING SOME  
ANTIBIOTICS USED IN THE TREATMENT OF BACTERIAL PATHOGENS  
TO FISH FEEDS**

In this thesis, the antimicrobial activities of enrofloxacin, florfenicol, and oxytetracycline antibiotics, which are used in the treatment of bacterial pathogens, against the *Pseudomonas* sp. strain were investigated in vitro by adding them to fish feed. For this purpose, 7 different methods, including various combinations of feed, antibiotics (oxytetracycline, florfenicol, and enrofloxacin), water (freshwater or seawater), and fish oil, were used to mix the antibiotics used in the study into the feed. The disc diffusion method was used to determine the antibacterial activity of feed containing antibiotics against the *Pseudomonas* sp. strain. In order to obtain the results, different feed groups created in the study were placed on a solid medium. After the petri dishes were incubated for 18-24 hours, the zone diameters formed around the feeds were measured. The findings determined that the sterile feed used as control did not create any inhibition zone against the *Pseudomonas* sp. strain. It has been determined that the most effective method of feed prepared using oxytetracycline against the *Pseudomonas* sp. strain is only mixing the feed with antibiotics, while in the application of florfenicol and enrofloxacin, the antibiotic is mixed with water and added to the feed, and finally, fish oil is added. The results of this study clearly demonstrated that the effects of antibiotics used against pathogenic bacteria in aquaculture vary depending on the application method.

**Keywords:** Application method, Antibiotic, Antibacterial effect, Fish feed, Pathogen bacteria

## KISALTMALAR

°C	:	Derece Santigrat
%	:	Yüzde
ENRO	:	Enrofloksasin
FAO	:	Food and Agriculture Organization
FFC	:	Florfenikol
FTS	:	Fizyolojik Tuzlu Su
g	:	Gram
kg	:	Kilogram
MHA	:	Mueller Hinton Agar
mg	:	Miligram
mm	:	Milimetre
OXY	:	Oksitetrasiklin
<i>P.</i>	:	<i>Pseudomonas</i>
rRNA	:	Ribosomal RNA
TSA	:	Tryptic Soy Agar
TÜİK	:	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	:	Ultraviyole
<i>V.</i>	:	<i>Vibrio</i>
vd.	:	Ve diğerleri

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Çalışmada kullanılan yem ve antibiyotik miktarının hesaplanması .....	13
<b>Tablo 2.</b> Antibiyotiklerin yemlere uygulanma şekilleri .....	14
<b>Tablo 3.</b> Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	18
<b>Tablo 4.</b> Florfenikol kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	20
<b>Tablo 5.</b> Enrofloksasin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	21
<b>Tablo 6.</b> Yöntemlerinin ortalama zon çapına göre tavsiye edilen uygulamaları .....	26

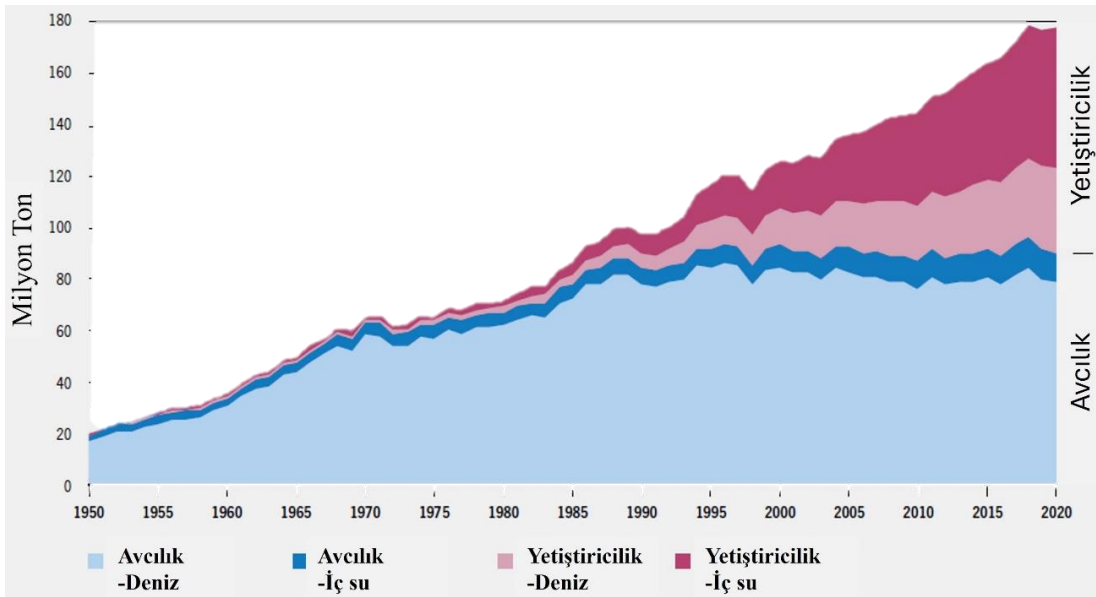


## ŞEKİLLER LİSTESİ

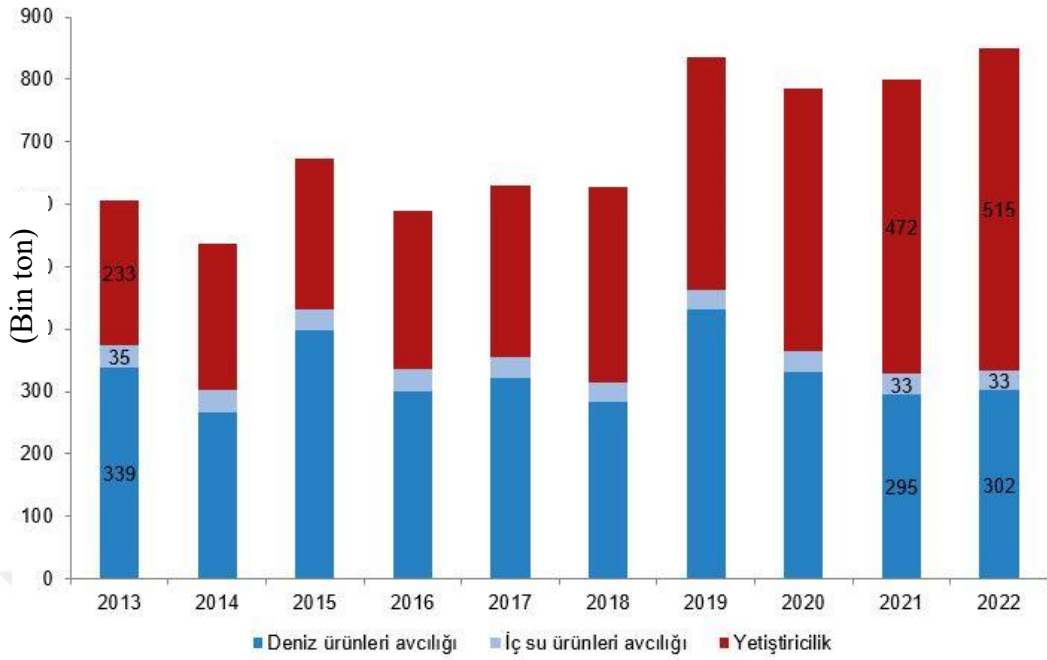
Şekil 1. Dünya su ürünleri üretimi.....	1
Şekil 2. Türkiye su ürünleri üretimi.....	2
Şekil 3. Çalışmada kullanılan balık yemi .....	10
Şekil 4. Çalışmada kullanılan antibiyotikler.....	11
Şekil 5. Yemlere yapılan uygulanmalar .....	15
Şekil 6. Antibiyogram testi .....	16
Şekil 7. Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	18
Şekil 8. Florfenikol kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	20
Şekil 9. Enrofloksasin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının <i>Pseudomonas</i> sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları.....	22

## GİRİŞ

İnsanlar için, karasal besin kaynakları çok fazla çeşitlilik gösterse de sucul sistemlerden elde edilen besinler gerek lezzeti gerekse insan sağlığı açısından faydalı olması açısından oldukça önem arz etmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde su ürünleri istihsalinin ekonomik getirisi yadsınamaz derecededir. Bu durum sucul sistemlerin sürekli olarak sömürülmesine neden olmaktadır. Avcılık yolu ile su ürünleri istihsalinin yapılması günümüz şartlarında tüketim miktarını karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle su ürünleri yetiştiriciliği sektörü son yıllarda oldukça ivme kazanmış, ülkelerin üretim miktarları da bu ivme ile paralel olarak artış göstermiştir. Dünyada su ürünleri üretim miktarı ile ilgili rakamlar son yıllarda yetiştiricilik miktarının avcılık verileri ile neredeyse eşitlendiğini göstermektedir. Öyle ki, dünya su ürünleri üretimi Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO, 2022) verilerine göre 2020 yılında 177,8 milyon ton olarak gerçekleşmiştir. Bunun üretimin %50,79'u (90,3 milyon ton) avcılıktan ve %49,21'i (87,5 milyon ton) ise yetiştiricilikten sağlanmıştır (Şekil 1). Türkiye'de ise bu rakamlar net bir şekilde yetiştiricilik sektöründen yanadır. Türkiye'deki su ürünleri üretimi 2022 yılında 849 bin 808 ton olarak gerçekleşmiş olup üretimin %60,6'sını (514.805 ton) yetiştiricilik ürünleri oluşturmuştur (TUİK, 2023) (Şekil 2).



Şekil 1. Dünya su ürünleri üretimi (FAO, 2022)



**Şekil 2.** Türkiye su ürünleri üretimi (TUİK, 2023)

Hem Türkiye hem de dünya yetiştiricilik oranları incelendiğinde yetiştiricilik oranlarının her yıl bir önceki yıla oranla önemli oranda arttığı görülmektedir. Bu artışın su ürünleri yetiştiriciliğinde önemli bir problem olan patojen mikroorganizmalarda da artışa neden olabileceği ve böylece daha fazla antibiyotik kullanımına işaret etmektedir. Sektördeki bu büyümenin birçok zorluğu ve problemi de beraberinde taşıdığı bir gerçektir. Sucul sistemlerin etkin kullanımı, su kalite sorunları, besleme ve hastalıklar gibi sorunlar yetiştiricilik faaliyetlerinin en önemli sorunları olarak sıralanabilir (Kayış, 2019). Bu nedenle su ürünleri yetiştiriciliğinde antibiyotiklerin doğru kullanımı; balık sağlığı, sucul ekosistem, çevresel sorunlar, insan sağlığı ve ekonomi açısından hem yetiştiricilik endüstrisine hem de tüketicilere önemli katkı sunacağı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsi geçen sorunlar içerisinde “balık sağlığı” konusu oldukça geniş bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalık terimi en kısa tanım ile “normalin dışındaki her şey” olarak ifade edilmiştir. Bu nedenle balıklar için normal olan fizyolojik ve anatomik davranışların iyi bilinmesi gerekir. Hastalık etmenlerinin ve teşhis yöntemlerinin ayrıca tedavi uygulamaları ve kemoterapotikler hakkında uzmanlık gerekmektedir. Tüm bu ihtiyaçlar balık sağlığı konusunun ne derece önem arz ettiğini ortaya koymaktadır.

