

## Gökkuşuğu Alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*) Oksitetrasiklin HCl'nin Nötrofillerin Fagositik Aktivitesine ve Bazı Kan Parametrelerine Etkisi\*

Fikri BALTA Ramazan SEREZLİ  
Şevki KAYIŞ Süleyman AKHAN İlhan YANDI

KTÜ Rize Su Ürünleri Fakültesi Yetiştiricilik Bölümü RİZE

### ÖZET

Bu çalışmada ortalama 200±27 g ağırlığa sahip gökkuşuğu alabalıkları (*O. mykiss*)'na 10 gün süreyle tedavi dozunda (100 mg.kg<sup>-1</sup> canlı ağırlık) oksitetrasiklin HCl yeme karıştırılarak verilmiştir. Daha sonra 5'er günlük aralıklarla alınan kan örneklerinde oksitetrasiklinin nötrofillerin fagositik aktivitesine etkisi belirlenmiştir. Ayrıca eritrosit, lökosit sayısı ve hematokrit değerlere (%) etkisi de ortaya konulmuştur. Araştırma sonuçları yeme birlikte karıştırılarak 100 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda oksitetrasiklin uygulaması gökkuşuğu alabalıklarında lökosit ve NBT (+) hücre sayısında artışa neden olduğunu, eritrosit sayısı ve hematokrit değerinde ise önemli bir değişime neden olmadığını göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Gökkuşuğu alabalığı, nötrofil, NBT, lökosit, eritrosit

## Effect of Oxytetracycline HCl on Phagocytic Activity of Neutrophils and Some Blood Parameters in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*)

### ABSTRACT

In this study, rainbow trout (*O. mykiss*) at 200±27 g weight were fed for 10 days with antibiotic coated (100 mg.kg<sup>-1</sup> biomass) commercial trout feed. After oral administration of oxytetracycline HCl, phagocytic activity of neutrophils was determined by NBT test in 5 days intervals. Erythrocyte, leukocyte numbers and hematocrit value (%) were determined in blood samples. Results showed that oral application of oxytetracycline HCl was reduce leukocyte and NBT (+) cell numbers but did not effect erythrocyte numbers and hematocrit value in rainbow trout.

**Key words:** Immune system, rainbow trout, NBT, blood, erythrocyte, hematocrit, leukocyte

\*Bu çalışma, KTÜ Araştırma Fonu tarafından 2000.117.001.4 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir

## GİRİŞ

Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) ekonomik değerinin yüksek oluşu ve yavru temininde karşılaşılan birçok sorunun aşılması nedenlerinden dolayı kültür balıkçılığında önemli bir paya sahiptir. Ülkemizde de yaygın olarak üretilmekte ve kültür balıkçılığının büyük kısmını oluşturmaktadır (Okumuş, 2002).

Kültür balığı üretimindeki artış, balık çiftliklerinin sayıca artması kadar, her geçen gün üretimde yeni tekniklerin uygulamaya konulmasına da bağlıdır. Üreticiler en az alan ve su kullanımıyla maksimum üretim yapabilmek için bu teknikleri kullanmaktadırlar. Bu uygulamaların dezavantajı ise hastalık riskini arttırmasıdır. Balıklarda görülen bakteriyel hastalıklarla mücadelede başvurulan yöntemlerin başında antibiyotik uygulaması gelmektedir. Antibiyotikler içinde en yaygın olarak kullanılanları ise tetrasiklin grubu ilaçlar, özellikle oksitetrasiklin HCl olduğu bildirilmektedir (Serezli ve ark., 2005). Oksitetrasiklin HCl Amerikan Federal Besin ve İlaç Birliği (FDA) tarafından aquakültürde kullanımına izin verilen ilk antibiyotiktir (Reed ve ark., 2004). Ayrıca Norveç, İtalya ve Japonya gibi birçok ülkede bakteriyel balık hastalıklarının sağaltımında kullanılmasına izin verilmiş bir antibiyotik olduğu rapor edilmektedir (Börklund, 1991; Malvisi ve ark., 1996). Oksitetrasiklin HCl frunculosis, vibriosis, pasteurellosis, yesiniosis gibi sitemik ve columnaris gibi topikal balık hastalıklarının sağaltımında geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Austin ve Austin, 1999; Malvisi ve ark., 1996).

