



**PULLU SAZAN (*Cyprinus carpio*)' DA
OKSİTETRASİKLINE KARŞI CURCUMİNİN
ANTIOKSİDAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Büşra BAHÇECİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. M. Enis YONAR

OCAK-2018

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PULLU SAZAN (*Cyprinus carpio*)' DA OKSİTETRASİKLINE KARŞI
CURCUMİNİN ANTİOKSİDAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Büşra BAHÇECİ

(142128102)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 22 Aralık 2017
Tezin Savunulduğu Tarih : 11 Ocak 2018

Tez Danışmanı : Doç. Dr. M. Enis YONAR (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Sibel KÖPRÜCÜ (F.Ü)

Doç. Dr. Durali DANABAŞ (M.Ü)

OCAK-2018

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının tüm aşamalarında yardımlarını gördüğüm danışman hocam sayın Doç. Dr. Muhammet Enis YONAR'a, araştırmanın yürütülmesi için gereken altyapıyı sağlayan Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Dekanlığı'na, çalışmayı maddi yönden destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimine teşekkür ederim.

Büşra BAHÇECİ
ELAZIĞ- 2018



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Literatür Bilgisi	3
1.1.1. Curcumin	3
1.1.2. Oksitetrasiklin	4
1.1.3. Balıklarda İmmunoglobulinler	6
1.1.4. Reaktif Oksijen Türleri, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	8
2. MATERYAL ve METOT	10
2.1. Materyal	10
2.1.1. Araştırma Yeri	10
2.1.2. Balık Örnekleri	10
2.1.3. Curcumin, Oksitetrasiklin ve Diğer Kimyasallar	10
2.2. Metot	11
2.2.1. Deneme Yemlerinin Hazırlanması	11
2.2.2. Deneysel Plan	11
2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	12
2.2.4. Kan ve Doku Örneklerinin İşlenmesi	12
2.2.5. Canlı Ağırlık Artışı	13
2.2.6. Oransal Büyüme	13
2.2.7. Spesifik Büyüme Oranı	13
2.2.8. Toplam Protein (TP) Düzeyi.....	13
2.2.9. Toplam İmmunoglobulin (TI) Düzeyi	14
2.2.10. Malondialdehid (MDA) Düzeyi	14
2.2.11. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyi.....	14
2.2.12. Katalaz (CAT) Aktivitesi	14
2.2.13. Glutasyon S-transferaz (GST) Aktivitesi	15

2.2.14.	Protein Düzeyi.....	15
2.2.15.	İstatistiksel Analizler.....	15
3.	BULGULAR	16
3.1.	Büyüme Parametrelerindeki Değişimler	16
3.2.	Toplam Protein (TP) Düzeyindeki Değişimler	16
3.3.	Toplam İmmunoglobulin (TI) Düzeyindeki Değişimler	18
3.4.	Malondialdehid (MDA) Düzeyindeki Değişimler	19
3.5.	Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyindeki Değişimler	22
3.6.	Katalaz (CAT) Aktivitesindeki Değişimler	25
3.7.	Glutasyon S-transferaz (GST) Aktivitesindeki Değişimler	29
4.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA	31
5.	ÖNERİLER	37
	KAYNAKLAR	38
	ÖZGEÇMİŞ	47

ÖZET

Araştırmada, pullu sazanda curcuminin oksitetrasikline karşı antioksidan etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, balıklar 4 farklı fiberglas tanka yerleştirildi. Curcumin (10, 20 ve 40 mg/kg yem) 60 gün süreyle balıklara oral yolla verildi. Bu süre sonunda balıklara 75 mg/kg balık dozunda oksitetrasiklin 48 saat süreyle banyo yoluyla uygulandı. Oksitetrasiklin uygulamasından önce ve sonra balıklardan alınan kan ve doku (karaciğer, böbrek ve solungaç) örneklerinde immunolojik parametreler (total protein ve total immunoglobulin düzeyleri) ile oksidan/antioksidan parametreler (malondialdehit düzeyi, katalaz ve glutatyon S-transferaz aktivitesi ile redükte glutatyon) analiz edildi. Balıkların büyüme oranının belirlenmesi için canlı ağırlık artışı, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranı kullanıldı.

Kontrol ve curcumin uygulanan gruplarının canlı ağırlık artışları, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranlarında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık belirlenmedi.

Curcumin uygulanan grupların total protein ve total immunoglobulin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttı. Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan gruplarda total protein ve total immunoglobulin düzeyleri oksitetrasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak azaldı.

Curcumin uygulanan grupların doku malondialdehit (MDA) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldı. Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan gruplarda doku MDA düzeyleri oksitetrasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak arttı.

Curcumin uygulanan grupların doku katalaz ve glutatyon S-transferaz aktiviteleri ile redükte glutatyon düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttı. Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan gruplarda doku katalaz ve glutatyon S-transferaz aktiviteleri ile redükte glutatyon düzeyleri, oksitetrasiklin uygulanmadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak arttı.

Anahtar Kelimeler: Antioksidanlar, Başıklık, Balık, Curcumin, Oksidatif stres, Oksitetrasiklin.

SUMMARY

Investigation of Antioxidant Effect of Curcumin Against Oxytetracycline in Scaly Carp (*Cyprinus carpio*)

In the study, it was aimed to investigate the antioxidant effect of curcumin against oxytetracycline in scaly carp. For this purpose, fish were placed in 4 different fiberglass tanks. Curcumin (10, 20 and 40 mg / kg feed) were orally administered to fish for 60 days. At the end of this period, oxytetracycline at dose of 75 mg/kg fish was applied by bathing for 48 hours. Immunological parameters (total protein and total immunoglobulin levels) and oxidant/antioksidan parameters (malondyaldehyde level, catalase and glutathione-S-transferase activity and reduced glutathione level) in blood and tissue samples taken from fish before and after administration of oxytetracycline were analysed. Live weight gain, relative growth and specific growth rate were used for determining growth rate of fish.

There was no statistically significant difference the live weight gain, relative growth and specific growth rates of the control and curcumin treated groups.

When compared to the control group, the total protein and total immunoglobulin levels of the curcumin treated groups were significantly increased. At the end of the experiment, the total protein and total immunoglobulin levels in the oxytetracycline treated groups were statistically decreased when compared to the values before oxytetracycline administration.

When compared to the control group, the tissue MDA levels of the curcumin treated groups were significantly decreased. At the end of the experiment, the tissue MDA levels in the oxytetracycline treated groups were statistically increased when compared to the values before oxytetracycline administration.

When compared to the control group, the tissue catalase and glutathione-S-transferase activities and reduced glutathione levels of the curcumin treated groups were significantly increased. At the end of the experiment, the tissue catalase and glutathione-S-transferase activities and reduced glutathione levels in the oxytetracycline treated groups were statistically decreased when compared to the values before oxytetracycline administration.

Key words: Antioxidants, Curcumin, Fish, Immunity, Oxidative stress, Oxytetracycline.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. <i>Curcuma longa</i> bitkisi	3
Şekil 3.1. Kontrol ve deneme grubu balıklarının TP düzeyleri.....	17
Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarının total immunoglobulin (TI) düzeyleri	18
Şekil 3.3. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyi.....	20
Şekil 3.4. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyi.....	21
Şekil 3.5. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyi.....	22
Şekil 3.6. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyi.....	23
Şekil 3.7. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyi.....	24
Şekil 3.8. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki solungaç GSH düzeyi.....	25
Şekil 3.9. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki CAT aktivitesi	26
Şekil 3.10. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki CAT aktivitesi	28
Şekil 3.11. Kontrol ve deneme grubu balıklarında solungaç dokusundaki CAT aktivitesi	29
Şekil 3.12. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GST aktivitesi	30
Şekil 3.13. Kontrol ve deneme grubu balıklarında böbrek dokusundaki GST aktivitesi	31
Şekil 3.14. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki GST aktivitesi	32

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Kontrol ve deneme grubu balıklarının büyüme parametreleri	15
Tablo 3.2. Kontrol ve deneme gruplarının total protein (TP, mg/mL) ve total immunoglobulin (TI, mg/mL) düzeyleri	17
Tablo 3.3. Kontrol ve deneme gruplarının malondialdehid (MDA, nmol/g protein) düzeyleri	19
Tablo 3.4. Kontrol ve deneme gruplarının redükte glutatyon (GSH, μ mol/g protein) düzeyleri	22
Tablo 3.5. Kontrol ve deneme gruplarının katalaz (CAT, k/mg protein) aktiviteleri	26
Tablo 3.6. Kontrol ve deneme gruplarının glutatyon-s-transferaz (GST, μ mol/dakika/mg protein) aktiviteleri	30

1. GİRİŞ

Balıklar yaşadıkları ortam nedeniyle doğal olarak birçok enfeksiyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Bir balıkta başlayan hastalık çok kısa zamanda diğerlerine bulaşmakta ve yayılmaktadır (Ellis, 1988). Hastalık oluştuktan sonra onu tedavi etmek çok zor olmakta, 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 tetrasiklinler, sülfonamidler ve nitrofuranlar gibi çeşitli kemoterapötik maddeler uzun zamandan beri kullanılmaktadır (Michel vd., 1990; Aoki, 1992; Uno vd., 1993; Sakai, 1999).

Tetrasiklinler günümüzde kullanılan en önemli antibiyotiklerdendir. Bu grupta çok sayıda tetrasiklin türevi antibiyotik vardır. Bunlar oksitetrasiklin, metasiklin, doksisiklin, rolitetrasiklin, klortetrasiklin gibi ilaçlardır. Etki spektrumları çok geniştir. Zamanla bu ilaçlara karşı dirençli mikroorganizmalar oluşmasına rağmen en çok kullanılan ilaçlardır (Kayaalp, 1984). Bakteriyel balık hastalıklarının tedavisinde etkin şekilde kullanılan en önemli tetrasiklin türevi ilaç oksitetrasiklidir (Rijkers vd., 1980; Wishkovsky vd., 1987). Ancak bu ilacın bazı organları tahrip etmesi, kaslarda birikerek insanlara kadar ulaşması ve bakterilerde bu ilaçlara karşı direnç oluşması gibi önemli yan etkilerinin bulunması bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Oksitetrasiklinin balıklarda oksidatif strese yol açtığı ve immun sistemi baskıladığı da yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Grondel vd., 1987; Björklund vd., 1991; İnglis vd., 1996; Sağlam ve Yonar, 2009; Yonar vd., 2011; Yonar, 2012).

Curcumin; Hindistan, Çin ve Güney Doğu Asya'da yaygın olarak bulunan *Zingiberaceae* familyasına ait *Curcuma longa* bitkisinin köklerinden elde edilen zerdeçal (hint safranı veya turmerik)'in ana komponentidir. Zerdeçal bu bölgelerde baharat, gıdalarda bozulmayı önleyici ve boya maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca zerdeçalın eskiden beri; safra bozuklukları, anoreksiya, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer bozuklukları, romatizma ve sinüzit gibi çeşitli hastalıklar için bir ilaç olarak geleneksel tedavide kullanıldığı bildirilmiştir (Jagetia ve Aggarwal 2007; Chattopadhyay vd., 2004; Maheshwari vd., 2006). Curcumin halen kozmetik ve ilaçlarda olduğu kadar baharat, köri (hint baharatı), hardal, patetes cipsleri gibi çok sayıda gıdada renk verici ajan olarak yaygın bir şekilde kullanım alanına sahiptir (Joe vd., 2004; Okada vd., 2001).

Su ürünleri sektörünün gelişimi, balık hastalıklarının sebep olduğu ekonomik kayıplar nedeniyle sürekli tehdit altındadır. Çoğu balık hastalıklarının tedavisinin günümüzde halen etkin bir şekilde yapılamaması, ayrıca var olan tedavi yöntemlerinin balıklar için ekstra bir strese yol açması, bilim insanlarını balıkları hastalıklardan korumak için balık sağlığını arttırmaya yöneltmiştir (Ergönül vd., 2012).

Bu araştırmada; curcuminin balıklarda immunostimulan ve antioksidan olarak kullanılabilirliğinin, balıklara farklı dozlarda oral yolla verilecek curcuminin olumlu veya olumsuz etkilerinin, ayrıca oksitetrasiklinin olumsuz etkilerine karşı curcuminin muhtemel koruyuculuğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışması; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP) tarafından SÜF.16.09. nolu proje olarak desteklenmiştir.

1.1. Literatür Bilgisi

1.1.1. Curcumin

Curcumin [1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6 heptadiene-3,5-dione]; Çin ve Hindistan'da yaygın olarak yetiştirilen, Zingiberaceae (Zencefilgiller) familyasına ait, sarı çiçekli ve büyük yapraklı çok yıllık otsu bir bitki olan *Curcuma longa* (Turmerik, Zerdeçal, Zerdeçöp)'nin rizomlarından elde edilen, sarı-turuncu renkli biyoaktif bir maddedir (Şekil 1.1) (İşitez, 2014; Muratoğlu, 2014).