## 1. GENEL BİLGİLER

Su ürünleri yetiştiriciliğinde ekonomik kayıplara neden olan başlıca patojenik etmenler parazitler, virüsler ve bakteriler olarak ifade edilebilir (Lasee, 1995). Virüsler balıklarda ciddi ölümlere neden olan ve tedavisi yapılamayan patojen grubudur. Özellikle vertikal bulaşma nedeniyle viral hastalıkların izole edildiği işletmelerde itlaf ve üretim sürecinin durdurulması gibi ciddi tedbirler alınması zorunlu tutulmaktadır (Kayış, 2019). Paraziter balık patojenleri ise oldukça geniş bir alana sahiptir. Balık parazitlerinin doğal ve yetiştiriciliği yapılan balıklarda ciddi stres oluşturduğu, sekonder enfeksiyonlara sebebiyet verdiği, özellikle işletmelerin kuluçka sistemlerinde mortalite nedeni olarak rapor edildiği bildirilmiştir (Timur ve Timur, 2003). Protozoan ve metazoan olmak üzere iki ana gruba ayrılan parazitler içerisinde, *Trichodina* sp., *Ichthyophthirius multifiliis* (Siliat), *Ichthyobodo necator* ve *Hexamita* sp. (Flagellat) yetiştiriciliği yapılan balıklarda ülkemizde sıklıkla rapor edilen protozoan parazitler olarak bildirilmiştir. *Gyrodactylus* ve *Dactylogyrus* cinsine ait parazitler (monogenea), *Ceratohoa oestroide* (isopod), *Caligus minimus* (kepepod) ve *Hysterothylacium aduncum* (Nematod) yine ülkemizden rapor edilen metazoan parazitlerdir (Kayış vd., 2009).

### 1.1. Bakteriyel Balık Patojenleri

Balık patojeni bakteriler dünyanın çok farklı yerlerinden ve farklı balık türlerinden rapor edilmişlerdir. Bu patojenler özellikle yoğun olarak yetiştiriciliği yapılan balık türlerinden bildirilmiştir (Timur ve Timur, 2003). Ayrıca doğal balık türlerinden de patojen bakterilerin varlığı rapor edilmiştir (Bingöl vd., 2022).

Balıklardan rapor edilen yaygın bakteriyel patojenler içerisinde kızıl ağız hastalığının etmeni olan *Yersinia ruckeri*, ciddi mortaliyete sahip bir patojendir. İlk kez gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nda rapor edilen patojen günümüzde dünyanın çok farklı bölgelerinden izole edilmiştir (Rucker, 1966). Deride kararma, uyuşukluk, ağız ve dil çevresi ile farklı iç organlarda noktasal kanamalar belirgin semptomlardır (Austin ve Austin, 2012). Bu patojen ülkemizde ilk olarak yine gökkuşağı alabalıklarından rapor edilmiştir (Timur ve Timur, 1991). Patojenden korunmada aşı uygulamasının oldukça başarılı olduğu rapor edilmiştir (Ellis, 1988).

Bir diğerk önemli bakteriyel sorun ise Motil *Aeromonas* grubu bakterilerin meydana getirdiği hastalıklardır. Bu grupta çok farklı tür *Aeromonas* bakterisi yer almaktadır. Özellikle *A. hydrophila*, *A. sobria* ve *A. veroni* bilinen en yaygın türleridir (Austin ve Austin, 2012). Su, toprak ve gıdalarda yaygın olarak bulunabilen bu türler, balıklarda deri üzerinde lezyonlar, böbrek dokularında nekrozlar, asites ve alabalıklarda keseli bireylerde mavi kese hastalığı gibi semptomlar ile karakterize olmaktadır (Kayaş vd., 2017).

Balıklarda hastalık oluşturan Gram pozitif bakteriler içerisinde yaygın olarak bilinen türlerden biri de *Lactococcus garvieae* bakterisidir. Hem tatlı hem de tuzlu su sistemlerinde yaşayan balık türlerinden rapor edilen bakteri, ülkemiz sularından ilk kez gökkuşuğı alabalığından (*O. mykiss*) rapor edilmiştir (Öztürk ve Altınok, 2014; Didinen vd., 2014). Gözlerde oluşan eksoftalmus hastalığın en önemli belirtilerindendir. Yetiştiriciliği yapılan alabalıklardan ülkemizde yaygın olarak rapor edilen patojenlerdendir (Türe ve Çimagil, 2018). Hastalık ile mücadelede aşı uygulaması etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Özellikle denizel sistemler dikkate alındığında balıklardan rapor edilen bakteriler içerisinde yer alan bir diğerk grup *Vibrio* cinsine ait türlerdir. *Vibrio ordalii*, *V. anguillarum*, *V. alginolyticus* ve *V. vulnificus* birçok sucul organizmadan rapor edilen türlerdir (Korun ve Timur, 2008). Bu türler içerisinde *V. anguillarum* en çok bilinen türdür (Öztürk ve Altınok, 2014). Hastalık “warm-water vibriosis” olarak da ifade edilmektedir. Balıkların karın bölgesinde noktasal kanamalar, yüzgeç diplerinde kanamalar ve solungaç kapağı üzerinde yangılar belirgin belirtilerdir.

Balık patojeni bakteriler içerisinde *Pseudomonas* cinsine ait bakteriler de son yıllarda balıklardan sıklıkla rapor edilmektedir. Bu cins içerisinde *Pseudomonas fluorescens*, *P. aeruginosa*, *P. putida* ve *P. anguilliseptica* türleri önemli bir yer almaktadır (Hussain vd., 2023; Aydın vd., 2011). Patojen gram negatif bakteriler grubunda yer almaktadır. Balıklarda meydana gelen enfeksiyonlarda renkte karararma, gözlerde şişme, kanamalar ve asites gibi belirtiler göstermektedir (Timur ve Timur, 2003).

## 1.2. Bakteriyel Balık Patojenleri ile Mücadele

### 1.2.1. Profilaktif Uygulamalar

Balık sağlığının korunması konusunda önemli adımlardan biri de önleyici tedbirlerin alınması olarak ifade edilmiştir. Bu konuda ilk aşama yetiştiricilik ünitelerinde sağlıklı bireylerin seçimidir. İşletme hijyeni ve bulaşmayı önleme ise sürdürülebilirlik açısından son derece önemli kabul edilmektedir. Sağlıklı balıkların sisteme taşınması sırasında kullanılan ekipmanların dezenfekte edilmesi, çalışan personelin kontaminasyona sebep olmaması, havuz ve kafeslerde kullanılan tüm malzemenin sürekli temiz kalmasını sağlamak ve balıkların takip edilmesi, ölü balıkların sistemden uygun şekilde uzaklaştırılması gibi uygulamalar hijyen başlığı altında ifade edilmiştir. Balıkların immün cevabına katkı sağlayacak vitamin, mineral ve probiyotik ilaveli yemler ile besleme yapılması ise balık sağlığına koruyucu etki yapacak tedbirler olarak bildirilmiştir. Uygun stok yoğunluğunun sağlanması, besleme rejiminin optimum olması hastalıklara direnci artıracak uygulamalardır. Ayrıca balıkların sisteme transferinden önce yerleşik patojenlere karşı aşılması son yıllarda yapılan en önemli koruyucu tedbirlerin başında gelmektedir. Ülkemizde yersiniozis, vibriozis ve kok enfeksiyonlarına karşı etkin olarak kullanılan ithal ve yerli aşılardan varlığı bilinmektedir (Kayıs, 2019).

### 1.2.2. Antibiyotik Kullanımı

Günümüzde bakteriyel enfeksiyonlar ile mücadelede en etkin yöntem olarak ilk sırada antibiyotik kullanımı gelmektedir. Doğal ya da sentetik yollar ile üretilen antibiyotikler bakterilerin ölümüne veya üremesine engel olan ürünlerdir. İlk olarak Uzak Doğu'da yaklaşık 2500 yıl önce kullanıldığı rapor edilmiştir. Antibiyotiklerin modern kullanımının ilk kez Emmerich ve Löw'ün *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı 19. yüzyılın sonlarında kullandığı piyosinazın ile başladığı ifade edilmektedir. Geçen sürede antibiyotikler birçok canlı türünde bakteriler ile kullanılmaya başlanılmıştır. Dünya genelinde antibiyotik kullanımının yıllık maliyetinin 2006 yılı verilerine göre 20 milyar dolar olduğu ifade edilmektedir (Mollahaliloğlu vd., 2006; Dinç vd., 2016).

Antibiyotikler bakteriler ile enfekte olan bireyleri tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Akuakültürde de tedavi için antibiyotik uygulamaları oldukça

yaygındır (Noga, 2010). Antibiyotiklerin kullanımından önce patojen bakterinin izole edilmesi ve antibiyogram testleri sonucunda uygun antibiyotiğin belirlenmesi gerekir. Ülkemizde balık patojenlerine karşı yaygın kullanımı olan antibiyotikler içerisinde, florfenikol, oksitetrasiklin, enrofloksasin, tribresen gibi antibiyotikler sıralanabilir.

### 1.2.3. Antibiyotiklerin Etki Şekilleri ve Direnç

Antibiyotiklerin genel olarak bakterilere karşı etkisi 3 ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. *Etki şekillerine* göre antibiyotikler bakterisit ve bakteriyostatik olarak sınıflandırılırlar. *Etki mekanizmaları* (hücre duvar sentezini bozan, sitoplazma membran geçirgenliğini bozan, protein sentezini engelleyen, genetik materyal üzerinde etki bakteriyel antimetabolitlerin üretilmesini engelleyen) ve *kimyasal yapılarına* (beta laktamlar, kinolonlar tetrasiklinler, sülfonamidler, aminoglikozidler, linkozamidler, polipeptidler, makrolidler, nitrofuranlar, fenikoller, imidazoller ve rifamisinler) göre de sınıflandırılmaktadır (Akkan, 1997).

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç mekanizması ise doğal, sonradan kazanılmış ve çevresel koşullara bağlı direnç şeklinde değerlendirilmektedir. Bu başlıklar altında yer alan direnç mekanizmaları ise ilaç hedefinde değişiklik yapılması, başka bir metabolik mekanizma kullanılması, enzimatik yollar ile ilacın inaktivasyonu, hücre zarının geçirgenliğinin inaktive ya da azaltılması ve aktif pompalama yoluyla ilacın hücre dışına atılması şeklinde açıklanmaktadır (Kayış, 2019).