Balıklarda görülen bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların immun sistemi baskıladığı, gastro-intestinal sistemde bozukluğa, virüslerle süper enfeksiyonlara, nefro toksiteye, protein sentezini inhibe ettiği için büyümede yavaşlamaya, sucul mikroorganizmalarda direnç, çevresel problemler ve sağaltım sonrası ilaç kalıntısına neden olduğu bildirilmektedir (Grondel ve ark., 1987; Björklund ve ark., 1991; Van Der Haidjen ve ark., 1991; Inglis ve ark., 1996).

Balıkların savunma mekanizması ile antibiyotikler arasındaki etkileşim üzerine yapılmış muhtelif araştırmalar mevcuttur. Mevcut araştırmaların sonuçları, araştırmalarda kullanılan canlı türüne, ortam sıcaklığına, dozaj ve verilme şekline göre farklılık göstermektedir (Malvisi, 1997). Rijkers at al., (1980) oksitetrasiklinin HCl sazan balıklarında (*Cyprinus carpio*) immun sistemi baskıladığını bildirmiştir. Hauser ve Remington, (1984) fareler ve insanlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada oksitetrasiklinin lenfosit transformasyonunu engelleyerek antikor üretimini baskıladığını ortaya koymuştur. Yine Akhan ve ark., (2003), levrek balıklarında oksitetrasiklin ile oral yolla tedaviden sonra nötrofillerin fagositik aktivitesinin ve lökosit sayısının azaldığını, Serezli ve ark., (2005) ise çipura balıklarında yaptığı çalışmada NBT (+) hücre sayısının ve lökosit sayısının arttığını bildirmektedir.

Bu araştırmada sağlıklı gökkuşluğu alabalıklarına sağaltım dozunda (100 mg/kg) oksitetrasiklin HCl, yeme ilave edilerek

verilmiş, periferik nötrofillerin fagositik aktivitesine, lökosit sayısı, eritrosit sayısı ve hematokrit miktarına etkisi araştırılmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Deneme Düzenegi ve Balıkların Örneklenmesi

Denemede kullanılan alabalıklar özel bir işletmeden temin edilmiştir. Toplam 125 adet gökkuşluğu alabalığı 5 adet (115x115x50) cm ebatlarındaki polyester tanklara eşit olarak dağıtılmışlardır. Bu tanklardan 3'ü deneme, 2'si ise kontrol grubu olarak planlanmıştır. Bir yaşındaki ortalama boyu 25,8±1,3 cm ve ağırlığı 200±27 g olan gökkuşluğu alabalıkları, toplam biyokütle eşit olacak şekilde 25 adet olarak stoklanmışlardır. Su girişi 5-7 l/dk olarak sağlanmış ve ayrıca hava motoruyla sürekli havalandırma yapılmıştır (pH, 6,9; çözülmüş oksijen 12,3 mg/l; toplam sertlik 28 mg/l CaCO<sub>3</sub>). Bir haftalık adaptasyon süresinden sonra balıklara tedavi dozunda (100 mg/kg canlı ağırlık) oksitetrasiklin HCl (BP %98) yeme ilave edilmiş ve günde bir öğün olarak besleme yapılmıştır. Kontrol grubundaki balıklara aynı oranda ilaçsız yem verilmiştir. Su sıcaklığı çalışma süresince günde 2 kez ölçülmüştür.

10 gün boyunca yeme karıştırılarak 100 mg/kg canlı ağırlık dozunda OTC verilen deneme ve kontrol gruplarından, ilaç kesildikten sonraki 1, 6, 11, 16, 21 ve 26. günlerde olmak üzere 5 gün aralıklarla 6 (1, 2, 3, 4, 5, 6) defa örnekleme yapılmıştır. Her örneklemede gruplardan 3 adet balık rastlantısal olarak alınmıştır ve anesteziyle (benzocaine; 40 mg/l) ile bayıltılmıştır. Bayıltılan balıkların kalbinden yaklaşık olarak 1 ml kan steril enjektörle alınarak K<sub>3</sub>-EDTA'lı tüplere konulmuştur. Balıklardan kan alındıktan sonra, cama yapışan NBT (+) hücre testi, eritrosit, lökosit sayısı ve hematokrit değerleri belirlenmiştir.

