

Sülfonamidler ve Balıklarda Kullanımı

M. Enis YONAR*, Naim SAĞLAM

Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik Bölümü, 23119, Elazığ.

*Fırat Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yetiştiricilik Bölümü, 23119, Elazığ.

e-posta: meyonar@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.11.2012 Kabul Tarihi: 20.02.2013

Özet: Kemoterapötikler, enfeksiyöz hastalıklarda en önemli sağaltım aracıdır. Sülfonamidler bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk kemoterapötiklerdir. Bu derlemede sülfonamidlerin genel özellikleri ve etki mekanizması, balık hastalıklarında kullanılan sülfonamidlerin türevleri, dozları ve uygulama şekilleriyle ilgili bilgilerin bir araya getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sülfonamidler, kemoterapötikler, balık, balık hastalıkları

Sulphonamides And Usage In Fish

Abstract: Chemotherapeutics are the most important treatment tool in infectious diseases. Sulphonamides are the first chemotherapeutics which are initially used in the treatment of bacterial infections. In this review, it was aimed to bring together informations about the general properties and action mechanism of sulphonamides, sulphonamide derivatives, dosages and application forms used for fish diseases.

Key words: Sulphonamides, chemotherapeutics, fish, fish diseases.

Giriş

Balıklar yaşadıkları ortam nedeniyle doğal olarak birçok enfeksiyonla karşı karşıya kalmaktadır. Entansif yetiştiricilik yapılan yerlerde balıkların yoğun stoklanması enfeksiyöz hastalıkların büyük bir tehlike oluşturmasına neden olmaktadır (Ellis, 1988). Bir balıkta başlayan hastalık çok kısa zamanda diğerlerine bulaşmakta ve yayılmaktadır. Kültür balıkçılığında hastalık oluştuktan sonra onu tedavi etmek çok zor olup, uzun ve yorucu bir çalışmayı gerektirmektedir. Balıklarda herhangi bir nedenden dolayı meydana gelen ve önemli ekonomik kayıplar oluşturan enfeksiyonlara karşı hem koruyucu hem de tedavi edici amaçla çeşitli kemoterapötik maddeler uzun zamanlardan beri kullanılmaktadır. Bu maddelerin önemli bir bölümünü sülfonamidler oluşturmaktadır (Michel ve ark., 1990; Aoki, 1992; Uno ve ark., 1993; Erer, 1995; Sakai, 1999; Arda ve ark., 2005; Samanidou and Evagelopoulou, 2007).

Sülfonamidler bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistemik olarak kullanılan ilk etkin kemoterapötiklerdir. Penisilinler ve antibiyotiklerin geliştirilmesine karşılık günümüzde sülfonamidler dünyada en yaygın kullanılan kimyasallardır. Çünkü hem ucuz hem de çok sık rastlanan bakteriyel hastalıkların büyük bir bölümüne etki gösterirler (Kayaalp, 1984; Katzung, 1995; Timur ve Timur, 2003; Varó ve ark., 2012).

Bu derleme, sülfonamidlerin genel özelliklerinin belirlenmesi, balık hastalıklarında kullanımı ve etkinliğinin derlenerek bir araya getirilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Sülfonamidler

Genel Özellikleri

Sülfonamidlerin bulunduktan hemen sonra yaygın şekilde kullanılmaları ile, bakterilerin yol açtığı hastalıklarda önemli bir azalma görülmüştür. Sülfonamidler enfeksiyöz hastalıkların sağıtımında geniş ölçüde kullanılmaktadır. Ancak penisilinler ile diğer kemoterapötiklerin bulunması ve uygulama alanına sokulmaları sonucu önemleri zaman içinde giderek azalmıştır. Buna rağmen trimetoprim ve ormetoprim gibi maddelerle hazırlanan kombinasyonları bugün bile birçok bakteriyel ve protozoal enfeksiyonların kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kayaalp, 1984; Kaya ve ark., 1997). Sülfonamidler ucuz tedaviye olanak veren ilaçlardır (Hormazabal ve Rogstad, 1992; Samuelsen ve Ervik, 1997).