Balık patojenlerinin antimikrobiyal dirençleri hakkında yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu konuda kapsamlı bir derleme çalışmasında yaygın balık patojeni bakterilerin direnç mekanizmaları, plazmit durumları rapor edilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Photobacterium*, *Edwardsiella* ve *Vibrio* cinslerine ait direnç durumları genetik açıdan da detaylı şekilde izah edilmiştir. Bu bakteri gruplarının plazmid ve integronlar yoluyla elde ettikleri direnci diğer bakterilere aktarabildikleri bildirilmiştir (Miller ve Harbotte, 2018).

Ülkemiz özelinde de balık patojeni bakterilerin antibiyotiklere karşı direnci ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Kayış vd. (2021), balık çiftliklerinden izole edilen 43 farklı suş (*Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Bacillus* sp. ve *Lactococcus*) üzerinde yaptıkları incelemede, bakterilerin Ampisiline karşı yüksek dirençliliğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Ülkemizin Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yer alan alabalık çiftliklerinden

izole edilen bakteriler üzerinde yapılan bir araştırmada en yüksek direncin sulfamethoxazole karşı olduğu bildirilmiştir (Capkin vd., 2015). Türe ve Alp (2016), yine alabalık işletmelerinden izole edilen *Streptococcus iniae*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio anguillarum*, *Photobacterium damsela subsp. piscicida*, *Lactococcus garvieae*, *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas luteola* ve *Yersinia ruckeri* bakterilerine karşı linkomsin, penisilin G ve amoksisilin antibiyotiklerinin dirençliliklerini rapor etmişlerdir.

#### **1.2.4. Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Kullanılan Bazı Antibiyotikler**

Balık yetiştiriciliğinde kullanılan antibiyotikler farklı gruplara ait olabilmektedir. Resmî Gazete’de 27919 sayılı yayına konu olarak, ülkemizde hayvansal gıdalarda kullanılabilir ve limitleri belirlenmiş olunan 58 adet antibiyotik bulunmaktadır. Bununla birlikte, yasaklı olan antibiyotikler ise kloramfenikol ve nitrofuranlar olmak üzere iki adettir. Yaygın olarak kullanılan ve üzerinde çokça çalışma yapılan antibiyotikler ise florfenikol, enrofloksasin ve oksitetrasiklin olarak değerlendirilebilir.

##### **1.2.4.1. Oksitetrasiklin**

Oksitetrasiklin, özellikle streptokok enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan tetrasiklin grubu bir antibiyotik olmasının yanı sıra Gram negatif bakteriler içinde kullanılan bakteriyostatik özellikte bir antibiyotiktir. Robert Woodward tarafından 1953 yılında  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  formülü şeklinde keşfedilmiştir. Balık çiftliklerinde enfeksiyonları önlemede sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir (Pinto vd., 2023). Oksitetrasiklin antibiyotiğinin, *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Lactococcus garvieae* ve *Vibrio anguillarum* gibi bakterilerin enfekte ettiği birçok balık türünde (*Salmo sp.*, *Oncorhynchus sp.*, *Salvelinus alpinus*, *Ictalurus punctatus*, *Oreochromis niloticus*, *Paralichthys olivaceus*, *Psetta maxima*, *Sparus aurata*, *Dicentrarchus labrax*, *Anguilla anguilla*, *Cyprinus carpio*) kullanıldığı rapor edilmiştir. Balıklarda oral tedavide 1 kg canlı ağrılığa 75 mg dozunda kullanıldığı bildirilmiştir (Leal vd., 2019).

#### **1.2.4.2. Florfenikol**

Florfenikol, daha çok veteriner hekimlikte farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Gerek Gram-pozitif ve gerekse Gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğuna karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Papich, 2016). İlk olarak Japonya’da kullanıldığı bildirilmiştir (Li vd., 2020). Ancak balıklarda kullanımını FDA (Food and Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri’nin bir kurumu) onayının ardından yaygınlaşmıştır. Florfenikol gökkuşağı alabalığında *Flavobacterium psychrophilum*'un neden olduğu bakteriyel patolojilerle mücadele etmek için kullanılmıştır. Ayrıca, *Aeromonas salmonicida*'nın neden olduğu, furunculosis'in tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Sazan balıklarında *Vibrio anguillarum* ve Pasteurelasis, Japon levreklerinde *Edwardsiella tarda* gibi hastalıklarda kullanıldığı ve diğer bazı antibiyotiklere göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (Ingliš ve Richards, 1991; Michel vd., 2003). Balıklarda oral tedavide 10 mg/kg canlı ağırlık dozunda kullanıldığı bildirilmiştir (Trif vd., 2023).

#### **1.2.4.3. Enrofloksasin**

Enrofloksasin kinolon ailesine ait olan florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Gram pozitif ve Gram negatif aerob bakteriler üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir. Bakterilerde DNA giraz enzimini inhibe eden bir etki mekanizması vardır. Enrofloksasin, balıklarda yaygın olarak rapor edilen *Aeromonas salmonicida*, *Yersinia ruckeri* ve *Flavobacterium psychrophilum* gibi birçok bakteriye karşı kullanılmaktadır. Ayrıca enrofloksasin akvaryum balıklarında da yaygın olarak kullanılmaktadır (Stoffregen vd., 1993). Balıklarda etkin doz 10 mg/kg olarak bildirilmiştir (Viel vd., 2021).

#### **1.2.5. Su Ürünlerinde Antibiyotiklerin Kullanım Yöntemleri**

Su ürünleri yetiştiriciliğinde hastalık vakalarında antibiyotik kullanımının uygulama metotları oldukça önem arz etmektedir. Öncelikle uygun antibiyotiğin belirlenmesi amacıyla antibiyogram testleri önem arz etmektedir. Balıklarda antibiyotik uygulamalarının, banyo, enjeksiyon ve yeme ilave şeklinde uygulandığı bilinmektedir (Markestad ve Grave, 1997). Yem ile yapılan uygulamalarda ise farklı terkipler mevcuttur. Bu bağlamda antibiyotiğin yeme direk ilavesi, yemin balık yağı

ya da diğer bitkisel yağlar ile nemlendirilmesi sonrasında antibiyotik ilavesi gibi yöntemler en yaygın uygulamalardır (Boyacıoğlu ve Akar, 2012). Bunun yanı sıra antibiyotiğin su veya alkol gibi ürünler ile sulandırılması gibi farklı metotlar da mevcuttur.

### **1.3. Tezin Amacı**

Bakteriyel balık hastalıklarının tedavisi amacıyla yemlere antibiyotik ilavesinin yaygınlığı birçok çalışmada ifade edilmiştir. Ancak antibiyotiğin yemlere ne şekilde uygulandığı ile ilgili açıklamalar yeterli değildir. Yaygın olan yemlerin bitkisel yağlar ile nemlendirilmesi ve sonrasında antibiyotiğin yeme ilave edilmesi metodu olsa da antibiyotiğin yağ ile karışımının yapılması ve sonrasında yeme ilave edilmesine de mevcut uygulamalarda rastlanılmaktadır. Ayrıca antibiyotiğin su veya alkol ile çözündürülmesi ve yeme ilave edilmesi ya da yemin su ile karıştırılıp sonrasında antibiyotik ilavesi yapılmaktadır. Bu karışıklığın giderilmesi ve balık yemlerine antibiyotik ilave yönteminin en ideal formatının nasıl olacağı sorusu hazırlanan bu tezin ana amacını oluşturmaktadır. Ayrıca hazırlanan farklı terkipteki yemlerin tatlı su ve deniz suyuna atıldıktan sonraki etki durumlarının da in vitro olarak çalışılması hedeflenmiştir.

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. Araştırmada Kullanılan Bakteri

Çalışmalarda Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Balık Sağlığı Laboratuvarında bulunan ultra derin dondurucuda (-80 °C) stoklanan 275 stok kodlu *Pseudomonas* sp. bakterisi kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan bakteri Kürtün Baraj Gölü'nde yetiştiriciliği yapılan hastalık semptomları gösteren gökkuşuğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nin böbrek dokusundan izole edilmiştir. Bu bakteri daha önceden moleküler yöntem ile (16S rRNA) % 99 *Pseudomonas* sp. (Kabul Numarası: MK548498) olarak tanımlanmıştır. Yapılan antibiyogram sonuçlarına göre enrofloksasin, florfenikol ve oksitetrasiklin antibiyotiklerine duyarlı olduğu için bu bakteri tercih edilmiştir.

#### 2.1.2. Yem

Çalışmada 6 mm boyutunda olan ticari olarak satılan alabalık yemi (Gümüşdoğa Su Ürünleri, Milas/MUĞLA) kullanılmıştır (Şekil 3). Büyük hacimli olması nedeniyle çalışma kolaylığı sağlaması amacıyla tercih edilmiştir.



Şekil 3. Çalışmada kullanılan balık yemi (özgün)

### 2.1.3. Kullanılan Antibiyotikler

Çalışmada ticari olarak satılan Enrofloksasin 20 mg/kg (Enronet % 50 Aqua), Florfenikol 15 mg/kg (Florfish % 50) ve Oksitetrasiklin 50 mg/kg (Oksipol % 80) antibiyotikleri kullanılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışmada kullanılan antibiyotikler (Enrofloksasin (a); Florfenikol (b); Oksitetrasiklin (c)) (özgün)

### 2.1.4. Besiyerleri

Bakterilerin çoğaltılması için Tryptic Soy Agar (TSA) ve antibiyogram testlerinin yapılabilmesi için Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck, Germany) besiyeri tercih edilmiştir.

### 2.1.5. Balık Yağı

Çalışmada kullanılan balık yağı Kagsan Karadeniz Gıda ve Tarım Sanayii A.S. (Akçaabat/Trabzon) firmasından temin edilmiş olup hem insan tüketimi hem de kültür balıkçılığı kullanıma uygundur Balık yağının ham maddesini Omega-3 yağ asitleri bakımından zengin olan hamsi balığı oluşturmakta olup, üretim aşamasında pişirme, presleme ve santrifüjle ayrıştırma işlemleri uygulandığı ifade edilmektedir.

## **2.2. Yöntem**







### **2.2.1. Kullanılacak Antibiyotiklerin Seçilmesi**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Balık Sağlığı Laboratuvarı bakteri stoklarında bulunan 275 kodlu (*Pseudomonas* sp.) bakteri için antibiyotik seçimi, daha önce yapılan antibiyogram test sonuçları ve yaygın kullanım durumları dikkate alınarak yapılmıştır. Yapılan ön testler neticesinde enrofloksasin, florfenikol ve oksitetrasiklin sırasıyla 25 mm, 28 mm ve 26 mm zon çapı oluşturarak bu bakteri için duyarlı antibiyotikler olarak tespit edilmiş ve çalışmada kullanılmak için seçilmiştir.