### Kan Örneklemeler ve NBT Testi

Cama yapışan NBT (Nitroblue Tetrazolium-Sigma N-6876) (+) hücre testi için kan örnekleri plastik enjektörle direkt balık kalbine girilerek alınmıştır. Enjektörle alınan kan 15 dakika (dk.) içerisinde lamel üzerine damlatılarak nemli petri kutusuna konulmuş ve nötrofillerin cama yapışmalarını sağlamak için oda sıcaklığında (22 °C) 40 dk. inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, cama yapışan nötrofiller dışındaki kan hücreleri Phosphat Buffered Saline (PBS), (pH 7,2) ile yavaşça yıkanarak lamelden uzaklaştırılmıştır. PBS ile yıkanan lamel cama yapışan nötrofiller ve bazı monositler alta kalacak şekilde, üzerine 50µl NBT (%8,5 NaCl'de ve %2'lik) solusyonu damlatılmış lam üzerine kapatılarak oda sıcaklığında 40 dk. inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra lamellerdeki NBT (+) hücreler mikroskop altında x400 büyütmede sayılmıştır (Anderson, 1990; Anderson, 1992).

Örneklenen her balık için 2 lamel hazırlanmış ve her lamel üzerinde tesadüfi 3 mikroskopik alan sayılarak aritmetik ortalamaları hesaplanmıştır.

### Eritrosit, Lökosit Sayımı ve Hematokrit

Eritrosit ve lökosit sayımı için eritrosit ve lökosit pipetleri kullanılmıştır. EDTA'lı tüpteki kandan eritrosit ve lökosit

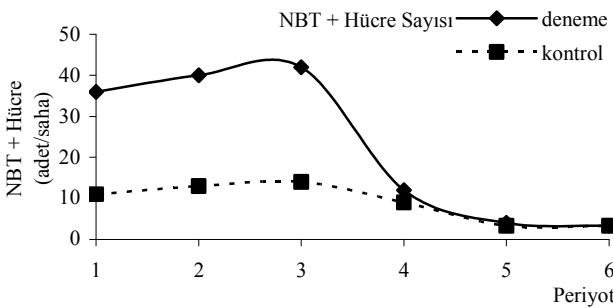
pipetlerinin 0,5 çizgisine kadar kan çekildikten sonra, farklı sulandırma eriyikleri (eritrosit sayımı için Phosphat Buffered Salin, lökosit sayımı için Rees-Ecker Solüsyonu) kullanılmıştır. Böylece hazırlanan örneklerde eritrosit ve lökosit sayısı Thoma sayma kamarasıyla Blaxhall ve Daisley, (1973)'ün metoduna göre yapılmıştır.

Hematokrit ise mikro hematokrit yöntemle belirlenmiştir. Hematokrit, kan örneğinin 10.500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra, özel skalada okunmasıyla belirlenmiştir (Blaxhall ve Daisley, 1973). İstatistiksel analizler Minitab 13.0 programında %95 güven aralığında varyans analizi kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