Şekil 1.1. *Curcuma longa* bitkisi (URL 1).

Asya kültüründe kozmetik, tekstil ve gıda endüstrisinde uzun süredir kullanılan curcumin Avrupada renginden dolayı hint safranı olarak da bilinmektedir. Hint safranına sarı rengini curcumin verir. Curcumin, E100 olarak adlandırılan gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Pilav, et ve balık yemeklerinde de tercih edilmektedir. Tekstilde ve mobilyalar için sarı boya olarak kullanılan curcumin köri baharatının ana komponentidir (Basmaz, 2014).

Curcuminin kimyasal yapısında benzen halkaları üzerinde fenolik ve metoksi grupları ile β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubu bulunur ve curcuminin bu yapısı antioksidan özelliğine katkı yapmaktadır (İşitez, 2014). Çoğu doğal antioksidan; ya fenolik yada β -diketon grubu içerirken, Curcumin aynı molekülde fenolik ve β -diketon grubu

içeren birkaç doğal antioksidandan biridir (Ergun, 2014). Turmeriğin ana bileşeni olan curcuminin özünde, curcumin (diferuloilmetan), demethoksicurcumin (p-hidroksikinnamoil-feruloil-metan) ve bis-demethoksicurcumin (pp'-dihidroksidikinnamoilmetan) olmak üzere 3 farklı curcuminoid vardır (İşitez, 2014). Curcumin suda hemen hemen hiç çözünmeyip, vitamin E gibi yağda veya etanol, metanol, DMSO, alkali, kloroform veya asetik asit gibi organik çözücülerde çözünebilen bir özelliğe sahiptir (Ergun, 2014; İşitez, 2014).

Curcuminin birçok farklı farmakolojik aktiviteye sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda açığa çıkarılmıştır. Curcumin, antioksidan antikanserojen, antiinflamatuvar ve antitümör özelliklere sahiptir (Huminięki vd., 2017). Curcuminin antimikrobiyal, antimutajenik, antiproliferatif, kemoproventif ve nöroprotektif gibi önemli özellikler gösterdiği de ifade edilmiştir (da Silva vd., 2018). Curcuminin hormonal düzenleyici olduğu, kardiovasküler hastalıkları, aterosklerozisi ve otoimmün hastalıkları önlediği (Huminięki vd., 2017), ayrıca anoreksia, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer hastalıkları, romatizma, safra ile ilgili rahatsızlıklar, sinüzit gibi hastalıklara karşı güçlü bir fonksiyon gösterdiği açıklanmıştır (Jagetia ve Aggarwal 2007; Chattopadhyay vd., 2004; Maheshwari vd., 2006).

1.1.2. Oksitetrasiklin

Tetrasiklinler 1948'de Benjamin Dugger tarafından *Streptomyces aureofaciens* ve bundan bir yıl sonra oksitetrasiklin Finlay tarafından *Streptomyces rimosus* kültürlerinden izole edilmiştir. 1952 yılında klortetrasiklinde bir molekül klorun uzaklaştırılmasıyla tetrasiklinler geliştirilmiştir. Aynı yıl bu madde *Streptomyces viridifaciens* kültüründen de elde edilmiştir (Brander vd., 1982; Katzung, 1995).

Biyosentez yolu ile elde edilen tetrasiklinler birinci nesil olarak adlandırılırlar. Bunlar arasında tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve demeklosik in gibi üyeler bulunur. İkinci nesil tetrasiklinler yarı sentetik olarak elde edilmiş olup, doksisiklin, limesiklin, meklosiklin, metasiklin, minosiklin ve rolitetrasiklin gibi üyeleri içinde barındırır. Üçüncü nesil olanlar ise tamamen sentetik olarak üretilmiş olup, bu gruba tigesiklin örnek verilebilir (Aktaş, 2016).

Tetrasiklinler asetat gruplarının glutamik asitle birleştirilmesiyle elde edilen dört halkalı hidroksinaftasen çekirdeği ve buna bağlı karboksamid grubunu ihtiva eder.

Oksiterasiklin amfoter maddelerdir. Bu özelliklerinden dolayı asit ve bazlarla tuz yaparlar. Serbest halde açık sarı renkte, kokusuz ve tatları hafif acıdır. Sağaltımda asitlerle yaptıkları tuzları kullanılır. En çok hidroklorür tuzu (terramisin) şeklinde bulunurlar. Bunlar asidik suda kolay çözünen acı lezzetli maddelerdir. Baz ve tuz halinde oldukça dayanıklı olup bu şekilde iki yıl süreyle saklanabilirler. Ancak sulu çözeltilerinin dayanıklılığı daha azdır ve hızla parçalanırlar. Isıya karşıda dayanıklıdırlar (Kaya vd., 1997).

Patojen mikroorganizmalara karşı tetrasiklinlerin etki mekanizması tam olarak belirlenmiştir. Oksiterasiklin ve diğer tetrasiklinler bakterilerde ribozomların 30S alt birimine bağlanırlar. Böylece aminoasit-tRNA'nın buraya bağlanmasını engelleyerek protein sentezini bozarlar. Bu ilaçlar gram negatif bakterilere basit difüzyon ve etkin taşıma yoluyla iki şekilde, gram pozitif bakterilere ise sadece etkin taşıma yoluyla girerler. Ayrıca tetrasiklinler bakteriyel enzimlerin yapısındaki metallerle birleşerek onların etkinliklerini engellerler (Brander vd., 1982; Kayaalp., 1984; Katzung, 1995; Kaya vd., 1997).

Oksitetrasiklin gram pozitif bakterilere daha fazla olmak üzere gram negatif bakteriler, riketsiya, mikoplazma, spiroket ve aktinomiset gibi mikroorganizmalara etkiyen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Aktaş, 2016).

İstenmeyen yan etkilerinin az, yarı ömürlerinin uzun, güvenilirliklerinin fazla olması ve safra yoluyla vücuttan atılmaları tetrasiklinlerin sağaltımda kullanılmasını arttırmaktadır. Ancak bunun yanında uzun süreli uygulamalarda sindirim kanalındaki mikrobiyal flora dengesinin bozulması, yüksek dozdaki kullanımlarda özellikle karaciğer ve böbrek olmak üzere çeşitli organlarda birikerek dejenerasyonlara sebep olması, immun sistemi baskı altına alması, yine uzun süreli kullanımlarda lökosit sayısının artması, lenfositlerde şekil bozuklukları ve trombosit sayısının azalması önemli yan etkileridir (Brander vd., 1982; Kayaalp, 1984; Katzung, 1995; Kaya vd., 2007).

Geniş bir etki spektrumuna sahip olmasından dolayı oksitetrasiklin neredeyse tüm bakteriyel balık hastalıklarının tedavisinde ilk akla gelen ve kullanılan antibiyotiktir. Vibriyoz, yersinyoz, furunkuloz, streptokokkoz, mikobakterioz, kolumnaris gibi birçok bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Balıklara enjeksiyon, oral ve immersiyon yöntemleriyle uygulanabilmektedir. Enjeksiyon yöntemiyle çoğunlukla tek doz olarak verilmektedir. Oral yolla ise genellikle 75 mg/kg balık dozunda ve 10 gün süreyle yeme karıştırılarak uygulanmaktadır. Oksitetrasiklinin balıklara uygulandığı başka bir yöntem ise daldırma yöntemidir. Bu yöntemde kullanılan

oksite-tetrasiklin konsantrasyonu 5-120 mg/L arasındadır. Konsantrasyon genellikle suyun sertliğiyle değişmektedir (Treves-Brown, 2000).

1.1.3. Balıklarda İmmunoglobulinler

Balıklarda bağışıklık diğer canlılara benzer şekilde non-spesifik (doğal) ve spesifik (kazanılmış) bağışıklık olarak ikiye ayrılmaktadır (Ellis, 1981; Van Muiswinkel, 1992; Dalmo vd., 1997). Doğal bağışıklık çabuk gelişen, patojen etkenleri ayırt etmeden onlara karşı koyan bir bağışıklıktır ve özel bir belleğe sahip değildir. Kazanılmış bağışıklık ise spesifik olarak patojenlere karşı koyan ve bu patojenlere karşı bellek geliştiren ikincil bir savunma şeklidir (Dönmez, 2016).

Nonspesifik bağışıklık deri, mukus, solungaç ve gastrointestinal bölgeyi içine alan fiziksel bariyerleri (Ellis, 1981; Arda vd., 1994; Magnadottir, 2006; Dönmez, 2016), granülositler ve monositler/makrofajlardan oluşan fagositik hücreleri kapsayan fiziksel faktörleri (Ellis, 1977; 1981; Dalmo vd., 1997) ve sitokinler, interferonlar ve yirmi serum proteinin oluşturduğu komplement sistem, NK hücreleri (doğal öldürücü hücreler), tripsin, lizozim, CRP(C- reaktif protein), seruloplazmin, lizozim, transferin, kitinaz, katepsin, ve proteinaz inhibitörleri gibi çeşitli antimikrobiyal maddeler içeren humoral faktörleri (Jolles ve Jolles, 1984; Grinde vd., 1988; Murai vd., 1990; Nakanishi vd., 1991; Dalmo vd., 1997; Ellis, 1999, Jiang vd., 2004; Lange vd., 2004a; Lange vd., 2004b; Magnadottir vd., 2005) kapsamaktadır.

Balıklarda immunoglobulinler kazanılmış (spesifik) savunma mekanizmalarının en önemli elamanlarıdır. Glikoprotein karakterinde olup B lenfositlerinin başkalaşımı sonucu oluşurlar. Plazma hücreleri tarafından sentezlenip antijenlerle birleşerek spesifik bir reaksiyon verirler. Memelilerde antikorlar yüksek konsantrasyonda doku sıvısı, mukus, gözyaşı ve sütte bulunur. IgG ve IgM serumda ve doku aralıklarında bulunurken, IgA mukus ve sütte tespit edilmiştir. Balıklarda ise antikorlar serum, doku sıvısı, sindirim kanalı, deri ile solungaçlardan salınan mukus içerisinde tespit edilmiştir (Kav ve Erganiş, 2008).

Balıklarda doğal antikorların varlığı da bildirilmiş, bunların B1 hücrelerine eşdeğer olduğu ve hücrelerin antijenik uyarımı olmaksızın belli bir düzeyde üretildiği ifade edilmiştir. Bu doğal antikorlar, bakteri ve viral patojenlere karşı hemen ve geniş kapsamlı koruma sağlar. Balık serumunda yüksek seviyelerde bulunur ve bunlar spesifik olmayan

bağışıklığın anahtar bileşenleri olarak kabul edilirler. Ayrıca doğal antikorlar spesifik bağışıklıkla da bağlantılıdır (Uribe vd., 2011).

Memelilerde IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD olmak üzere beş immunoglobulin teşhis edilmiş olup (Diker, 1998; Arda vd, 1994), balıklarda bunlardan sadece IgM'nin varlığı kesin olarak saptanmıştır (Darson, 1981; Tizard, 1992). Bunun dışında immün sistemi güçlendirilmiş *Carassius carassius*'larda IgG benzeri (Roberts, 1978), *Myxinidae* ailesine ait balıklarda ise molekül ağırlığı 118 kDa olan ve IgN adı verilen, IgM benzeri ikinci bir immunoglobulin olabileceği belirlenmiştir (Tizard, 1992). Diğer taraftan memelilerdeki IgD ile benzer sekanslardan dolayı balıklarda, özellikle de yayın balığında tanımlanmış ikinci immunoglobulin sınıfı IgD' dir. IgM geninin hemen altında konumlanmıştır (Wilson vd, 1997).

IgM, kıkırdaklı balıklar dahil bütün gnathostoman vertebralı gruplarında bulunduğu için en eski Ig sınıfıdır. Pentamerik temel bir yapıya sahip ve ağır zincirinde dört adet sabit ilmek bölgesi ve sekiz antijenik bağlayıcı bölge bulunması ile memelilerdeki karşıtına çok benzemesinden dolayı bu immunoglobuline IgM adı verilmiştir. Elasmobranchlarda Ig pentamer bir yapı gösterirken, teleostlarda tetramer bir yapı gösterir (Ocak, 2006). Kıkırdaklı balıkların serumunda IgM'nin pentamerik (19 S) ve monometrik (7 S) formları; kemikli balıklarda ise tetramerik (17 S) ve monometrik formları bulunur (Tizard, 1992). Kemikli balıklardan izole edilen Ig, yaklaşık 800 kDa ağırlığında ve tetramerik yapıdaki IgM' dir. Bunun nedeni memelilerin IgM' lerinde bulunan mü zincirinin ağır (H) zincirle elktroforetik benzerliğidir. Genetik analizler ile bu benzerlik teyit edilmiş, kemikli balıklardaki mü geninin genomik yapısının memelilerinkiyle benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Wilson ve Warr, 1992). Kemikli balıklarda Ig'ler her biri sırasıyla 25 ve 70 kDa ağırlığındaki hafif (L) ve ağır (H) zincirlerden oluşmuş, 4 temel H2L2 alt ünitesinden meydana gelmiştir. Her alt ünite kovalent veya kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlıdır (Kaattari vd., 1998).