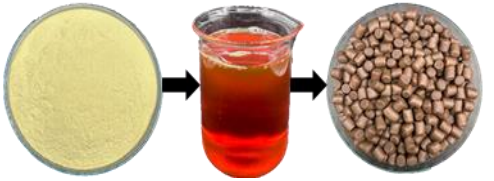



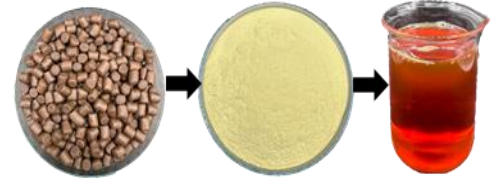


### **2.2.2. Yemlerin Hazırlanması ve Sterilizasyonu**

Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin yemlere karıştırılmasında 7 farklı metot kullanılmıştır. Yemler ve çalışmada kullanılacak saf su daha öncesinde 121 °C'de 15 dakika otoklavda steril edilmiştir. Balık yağı ise laminar kabin içerisinde 15 dakika UV ile steril edilmiştir. Yeme ilave edilecek antibiyotiklerin miktarlarının nasıl belirlendiği Tablo 1'de belirtilmiştir Antibiyotiklerin yeme karıştırılmasında kullanılan işlem basamakları ise Tablo 2'de verilmiştir. Yemlerin steril edilmesi, besi yerine yerleştirilmesi, suya (tatlı veya tuzlu) daldırılması (3 sn süre ile suda bekletildi) ve suya daldırılmış yemlerin besi yerine yerleştirilmesi Şekil 5'te gösterilmiştir.

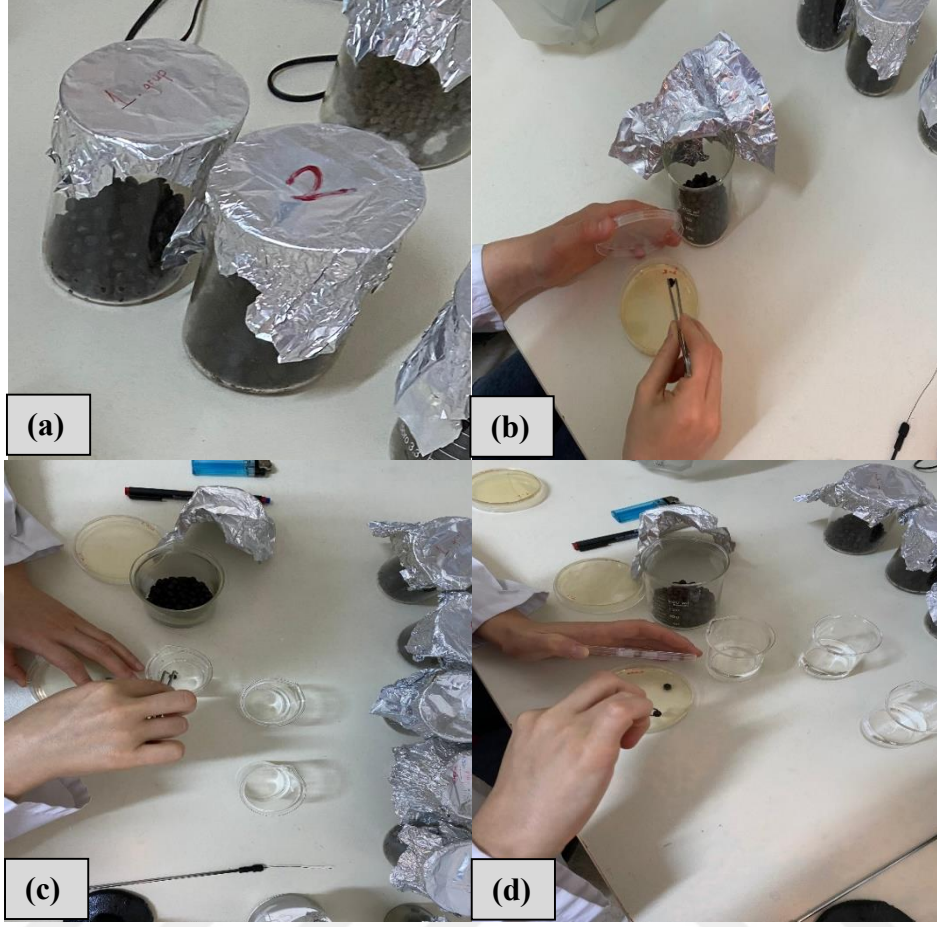
**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan yem ve antibiyotik miktarının hesaplanması

<b>Oksitetrasiklin (% 80 lik)</b> <b>Doz 50 mg/kg/CA</b>	<b>Florfenikol (% 50 lik)</b> <b>Doz 15 mg/kg/CA</b>	<b>Enrofloksasin (% 50 lik)</b> <b>Doz 20 mg/kg/CA</b>
1 kg balık için 60 mg antibiyotik gereklidir.	1 kg balık için 30 mg antibiyotik gereklidir.	1 kg balık için 40 mg antibiyotik gereklidir.
		
Yem miktarı tüm gruplarda canlı ağırlığın % 1'i olarak kabul edilmiştir (10 g yem)		
		
Çalışma kolaylığı açısından yem ve antibiyotik miktarı 5 kg balık ağırlığı üzerinden hesaplanmıştır. Sonuçta <b>50 g yem ve 0,3 g</b> antibiyotik kullanılmıştır.	Çalışma kolaylığı açısından yem ve antibiyotik miktarı 5 kg balık ağırlığı üzerinden hesaplanmıştır. Sonuçta <b>50 g yem ve 0,15 g</b> antibiyotik kullanılmıştır.	Çalışma kolaylığı açısından yem ve antibiyotik miktarı 5 kg balık ağırlığı üzerinden hesaplanmıştır. Sonuçta <b>50 g yem ve 0,2 g</b> antibiyotik kullanılmıştır.

**Tablo 2. Antibiyotiklerin yemlere uygulanma şekilleri**

GRUPLAR	I. Aşama	II. Aşama	III. Aşama
 <p>1. Grup</p>	Antibiyotik ve 1 g balık yağı karıştırıldı.	I. aşamada elde edilen karışım yeme ilave edildi.	-
 <p>2. Grup</p>	Yem ve 10 g su karıştırıldı.	I. aşamada elde edilen karışım 2,5 g balık yağı ile karıştırıldı.	II. aşamada elde edilen karışıma antibiyotik ilave edildi.
 <p>3. Grup</p>	Yem ve 1 g balık yağı karıştırıldı.	I. aşamada elde edilen karışıma antibiyotik ilave edildi.	-
 <p>4. Grup</p>	Antibiyotik 5 g su ile karıştırıldı	I. aşamada elde edilen karışım yeme ilave edildi.	II. aşamada elde edilen karışıma 1 g balık yağı ilave edildi.
 <p>5. Grup</p>	Yem ve antibiyotik karıştırıldı.	I. aşamada elde edilen karışıma 1 g balık yağı ilave edildi	-
 <p>6. Grup</p>	Yem ve antibiyotik karıştırıldı.	-	-
 <p>7. Grup</p>	Antibiyotik (FFC 0,15 g) ve 5 ml etil alkol karıştırıldı.	I. aşamada elde edilen karışım 50 g yem ile karıştırıldı.	II. aşamada elde edilen karışıma 1 g balık yağı ilave edildi.

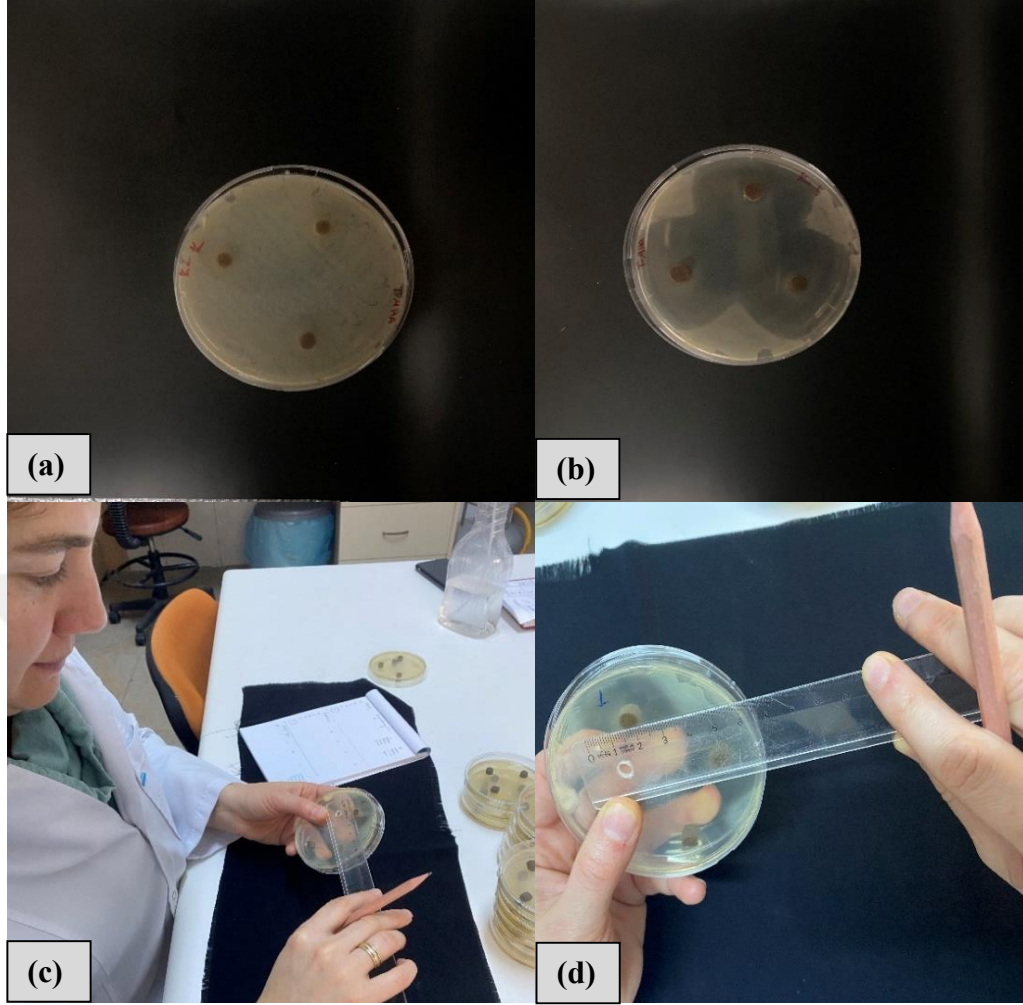
FFC; Florfenikol. Tüm resimler özgündür.