### NBT (+) Hücre Sayısı

Non-spesifik immün cevapta önemli bir diğer kriter olan NBT (+) hücre sayısı 10 günlük Oksitetrasiklin HCl uygulamasının ardından belirlenmiştir. İlaçlı yemle beslemenin bitiminde ilk yapılan kan örneklemede  $36 \pm 0,46$  olan NBT + hücre sayısı 5. gün  $40 \pm 2,5$ , 10. günde  $42 \pm 0,67$  olarak belirlenmiştir. Aynı anda kontrol grubunda yapılan örneklemede NBT (+) hücre sayısı 1., 5. ve 10. günlerde sırasıyla  $11 \pm 0,2$ ,  $13 \pm 0,5$  ve  $14 \pm 0,52$  olarak sayılmıştır. 4. dönemde (15. gün) deneme grubunda ani bir düşme gözlenmiştir. NBT (+) hücre sayısı  $12 \pm 0,4$ 'e düştüğü tespit edilmiştir. Bundan sonra kontrol grubuyla benzer sayıda bulunmuştur. Kontrol ve deneme gruplarındaki NBT (+) hücre sayısı değişimleri Şekil 1'de verilmiştir. NBT (+) nötrofil sayısı açısından deneme ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 1., 2. ve 3. örnekleme zamanında ilaç verilen grupta örnekleme zamanına göre aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p > 0,01$ ). Ancak ortalamaların farkı kontrol grubundakilere göre önemli bulunmuştur ( $p < 0,01$ ) Dördüncü örnekleme ve sonraki örneklemede ise gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,01$ ).

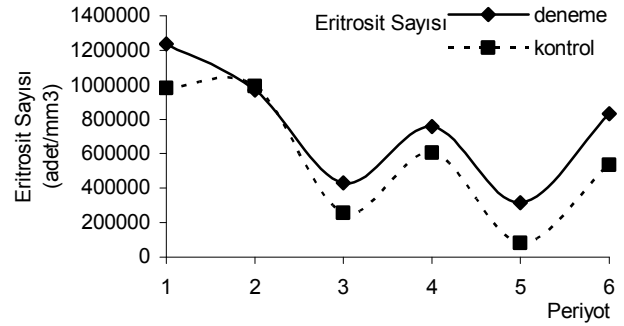


Şekil 1. Kontrol ve deneme gruplarındaki NBT (+) hücre sayısı değişimleri

### Eritrosit Sayısı

Bu çalışmada 10 günlük Oksitetrasiklin HCl uygulamasının ardından yapılan örneklemede saptanan eritrosit sayısı değişimleri Şekil 2'de verilmiştir. 1. gün deneme grubunun eritrosit sayısı ortalaması

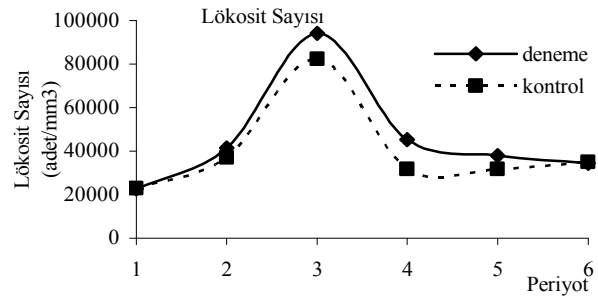
$1.237.500 \pm 72.500$  adet/ $\text{mm}^3$  iken 21. gün bu değer  $830.000 \pm 94.281$  adet/ $\text{mm}^3$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise  $980.000 \pm 90.241$  olan eritrosit sayısı 21. günde  $533.333 \pm 75.250$ 'ye düşmüştür. Oksitetrasiklin HCl uygulamasını takiben eritrosit sayısının kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir ve eritrosit sayısı değerleri kontrol grubuyla birlikte dalgalanma göstermektedir.



Şekil.2. Kontrol ve deneme gruplarındaki eritrosit sayısı değişimleri

### Lökosit Sayısı

Oksitetrasiklin HCl uygulamasını takiben yapılan kan örneklemede ilk örneklemede  $22.750 \pm 2.750$  olan lökosit sayısı, 21. günde  $34.433 \pm 4.649$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise 23.000 olan sayı 21. günkü örneklemede  $35.000 \pm 3.250$  olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve deneme gruplarında lökosit sayısı değişimleri Şekil 3'de verilmiştir. Oksitetrasiklin HCl'nin yemle verilmesinin ardından lökosit sayısında kontrol grubuyla deneme grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p > 0,01$ ).