IgM molekülünde J zinciri de bulunmaktadır. Memelilerde olduğu gibi balıklarda da J zinciri, IgM' lerin ağır zincirlerini bağlar. Kanal yayın balıklarında J zincirinin varlığı IgM' nin saflaştırılmasından sonra iyon değişim kromatografisiyle belirlenmiş ve bu zincirin insanlardaki IgM' lerde bulunan J zincirlerinin amino asit yönünden homoloğu olduğunu göstermiştir. Bu zincirin varlığı bazı balıklarda gösterilmişken, *Esox lucius* ve *Oncorhynchus mykiss* türü balıklarda bulunamamıştır (Morrison vd., 2002).

Balıklarda tüm immünoglobulinler, iki alternatif formda bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, çözünebilir ve salgısal formda kan ve diğer sıvılarda, diğeri ise B hücrelerinin üzerinde antijen resptörüdür (Warr, 1995). Bazı teleostların serumlarında yalnızca bir IgM monomeri bulunur (Wilson ve Warr, 1992). Gökkuşığı alabalığındaki monomerik ve tetramerik IgM'nin bağlanma afiniteleri benzerdir, ancak tetramerik IgM, molekülün Fc kısmındaki yapısal farklılığa bağlı olarak kompleksi monomerik formdan daha etkili bir şekilde aktive eder (Elcombe vd., 1985).

Salmonidlerin serumundaki IgM konsantrasyonu, japon yılan balığı (*Anguilla japonica*) (Uchida vd., 2000), cyprinidler (Viale ve Calamari, 1984) ve bazı Perciformes (Scapigliati vd., 1997) gibi diğerk kemikli balıklara kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte, enfekte veya yüksek sıcaklığa (19 ° C) alışan kahverengi alabalık ve gökkuşığı alabalığı serumundaki IgM miktarı, morina ve mezgit balığı değerlerine ulaşabilmektedir. Buna ek olarak, somon ve atlantik morina gibi balıklarda IgM düzeyleri balık büyüklüğüne (Sanchez vd., 1993; Magnadottir vd., 1999), sıcaklığa (Sanchez vd., 1993) ve su kalitesine (Olesen ve Jorgensen , 1986; Magnadottir vd., 2001) göre değişmektedir. Antikorlar deride (Hatten vd., 2001), bağırsakta (Rombout vd., 1986), solungaç mukusunda (Lumsden vd., 1993), safrada (Jenkins vd., 1994) ve sistemik olarak plazmada bulunur. Spesifik antikorlar mutlaka sistemik bir tepki oluşturmadan deri (Cain vd., 2000), bağırsaklar (Jones vd., 1999) ve solungaçlarda (Lumsden vd., 1993) üretilebilir.

Tetramerik Ig'lerin yanı sıra düşük molekül ağırlıklı Ig'ler (genellikle monomerler) farklı balık türlerinden de izole edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı Ig'ler dört farklı yapısal tip göstermektedir (Warr, 1995; Morrison vd., 2002). Bunlar; IgM' nin monomerik formu, monomerik IgM' nin daha düşük bir formu, kıkırdaklı balıklarda tanımlanmış IgX veya IgR olarak adlandırılmış form ve ciğerli balıklarda tanımlanmış IgN veya IgY formu şeklindedir.

1.1.4. Reaktif Oksijen Türleri, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Serbest radikaller ya da oksidan moleküller olarak da isimlendirilen reaktif oksijen türleri, en dış yörüngesinde tek sayıda elektron içeren, ileri derecede reaktif, kısa ömürlü ve kararsız atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadırlar. Serbest radikaller, kararlı hale gelebilmek için hücrenin diğerk bileşiklerinden elektron koparır ve böylece etkileşime girdiği maddenin yapısını bozarlar (Lushchak, 2014).

Normal fizyolojik şartlarda antioksidanlar genellikle reaktif oksijen türlerinin dolaşımını etkili bir şekilde kontrol ederek hücre hasarını sınırlandırmaktadırlar (Çakır Atabek, 2012). Oksidatif stres reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan yönde bozulması ile ortaya çıkmaktadır (Sies, 1991).

Oksidatif stres oluşumunda etkili olan radikaller süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), alkoksil radikali ($RO\cdot$) ve peroksil radikali ($ROO\cdot$) ve elektron eksikliği olmamasına rağmen başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilen hidrojen peroksit (H_2O_2), lipit hidroperoksit ($ROOH$) ve hipokloröz asit ($HOCl$) şeklinde sıralanabilir (Cheeseman ve Slater, 1993; Benzer, 2001).

Bu oksidan ürünlerin arttığı durumlarda hedef moleküller, membran yapısındaki fosfolipidler, glikolipidler, membran proteinleri ve doymamış yağ asitleridir. Organizmada oluşan kuvvetli oksidan bir radikalın etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla lipid peroksidasyon süreci başlar. Biyolojik sistemlerde bu süreci başlatan radikallerin süperoksit ile hidroksil radikalleri olduğu ifade edilmektedir. Yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla oluşan alkil radikali bir dizi değişikliğe uğrar. Özellikle molekül içi çift bağ aktarılmasıyla dien konjugatları ve daha sonra lipid radikalının moleküler oksijenle etkileşimi sonucunda lipid peroksi radikali meydana gelir. Bu radikal zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek hidroperoksit ve yeni bir alkil radikali oluşturur. Bu radikal diğer yağ asitleriyle beraber yeni lipid radikallerinin oluşumuna neden olurken ve olay kendi kendine katalizlenerek sürer. (Lushchak, 2014).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan lipid hidroperoksitlerinin yıkımlanmasıyla biyolojik olarak son derece aktif olan aldehitler oluşur. Bu aldehidler hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffuze olarak hücrenin diğer bölümlerine hasar verirler. Lipid peroksidasyonun sonucu oluşan en önemli ürünlerden birisi malondialdehit olup, oluşan MDA hücre membranlarında iyon alışverişini etkileyerek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanması, iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuzluklara yol açar (Köse ve Doğan, 1992; Akkuş, 1999; Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999; Benzer, 2001). MDA'nın ölçülmesi lipid peroksidasyonun seviyesinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Morales vd., 2004).

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Araştırma Yeri

Çalışma, Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi' nde yürütüldü. Çalışmada 80 x 75 x 90 cm boyutlarında, 540 L hacimli 4 farklı fiberglas tank kullanıldı.

Çalışmaya başlamadan önce tanklar dezenfekte edildi ve tankların üzeri balıkların atlamalarını önlemek için balık ağıyla örtüldü. Tanklar hava kompresörü kullanılarak havalandırıldı.

2.1.2. Balık Örnekleri

Araştırmada başlangıç ağırlığı yaklaşık 20 g olan 240 adet pullu sazan (*Cyprinus carpio*) kullanıldı. Balıklar DSİ IX. Bölge Müdürlüğü Keban Su Ürünleri Şube Müdürlüğü'nden temin edildi.

2.1.3. Curcumin, Oksitetrasiklin ve Diğer Kimyasallar

Araştırmada kullanılan curcumin (*Curcuma longa*) Sigma-Aldrich' den (katalog no: C1386; kimyasal formülü: **(E,E)-1,7-bis(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, Diferuloilmethane, Diferulylmethane, Natural Yellow 3**) temin edildi. Oksitetrasiklin (OKSI-FISH % 75, 750 mg oksitetrasiklin baza eşdeğer, oksitetrasiklin hidroklorür) veteriner ilaçları satan bir firmadan (Medicavet) satın alındı. Laboratuvar analizlerinde kullanılan kimyasal maddeler ise Sigma-Aldrich, Merck, Serva, Isolab, VWR Chemicals, Fluka, AppliChem, ABCR firmalarından elde edildi.

2.2. Metot

2.2.1. Deneme Yemlerinin Hazırlanması

Özel bir firmadan alınan ve toz haline getirilen pelet yemlere Curcumin 10, 20 ve 40 mg/kg yem oranlarında karıştırıldı. Daha sonra hamur haline getirilen karışım kıyma makinesinden geçirilerek tekrar pelet haline dönüştürüldü. Hazırlanan peletler tepsilere yerleştirilip yem fırınında kurutuldu. Yemler soğutulduktan sonra, kullanılıncaya kadar koyu renkli cam muhafaza kapları içerisinde ve 4 °C' de muhafaza edildi.

2.2.2. Deneysel Plan

Çalışmada canlı olarak temin edilen balıklar 80 x 75 x 90 cm boyutlarında 4 farklı fiberglas tanka, her birinde 20 adet olacak şekilde yerleştirildi. Deneysel çalışmaya başlamadan önce balıklar hazırlanmış olan bu ortama 15 gün süreyle adapte edildi. Adaptasyon süresince balıklara günde iki kere alabildikleri kadar ticari balık yemi verildi.

Adaptasyon süresi sonunda balıklar aşağıdaki gibi dört grubu ayrıldı.

K: Kontrol grubu; curcumin içermeyen ticari yemin uygulandığı grup,

D1: 10 mg/kg yem oranında curcumin ilave edilen yemin uygulandığı grup,

D2: 20 mg/kg yem oranında curcumin ilave edilen yemin uygulandığı grup,

D3: 40 mg/kg yem oranında curcumin ilave edilen yemin uygulandığı grup.

Uygulama 60 gün sürdü. Deneme sonunda balıklara 75 mg/L konsantrasyonunda oksitetasiklin 48 saat süreyle banyo yoluyla uygulandı. Oksitetrasiklin uygulamasından önce ve sonra 10 adet balık benzokain kullanılarak anestezi edildi.

Çalışma 3 tekrarlı olarak yürütüldü ve her bir tekrar için 80 adet olmak üzere toplamda 240 balık kullanıldı.

Curcuminin uygulanan dozları Mişe Yonar vd. (2014a), oksitetrasiklinin konsantrasyonu ise Treves-Brown (2000) ve Arda vd., (2005)' e göre belirlendi.

Çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı (Protokol No: 2016/108).

2.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Oksitetrasiklin uygulanmadan önce büyüme parametrelerinin belirlenmesi amacıyla anestezi edilen balıklar tartıldı. Daha sonra bu balıklar kavdal pedünkül bölgesinden ensize edilerek kan örnekleri EDTA' lı tüplere alındı. Bunu takiben usulüne uygun bir şekilde otopsis yapılan (Arda vd., 2005) balıkların karaciğer, böbrek ve solungaçları çıkarılarak folyolara sarıldı ve - 20 °C' de derin dondurucuda saklandı.

Oksitetrasiklin uygulanmasından sonra da yukarıda açıklandığı şekilde balıklardan kan ve doku örnekleri alındı.

2.2.4. Kan ve Doku Örneklerinin İşlenmesi

Kan örnekleri aynı gün, karaciğer, böbrek ve solungaç örnekleri 30 gün içerisinde işlendi.

EDTA' lı tüplere alınan kan örneklerinden plazmaların ayrılması için kanlar 3500 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan plazma pipet yardımıyla alınarak ependorf tüplere aktarıldı. Plazmada total protein (TP) ve total immunoglobulin (TI) düzeyleri belirlendi.

Karaciğer, böbrek ve solungaç örneklerinden antioksidan parametrelerin belirlenmesi için homojenatlar hazırlandı. Homojenatların hazırlanması için doku örnekleri serum fizyolojik (% 0,09 NaCl) ile yıkandı, iki süzgeç kağıdı arasında suyu alındıktan sonra %1.15'lik KCl içinde 1:10 oranında sulandırılarak homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar 50 ml'lik propilen tüplerde soğutmalı santrifüjde 3200 rpm'de +4 °C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alındı ve lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak malondialdehit (MDA) düzeyi ile redükte glutatyon (GSH) düzeyi, katalaz (CAT) ve glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesi belirlendi.