**Şekil 5.** Yemlere yapılan uygulanmalar (Yemlerin steril edilmesi (a), besi yerine yerleştirilmesi (b), suya (tatlı veya tuzlu) daldırılması (c) ve suya daldırılmış yemlerin besi yerine yerleştirilmesi (d) (özgün)

### 2.2.3. Antibiyogram Testi

Çalışmada, kullanılan bakteri ilk olarak TSA besiyerine ekimi yapılmış ve 18-24 saat  $20\pm 2$  °C’de inkübe edilmiştir. Saf olarak üreyen bakteriler fizyolojik tuzlu suda (FTS) 0,5 McFarland bulanıklığına getirilerek MHA besiyerine inoküle edilmiştir. Antibiyotikli yem grupları kuru şekilde herhangi bir işleme tabi tutulmadan direk MHA besiyerine yerleştirilmiştir. Antibiyotikli yem grupları 50 mL tatlı su ve deniz suyuna 3-5 saniye daldırılıp çıkartılmış ardından yemin üzerinde kalan su sızdırılarak MHA besiyerine dik olacak şekilde yerleştirilmiştir. Antibiyogram denemeleri 18-24 saat  $20\pm 2$  °C’de inoküle edilmiştir ve oluşan zon çapları bir cetvel aracılığıyla 3 farklı kişi tarafından ölçülerek ortalama değerler alınmış (Şekil 6) ve sonuçlar kaydedilmiştir. Çalışma 3 tekerrürlü olacak şekilde tamamlanmıştır.



**Şekil 6.** Antibiyogram testi (Antibiyotiksiz yemlerin inhibisyon zonu (a), antibiyotikli yemlerin inhibisyon zonu (b), inhibisyon zonlarının ölçülmesi (c ve d) (özgün)

#### 2.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Farklı antibiyotiklerin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla elde edilen verilerin paralellerinin (n:3) ortalama  $\pm$  standart sapması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır. Araştırmada istatistiksel değerlendirmeler JMP 5.0.1 (SAS Institute Inc, NC, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde farklı uygulama yöntemleri arası farkı saptamak amacı ile varyansları homojen bulunan grupların önemlilik testi için 'One Way Anova' ve 'Tukey testi' uygulanmış ve önem derecesi  $p < 0,05$  olarak kullanılmıştır (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 2000).

### 3. BULGULAR

Çalışmada üç farklı antibiyotik (oksitetrasiklin, florfenikol ve enrofloksasin) kullanılmış olup, kullanılan yemlerden kaynaklı kontaminasyonun belirlenmesi amacıyla besiyerlerine yerleştirilen steril yemlerin (kontrol) *Pseudomonas* sp. bakterisinin üremesine karşı herhangi bir inhibisyon zonu oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan farklı yem gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturduğu zon çapları Tablo 3 ve Şekil 7'de gösterilmiştir. Kuru olarak yerleştirilerek hazırlanan yem gruplarından *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en etkili antibakteriyel etkiyi 6 numaralı uygulama yöntemi göstermiştir. 6 numaralı uygulama yönteminin sonuçları 3 ve 5 numaralı uygulama yöntemlerinin sonuçları ile benzer bulunurken ( $p>0,05$ ), 1, 2 ve 4 numaralı uygulama yöntemlerinden istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Tatlı suya batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları incelendiğinde en yüksek inhibisyon zonu 48,75 mm ile 4 numaralı uygulama yönteminde tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde 1., 2., 4. ve 6. uygulama yöntemlerinin sonuçları birbirlerine yakın bulunurken ( $p>0,05$ ), bu uygulama yöntemleri 3 ve 5 numaralı uygulama yöntemlerinden anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları incelendiğinde, *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en yüksek inhibisyon zonu 6. uygulama yönteminde belirlenmiş olup, bu yöntemin 1., 2., 3. ve 5. uygulama yöntemleriyle benzerlik gösterdiği ( $p>0,05$ ), 4. uygulama yönteminin ise diğer yöntemlerden istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0,05$ ).

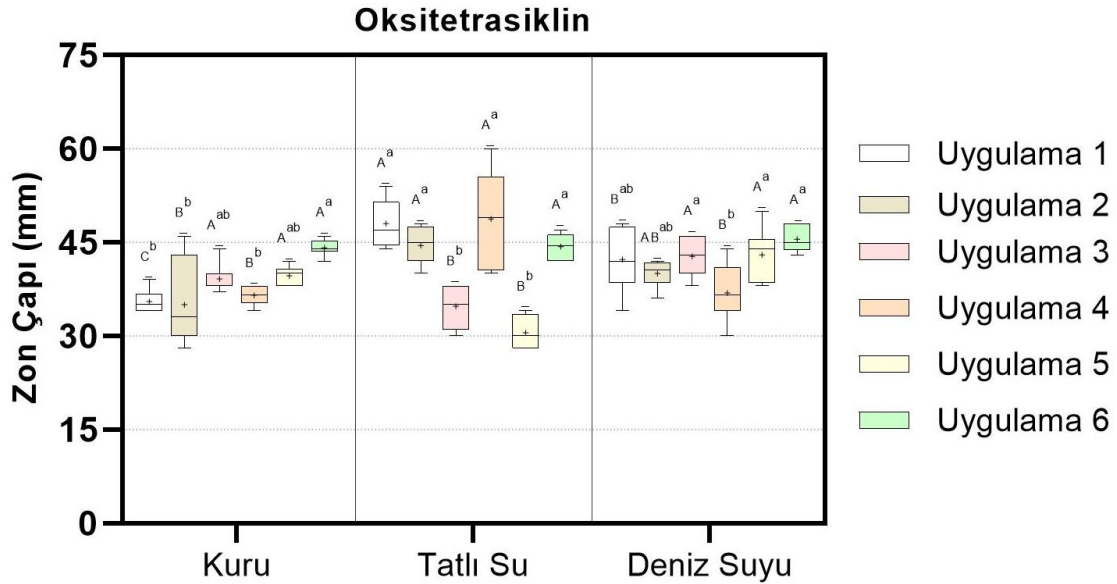
Tatlı su (3. ve 5. uygulama yöntemi hariç) ve deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan uygulama yöntemlerinin kuru olarak yerleştirilen yem gruplarına kıyasla daha yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Tatlı su ve deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları arasındaki farklar 2. ve 6. uygulama yöntemi hariç istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Üç farklı uygulama şekli dikkate alındığında uygulama yöntemleri arasında

en yüksek inhibisyon zonu ortalama 44,66 mm ile 6 numaralı yöntemde tespit edilmiştir.

**Tablo 3.** Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm)

Uygulama Yöntemleri	Uygulanış Şekli			Ortalama
	Kuru	Tatlı Su	Deniz Suyu	
Kontrol	*	*	*	*
1	31,66±1,77 <sup>C<sup>b</sup></sup>	48,00±3,70 <sup>A<sup>a</sup></sup>	42,25±5,06 <sup>B<sup>ab</sup></sup>	40,64
2	31,33±7,09 <sup>B<sup>b</sup></sup>	44,50±2,97 <sup>A<sup>a</sup></sup>	40,00±2,07 <sup>AB<sup>ab</sup></sup>	38,61
3	35,11±2,23 <sup>A<sup>ab</sup></sup>	34,75±3,37 <sup>B<sup>b</sup></sup>	42,75±3,19 <sup>A<sup>a</sup></sup>	37,54
4	32,88±1,51 <sup>B<sup>b</sup></sup>	<b>48,75±8,06<sup>A<sup>a</sup></sup></b>	36,88±4,51 <sup>B<sup>b</sup></sup>	39,50
5	35,77±1,50 <sup>A<sup>ab</sup></sup>	30,50±2,77 <sup>B<sup>b</sup></sup>	43,00±4,14 <sup>A<sup>a</sup></sup>	36,42
6	<b>44,16±1,32<sup>A<sup>a</sup></sup></b>	44,33±2,06 <sup>A<sup>a</sup></sup>	<b>45,50±2,16<sup>A<sup>a</sup></sup></b>	<b>44,66</b>

\* İnhibisyon zonu görülmedi. Aynı satırdaki farklı büyük harfler (A, B, C) aynı uygulama yönteminin farklı uygulanış şekilleri arasındaki farkı belirtir (p<0,05). Aynı sütundaki farklı küçük harfler (a, b) aynı uygulanış şeklinin farklı uygulama yöntemleri arasındaki farkını belirtir (p<0,05).



**Şekil 7.** Oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm) (Küçük harfler aynı uygulanış şeklinin farklı uygulama yöntemlerine olan farkını belirtmektedir, büyük harfler farklı uygulanış şekillerinin aynı uygulama yöntemine olan farkını belirtmektedir (p<0,05)).

Florfenikol kullanılarak hazırlanan farklı yem gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturduğu zon çapları Tablo 4 ve Şekil 8'de gösterilmiştir. Kuru olarak hazırlanan farklı uygulama yöntemlerinin *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zonları 38,00-44,66 mm arasında tespit edilmiş olup uygulama yöntemleri arasındaki farklar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Tatlı suya batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları incelendiğinde, *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en iyi antibakteriyel etkiyi 4. uygulama yöntemi gösterdiği ve bu yöntemin en düşük zon oluşumunun görüldüğü 7. yöntem hariç diğer tüm yöntemlerle istatistiksel olarak benzer olduğu saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

Deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları incelendiğinde, *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en etkili antibakteriyel etkiyi 46,33 mm zon çapı ile 1 numaralı uygulama yönteminin sağladığı ve bu yöntemin gösterdiği antibakteriyel etkinin 3 numaralı uygulama yöntemi hariç diğer uygulama yöntemlerinden anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). En düşük inhibisyon zonu oluşturan 7 numaralı uygulama yönteminin ise diğer uygulama yöntemlerinden anlamlı derece daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