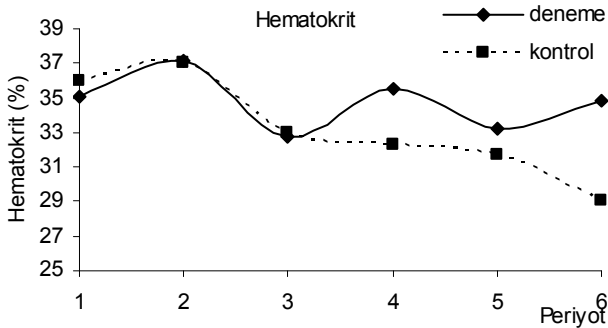


Şekil.3. Kontrol ve deneme gruplarında lökosit sayısı değişimleri

### Hematokrit

Deneme grubunda düzenli olduğu belirlenen hematokrit değer kontrol grubunda sürekli azalma göstermiştir. Deneme grubunda başlangıçta  $35,1 \pm 0,46$  olan hematokrit çalışma süresince  $32,7 \pm 2,5$  ile  $37,2 \pm 2,6$  arasında değişirken, kontrol grubunda ise başlangıçta  $36 \pm 0,46$  olan hematokrit,

çalışma süresince  $29 \pm 2,7$  ile  $37 \pm 2,9$  arasında değişmiştir. Kontrol ve deneme gruplarındaki hematokrit değişimleri Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 4. Kontrol ve deneme gruplarındaki hematokrit değişimleri

#### TARTIŞMA ve SONUÇ

İnsan gereksinimi olan protein kaynaklarının doğada sınırlı hale gelmesi, alternatif yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Buna bağlı olarak su ürünleri yetiştiriciliği de her geçen gün büyüyen bir sektör haline gelmiştir. Farklı türlerin kontrollü şartlarda yetiştirilmesi ve stok yoğunluğunu artırarak yapılan yetiştiricilik beraberinde çeşitli sorunlar da getirmektedir. Bunların başında hastalık problemleri gelmektedir. Bakteriyel hastalıkların sağaltımında antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak bu antibakteriyel maddelerin bazılarının kullanımında sakınca görülmezken, bazılarının kullanımına izin verilmemektedir. Su ürünleri sektöründe canlılar üzerinde kullanımına yasal olarak izin verilen ilaçların başında Oksitetrasiklin HCl gelmektedir. Çok yaygın olarak kullanılan ve geniş bir mikroorganizma grubuna karşı oldukça etkili olan bu antibiyotik (Rijkers ve ark., 1980) alabalık yetiştiriciliğinde de oldukça fazla kullanılmaktadır.

Van Der Heidjen ve ark. (1991), balıklarda bağışıklık sistemi ile antibiyotikler arasında etkileşim üzerine yaptığı derlemede her antibiyotiğin balığın savunma sistemine farklı etki yaptığını ve balık türü, antibiyotik türü, doz, ilacın verilme şekli, su sıcaklığı gibi etkenlere bağlı olarak immun sistemin farklı cevaplar oluşturduğunu bildirmektedir. Bu nedenle her antibiyotiğin belirli bir balık türüne uygulanmadan önce immun cevabın ne şekilde etkileneceğinin bilinmesi gerekmektedir. Örneğin balıkta patojen olan bakteriye etki eden, fakat immun sistemi baskılayan bir antibiyotik ile tedavide her zaman başarılı olunamayabilir. Bu nedenle kullanılan antibiyotiklerin etkilerinin ortaya konulması gerekmektedir (Lunden ve ark. 2002).

Diğer taraftan su sıcaklığı, balıklarda hem bağışıklık sistemini hem de oksitetrasiklinin HCl emilimini ve atılımını etkilemektedir. Araştırma süresince sıcaklık farkından kaynaklanabilecek hataları azaltmak için balıkların stoklandığı

tanklardaki su sıcaklığı sabit tutulmaya çalışılmıştır ( $6,5 \pm 0,5$  °C). Collazos ve ark. (1995), yeşil sazanlarda (*Tinca tinca* L.) granülositlerin 30 °C'de 22 °C'dekine göre daha az fagositik aktiviteye sahip olduklarını bildirmiştir. Rijkers ve ark. (1980) balıklarda sekonder antikor cevabın seviyesinin sıcaklığa bağlı olduğunu, 18 °C'de tutulan sazanlarda sekonder cevabın primer cevaptan daha kısa sürmesine karşın 20 °C'de primer cevabın sekonder cevaptan 10 kat daha uzun sürdüğünü bildirmiştir.