2.2.5. Canlı Ağırlık Artışı

Balıkların ağırlık artışlarının belirlenmesinde Çelikkale (1988) tarafından belirtilen yöntem kullanıldı. Buna göre canlı ağırlık artışı (Canlı Ağırlık Artışı, CAA) aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\text{CAA} = \text{Çalışma Sonu Ortalama Ağırlığı (g)} - \text{Çalışma Başı Ortalama Ağırlığı (g)}$$

2.2.6. Oransal Büyüme

Balıkların oransal büyümelerinin belirlenmesinde Çelikkale (1988) tarafından belirtilen yöntem kullanıldı. Buna göre, oransal büyüme (OB) aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\text{OB} = \left[\frac{\text{Çalışma Sonu Ortalama Ağırlık} - \text{Çalışma Başı Ortalama Ağırlık}}{\text{Çalışma Başı Ortalama Ağırlık}} \right] \times 100$$

2.2.7. Spesifik Büyüme Oranı

Balıkların ağırlıkça spesifik büyüme oranları (SBO) Halver (1989) tarafından belirtilen yöntem kullanılarak aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı.

$$\text{SBO} = \left[\frac{\text{Log}_e \text{Çalışma Sonu Ortalama Ağırlık} - \text{Log}_e \text{Çalışma Başı Ortalama Ağırlık}}{\text{Çalışma Süresi}} \right] \times 100$$

2.2.8. Toplam Protein (TP) Düzeyi

Biüret yöntemiyle TP düzeyi belirlendi. Bunun için 0,9 ml distile su içeren spektrofotometrik tüplere 0,1 ml plazma ve bunların üzerine de 4 ml biüret çözeltisi ilave edildi. Karanlıkta 30 dakika beklenildikten sonra tüpler spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda okundu (Siwicki vd., 1994).

2.2.9. Toplam İmmunoglobulin (TI) Düzeyi

TI düzeyi, TP düzeyinin ölçülmesi için kullanılan yöntemle ölçüldü. Fakat bunun için plazma örnekleri % 12'lik polietilenglikolle çöktürüldü. Örneklerin spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda okunmasından sonra elde edilen sonuçların protein değerinden çıkarılmasıyla toplam immünoglobülin düzeyi bulundu (Siwicki vd., 1994)

2.2.10. Malondialdehid (MDA) Düzeyi

Karaciğer, böbrek ve solungaç dokusundaki malondialdehit (MDA) düzeylerinde oluşan değişimler, Placer vd. (1966)' nin modifiye edilen yöntemine göre spektrofotometrik olarak belirlendi. Bunun için 0,25 ml doku örneğinin üzerine 2,25 ml renk ayırıcı (2-Thiobarbituric acid (TBA) ve Trikloroasetik asit (TCA)) eklendi. 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilen karışım, 20 dakika kaynar su banyosunda bekletildikten sonra 532 nm' de okundu.

2.2.11. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyi

Ellman (1959) tarafından bildirilen yöntem kullanılarak GSH düzeyi ölçüldü. Buna göre, çöktürücü solüsyonla (metafosforik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), sodyum klorür (NaCl)) 3000 rpm' de 20 dakika santrifüj edilen karaciğer, böbrek ve solungaç örneklerinden alınan süpernatantlara Ellman ayırıcı ve disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) ilave edildi. Karışım 412 nm'de köre karşı spektrofotmetrede okundu.

2.2.12. Katalaz (CAT) Aktivitesi

Dokulardaki katalaz aktivitesi Aebi (1983)' e göre tayin edildi. Bunun için doku örneklerinden 2 ml alındı ve üzerine 1 ml hidrojen peroksit ilave edilerek 240 nm' de 0. ve 30. saniyedeki absorbands farkı ölçüldü.

2.2.13. Glutasyon S-transferaz (GST) Aktivitesi

Habig vd. (1974) tarafından bildirilen yöntem kullanılarak dokuların GST aktivitesindeki değişimler ölçüldü.

2.2.14. Protein Düzeyi

CAT ve GST spesifik enzim aktivitesi ile MDA ve GSH düzeylerini hesaplamak için ölçülen doku protein düzeyleri Lowry vd. (1951)' nin tarif ettiği yönteme göre belirlendi.

2.2.15. İstatistiksel Analizler

Sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kontrol ve deneysel grupların incelenen parametrelerinde meydana gelen değişimlerin belirlenmesi için $p < 0,05$ düzeyinde tek yönlü varyans analizi (ONEWAY – ANOVA) kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar ise Least Significant Difference (LSD) ile test edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. Grafikler EXCEL programı kullanılarak çizildi.

3. BULGULAR

3.1. Büyüme Parametrelerindeki Değişimler

Araştırma gruplarındaki balıkların, canlı ağırlık artışları, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranları Tablo 3.1' de verilmiştir.

İki ay süren çalışma sonunda, kontrol ve sırasıyla 10, 20 ve 40 mg/kg yem oranında curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 gruplarının canlı ağırlık artışları, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranları arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 3.1. Kontrol ve deneme grubu balıklarının büyüme parametreleri

	Gruplar			
	K	D1	D2	D3
Başlangıç Ağırlığı (g)	20,29 ± 1,69	20,56 ± 1,37	20,73 ± 1,41	20,38 ± 1,58
Final Ağırlığı (g)	35,27 ± 2,71	36,19 ± 2,82	36,18 ± 2,36	35,88 ± 2,25
CAA (g)	14,98± 1,43	15,63 ± 1,22	15,45 ± 1,53	15,51 ± 1,34
OB (%)	73,82 ± 2,98	76,02± 2,65	74,53± 2,72	76,10 ± 2,41
SBO (%)	0,400 ± 0,03	0,409 ± 0,04	0,403 ± 0,05	0,409 ± 0,03

CAA: Canlı ağırlık artışı, OB: Oransal büyüme, SBO: Spesifik büyüme oranı.

3.2. Toplam Protein (TP) Düzeyindeki Değişimler

Kontrol grubuna kıyasla, farklı oranlarda curcuminin uygulandığı grupların TP düzeylerinde aşağıdaki değişimler belirlendi (Tablo 3.2, Şekil 3.1).

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da TP düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı belirlendi ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının TP düzeyinin D1 grubundan farklı olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarında TP düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki TP düzeylerine göre istatistiksel olarak azaldığı belirlendi ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki TP düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

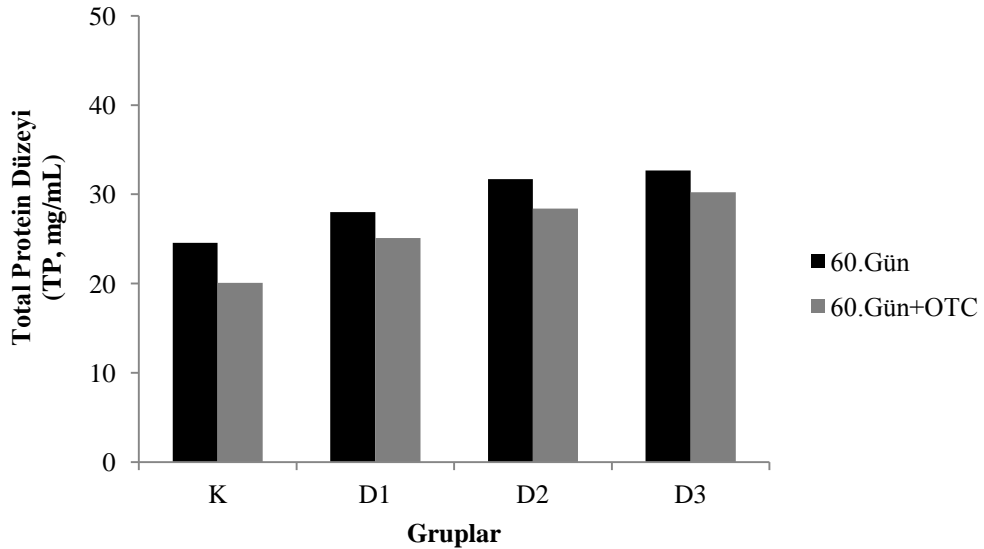
Tablo 3.2. Kontrol ve deneme gruplarının total protein (TP, mg/mL) ve total immunoglobulin (TI, mg/mL) düzeyleri

	Süre	Gruplar			
		K	D1	D2	D3
TP	60. gün	24,56 ± 5,12 ^a	27,99 ± 5,63 ^b	31,70 ± 6,09 ^c	32,66 ± 6,22 ^c
	60. gün + OTC	20,08 ± 4,48 ^{a,A}	25,11 ± 4,86 ^{b,A}	28,41 ± 5,67 ^{c,A}	30,24 ± 5,77 ^{d,A}
TI	60. gün	13,77 ± 3,19 ^a	15,73 ± 3,21 ^b	18,63 ± 4,58 ^c	19,75 ± 3,95 ^d
	60. gün + OTC	10,68 ± 2,96 ^{a,A}	13,61 ± 3,44 ^{b,A}	16,21 ± 4,25 ^{c,A}	16,54 ± 3,91 ^{c,A}

^{a,b,c,d,e} Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

^A Birbirinden bağımsız olarak her bir doku için 60. günden farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

OTC: Oksitetrasiklin



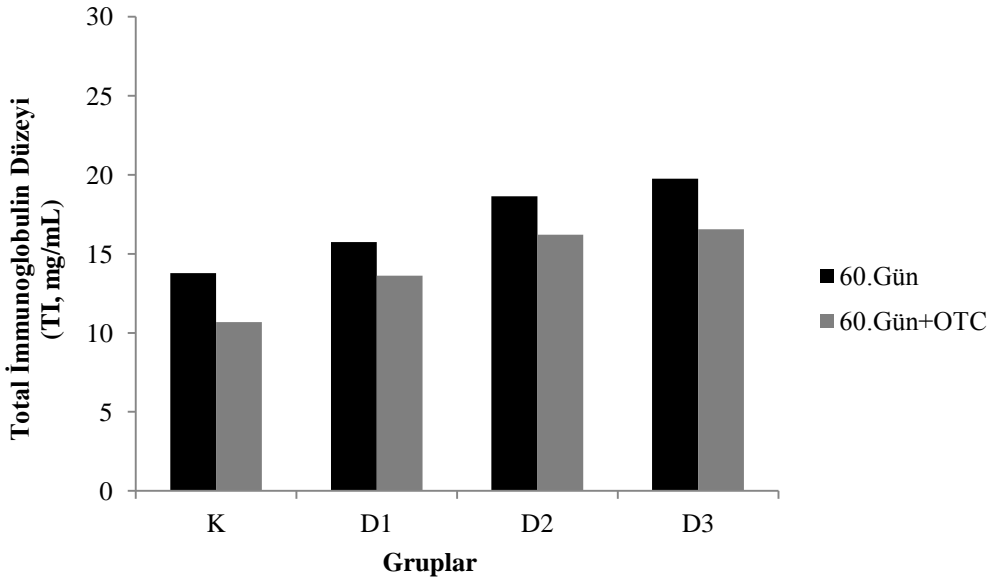
Şekil 3.1. Kontrol ve deneme gruplarının total protein (TP) düzeyleri

3.3. Toplam İmmunoglobulin (TI) Düzeyindeki Değişimler

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, farklı oranlarda curcumin uygulanan grupların TI düzeylerinde aşağıdaki değişimler gözlemlendi (Tablo 3.2, Şekil 3.2).

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da TI düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise her üç grubun TI düzeylerinin birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarında TI düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki TI düzeylerine göre istatistiksel olarak azaldığı saptandı ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki TI düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarının total immunoglobulin (TI) düzeyleri

3.4. Malondialdehid (MDA) Düzeyindeki Değişimler

Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer, böbrek ve solungaç MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi (Tablo 3.3, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5).

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise her üç grubun karaciğer MDA düzeylerinin birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarında karaciğer MDA düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki karaciğer MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak arttığı saptandı ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki karaciğer MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$).