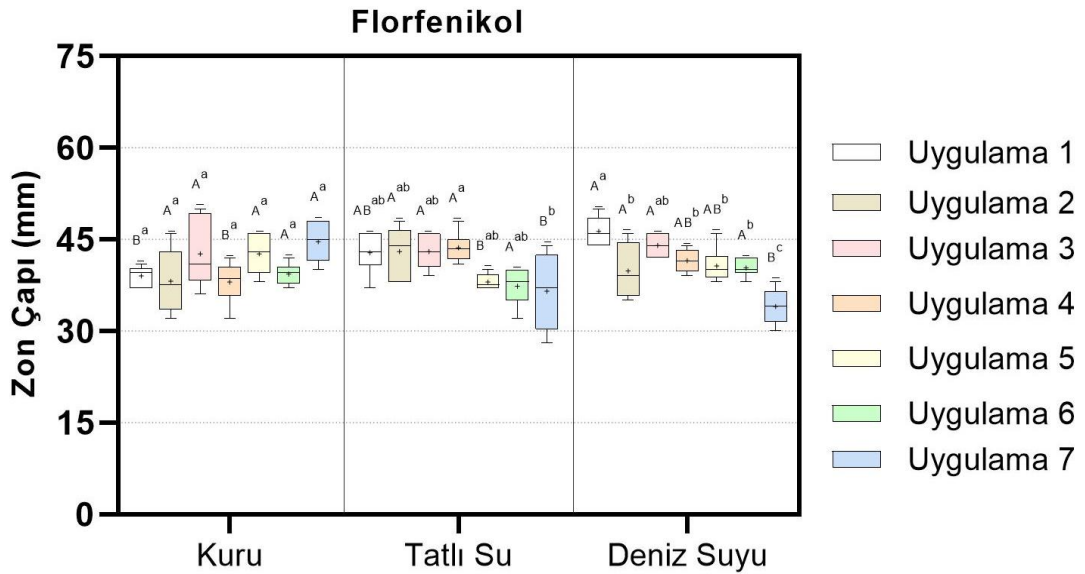
Tüm yem grupları arasında *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en yüksek antibakteriyel etkiyi deniz suyuna batırılarak hazırlanan 1 numaralı uygulama yöntemi göstermiştir. Florfenikol kullanılarak hazırlanan farklı yem grupları uygulanan şekillerine göre değerlendirildiğinde; 2, 3 ve 6 numaralı uygulama yöntemlerinin uygulanan şekillerine göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

Florfenikol kullanılarak hazırlanan yemlerin uygulama yöntemlerine göre *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zonunun ortalama değerleri incelendiğinde en iyi etkiyi 43,22 mm zon çapı ile 3 numaralı uygulama yönteminin gösterdiği tespit edilmiştir.

**Tablo 4.** Florfenikol kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm)

Uygulama Yöntemleri	Uygulanış Şekilleri			Ortalama
	Kuru	Tatlı su	Deniz suyu	
Kontrol	*	*	*	*
1	39,00±1,67 <sub>B</sub> <sup>a</sup>	42,83±3,37 <sub>AB</sub> <sup>ab</sup>	<b>46,33±2,33<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	42,72
2	38,16±5,15 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	43,00±4,33 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	39,83±4,40 <sub>A</sub> <sup>b</sup>	40,33
3	42,66±5,64 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	43,00±2,82 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	44,00±1,78 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	<b>43,22</b>
4	38,00±3,40 <sub>B</sub> <sup>a</sup>	<b>43,66±2,42<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	41,50±1,87 <sub>AB</sub> <sup>b</sup>	41,05
5	42,66±3,72 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	38,00±1,26 <sub>B</sub> <sup>ab</sup>	40,67±2,80 <sub>AB</sub> <sup>b</sup>	40,44
6	39,33±1,75 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	37,33±3,01 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	40,33±1,50 <sub>A</sub> <sup>b</sup>	39,00
7	<b>44,66±3,26<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	36,50±6,15 <sub>B</sub> <sup>b</sup>	34,00±2,82 <sub>B</sub> <sup>c</sup>	38,39

\* İnhibisyon zonu görülmedi. Aynı satırdaki farklı büyük harfler (A, B) aynı uygulama yönteminin farklı uygulanış şekilleri arasındaki farkı belirtmektedir (p<0,05). Aynı sütundaki farklı küçük harfler (a, b, c) aynı uygulanış şeklinin farklı uygulama yöntemleri arasındaki farkını belirtmektedir (p <0,05).



**Şekil 8.** Florfenikol kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm) (Küçük harfler aynı uygulanış şeklinin farklı uygulama yöntemlerine olan farkını belirtmektedir, büyük harfler farklı uygulanış şekillerinin aynı uygulama yöntemine olan farkını belirtir (p<0,05)).

Enrofloksasin kullanılarak hazırlanan farklı yem gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturduğu zon çapları Tablo 5 ve Şekil 9’da gösterilmiştir. Kuru olarak yerleştirilerek hazırlanan yem gruplarından *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en etkili antibakteriyel etkiyi 5 numaralı uygulama yöntemi göstermiş olup bu yöntem 2, 4 ve 6 numaralı uygulama yöntemlerinden istatistiki olarak farklı bulunmuştur (p<0,05).

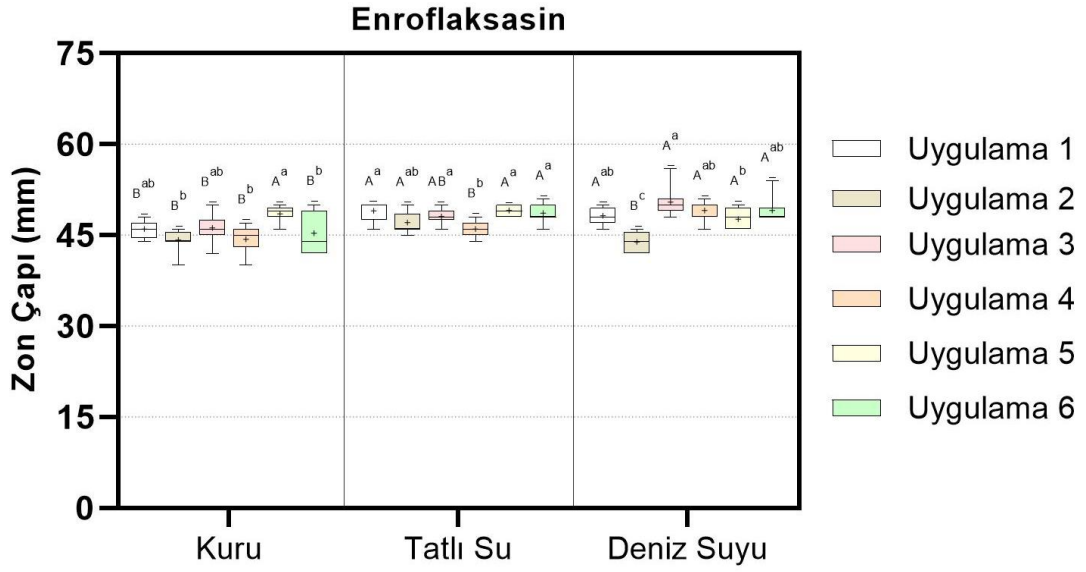
Tatlı suya batırılıp çıkartıldıktan sonra yerleştirilen yem gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları 46,00 mm (4. uygulama yöntemi) ile 49,11 mm (5. uygulama yöntemi) arasında tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). En düşük antibakteriyel etkiyi 4 numaralı uygulama yöntemi göstermiş olup 2 numaralı uygulama yöntemi hariç diğer gruplardan anlamlı derece daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 5.** Enrofloksasin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm)

Uygulama Yöntemleri	Uygulanış Şekli			Ortalama
	Kuru	Tatlı Su	Deniz Suyu	
Kontrol	*	*	*	*
1	46,00±1,41 <sub>B</sub> <sup>ab</sup>	49,00±1,67 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	48,22±1,48 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	47,74
2	44,22±1,78 <sub>B</sub> <sup>b</sup>	47,11±1,69 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	43,88±1,61 <sub>B</sub> <sup>c</sup>	45,07
3	46,22±2,27 <sub>B</sub> <sup>ab</sup>	48,11±1,26 <sub>AB</sub> <sup>a</sup>	<b>50,44±2,35<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	<b>48,26</b>
4	44,33±2,17 <sub>B</sub> <sup>b</sup>	46,00±1,32 <sub>B</sub> <sup>b</sup>	49,11±1,53 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	46,48
5	<b>48,55±1,23<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	<b>49,11±0,92<sub>A</sub><sup>a</sup></b>	47,66±1,73 <sub>A</sub> <sup>b</sup>	<b>48,44</b>
6	45,33±3,27 <sub>B</sub> <sup>b</sup>	48,66±1,50 <sub>A</sub> <sup>a</sup>	49,11±1,96 <sub>A</sub> <sup>ab</sup>	47,70

\* İnhibisyon zonu görülmedi. Aynı satırdaki farklı büyük harfler (A, B) aynı uygulama yönteminin farklı uygulanış şekilleri arasındaki farkı belirtmektedir ( $p<0,05$ ). Aynı sütundaki farklı küçük harfler (a, b, c) aynı uygulanış şeklinin farklı uygulama yöntemleri arasındaki farkını belirtir ( $p<0,05$ ).

Deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan yem grupları incelendiğinde 3 numaralı uygulama yönteminin en yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmektedir. Uygulama yöntemleri arasındaki farklar dikkate alındığında 2, 3 ve 5 numaralı uygulama yöntemlerinin birbirlerinden istatistiki olarak farklı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Genel olarak değerlendirildiğinde en yüksek antibakteriyel etkiyi 50,44 mm zon çapına sahip deniz suyuna batırılıp çıkartıldıktan sonra hazırlanan 3 numaralı uygulama yönteminin gösterdiği belirlenmiştir. Ortalama değerler incelendiğinde 3 (48,26 mm) ve 5 (48,44 mm) numaralı uygulama yöntemlerinin diğer uygulamalara yöntemlerine kıyasla daha yüksek inhibisyon zonu oluşturduğu tespit edilmiştir.



**Şekil 9.** Enrofloksasin kullanılarak hazırlanan deneme gruplarının *Pseudomonas* sp. suşuna karşı oluşturdukları inhibisyon zon çapları (mm) (Küçük harfler aynı uygulama şeklinin farklı uygulama yöntemlerine olan farkını belirtmektedir, büyük harfler farklı uygulama şekillerinin aynı uygulama yöntemine olan farkını belirtmektedir ( $p < 0,05$ )).