Anilin boyalarından köken alan sülfonamidler para-aminobenzensülfanilamid kimyasal yapısında, sentetik olarak hazırlanan antimikrobiyal maddelerdir. Bakteriostatik etkiye sahip olup bu etkiyi aktif kısmı olan aminobenzen halkası sağlar. Sülfonamidler suda az eriyen ve ışıktan kararan beyaz renkte kokusuz lezzetsiz kristalize toz halindedir. Işığa duyarlı olmaları dışında genellikle dayanıklıdır. Toz ve çözelti halinde ısıtılarak sterilize edilebilirler. Amfoterik özellik taşıyan sülfonamidler asit ve bazik maddelerle tuz oluştururlar. Ortamın pH' sı yükseldikçe sudaki çözünürlükleri de artar (Brander ve ark., 1982; Kaya ve ark., 1997).

Suda az eriyen ve bağırsaklardan yavaş emilen bu kemoterapotik maddeler plazma proteinleri ve karaciğer tarafından inaktive edilir ve böbrekten inaktif olarak atılırlar. Sülfonamidler uzun süreli kullanımlarda böbrekleri tahriş eder. İki ya da daha fazla kombinasyonlu sülfonamidler, bir tür sülfonamide göre suda daha iyi çözünürler. Bu nedenle kendi aralarında ikili ya da üçlü kombinasyonlarının kullanılması böbreklerde kristalleşerek birikme riskini azaltır (Brander ve ark., 1982; Erer, 1995; Arda, 1997; Kaya ve ark., 1997).

Günümüze kadar yaklaşık beş bin dolayında sülfonamid türevi sentezlenmiş ama bunlardan sadece 25-30 kadarı insan ve hayvanlarda uygulama alanı bulmuştur. Sülfonamidler vücutta emilme ve atılma durumlarına göre; 1) Hızlı emilen ve atılanlar (sülfizoksazol, sülfadiazin, sülfamethoksazol, sülfametizol, sülfastin, sülfadimidin ve sülfamerazin), 2) Hızlı emilip yavaş atılanlar (sülfadimethoksizol, sülfamethoksipridazin, sülfamethoksiazin, sülfadoksin, sülfafenazol ve sülfasomizol), 3) Sindirim kanalında etkili olanlar (sülfaguanidin, fitalilsülfatiazol, fitalilsülfasetamit, sülfasalazin ve süksinilsülfatiazol) ve 4) Lokal etkiye sahip olanlar (sülfasetamit, gümüş sülfadiazin, mafenit, sulfizonidin ve sülfapridin) şeklinde dört grup altında incelenirler (Kaya ve ark., 1997).

Sülfonamidlerin Etki Mekanizması

Sülfonamidlerin patojen mikroorganizmalar üzerine olan etki mekanizmaları tam olarak belirlenmiş olup bakterilerin üreme veya gelişmesini engellediği tespit edilmiştir. Üremesi duran bakteriler vücudun savunma sistemleri tarafından yok edilirler. Sülfonamidler bakterilerin özellikle gelişme dönemlerinde daha etkilidirler. Bu dönemde hem bakteriye dışardan besin maddesi girişi fazladır hem de balığın savunma sistemleri daha etkindir (Kaya ve ark., 1997).

Birçok mikroorganizmada nükleik asitlerin sentezinde rol oynayan bazı enzimlerin faaliyeti folik aside bağlıdır. Bakteriler, folik asidi memeliler gibi dışardan almayı kendileri sentezlerler. Folik asidin sentezlenebilmesi için bakteriler para-aminobenzoikasite (PABA) ihtiyaç duyarlar. PABA'nın kimyasal yapısı incelendiğinde sülfonamidlerin yapısı ile büyük bir benzerliğin olduğu görülmektedir. Bu benzerlikten dolayı ortamda yeteri kadar sülfonamid varsa PABA'nın yerini alır ve folik asit yapılamaz. Böylece hücrenin üremesi durur ve sülfonamid bakteriostatik etki gösterir. Bu nedenle vücudun savunma mekanizmasının etkili olabilmesi için sülfonamidle yapılan tedavinin yeteri kadar uzun süre devam

etmesi gerekir (Droy ve ark., 1990; Kleinow ve ark., 1992; Kılıçturgay, 1996; Arda, 1997; Samuelsen ve Ervik, 1997).

Diğer taraftan sülfonamidler bakterilerde katalazın etkinliğini bozarak onlar için toksik düzeyde hidrojenperoksit (H₂O₂) birikmesine neden olur. Bu da nötrofillerin fagositik aktivitesini artırarak vücudun savunma sisteminin bakteriye karşı daha etkili olmasını sağlar (Kaya ve ark., 1997).