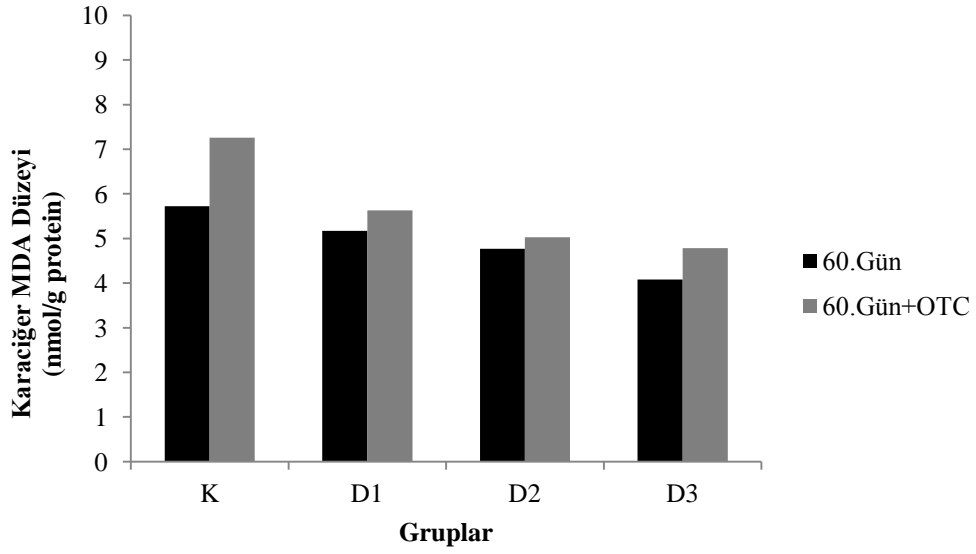
Tablo 3.3. Kontrol ve deneme gruplarının malondialdehid (MDA, nmol/g protein) düzeyleri

		Gruplar			
Doku	Süre	K	D1	D2	D3
Karaciğer	60. gün	5,72 ± 2,07 ^a	5,17 ± 2,14 ^b	4,77 ± 2,31 ^c	4,08 ± 1,98 ^d
	60. gün + OTC	7,26 ± 2,52 ^{a,A}	5,63 ± 1,99 ^{b,A}	5,03 ± 2,02 ^{c,A}	4,78 ± 2,45 ^{c,A}
Böbrek	60. gün	3,65 ± 1,22 ^a	2,76 ± 1,03 ^b	2,64 ± 1,17 ^{b,c}	2,55 ± 0,95 ^c
	60. gün + OTC	4,31 ± 1,68 ^{a,A}	2,51 ± 1,12 ^{c,A}	2,78 ± 1,29 ^{d,A}	2,39 ± 1,16 ^{b,A}
Solungaç	60. gün	2,96 ± 0,97 ^a	2,50 ± 0,97 ^b	2,35 ± 1,01 ^c	2,07 ± 0,88 ^c
	60. gün + OTC	3,35 ± 1,51 ^{a,A}	2,77 ± 1,15 ^{b,A}	2,49 ± 0,99 ^{c,A}	2,46 ± 1,22 ^{c,A}

^{a,b,c,d,e} Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

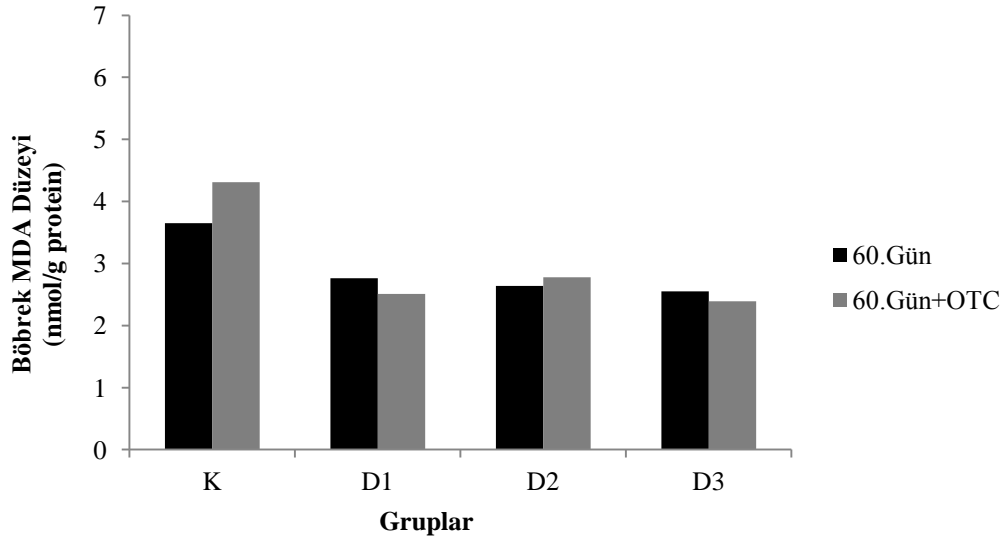
^A Birbirinden bağımsız olarak her bir doku için 60. günden farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

OTC: Oksitetrasiklin



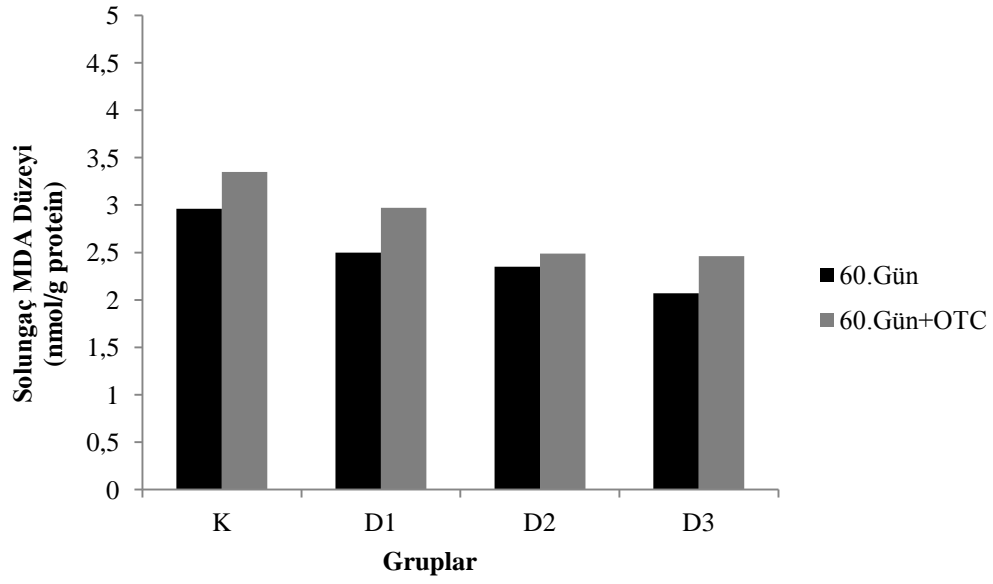
Şekil 3.3. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyi

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da böbrek MDA düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D3 grubunun böbrek MDA düzeyinin D1 grubundan farklı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K ve D2 gruplarının böbrek MDA düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki böbrek MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak arttığı, D1 ve D3 gruplarında ise azaldığı belirlendi ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki böbrek MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.4. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyi

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da solungaç MDA düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının solungaç MDA düzeylerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarında solungaç MDA düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki solungaç MDA düzeylerine göre istatistiksel olarak arttığı saptandı ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki solungaç MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.5. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyi

3.5. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyindeki Değişimler

Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer, böbrek ve solungaç GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi (Tablo 3.4, Şekil 3.6, Şekil 3.7, Şekil 3.8).

Tablo 3.4. Kontrol ve deneme gruplarının redükte glutasyon (GSH, $\mu\text{mol/g}$ protein) düzeyleri

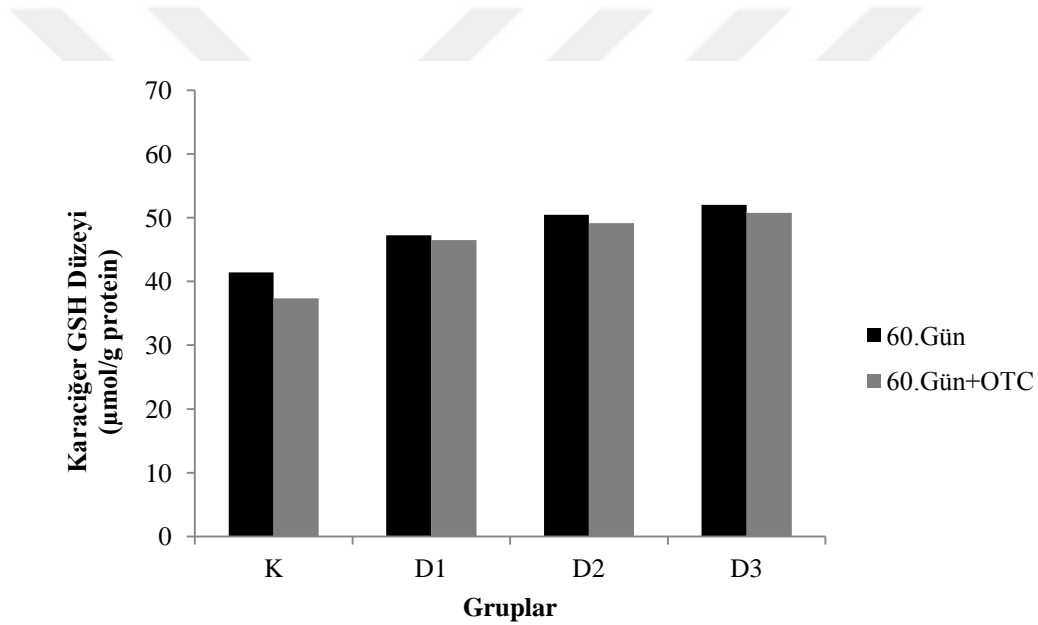
		Gruplar			
Doku	Süre	K	D1	D2	D3
Karaciğer	60. gün	41,44 \pm 5,17 ^a	47,23 \pm 7,08 ^b	50,43 \pm 9,11 ^c	52,02 \pm 7,37 ^c
	60. gün + OTC	37,36 \pm 4,99 ^{a,A}	46,47 \pm 6,31 ^b	49,13 \pm 8,02 ^c	50,76 \pm 8,43 ^c
Böbrek	60. gün	48,52 \pm 6,25 ^a	50,41 \pm 7,22 ^a	55,44 \pm 8,23 ^b	56,08 \pm 9,19 ^b
	60. gün + OTC	34,88 \pm 5,86 ^{a,A}	46,39 \pm 5,34 ^{b,A}	48,78 \pm 7,45 ^{c,A}	54,06 \pm 8,21 ^d
Solungaç	60. gün	15,21 \pm 3,64 ^a	19,23 \pm 3,79 ^b	25,76 \pm 5,13 ^c	26,60 \pm 5,56 ^c
	60. gün + OTC	11,63 \pm 3,52 ^{a,A}	16,42 \pm 4,05 ^{b,A}	22,38 \pm 4,18 ^{c,A}	22,78 \pm 5,11 ^c

^{a,b,c,d,e} Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

^A Birbirinden bağımsız olarak her bir doku için 60. günden farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

OTC: Oksitetrasiklin

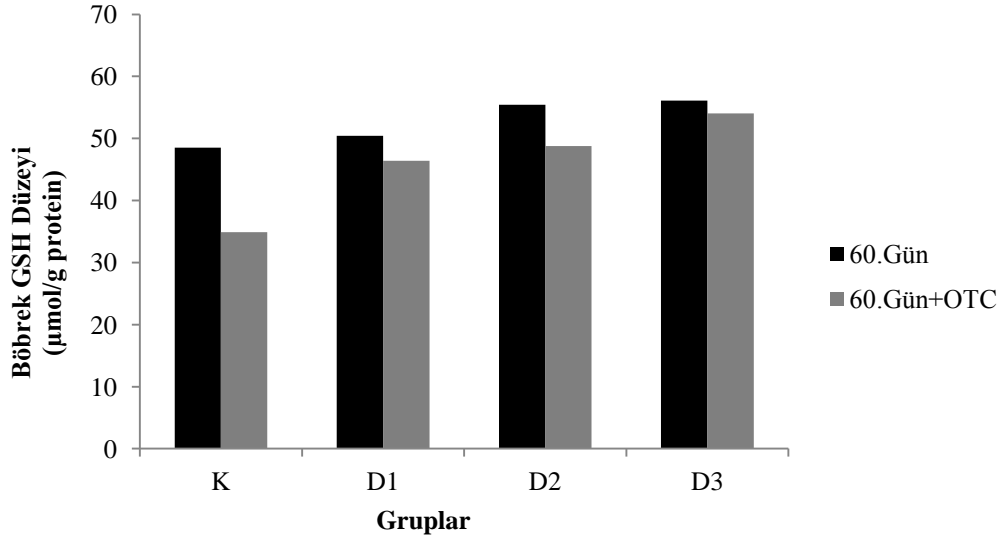
Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da karaciğer GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının karaciğer GSH düzeylerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından sadece K grubunun karaciğer GSH düzeyinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki karaciğer GSH düzeyine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), diğer üç grupta herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki karaciğer GSH düzeylerinin, deneme gruplarında kontrol grubundan yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.6. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyi

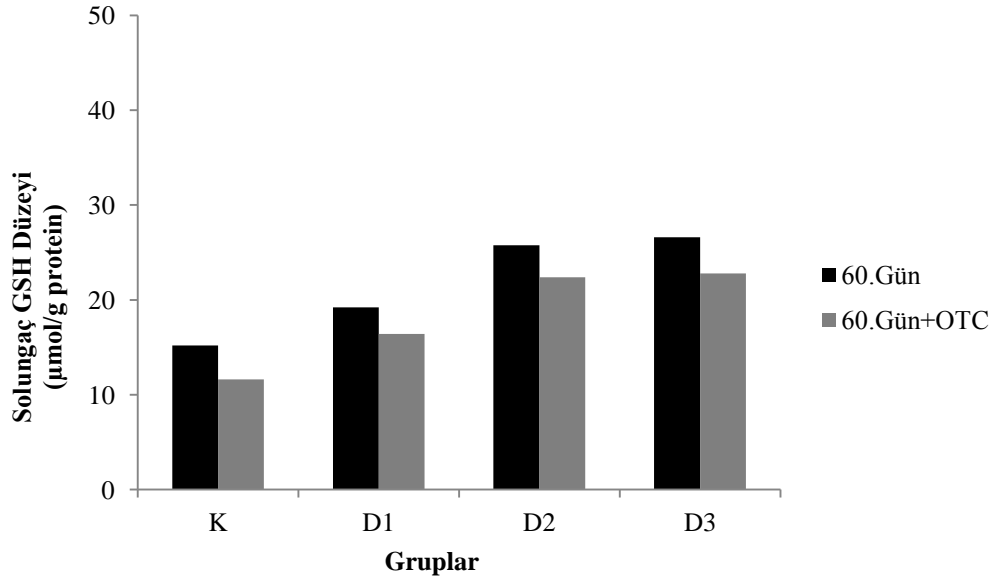
Curcumin uygulanan D2 ve D3 gruplarının böbrek GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı ($p < 0,05$), D1 grubundaki artışın ise önemli olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının böbrek GSH düzeylerinin D1 grubundan farklı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarının böbrek GSH düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki böbrek GSH düzeylerine göre istatistiksel olarak azaldığı belirlendi ($p < 0,05$). Fakat

oksitetrasiklin uygulamasından sonraki böbrek GSH düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.7. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyi

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da solungaç GSH düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının solungaç GSH düzeylerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarında solungaç MDA düzeylerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki solungaç GSH düzeylerine göre istatistiksel olarak azaldığı saptandı ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki solungaç GSH düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.8. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki GSH düzeyi

3.6. Katalaz (CAT) Aktivitesindeki Değişimler

Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer, böbrek ve solungaç CAT aktivitesinde aşağıdaki değişimler tespit edildi (Tablo 3.5, Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11).