#### 4. TARTIŞMA

Su ürünleri, içerdiği yüksek protein, çoklu doymamış yağ asidi, vitamin ve mineraller açısından sağlıklı ve dengeli beslenmede tercih edilen gıdaların başında yer almaktadır. Artan kirlilik, küresel ısınma ve aşırı avcılık nedeniyle su ürünleri avcılığı giderek azalmakta olup yetiştiricilik yolu ile su ürünleri üretimi artmaktadır. Su ürünleri yetiştiriciliği, dünya besin gereksiniminin önemli kısmını karşılayan ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) göre dünyada en hızlı büyüyen gıda sektörü olarak gösterilmektedir. Bu hızlı artışa bağlı olarak çevresel sürdürülebilirliğin sağlanması açısından bazı olumsuzlukları da beraberinde getirebilmektedir. Bu olumsuzlukların başında yoğun stoklama nedeniyle patojen mikroorganizmaların gelişmesi için uygun ortamların ortaya çıkması olarak ifade edilebilir (Aydın, 2023). Bu nedenle yetiştiriciliğin yoğun yapıldığı tesislerde gerekli önlemlerin alınmadığı dönemlerde, çevresel koşullarında bozulmasıyla birlikte üretim havuzlarında salgın hastalıkların ortaya çıkma oranları da artmaktadır. Bu hastalıklarla mücadele de antibiyotik, anestetikler, antiparaziter ilaçlar ve dezenfektanların kullanımının hem ekonomik kayıpların artmasına hem de çevresel kirliliğe neden olduğu bilinmektedir (Burrige vd., 2010). Patojenlere karşı kullanılan antibiyotikler duyarlı mikroorganizmaları yok etmesi riski yanı sıra, dirençli patojenlerin oluşmasına olanak sağlayabilmektedir. Antibiyotiğe direnç sağlayan bu patojenlerin, balıkların bağırsak mikrobiyotasında var olan popülasyonlar aracılığı ile diğer patojenlere (fırsatçı veya potansiyel) genetik olarak aktarılmasına ve böylece su ürünleri yetiştiriciliği tesislerinde patojen bakterilerin antibiyotik direnci kazanmasına neden olmaktadır. Ayrıca balıklarda oluşabilecek antibiyotik kalıntısı balık eti ve sucul habitatlardan insanlara kadar ulaşarak insan sağlığına ve çevresel sürdürülebilirliğe karşı olumsuz tehditler ortaya çıkarmaktadır (Aydın, 2023). Ayrıca etkin kullanılmayan antibiyotiklerin tedavi sürecini olumsuz yönde etkilediği bir gerçektir. Etkin doz ve süre kadar ilacın uygulama şekli de önem arz etmektedir. Bu bağlamda gerçekleştirilen bu tez çalışmasında kullanımı yaygın olan 3 farklı antibiyotiğin tatlı su ve deniz ortamında, yeme ilave şeklinin nasıl etkilenebileceği ve tedavi başarısının nasıl artırılacağı araştırılmıştır. Sonuçlar, oksitetrasiklin özelinde antibiyotiğin yeme direk ilave edilmesinin en etkili metot olduğunu ortaya koyarken, enrofloksasin ve florfenikol için

antibiyotiklerin su ile karıştırılması ve yeme ilave edilmesinin ardından, son olarak balık yağı ilavesi şeklinde gözlemlenmiştir. Bu farklılık antibiyotiklerin kimyasal yapıları ya da suda çözünme durumları ile ilgili olabilir. Zira enrofloksasin ve florfenikol, oksitetrasikline göre suda çözünürlükleri daha düşük olan antibiyotiklerdir. Bu nedenle oksitetrasiklinin su ile temas etmeden hazırlanan preparatlarının daha etkin olma ihtimali göz önünde bulundurulabilir.

Antibiyotik kullanımı, bölgeler arasında su ürünleri yetiştiriciliğinde onaylı antibiyotiklere ilişkin farklı düzenlemeler nedeniyle "coğrafi heterojenlik" ile karakterize edilir. Antibiyotik türleri ve sayıları bölgelere göre önemli ölçüde değişmektedir. Lulijwa vd. (2020) çalışmasına göre oksitetrasiklin, sülfadiazin ve florfenikol 15 ana üretici ülkenin 11'inde kullanılırken, amoksisilin, enrofloksasin, sülfadimetoksin ve eritromisin 8 ana üretici ülke tarafından kullanılmıştır. Ortalama olarak 15 antibiyotik bu ülkeler tarafından uygulanmaktadır (Chen, vd., 2020). Türkiye'de ise su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış florfenikol, oksitetrasiklin, sülfadiazin, trimetoprim, enrofloksasin, amoksisilin ve oksolinik asit dahil 40 antibakteriyel ajan bulunmaktadır (Yipel vd., 2017). Bunların 15'ini florfenikol, 12'sini oksitetrasiklin, 9'unu sülfadiazin+trimetoprim, 2'sini amoksisiklin ve 2'sini enrofloksasin oluşturmaktadır (Ayıkol et al., 2020). Literatür bilgilerine göre bazı gelişmiş ülkelere göre her bir ton balık için bir yılda kullanılan antibiyotik miktarı Norveç ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde sırasıyla 0,8 g ve 11,7 g olarak bildirilmişken, bu oran gelişmekte olan Şili'de yaklaşık olarak 15 kg rapor edilmiştir (Duman, 2017). Ancak Türkiye'de hayvan sağlığında kullanılan antibiyotik ilaç miktarları ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanılamamıştır. Sunulan bu tez çalışmasında ülkemizde ruhsatlandırılmış ve kullanımı yasal olan oksitetrasiklin, florfenikol ve enrofloksasin antibiyotiklerinin farklı uygulamalarının etkinliğine yönelinmiş ve kg canlı ağırlık olarak literatürde bilinen dozlar denenmiştir. Gelecekte Türkiye'de balık sağlığı alanında kullanılan antibiyotiklerin nitel ve nicel verilerine dair kapsamlı bir çalışmanın yapılması ve en etkin uygulama yöntemi tavsiye edilerek antibiyotik miktarının azaltılması yoluna gidilmelidir. Bu tez çalışması bahsi geçen antibiyotikler açısından bu amaca hizmet edecek niteliktedir.

Antibiyotiklerin yeme karıştırıldığı ağızdan uygulama, su ürünleri yetiştiriciliğinde ana uygulama yoludur. Banyo tedavisi, havuza serpmeye ve enjeksiyon

diğer üç uygulama yoludur. Enjeksiyon hariç, diğer yollar sadece ilaç uygulaması yapılan organizmaları değil aynı zamanda suda yaşayan diğer canlıları da doğrudan etkilemektedir (Chen vd., 2020). Uygun ve etkin antibiyotik uygulamasının bu anlamda da ekolojik dengeye faydası olacaktır.

Yapılan bu tez çalışmasında oksitetrasiklin kullanılarak hazırlanan yemlerin uygulanma yöntemleri arasında en büyük inhibisyon zonu tatlı suya batırılarak uygulanan 4 numaralı yöntemde belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Florfenikol kullanılarak hazırlanan yemlerde en etkili uygulama yöntemi deniz suyuna batırılan 1 numaralı uygulama yönteminin olduğu ve bu yöntemle göre belirlenen inhibisyon zonunun kuru uygulamaya kıyasla istatistiki olarak daha büyük olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Çalışmada kullanılan diğer bir antibiyotik olan enrofloksasin grupları arasında ise *Pseudomonas* sp. suşuna en etkili antibakteriyel aktiviteyi deniz suyuna batırılarak uygulanan 3 numaralı yöntem olduğu belirlenmiştir. Üç farklı antibiyotik arasında *Pseudomonas* sp. suşuna karşı en etkili antibakteriyel etkiyi enrofloksasin göstermiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde uygulama yöntemleri arasında net bir ayrım söz konusu olmasa da uygulama şekli açısından suya batırılarak uygulanan yemlerin kuru olarak uygulananlara kıyasla daha fazla antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, kuru uygulama ile suya batırma uygulamasının farklı değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Zira suya batırılan yemlerin besiyerine alınması sonrası farklı yüzeylerindeki antibiyotiğin de besiyerine geçme ihtimalini artırmaktadır. Bu nedenle zon çapları daha fazla olabilmektedir. Bu denemenin amacı, tatlı ya da deniz suyuna atılan yemlerde antibiyotiğin etkinliğinin hangi uygulamada daha iyi sonuç verdiğinin belirlenmesi içindir. Bu bağlamda elde edilen sonuçlar ile antibiyotik özelinde değerlendirme yapılması halinde, her iki sucul sistem için oksitetrasiklin kullanımında yemin sadece antibiyotik ile karıştırılması, florfenikol ve enrofloksasin kullanımında ise antibiyotiğin su ile karıştırılarak yeme ilave edilmesi ve son olarak balık yağı ilavesi uygulamalarının en iyi sonucu vereceği gözlemlenmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Yöntemlerinin ortalama zon çapına göre tavsiye edilen uygulamaları

<b>Antibiyotik</b>	<b>Tavsiye Edilen Yöntem</b>	<b>Ortalama Zon apı (mm)</b>
Oksitetrasiklin	Antibiyotiğin yeme sade olarak ilave edilmesi (6)	44,66
Florfenikol	Antibiyotiğin su ile karıştırılarak yeme ilave edilmesi ve son olarak balık yağı ilavesi (3)	43,22
Enrofloksasin	Antibiyotiğin ve yem karıştırılması sonra balık yağı ilavesi (5) ve Antibiyotiğin su ile karıştırılarak yeme ilave edilmesi ve son olarak balık yağı ilavesi (3)	48,44 48,26

Sonuç olarak, yetiştiricilik ürünlerinde antibiyotiklerin yanlış ve aşırını kullanımı sonrasında artan antibiyotik direncine bağlı olarak ortaya çıkan ilaç kalıntıları halk sağlığı açısından endişe oluşturmaktadır. Tüm dünyada su ürünleri yetiştiriciliğinin her yıl giderek artması da bu konunun üzerine durulması gerektiğini işaret etmektedir.

Gerçekleştirilen bu tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlara göre aşağıdaki öneriler yapılabilir.

- Antibiyotiklerin balık yemi ile uygulanması durumunda farklı tür antibiyotiklere göre uygulama seçimi yapılmalıdır. Bu tez çalışması verilerine göre oksitetrasiklin yeme direk ilave edilmeli, enrofloksasin ve florfenikol ise antibiyotiğin su ile karıştırılarak yeme ilave edilmesi ve son olarak balık yağı ilavesi şeklinde yeme uygulanmalıdır.
- Sunulan bu tez çalışması bahsi geçen antibiyotiklere duyarlı olan sadece bir suş üzerinde denenmiştir. Uygulamalar ise 3 antibiyotik ile sınırlıdır. Farklı bakteriler ve antibiyotikler ile de çalışmalar yapılmalıdır.
- Bu çalışmada uygulama yöntemleri in vitro olarak belirlenmiştir. Farklı yöntemlerle hazırlanmış antibiyotik katkılı yemlerin farklı balık türlerine verilerek balıklarda in vivo çalışmalar yapılmalıdır.
- Tüm bu uygulama farklılığı ve zorluklarının giderilmesi amacıyla, antibiyotiğin yemlerin üretim aşamasında ilave edilmesi yaygınlaştırılmalı ve bu yemlere ulaşılabilirliğin kolay hale getirilmesi desteklenmelidir.