Sülfonamid Uygulamalarının İyileştirici Rolü

Sülfonamidler ile tüm enfeksiyonların tedavisini yapmak veya mortalitesini azaltmak mümkün değildir. Bu maddelerin bazı hastalıklarda kullanılmasında başarılı sonuçlar alınmıştır. Sülfonamidler, balıklarda *Aeromonas salmonicida*, *Yersinia ruckeri*, *Vibrio anguillarum*, *Hemophilus piscium* gibi çeşitli bakteriyel; sazan eritrodermatisi gibi viral; coccidia gibi parazitik enfeksiyonlara karşı terapötik ve profilaktik etkiye sahiptirler. Sülfonamidler salmonella, riketsiya ve *E.coli* gibi patojen mikroorganizmalara karşı zayıf etki gösterirler. Sülfonamidler *Leptospira*, *Treponema*, *Mycoplasma*, *Clostridium* (*Cl. perfringers* hariç), amip, mantar, plazmodium ve birçok virusa karşı etkili değildir (Plumb, 1992; Uno ve ark., 1993; Arda, 1997; Kaya ve ark., 1997).

Değişik sülfonamidlerin etkinlikleri kalitatiften çok kantitatif farklılık gösterir. Sülfonamidler hem gram pozitif, hem de gram negatif bakterilerle *Nocardia*, *Chlamydia* ve bazı protozoonları inhibe ederler. Bazı enterik bakteriler inhibe edilse de *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* ve direnç sahibi organizmalar sülfonamidlerden etkilenmezler. Meningokok, pnömokok, streptokok, stafilokok ve gonokokların pek çok suşu günümüzde artık sülfonamidlere karşı direnç kazanmışlardır (Katzung, 1995).

Sülfonamidlerin Balıklarda Uygulanma Şekilleri

Bakteriyel balık hastalıkları kemoterapötiklerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Balık yetiştiriciliğinde hastalıkların tedavisi için bu maddelerin etkili olduğunun anlaşılması üzerine değişik yöntemlerle balıklara verilmeye başlanmıştır. Bunun için enjeksiyon, banyo ve oral olmak üzere üç yöntem kullanılmaktadır (Tanrıkul, 1995).

Antibiyotik ve sülfonamidlerle yapılan çalışmaların çoğunda ilaçlar oral yolla verilmektedir. Bu yöntem her boydaki balığa dokunmaya gerek kalmadan verilebilmesi ve çiftliklerdeki diğer işleri aksatmaması nedeni ile kolay uygulanabilmektedir. Ancak ilaçların oral yolla verilmesi durumunda çok miktarda antimikrobiyal maddeye ihtiyaç duyulması maliyeti arttırmaktadır. Bununla beraber

balıkların bireysel olarak yem tüketiminin değişmesi, tedavi dozunun ayarlanmasında zorluklara neden olmaktadır (Tanrıkul, 1995; Samuelsen ve Ervik., 1997).

Balık hastalıklarının tedavisinde sülfonamid solüsyonları banyo şeklinde de kullanılabilir. Bu metot kısa veya uzun süreli banyo şeklinde olmaktadır. Banyo ile yapılan uygulamaların sadece entansif yetiştiricilikte kullanılması ve özellikle kısa süreli banyo yönteminin stres oluşturması, bu metodun dezavantajlı yönlerini oluşturmaktadır (Tanrıkul, 1995).

Sülfonamidlerin balıklara uygulama yöntemlerinden birisi de enjeksiyondur. Bazen değerli balık, anaç ve damızlıkların tedavisinde enjeksiyon gerekli olabilir. Genellikle bu uygulamalardan önce anestezi maddeler verilerek balıkların sakinleşmesi sağlanır. Enjeksiyon yoluyla ilaçlar balıklara intramuskular (kas içi) ve

intraperitoneal (vücut boşluğu) uygulanabilir (Erer, 1995). Kemoterapötiklerin enjeksiyon yöntemi ile balığa verilmesi banyo ve oral şekilde verilmesinden daha etkilidir. Fakat balık ağırlığının 15 gramdan daha az olduğu durumlarda, enjeksiyon yöntemi zaman alıcı, pratik olmayan ve büyük ölçüde stres oluşturan bir uygulamadır (Tanrıkul, 1995).

Sülfonamidlerle Balıklarda Tedavi

Balıklarda sülfonamid grubu ilaç uygulaması en fazla üç hafta olmalı ve bu süreyi geçmemelidir. Gereğinden fazla ve uzun süreli verilmesi halinde balıklarda böbrek bozukluğu görülebileceği gibi sülfonamidlere dirençli mutantlar meydana gelebilir (Erer, 1995). Tablo 1’de sülfonamid gubu ilaçların balıklarda kullanılacak optimal dozları verilmiştir.