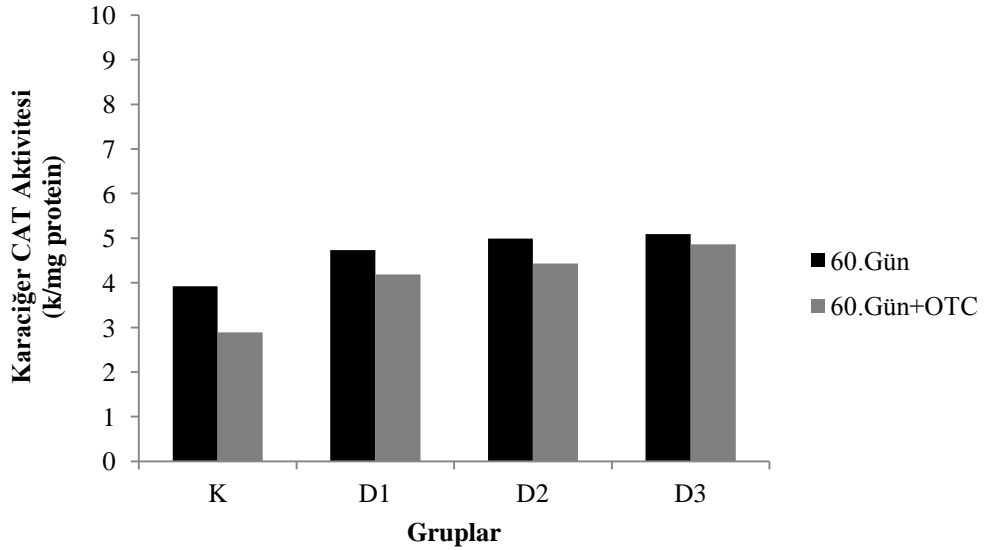
Tablo 3.5. Kontrol ve deneme gruplarının katalaz (CAT, k/mg protein) aktiviteleri

		Gruplar			
Doku	Süre	K	D1	D2	D3
Karaciğer	60. gün	3,92 ± 1,23 ^a	4,73 ± 1,85 ^b	4,99 ± 2,16 ^c	5,09 ± 2,78 ^c
	60. gün + OTC	2,89 ± 1,41 ^{a,A}	4,19 ± 1,92 ^{b,A}	4,43 ± 2,03 ^{c,A}	4,86 ± 2,24 ^d
Böbrek	60. gün	2,95 ± 1,18 ^a	3,03 ± 1,47 ^a	3,39 ± 1,69 ^b	3,84 ± 2,73 ^c
	60. gün + OTC	1,70 ± 0,96 ^{a,A}	2,83 ± 1,55 ^{b,A}	3,25 ± 1,37 ^c	3,69 ± 1,89 ^d
Solungaç	60. gün	1,69 ± 0,84 ^a	1,80 ± 0,95 ^b	1,92 ± 1,02 ^c	2,04 ± 1,17 ^d
	60. gün + OTC	1,41 ± 0,85 ^{a,A}	1,73 ± 0,79 ^b	1,74 ± 1,06 ^{b,A}	1,81 ± 1,05 ^{c,A}

^{a,b,c,d,e} Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farkı göstermektedir (p < 0,05).

^A Birbirinden bağımsız olarak her bir doku için 60. günden farkı göstermektedir (p < 0,05).

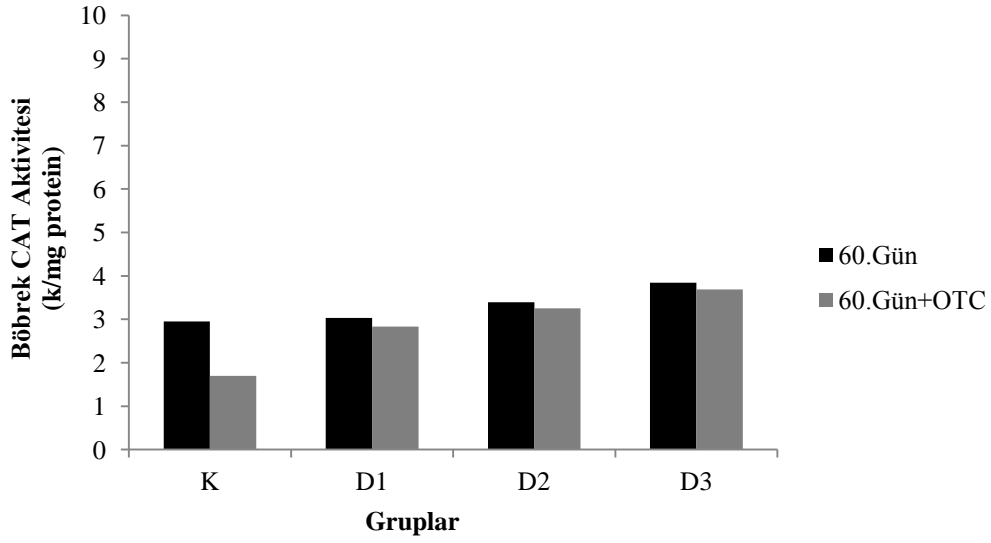
OTC: Oksitetrasiklin



Şekil 3.9. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki CAT aktivitesi

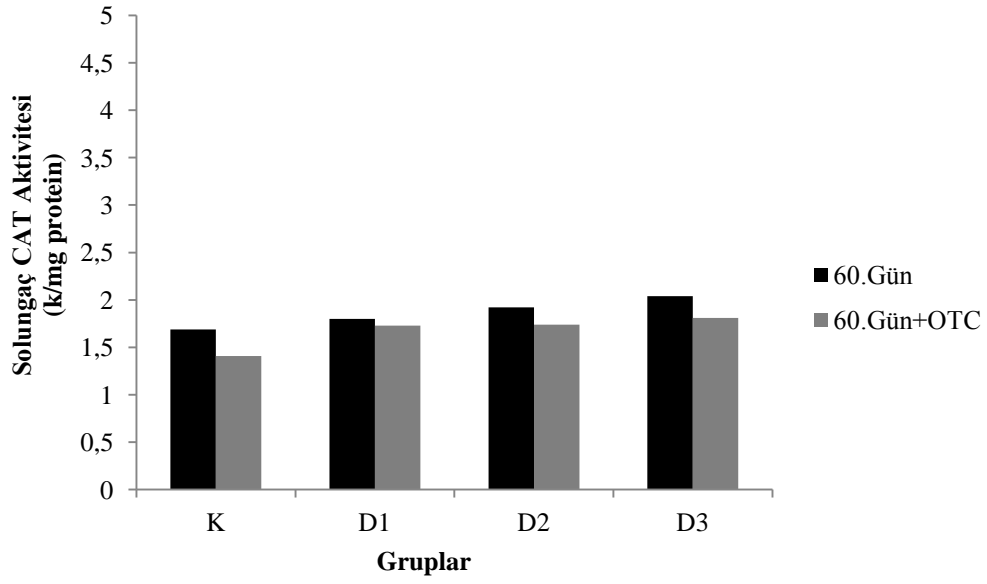
Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da karaciğer CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının karaciğer CAT aktivitelerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarının karaciğer CAT aktivitelerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki karaciğer CAT aktivitelerine göre istatistiksel olarak azaldığı saptandı ($p < 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki karaciğer CAT aktivitelerinin, deneme gruplarında kontrol grubundan yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Curcumin uygulanan D2 ve D3 gruplarının böbrek CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı ($p < 0,05$), D1 grubundaki artışın ise önemli olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının böbrek CAT aktivitelerinin D1 grubundan farklı olduğu saptandı ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından sadece kontrol (K) ve D1 gruplarının böbrek CAT aktivitelerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki böbrek CAT aktivitesine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), diğer iki grupta ise herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki böbrek CAT aktivitelerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.10. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki CAT aktivitesi.

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da solungaç CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise her üç grubun solungaç CAT aktivitelerinin birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından K, D2 ve D3 gruplarının solungaç CAT aktivitelerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki solungaç CAT aktivitelerine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), D1 grubunda ise herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki solungaç CAT aktivitelerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.11. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki CAT aktivitesi

3.7. Glutatyon S-transferaz (GST) Aktivitesindeki Değişimler

Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer, böbrek ve solungaç GST aktivitesinde aşağıdaki değişimler tespit edildi (Tablo 3.5, Şekil 3.12, Şekil 3.13, Şekil 3.14).

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da karaciğer GST aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 grupları karşılaştırıldığında ise D3 grubunun karaciğer GST aktivitesinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından K grubunun karaciğer GST aktivitesinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki karaciğer GST aktivitesine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), D1, D2 ve D3 gruplarında ise herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki karaciğer GST aktivitesinin, deneme gruplarında kontrol grubundan yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).

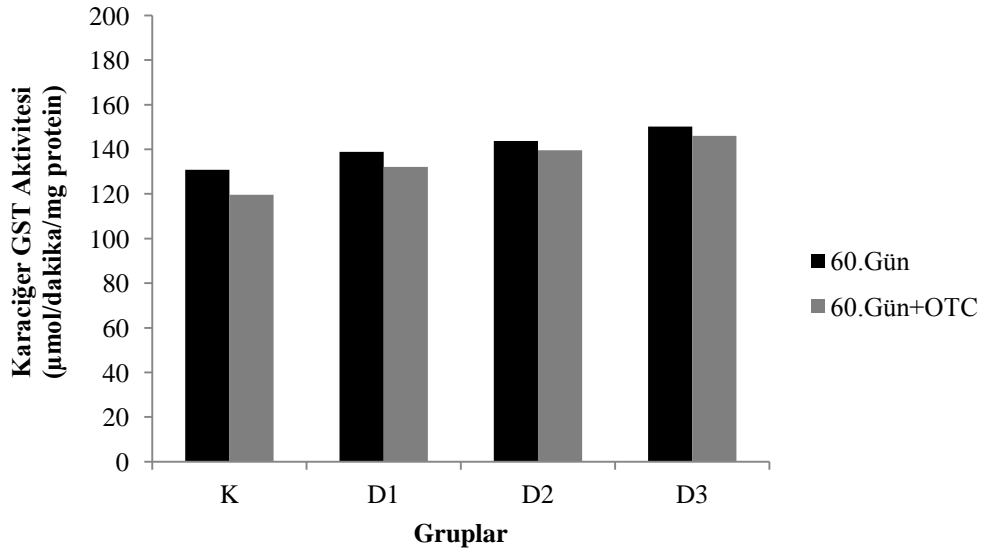
Tablo 3.6. Kontrol ve deneme gruplarının glutatyon-s-transferaz (GST, $\mu\text{mol/dakika/mg}$ protein) aktiviteleri