Balıklarda hastalıkların sağaltımında kullanılan antimikrobiyal ajanların genelde bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki yaptığı bildirilmiştir. Akhan ve ark. (2003), 100 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda yemle verilen oksitetrasiklinin levrek (*Dicentrarchus labrax* L.1758)'lerde nötrofillerin aktivitesini ve lökosit sayısını azalttığını ancak eritrosit sayısını etkilemediğini bildirmiştir. Sazanlarda da oksitetrasiklin HCl'e bağlı olarak, bazı organlardaki lökositlerin T-hücre mitojenlerine karşı gelişen mitojenik cevabın *in vitro* olarak azaldığı bildirilmiştir (Rijkers ve ark., 1980; Van Der Haidjen ve ark., 1991). Ancak bu çalışmada olduğu gibi Serezli ve ark., (2005), oksitetrasiklin HCl'nin çipuralarda (*Sparus aurata* L. 1758) NBT (+) nötrofil sayısını arttırdığını bildirmiştir. Bu araştırma sonuçları da gökkuşuğu alabalıklarına 100 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda 10 gün süreyle yemle verilen oksitetrasiklin HCl'in NBT (+) hücre sayısını arttırdığını göstermiştir ( $42 \pm 0,67$ ). Eritrosit sayısında düşüş görülmesine rağmen bu düşüşün oksitetrasiklin HCl'den kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Çünkü benzer bir düşüş kontrol grubunda da ölçülmüştür. Diğer taraftan Rijkers ve ark., (1980), oksitetrasiklin HCl ve kloramfenikol'ün yılan balıkları (*Anguilla anguilla*)'nda eritrosit sayısını azalttığını bildirmiştir.

Bu çalışmada; oral yolla yem içersinde 100 mg.kg<sup>-1</sup> dozunda uygulanan oksitetrasiklin HCl'nin nötrofillerin fagositik aktivitesini, lökosit sayısını arttırdığı, hematokrit değerini ise değiştirmedığı ortaya belirlenmiştir. Buna ilaveten poikilotermik canlılarda tüm parametreler sıcaklıkla yakından ilgili olup, su sıcaklığındaki 10 °C'lik bir artış metabolizma hızını 2 kat artırdığı, gökkuşuğu alabalıklarında yapılan bir çalışmada  $7 \pm 1$  °C su sıcaklığında 150 mg/kg dozda oksitetrasiklinin HCl'nin %2,6'sının absorbe edildiği bildirilmektedir (Balta, 1999). Bu nedenle bu tip çalışmaların alabalıkta ve kültürü yapılan diğer balıklarda farklı su sıcaklıklarında araştırılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Akhan, S., Tanrıku, T.T., Balta, F. ve Serezli, R., 2003. Levrek (*Dicentrarchus labrax* L. 1758)'lerde oksitetrasiklin kullanımının nötrofillerin fagositik aktivitesine etkisinin incelenmesi. F.Ü. Fen ve Müh. Bil. Dergisi, 15(3), 455-46.
- Anderson, D. P. 1990. Immunological indicators: Effect of environmental stress on immune protection and disease outbreaks. In: Biological indicators of stress in fish, S. M. Adams (Eds.), American Fisheries Society Symposium, Bethesda, Maryland, 38-50.