Tablo 1. Balık hastalıklarında kullanılan sülfonamidlerin dozaj ve uygulanma süreleri.

Sulfamerazine			
Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
0.26 g/kg	3	Gram (-) bakteriyel patojenlerin çoğu (3. günden sonra 0.15 g/kg dozundaki ilaç 11 gün süreyle uygulanır)	Post, 1987
0.15 g/kg	11	Gram (-) bakteriyel patojenlerin çoğu	Post, 1987
100 mg/kg	21	Bakteriyel enfeksiyonlar	Plumb, 1992
265 mg/kg	3	Kızıl ağız, Kolumnaris,	Cengizler, 2000
45 mg/kg	14	Bakteriyel böbrek	Cengizler, 2000
200-400 mg/kg	6	Pasteurollosis	Cengizler, 2000
6 g/45 kg balık	10-17	Furunkulosis, Ülser, Vibriosis, Bakteriyel hemorajik septisemi	Arda ve ark., 2005
6-10 g/45 kg balık	7-10	Kolumnaris	Arda ve ark., 2005
66 mg/kg	5	Yersiniosis	Arda ve ark., 2005
22 g/100 kg balık	15	Frunkulosis	Timur ve Timur, 2003
220 mg/kg balık	10	Kolumnaris	Timur ve Timur, 2003
Sulfisaxazole			
Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
0.22 g/kg	10	Myxobakteriyel enfeksiyonlar	Post, 1987
Sulfamonomethoxine			
Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
100-200 mg/kg	15	Vibriosis	Aoki, 1992
0.4 g/kg	10	Bakteriyel enfeksiyonlar	Tanguthai ve Chanratchacool, 1992
Sulfadiazine			
Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans

0.26 g/kg	7	Bakteriyel böbrek hastalığı (7 günden sonra 0.13 g/kg dozundaki ilaç 21 gün süreyle uygulanır)	Post, 1987
0.13 g/kg	21	Bakteriyel böbrek hastalığı	Post, 1987
5 g/100 kg	7	Bakteriyel hemorajik sepsisemi	Roa ve ark., 1992
100-250 mg/L	-	Bakteriyel enfeksiyonlar	Reichenbach-Klinke, 1966
0.4 g/kg	10	Bakteriyel enfeksiyonlar	Tanguthai ve Chanratchacool, 1992
220 mg/kg balık	10	Kolumnaris	Timur ve Timur, 2003

Sulfadiazine + Trimethoprim (Tribrissen)

Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
400 gr + 80 g/lt	5-7	Kızıl ağız, Kolumnaris	Anderson, 1992
50-80 mg/kg balık	5	Yersiniosis	Timur ve Timur 2003

Sulfamethoxazole + Trimethoprim

Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
50-70 mg/100 kg	7	Bakteriyel solungaç hastalığı	Roa ve ark., 1992

Sulfaguanidine

Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
130 mg/kg	3	Bakteriyel enfeksiyonlar (3 günden sonra 90 mg/kg dozundaki ilaç 11 gün süreyle uygulanır)	Post, 1987

Sulfamethacine

Doz	Süre (gün)	Enfeksiyon	Referans
200 mg/kg	5	Yersiniosis	Arda ve ark., 2005
0.26 g/kg	3	Gram (-) bakteriyel patojenlerin çoğu (3 günden sonra 0.15 g/kg dozundaki ilaç 11 gün süreyle uygulanır)	Post, 1987

Sülfonamidlerin antibiyotiklerle kombinasyon şeklinde kullanılması, sülfonamidlerin yalnız başına kullanılmasından daha etkilidir. Çünkü sülfonamid tedavisi sırasında meydana gelebilecek olan rezistans suşlar antibiyotikler kullanıldığında giderilebilir (Erer, 1995). Sülfonamidler, trimethoprim gibi çeşitli kimyasal maddelerle kullanıldığında bakteriyostatik etkisinden farklı olarak bakterisid etki gösterir. Örneğin trimethoprimin bir türevi olan ormethoprimin sülfodimethoksin ile 1:5 oranındaki kombinasyonunun salmonlarda furunkulosis ve kızıl ağız hastalığının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Droy ve ark., 1990; Kleinow ve ark., 1992; Zheng ve ark., 1994; Samuelsen ve Ervik, 1997; Rigos ve Troisi, 2005). Herhangi bir hastalığa karşı sülfonamidlerin optimal dozdaki uygulamaları ile genellikle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak düşük dozdaki sülfonamid uygulamalarında bakteriyel etki oluşmazken yüksek dozdaki uygulamalar balıkta toksikasyona neden olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurulmalı ve sülfonamid uygulamaları optimum doza göre yapılmalıdır. Tüm

kemoterapötik maddelerde olduğu gibi optimum dozdaki sülfonamid uygulamalarından da iyi sonuçlar alınacağı bir gerçektir (Uno ve ark., 1997; Cengizler, 2000).