		Gruplar			
Doku	Süre	K	D1	D2	D3
Karaciğer	60. gün	130,74 \pm 18,22 ^a	138,81 \pm 19,63 ^b	143,70 \pm 18,79 ^{b,c}	150,23 \pm 20,17 ^c
	60. gün + OTC	119,68 \pm 17,15 ^{a,A}	132,12 \pm 18,34 ^b	139,55 \pm 18,26 ^c	146,03 \pm 19,41 ^c
Böbrek	60. gün	134,22 \pm 17,32 ^a	141,62 \pm 20,21 ^b	148,94 \pm 19,65 ^c	149,82 \pm 19,33 ^c
	60. gün + OTC	125,80 \pm 16,76 ^{a,A}	140,21 \pm 19,23 ^b	143,83 \pm 20,14 ^b	145,79 \pm 18,96 ^b
Solungaç	60. gün	111,28 \pm 17,41 ^a	118,78 \pm 16,18 ^b	127,73 \pm 17,47 ^c	132,48 \pm 18,06 ^c
	60. gün + OTC	104,67 \pm 18,03 ^{a,A}	110,67 \pm 17,52 ^{b,A}	121,33 \pm 16,41 ^{c,A}	127,05 \pm 17,14 ^c

^{a,b,c,d,e} Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

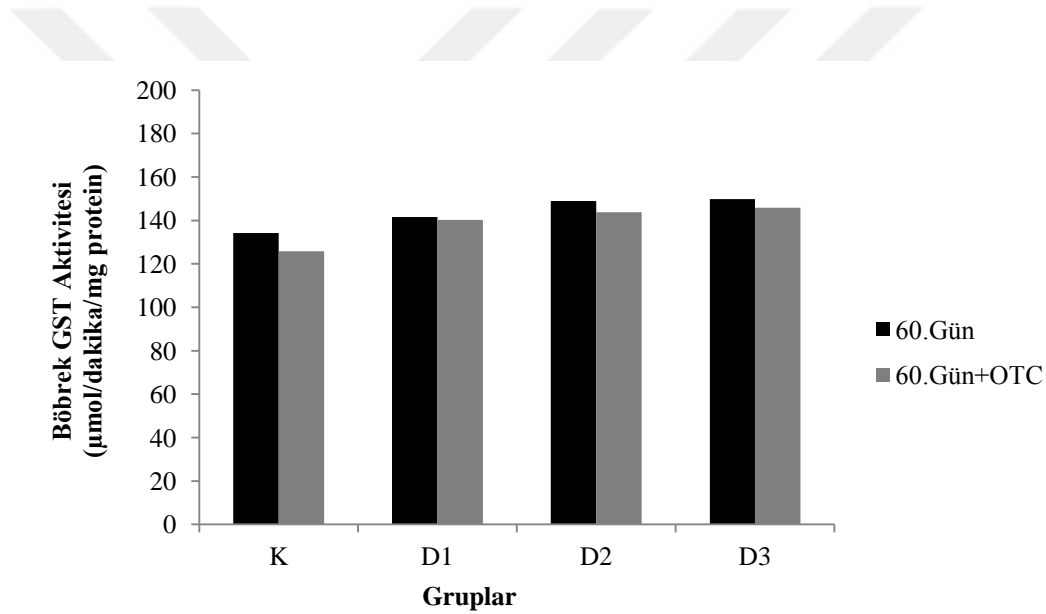
^A Birbirinden bağımsız olarak her bir doku için 60. günden farkı göstermektedir ($p < 0,05$).

OTC: Oksitetrasiklin



Şekil 3.12. Kontrol ve deneme grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GST aktivitesi

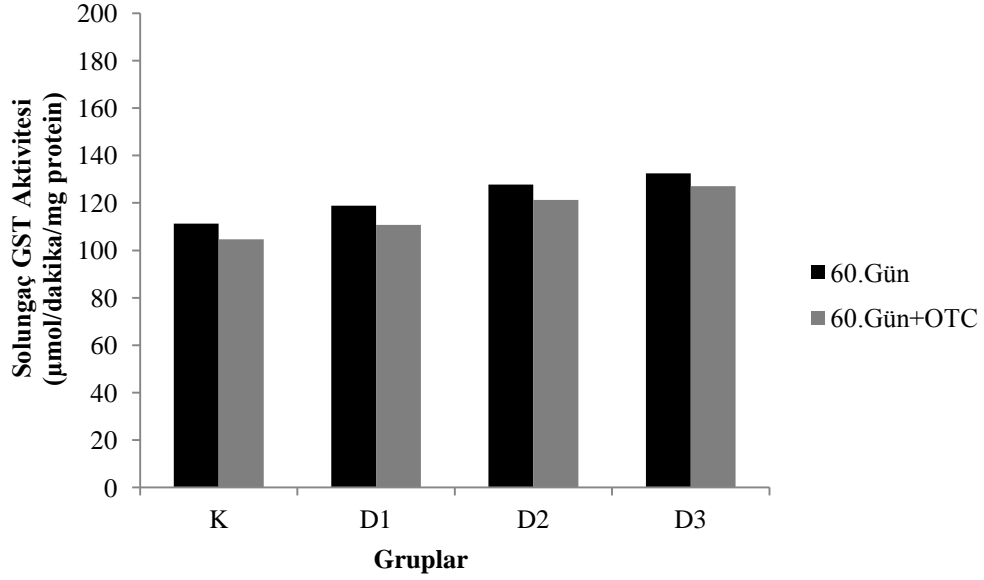
Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da böbrek GST aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 gruplarının böbrek GST aktiviteleri karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının böbrek GST aktivitelerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından sadece K grubunun böbrek GST aktivitesinin, oksitetrasiklin uygulanmadan önceki böbrek GST aktivitesine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), diğer üç grupta ise herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat oksitetrasiklin uygulamasından sonraki böbrek GST aktivitelerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.13. Kontrol ve deneme grubu balıklarının böbrek dokusundaki GST aktivitesi

Curcumin uygulanan her üç deneme grubunda da solungaç GST aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0,05$). Curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 gruplarının solungaç GST aktiviteleri karşılaştırıldığında ise D2 ve D3 gruplarının solungaç GST aktivitelerinin D1 grubundan farklı olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan K, D1, D2 ve D3 gruplarından K, D1 ve D2 gruplarının solungaç GST aktivitelerinin oksitetrasiklin uygulanmadan önceki solungaç GST aktivitelerine göre istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0,05$), D3 grubunda ise herhangi bir farklılığın görülmediği saptandı ($p > 0,05$). Fakat

oksitetrasiklin uygulamasından sonraki solungaç GST aktivitelerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 3.14. Kontrol ve deneme grubu balıklarının solungaç dokusundaki GST aktivitesi

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, curcumin uygulanan deneme gruplarının canlı ağırlık artışları, oransal büyüme ve spesifik büyüme oranlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Akdemir vd. (2017), düşük (20 kg/m^3) ve yüksek (100 kg/m^3) stoklama yoğunluğuna sahip gökkuşacağı alabalığına 200 ve 400 mg/kg yem oranında curcumin uygulayarak ağırlık kazancı, kümülatif besin tüketimi ve yem dönüşüm oranındaki değişimi araştırmışlardır. Yüksek yoğunlukta stoklanan balıklarda düşük stoklananlara kıyasla büyüme performansının negatif etkilendiği fakat curcumin uygulamasıyla büyümedeki olumsuzluğun önlenildiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada artan curcumin dozuyla büyüme parametreleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, yüksek stoklama yoğunluğu altındaki alabalıklara 200 mg/kg yem oranında curcumin uygulamasıyla büyüme parametrelerinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Mahmoud vd. (2014), tilapialarda curcuminin büyüme performansı, yem kullanımı ve *Pseudomonas fluorescens* bakterisine karşı koruyuculuğunu araştırmışlar ve sonuçta büyüme performansını arttırdığını ve bakteriye karşı balığın direncini yükselttiğini bulmuşlardır. Mahfouz (2015), tilapialarda aflatoksin B1 tarafından indüklenen karaciğer gen ekspresyonundaki değişimler üzerine curcuminin antioksidan etkisini araştırdığı çalışmada, 5 mg/kg yem oranında curcumin ilave edilen diyetlerle 16 hafta için beslenen grupta canlı ağırlık kazancını % 211 olarak belirlemiş ve bu artışı istatistiksel olarak önemli bulmuştur. *Ictalurus punctatus* balıklarında yeme % 0,5 ve % 1 oranında katılan curcuminin 60 gün sonunda kontrol grubuna göre ortalama vücut ağırlığı ve uzunluğunu istatistiksel olarak arttırdığı belirlenmiştir (Hafız vd., 2017). Bu çalışma ile diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki farklılık curcuminin uygulama dozu, süresi ve balık türüyle açıklanabilir.

Behera vd. (2011), *Labeo rohita* türü balıklarda curcumin immunostimulan etkisini araştırmışlardır. Bunun için 1,5 mg ile 150, 15 ve 1,5 μg dozlarında curcumin balıklara enjekte edilmiş ve enjeksiyondan sonraki 7. 14. 21. ve 42. günlerde alınan kan ve serum örneklerinde respiratory burst, myeloperoksidaz, hemaglutinasyon, hemolitik and bakteriyel aglutinasyon aktivitelerindeki değişimler araştırılmıştır. Sonuç olarak 21. güne kadar incelenen tüm bu parametrelerin yükseldiği ve nonspesifik bağışıklığın curcumin uygulamasıyla stimüle olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan *in vivo* olarak yapılan

çalışmalar (Kuramoto vd., 1996; Li ve Liu, 2005; Jagetia ve Aggarwal, 2007) curcuminin antikör üretimini ve lenfosit profilyasyonunu arttırdığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde bu çalışmada da curcumin uygulanan her üç deneme grubunda total protein ve total immunoglobulin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı belirlenmiştir.

Oksiterasiklinin balıkların immun sistemine etkisini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, Rijkers vd. (1980) ve Dobsíková vd. (2013) sazanlarda oksitetrasiklinin lökosit sayısını, Lunden vd. (1998) alabalıklarda ve Tafalla vd. (1999) ise kalkan balıklarında oksitetrasiklinin fagositik aktiviteyi düşürdüğünü belirlemişlerdir. Yine yapılan bir araştırmada (Siwicki vd., 1989) oksitetrasiklin uygulanan gökkuşığı alabalığında, nötrofillerinin adherent düzeyi (NBT pozitif hücre aktivasyonu) kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Oksitetrasiklinin total protein ve immunoglobulin düzeylerine etkisini araştıran farklı balık türlerinde yapılmış bazı araştırmalar da mevcut olup bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, kalkan balıkları (*Scophthalmus maximus*)’nda oksitetrasiklin uygulaması ile toplam plazma protein seviyesinin düştüğü saptanmıştır (Tafalla vd., 1999). Bu düşüş oksitetrasiklin uygulanan sazanların toplam immunoglobulin düzeyinde de tespit edilmiştir (Rijkers vd., 1980). Diğer taraftan Dobsíková vd. (2013) sazanlarda oksitetrasiklinin total protein ve immunoglobulin düzeylerini denemenin bazı günlerinde arttırdığını, bazı günlerinde ise düşürdüğünü belirlemişlerdir. Reda vd. (2013) Nil tilapiasında OTC uygulamasının serum IgM miktarını düşürdüğünü bulmuşlardır. Öntaş (2017), 75 mg/kg balık dozunda oral yolla verilen oksiterasiklinin levreklerde serum immunoglobulin M düzeyini düşürdüğünü fakat toplam serum protein miktarına ise istatistiki açıdan herhangi bir etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. Oksitetrasiklinin banyo yoluyla uygulandığı bu araştırmada ise total protein ve immunoglobulin düzeyi kontrol ve tüm deneme grubu balıklarında düşmüştür. Fakat bu düşüş, curcumin uygulanan D1, D2 ve D3 gruplarında kontrol grubuna göre daha az olmuştur.

Bu çalışmada curcumin uygulanan her üç deneme grubunda doku MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı, yine curcuminin artan dozuna bağlı olarak MDA düzeyindeki düşüşün daha fazla olduğu belirlenmiştir. Benzer bir sonuç Mişe Yonar vd. (2014a) tarafından gökkuşığı alabalığında gözlemlenmiş, kontrol grubuna kıyasla curcuminin 10 mg/kg yem, 20 mg/kg yem ve 40 mg/kg yem oranında uygulandığı grupların karaciğer, böbrek ve dalak dokusunda MDA

düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Aynı şekilde Manju vd., (2012), % 0.5 ve 1 düzeyinde yeme katılan curcuminin 2. hafta sonunda *Anabas testudineus* türü balıkların karaciğer lipid peroksidasyon düzeyini önemli oranda azalttığını tespit etmişlerdir.