## KAYNAKÇA

- Akkan, A. G. (1997). Antibiyotiklerin sınıflandırılmaları. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, İstanbul, s. 53-62.
- Austin, B., & Austin, D. A. (2012). *Bacterial Fish Pathogens: Disease of the Farmed and Wild Fish*, 5th ed. Springer, Dordrecht, The Netherlands.
- Aydın, F. (2023). Su ürünleri yetiştiriciliğinde postbiyotik ve paraprobiyotiklerin yeri. *Marine and Life Sciences*, 5(1), 26-36. <https://doi.org/10.51756/marlife.1287544>
- Aydın, S., Gültepe, N., & Çiltaş A. (2011). Çanakkale ilindeki bir gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) işletmesinde *Pseudomonas* sp. enfeksiyonu. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 36(1), 39-43.
- Aykol, S., Kutlu, F., Dincer, O., & Aydın, F. G. (2020). Akuakültürde antibiyotik direnci ve biyofilmin rolü. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(3), <http://doi.org/168-178>. 10.38137/vetfarmatoksbulen.834364
- Bingöl, A., Er, A., Ipek, Z. Z., & Kayis, S. (2022). Bacterial examination of wild and cultured fish present in the same aquatic ecosystem, and the antibiotic resistance of the isolated bacteria. *Genetics of Aquatic Organisms*, 6(1), GA385. <http://doi.org/10.4194/GA385>
- Boyacioglu, M., & Akar, F. (2012). Isolation of *Flavobacterium psychrophilum* causing rainbow trout fry syndrome and determination of an effective antibacterial treatment in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fry. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2), 197-203, <https://doi.org/10.9775/kvfd.2011.5254>
- Burrige, L., Weis, J. S., Cabello, F., Pizarro, J., & Bostick, K. (2010). Chemical use in salmon aquaculture: a review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture*, 306(1-4), 7-23. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.020>
- Capkin, E., Terzi, E., & Altinok, I. (2015). Occurrence of antibiotic resistance genes in culturable bacteria isolated from Turkish trout farms and their local aquatic environment. *Diseases of Aquatic organisms*, 114(2), 127-137. <https://doi.org/10.3354/dao02852>
- Chen, J., Sun, R., Pan, C., Sun, Y., Mai, B., & Li, Q. X. (2020). Antibiotics and food safety in aquaculture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(43), 11908-11919. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03996>
- Didinen, B. I., Yardimci, B., Onuk, E. E., Metin, S., & Yildirim, P. (2014). Naturally *Lactococcus garvieae* infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*

- Walbaum, 1792): new histopathological observations, phenotypic and molecular identification. *Revue de Medecine Veterinaire*, 165(1-2), 12-19.
- Dinç, A. B., Bireller, E. S., Şahin, E., Ergen, A., & Çakmaköglu, B. (2016). Antibiyotiklerin akılcı kullanımının ebeveynler üzerinde araştırılması. *DeneySEL Tıp Dergisi*, 6(12), 33-44.
- Duman, M (2017). *Gökkuşuğu Alabalıklarında Görülen Motil aeromonas (Aeromonas hydrophila, A. sobria, A. caviae), Yersinia ruckeri ve Lactococcus garvieae Bakterilerinin Antimikrobiyal Duyarlılıkları ve Duyarlılıkta Rol Oynayan Genlerin Tespiti*. Doktora Tezi. Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, 117s.
- Ellis, E. (1988). *Vaccination Against Enteric Redmouth Disease (ERM) in Fish*. Academic Press, London, 85-82.
- FAO, (2022). FishStat Plus-Universal software for fishery statistical time series <http://www.fao.org/fishery/statistics/software/fishstat/en> (Erişim tarihi: 08.07.2022).
- Hussain, M., Zou, J., Liu, X., Chen, R., Tang, S., Huang, Z., Zhuang, J., Zhang, L., & Tang, Y. (2023). Pseudomonas aeruginosa detection based on droplets incubation using an integrated microfluidic chip, laser spectroscopy, and machine learning. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 288, 122206. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122206>
- Inglis, V., & Richards, R. H. (1991). The in vitro susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish-pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents. *Journal of Fish Diseases*, 14(6), 641-650. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1991.tb00622.x>
- Kayış, S. (2019). Analysis of fish health status in terms of sustainability of aquaculture in Turkey-A swot analysis. *Aquaculture Studies*, 19(1), 69-76. [http://doi.org/10.4194/2618-6381-v19\\_1\\_07](http://doi.org/10.4194/2618-6381-v19_1_07)
- Kayış, Ş., Soyköse, G., İpek, Z. Z., & Er, A. (2021). Determination of bacterial contamination and antibiotic resistance of the bacteria in the some trout farm hatcheries in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Journal of Limnology and Freshwater Fisheries Research*, 7(2), 101-107. <https://doi.org/10.17216/limnofish.827718>
- Kayış, S., Özcelep, T., Capkin, E., & Altınok, I. (2009). Protozoan and metazoan parasites of cultured fish in Turkey and their applied treatments. *The Israeli Journal of Aquaculture*, 61(2), 93-102.
- Kayış, Ş., Yılmaz, C., & Er, A. (2017). Pathogenic effects of some common bacteria on trout in hatchery systems. *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, 37(6), 244-251.

- Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.
- Korun, J., & Timur, G. (2008). Marine vibrios associated with diseased sea bass (*Dicentrarchus labrax*) in Turkey. *Journal of Fisheries Sciences.com*, 2(1), 66–76. <https://doi.org/10.3153/jfscm.2008007>
- Lasee, B. A. (1995). *Introduction to Fish Health Management*, Fish and Wildlife Service La Crosse Fish Health Centre 555, Lester Avenue Onalaska, Wisconsin, U.S., 139p.
- Leal, J. F., Santos, E. B., & Esteves, V. I. (2019). Oxytetracycline in intensive aquaculture: water quality during and after its administration, environmental fate, toxicity and bacterial resistance. *Reviews in Aquaculture*, 11(4), 1176-1194. <https://doi.org/10.1111/raq.12286>
- Li, P., Zhu, T., Zhou, D., Lu, W., Liu, H., Sun, Z., Ying, J., Lu, J., Lin, X., Li, K., Ying, J., Bao, Q., & Xu, T. (2020). Analysis of resistance to florfenicol and the related mechanism of dissemination in different animal-derived bacteria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 369. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00369>
- Lulijwa, R., Rupia, E. J., & Alfaro, A. C. (2020). Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*, 12(2), 640-663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>
- Markestad, A., & Grave, K. (1997). Reduction of antibacterial drug use in Norwegian fish farming due to vaccination. *Developments in Biological Standardization*, 90, 365-369.
- Michel, C., Kerouault, B., & Martin, C. (2003). Chloramphenicol and florfenicol susceptibility of fish-pathogenic bacteria isolated in France: comparison of minimum inhibitory concentration, using recommended provisory standards for fish bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 95(5), 1008-1015. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02093.x>
- Miller, R. A., & Harbottle, H. (2018). Antimicrobial drug resistance in fish pathogens. *Antimicrobial resistance in bacteria from livestock and companion animals*, 6, 501-520. <https://doi.org/10.1128/9781555819804.ch24>
- Mollahaliloğlu, S., Özbay, H., Özgen, H., Öncül, H. G., Erişti, H. E., Gökçimen, M., Yalçın, P., Arı, H. O. & Karaman, O. (2006). *Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları. Hane Halkı Sağlık Harcamaları 2002-2003*. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ankara, 2006. ISBN: 975-590-173-6
- Noga, E. J. (2010). *Fish disease – diagnosis and treatment*. 2nd Edn. New Jersey: Hoboken, Wiley-Blackwell.

- Öztürk, R. Ç., & Altınok, İ. (2014). Bacterial and viral fish diseases in Turkey. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 14(1), 275-297. [https://doi.org/10.4194/1303-2712-v14\\_1\\_30](https://doi.org/10.4194/1303-2712-v14_1_30)
- Papich, M. G. (2016). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs* (4th edition). Saunders (Elsevier), New York, NY, USA: Florfenicol; 248(12), 327–329. <https://doi.org/10.2460/javma.248.12.1363>
- Pinto, N., Naik, M. G., Kumar, B. N., Shankar, K. M., Rakesh, K., Abhiman, P. B., Sathish, R.P., & Ramesh, K. S. (2023). Oxytetracycline efficacy and preliminary establishment of pharmacokinetic residues in tropical fish, *Catla catla* (Hamilton, 1822). *Aquaculture*, 571, 739481. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2023.739481>
- Rucker, R. R. (1966). Redmouth disease of rainbow trout (*Salmo gairdneri*), *Bulletin-Office International Des Epizooties*, 65(5), 825-830.
- Stoffregen, D. A., Chako, A. J., Backman, S., & Babish, J. G. (1993). Successful therapy of furunculosis in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., using the fluoroquinolone antimicrobial agent enrofloxacin. *Journal of Fish Diseases*, 16(3), 219-228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1993.tb01251.x>
- Timur, G., & Timur, M. (1991). An outbreak of enteric red mouth disease in farmed rainbow trout (*O. mykiss*) in Turkey. *Bulletin of the European Association of Fish Pathologists*, 11(5), 182-183.
- Timur, M. & Timur, G. (2003). *Fish diseases*. Publications of Istanbul University, Publication No: 4426, Section of Aquatic Publication Number: 5. pp. 1-213.
- Trif, E., Cerbu, C., Olah, D., Zăblău, S. D., Spînu, M., Potârniche, A. V., Pall, E., & Brudașcă, F. (2023). Old antibiotics can learn new ways: a systematic review of florfenicol use in veterinary medicine and future perspectives using nanotechnology. *Animals*, 13(10), 1695. <https://doi.org/10.3390/ani13101695>
- TÜİK, (2023). Su Ürünleri İstatistikleri <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=97&locale=tr> (Erişim tarihi: 25.04.2023)
- Türe, M., & Alp, H. (2016). Identification of bacterial pathogens and determination of their antibacterial resistance profiles in some cultured fish in Turkey. *Journal of Veterinary Research*, 60(2), 141-146. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0020>
- Türe, M., & Çimagil, R. (2018). Bilateral exophthalmos: The most important sign of lactococcosis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 3(2), 91-93. <https://doi.org/10.35229/jaes.413149>
- Viel, A., Rostang, A., Morvan, M. L., Fournel, C., Daniel, P., Thorin, C., Baron, S., Sanders, P., & Calvez, S. (2021). Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modelling of enrofloxacin for the three

major trout pathogens *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium psychrophilum* and *Yersinia ruckeri*. *Aquaculture*, 545, 737119. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737119>

Yipel, M., Kürekci, C., Tekeli, İ. O., Metli, M., & Sakin, F. (2017). Determination of selected antibiotics in farmed fish species using LC-MS/MS. *Aquaculture Research*, 48(7), 3829-3836. <https://doi.org/10.1111/are.13209>