Sonuç

Ülkemizde kültür balıkçılığı, coğrafik konum ve iklimsel özelliklerin oldukça elverişli olması nedeniyle hızla gelişen bir sektör niteliğindedir. Bununla birlikte kültür balıkçılığında üretim potansiyeli tam olarak değerlendirilememekte; beslenme hataları ve hastalıklardan dolayı yeterli verim düzeyine ulaşılamamaktadır. Balık üretim çiftliklerinde çevresel şartların aniden değişmesi, stok yoğunluğu gibi stres faktörlerinin oluşması ve patojen mikroorganizmaların varlığı mortalite oranını artırmakta ve önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Balıkçılıkta istenmeyen bu durumun önüne geçmek amacıyla etkili bir metot geliştirilememiştir. Buna rağmen sülfonamidler, tetrasiklinler ve nitrofuranlar gibi kemoterapötik ilaçlar entansif balık yetiştiriciliğinde bakteriyel balık hastalıklarının kontrolünde kullanılmaktadır. Balıklarda sülfonamidlerin etkili bir şekilde

kullanılabilmesi, hem patojen bakterileri öldürecek, hem de balıklara zarar vermeyecek ilaç dozlarının tespiti ile mümkündür. Balıklarda bilinçsizce aşırı sülfonamid kullanımı, bu ilaçların vücutta birikmesine, iç organları tahrip etmesine, uzun süreli kullanımlarda bakterilerin bu ilaçlara direnç kazanmasına ve gereğinden fazla ilaç sarf edilmesiyle ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Samanidou and Evaggelopoulou, 2007). Hatırlatılması gereken diğer bir husus ise özellikle antimikrobiyal maddelerin kullanıldıktan sonra belirli bekleme süresinin balıklar tüketilmeden önce geçirilmesidir. Bu süre suyun sıcaklığına bağlı olarak 1-4 hafta arasındadır. Sülfonamidler için ise bu süre yaklaşık 21 gündür. Bu süre içinde ilacın balık dokularından tamamen atılmış olması gerekir (Timur ve Timur 2003). Çünkü vücudunda sülfonamid birikimi oluşmuş balıkların pazara sunulması, insanların gereksiz yere sülfonamid almalarına neden olmakta ve insanlarda sülfonamidlere dirençli suşlar oluşabilmektedir (Samanidou and Evaggelopoulou, 2007). Bundan dolayı sülfonamidlerin balıklardaki kullanımına dikkat edilmeli ve özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