- Anderson, D. P. 1992. *In vitro* immunization of fish spleen section and NBT, phagocytic, PFC and antibody assays for monitoring the immun response, 79-87. In: Techniques in fish immunology, Fict. 2, J. S. Stolen, T. C. Fletcher, D. P. Anderson, S. L. Kaattari, A. F. Rowley (Eds.), SOS Publications, Fair Haven, NJ 07704, 196p.
- Austin, B. and Austin, D.A. 1999. Bacterial fish pathogens: disease of farmed and wild fish, Third edition. Praxis Publishing, Chichester, UK, 487 p.
- Balta, F., 1999. Levrek (*Dicentrarchus labrax* L. 1758) Balıklarında Sağaltım sonrası oksitetrasiklin rezidüsünün belirlenmesi. Doktora Tezi, Bornova-İzmir. 93 s.
- Björklund, H. V., 1991. Oxytetracycline and oxolinic acid as antibacterials in aquaculture-analysis, Pharmacokinetics and environmental impacts. Academic Disertation. Department of Biology Abo Akademi University. Abo, Finland. 1-4p.
- Björklund, H. V., Råbergh, C. M. I. and Bylund, G. 1991. Residues of oxolinic acid and oxytetracycline in fish and sediments from fish farms. *Aquaculture* 97, 85-96.
- Blaxhall, P.C. and Daisley, K.W., 1973. Routine haematological methods for use with fish blood, *J. Fish Biol.*, 5: 771-781.
- Collazos, M. E. Barriga C. and Ortega, E. 1995. Effect of high summer temperatures upon granulocyte phagocytic function of the thenc (*Tinca tinca*, L.). *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 18, 115-121.
- Hauser, E.W. and Remington, J.S., 1984. Effect of antimicrobial agents on immun response, In: Antimicrobial therapy, Ristuccia, A.M., Cunha, B.A.(eds.), Raven Press, New York, 519p.
- Grondel, J. L., Nouws, J. F. M. and Muiswinkel van, W. B. 1987. The influence of antibiotics on the immunesystem: immuno-pharmacokinetic investigations on the primary anti-SRBC response in carp, *Cyprinus carpio* L, after oxytetracycline injection. *Journal of Fish Diseases* 10, 35-43.
- Inglis, V., Robertson, D., Miller, K., Thompson, K. D. and Richards, R. H. 1996. Antibiotic protection against recrudescence of latent *Aeromonas salmonicida* during furunculosis vaccination. *Journal of Fish Diseases* 19, 341-348.
- Lunden, T., Lilius, E.-M. and Bylund, G., 2002. Respiratory burst activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) phagocytes is modulated by antimicrobial drugs. *Aquaculture*, 207; 203-212.
- Malvisi, J., 1997. Chemotherapy in fish farming. Short practical course. *Fish health management*. 27 Jan.-7 Feb., 1997, 12 p
- Malvisi, J., Rocca, G.D., Anfossi, P. and Giorgetti, G., 1996. Tissue distribution and residue depletion of oxytetracycline in sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) oral administration, *Aquaculture*, 147: 159-168.
- Okumus, I., 2002. Rainbow trout broodstock management and seed production in Turkey: Present practices, constraints and the future. *The Turkish J. Fisheries and Aquatic Sciences*, 2: 145-155..
- Reed, L. A., Siewicki, T. C., Shah, J. C., 2004. Pharmacokinetics of oxytetracycline in the white shrimp, *Litopenaeus setiferus* *Aquaculture* 232, 11 -28.
- Rijkers, G.T., Teunissen, A.G., Van Oostrerom, R. and Van Muiswinkel, W.B., 1980. The immun system of cyprinid fish. The immunosuppressive effect of antibiotic oxytetracycline in carp (*Cyprinus carpio* L.). *Aquaculture*, 19; 177-189pp.
- Serezli, R., Çağırğan, H., Okumuş, İ., Akhan, S., ve Balta, F., 2005. The Effect of oxytetracycline on non-specific immune response in sea bream (*Sparus aurata* L.1758). *Turkish J. of Vet. and Anim. Sci.* 29, 31-35.
- Siwicki, A.K., Anderson, D.P. and Dixon, O.W. 1989. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation by oxolinic acid, oxytetracycline and levamisole in salmonids. *Vet Immunol Immunopathol.*30;23(1-2):195-200.
- Van Der Haidjen, M.H.T., Van Muiswinkel, W.B., Grondel, J.L. and Boon, J.H., 1991 Immunomodulating effects of antibiotics, 219-239. In: Chemotherapy in aquaculture: From theory to reality, Symposium, Paris, 12-15 March 1991.