- Anderson, I.G., 1992. The use of chemotherapeutic agents in finfish and shellfish culture in Australia. In: Diseases in Asian Aquaculture I. M. Shariff, R.P. Subainghe and J.R. Arthur (eds), Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 493-504.
- Aoki, T., 1992. Chemotherapy and drug resistance in fish farms in Japan. In: Diseases in Asian Aquaculture I. M. Shariff, R.P. Subainghe and J.R. Arthur (eds), Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 519-529.
- Arda M., 1997. Temel Mikrobiyoloji. Medisan Yayınevi, 1. Baskı: Ankara, Türkiye, 490 pp.
- Arda M., Seçer S., Sarıeyüpoğlu M., 2005. Balık Hastalıkları. Medisan Yayınevi, 2. Baskı: Ankara, Türkiye, 230 pp.
- Brander G.C., Pugh D.M., Bywater R.J., 1982. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. A Bailliere Tindall, London, UK, 422 pp.
- Cengizler İ., 2000. Balık Hastalıkları Ders Kitabı. Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları, Adana, Türkiye, 136 pp.
- Droy, B.F., Goodrich, M.S., Lech, J.J. and Kleinow, K.M., 1990. Bioavailability, disposition and pharmacokinetics of ¹⁴C-ormetoprim in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Xenobiotica, 20 (2): 147-157.
- Ellis, A. E., 1988. General Principles of Fish Vaccination. In: Fish Vaccination, A. E Ellis (eds), Academic Press Lmt., New York, 1-19.
- Erer H., 1995. Balık Hastalıkları. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Konya, Türkiye, 118 pp.
- Hormazabal, V., Rogstad, A., 1992. Simultaneous determination of sulphadiazine and trimethoprim in plasma and tissues of cultured fish for residual and pharmacokinetic studies. Journal of Chromatography: Biomedical Applications, 583 (2): 201-207
- Katzung B.G., 1995. Temel ve Klinik Farmakoloji. (Çeviren: Z. Özuner). Melisa Matbaası, İstanbul, Türkiye, 1387 pp.
- Kaya S., Pirinçci İ., Bilgili A., 1997. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji (Cilt 2). Medisan Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, 790 pp.
- Kayaalp O., 1984. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ulucan Matbaası, Ankara, Türkiye, 995 pp.
- Kılıçturgay K., 1996. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Güneş & Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, 405 pp.
- Kleinow, K.M., Beilfuss, W. L., Droy, F.B., Jarboe, H.H., Lech, J.L., 1992. Pharmacokinetics, Bioavailability, Distribution and metabolism of sulphadimethoxine in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 49 (5): 1070-1077.
- Michel, C.M.F., Squibb, K.S., O'connors, J.M., 1990. Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). Xenobiotica, 20 (12): 1299-1309.
- Plumb, J.A., 1992. Diseases control in aquaculture. In: Diseases in Asian Aquaculture I. M. Shariff, R.P. Subainghe and J.R. Arthur (eds), Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 3-17.
- Post G., 1987. Control of fish diseases. Chapter 3, Textbook of Fish Health, 16-29 pp.
- Roa, G.K., Mohan, C.V. and Seenappa, D., 1992. The use of chemotherapeutic agents in fish culture in India. In: Diseases in Asian Aquaculture I. M. Shariff, R.P. Subainghe and J.R. Arthur (eds), Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 505-513.
- Reichhenbach-Klinke, H.H., 1966. Krankheiten und Schädigungen der fische. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Germany, 334-371 pp.
- Rigos, G., Troisi, G.M., 2005. Antibacterial agents in Mediterranean finfish farming: a synopsis of drug pharmacokinetics in important euryhaline fish species and possible environmental implications. Reviews in Fish Biology and Fisheries, 15: 53-73.
- Sakai, M., 1999. Current research status of fish immunostimulants. Aquaculture, 172 (1-2): 63-92.
- Samanidou, V.F., Evaggelopoulou, E.N., 2007. Analytical strategies to determine antibiotic



- residues in fish. *Journal of Separation Science*, 30(16): 2549–2569.
- Samuelsen, O.B., Ervik, A., 1997. Single dose pharmacokinetic study of flumequine after intravenous, intraperitoneal and oral administration to Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) held in sea water at 9 °C. *Aquaculture*, 158 (3-4): 215-227.
- Tanrikul, T., 1995. Bakteriyel Balık Aşılı ve Aşılama Yöntemleri. *Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Dergisi*, 19 (33): 1–8.
- Timur, G., Timur, M., 2003. Balık Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi, Su ürünleri Fakültesi Yayınları, İstanbul, Türkiye, 538 pp.
- Tunguthai, K., Chanratchakool, P., 1992. The use of chemotherapeutic agents in aquaculture in Thailand. In: *Diseases in Asian Aquaculture I*. M. Shariff, R.P. Subainghe and J.R. Arthur (eds), Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 555-565.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R., 1993. Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, 115 (3-4): 209-219.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R., Maeda, I., 1997. Pharmacokinetics and metabolism of sulphamonomethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and yellow tail (*Seriola quinqueradiata*) following bolus intravascular administration. *Aquaculture*, 153 (1-2): 1-8.
- Varó, I., Navarro, J.C., Rigos, G., Del Ramo, J., Caldich-Giner, J.A., Hernández, A., Pertusa, J., Torreblanca, A., 2013. Proteomic evaluation of potentiated sulfa treatment on gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) liver. *Aquaculture*, 376-379: 36–44.
- Zheng, M., Liu, H., Hall, S.F., Kitts, D.D., McErlane, K.M., 1994. High-performance liquid chromatographic analysis of Romet-30 in Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*): wash-out time, tissue distribution in muscle, liver and skin, and metabolism of sulphadimethoxine. *Journal of Chromatography A*, 670 (1-2): 77-88