Diğer taraftan bu araştırmada karaciğer, böbrek ve solungaç dokusunda MDA düzeyinin oksitetrasiklin uygulamasıyla arttığı belirlenmiştir. Bu sonuç, gökkuşağı alabalığına 14 gün boyunca oral yolla uygulanan 100 mg/kg balık dozundaki oksitetrasiklinin kan, karaciğer, böbrek, dalak ve kalp dokusunda MDA düzeyini arttırdığını belirleyen Yonar vd. (2011)' nin bulgularıyla paralellik göstermiştir. Bu benzerlik oksitetrasiklinin alabalığa 50 mg/L konsantrasyonunda 48 saat süreyle uygulandığı ve karaciğer, böbrek, dalak ve solungaç MDA düzeyinin yükseldiği çalışmada da görülmüştür (Mişe Yonar vd., 2014b). Fakat bu çalışmada oksitetrasiklin uygulamasından sonraki karaciğer, böbrek ve solungaç MDA düzeylerinin, kontrol grubuna göre deneme gruplarında yine de düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç curcuminin antiradikal aktivitesiyle açıklanabilir.

Curcuminin gökkuşağı alabalığının karaciğer, böbrek ve dalak dokusunda GSH-Px, GR ve GST enzim aktiviteleri ile GSH düzeyini arttırdığı ifade edilmiştir (Mişe Yonar vd., 2014a). Bu sonucun aksine Manju vd. (2012), curcuminin 2 hafta süreyle *in vivo* uygulandığı *Anabas testudineus* türü balıklarda GSH-Px ve GR enzim aktivitelerinin değişmediğini tespit etmişlerdir. Bu araştırmada ise curcuminin her üç dozunun uygulandığı gruplarda karaciğer, böbrek ve solungaç dokusunda GSH düzeyi ile CAT ve GST enzim aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir. Bu sonuç Mişe Yonar vd. (2014a)' in bulgularıyla paralel bulunurken, Manju vd. (2012)' nin elde ettiği sonuçla tezat oluşturmaktadır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki bu farklılık balığın türü, curcuminin uygulandığı doz ve süreden kaynaklanabilir.

Yonar (2012) oral yolla 100 mg/kg oksitetrasiklini gökkuşağı alabalığına uygulamış ve sonuçta oksitetrasiklinin kan, karaciğer, böbrek ve dalak dokularında GSH-Px aktivitesi ile GSH düzeyini düşürdüğünü fakat GST aktivitesini ise arttırdığını belirlemiştir. Oksitetrasiklinin alabalığa 50 mg/L konsantrasyonunda 48 saat süreyle uygulandığı bir çalışmada ise karaciğer, böbrek, dalak ve solungaç dokusunda GSH-Px ve GST enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinin azaldığı (böbrek dokusu hariç) tespit edilmiştir. Yukarıda açıklanan çalışmalardan elde edilen bulgulara paralel olarak bu çalışmada da oksitetrasiklin uygulanan kontrol grubu balıklarında da CAT ve GST enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinin azaldığı görülmüştür. Fakat deneme sonunda oksitetrasiklin uygulanan deneme

gruplarının incelenen tüm dokularında CAT ve GST aktivitelerinin ve GSH düzeyinin istatistiksel olarak azaldığı ancak oksitetrasiklin uygulamasından sonra bu değerlerin yine de deneme gruplarında kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç curcuminin dokulardaki antioksidan kapasiteyi artırmasıyla açıklanabilir.



5. ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, curcumin sazanlarda bazı immun ve antioksidan parametreleri olumlu etkilemiştir. Bu sonuç curcuminin sazanlarda immunostimulan ve antioksidan olarak kullanılabileceğini, ayrıca deneme süresince deneme grubundaki balıklarda herhangi bir ölüm olayının görülmemesi, bu maddenin güvenle uygulanabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan oksitetrasiklinin immun sistemi baskıladığı ve oksidatif strese sebep olduğu, curcumin uygulamasının bu olumsuzlukları giderdiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Aebi, H.**, 1984. Catalase. *In vitro Methods in Enzymology*, **105**, 121-126.
- Akdemir, F., Orhan, C., Tuzcu, M., Sahin, N., Juturu, V., Sahin K.**, 2017. The efficacy of dietary curcumin on growth performance, lipid peroxidation and hepatic transcription factors in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) reared under different stocking densities, *Aquaculture Research*, **48**, 4012–4021.
- Akkuş, İ.**, 1999. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- Aktaş, İ.**, 2016. Kilis keçilerinde geleneksel ve uzun etkili oksitetrasiklin müstahzarlarının farmakokinetiği, *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- 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), p. 519-529. Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines.
- Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M. ve Diker, K.S.**, 1994. İmmunoloji, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Arda, M., Seçer, S., Sarıeyyüpoğlu, M.** 2005. Balık Hastalıkları, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Basmaz, G.**, 2014. Zerdeçaldan kurkuminlerin ekstraksiyonu ve kurkuminin voltametrik davranışının çeşitli elektrotlarla incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Kocaeli.
- Behera, T., Swain, P., Sahoo, S.K., Mohapatra, D., Das, B.K.**, 2011. Immunostimulatory effects of curcumin in fish, *Labeo rohita* (H.). *Indian Journal of Natural Products and Resources*, **2(2)**, 184-188.
- Benzer, F.**, 2001. Fasciola Hepatica ile Enfekte Koyunların Kan ve Karaciğer Dokularında Arginaz, Nitrik Oksit, Bazı Antioksidant Enzimler ve Lipid Peroksidasyon Düzeyleri ile Karaciğer Arginaz Enziminin Biyokimyasal Özellikleri, *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.
- Björklund, H., Rabergh, C.M.L., Bylund. G.**, 1991. Residues of oxolinic acid and oxytetracycline in fish and sediment from fish farms, *Aquaculture*, **84**, 85-96.

- Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J.,** 1982. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, A Bailliere Tindall, London.
- Cain, K.D., Jones, D.R., Raison, R.L.,** 2000. Characterisation of mucosal and systemic immune responses in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using surface plasmon resonance, *Fish and Shellfish Immunology*, **10**, 651-666.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K.,** 2004. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications, *Current Science*, **87(1)**, 44-53.
- Cheeseman, K.H. and Slater, T.F.,** 1993. An introduction to free radical biochemistry, *British Medical Bulletin*, **49**, 481-493.
- Çakır Atabek, H.,** 2012. Şiddetli Giderek Artan Direnç Egzersizin Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Direnç Egzersiz Antrenmanı Yapan ve Yapmayan Bireylerde İncelenmesi. *Doktora Tezi*, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Çelikkale, M.S.,** 1988. İç Su Balıkları Yetiştiriciliği, Sürmene Deniz Bilimleri Fakültesi, KTÜ Basımevi, Cilt:2, Trabzon.
- Dalmo, R.A., Ingebrigtsen, K. and Bogwald, J.,** 1997. Non-specific defence mechanisms in fish, with particular reference to the reticuloendothelial system (RES), *Journal of Fish Diseases*, **20**, 241-273.
- Darson, M.,** 1981. Role and characterization of fish antibody, *Developmental Biological Standardisation*, **49**, 307-319.
- da Silva, A.C., de Freitas Santos, P.D., do Prado Silva, J.T., Leimann, F.V., Bracht, L., Gonçaves, O.H.,** 2018. Impact of curcumin nanof ormulation on its antimicrobial activity, *Trends in Food Science & Technology*, **72**, 74-82.
- Diker, S.,** 1998. İmmunoloji, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Dikici, İ.,** 1999. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.
- Dobšíková, R., Blahová, J., Mikulíková, I., Modrá, H., Prášková, E., Svobodová, Z., Škorič, M., Jarkovský, J., Andrzej-Krzysztof Siwicki, A.K.,** 2013. The effect of oyster mushroom b-1.3/1.6-D-glucan and oxytetracycline antibiotic on biometrical, haematological, biochemical, and immunological indices, and histopathological changes in common carp (*Cyprinus carpio* L.), *Fish and Shellfish Immunology*, **35(6)**, 1813-1823.

- Elcombe, B.M., Chang, R.J., Taves, C.J., Winkelhake, J.L.,** 1985. Evolution of antibody structure and effector functions: Comparative hemolytic activities of monomeric and tetrameric IgM from rainbow trout, *Salmo gairdneri*, *Comparative Biochemistry and Physiology*, **80B**, 697-706.
- Ellis A.E.,** 1999. Immunity to bacteria in fish, *Fish and Shellfish Immunology*, **9**, 291-308.
- Ellis, A.E.,** 1977. The leucocytes of fish: a review, *Journal of Fish Biology*, **11**, 453-491.
- Ellis, A.E.,** 1981. Non-specific defense mechanisms in fish and their role in disease processes, *Developmental Biological Standardisation*, **49**, 337-352.
- Ellis, A.E.,** 1988. Vaccination against enteric redmouth (ERM). In: Ellis, A.E. (ed) Fish vaccination, Academic Press, London, 85-92 pp.
- Ellman, G.L.,** 1959. Tissue sulphhydryl groups, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**, 70-77.
- Ergönül, M.B., Yavuzcan, H., Altındağ, A.,** 2012. Balık Sağlığı ve İmmunostimulanların Kullanımı, *Journal of Fisheries Sciences.com*, **6 (3)**, 188-202.
- Ergün, D.,** 2014. Benzoapiren uygulamasında servikte oluşan değişikliklere bir antioksidan olan curcuminin etkisi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Grinde, B., Lie, Ø., Poppe, T. and Salte, R.,** 1988. Species and individual variation in lysozyme activity in fish of interest in aquaculture, *Aquaculture*, **68**, 299-304.
- Grondel J.I., Gloudemans A.G.M., Van Muiswinkel, W.B.,** 1987. The influence of antibiotics on the immun system.II. Modulation of fish leukocyte responses in culture, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **9**, 251-260.
- Habig, W.H., Pabst, M.J. and Jakoby, W.B.,** 1974. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation, *The Journal of Biological Chemistry*, **249 (71)**, 30-7139.
- Hafiz, S., Srivastava, K.K., Newton, J.C., Samaha, H., Hassan, A., Reddy, G.,** 2017. Efficacy of curcumin as an immunostimulatory dietary supplement for Channel Catfish, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, **12(1)**, 1-7.
- Halver, J.E.,** 1989. Fish Nutrition. Second Edition, Academic Press Inc., New York, 789p.
- Hatten, F., Fredriksen, A., Hordvik, I., Endresen, C.,** 2001. Presence of IgM in cutaneous mucus, but not in gut mucus of Atlantic salmon, *Salmo salar*. Serum IgM is rapidly degraded when added to gut mucus, *Fish and Shellfish Immunology*, **11**, 257-268.

- Huminiecki, L., Horbańczuk, J., Atanasov, A.G.,** 2017. The functional genomic studies of curcumin, *Seminars in Cancer Biology*, **46**, 107-118.
- Inglis, V., Robertson, D., Miller, K., Thompson, K. D., Richards, R.H.,** 1996. Antibiotic protection against recrudescence of latent *Aeromonas salmonicida* during furunculosis vaccination, *Journal Fish Diseases*, **19**, 341-348.
- İşitez, N.,** 2014. Alkileyici ajanlar tarafından uyarılan genotoksosite üzerine curcuminin etkisi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Afyon.
- Jagetia, G.C., Aggarwal, B.B.,** 2007. "Spicing Up" of the immune system by curcumin, *Journal of Clinical Immunology*, **27(1)**, 19-35.
- Jenkins, P.G., Wrathmell, A.B., Harris, J.E., Pulsford, A.L.,** 1994. Systemic and mucosal immune response to enterically delivered antigen in *Oreochromis mossambicus*, *Fish and Shellfish Immunology*, **4**, 255-271.
- Jiang, Q, Goetz, F.W and Place, A.R.,** 2004. Chitinase a new member of the fish innate immune repertoire. Sixth International Symposium on Fish Immunology, May 24-29, Turku, Finland. Poster 14 (handbook), 51 p.
- Jones, D.R., Hannan, C.M., Russel-Jones, G.J., Raison, R.L.,** 1999. Selective B cell non-responsiveness in the gut of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Aquaculture*, **172**, 29-39.
- Li, X., Liu, X.,** 2005. Effect of curcumin on immune function of mice, *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, **25**, 137-140.
- Joe, B., Vijaykumar, M., Lokesh, B.R.,** 2004. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action, *Critical Review in Food Science and Nutrition*, **44**, 97-111.
- Jolles, P. and Jolles, J.,** 1984. What's new in lysozyme research? Always a model system, today as yesterday, *Molecular Cell Biochemistry*, **63**, 165-89.
- Kaattari, S.L., Evans, D., Klemer, J.,** 1998. Varied redox forms of teleost IgM: An alternative to isotopic diversity, *Immunological Reviews*, **166**, 133-142.
- Kav, K., Erganiş, O.,** 2008. Balıklarda bağışıklık sistemi, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, **24(1)**, 97-106.
- Katzung, B. G.,** 1995. Temel ve Klinik Farmakoloji (Çeviren: Z. Özüner), Melisa Matbaacılık, İstanbul.
- Kayaalp, O.,** 1984. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ulucan Mat., 995 s, Ankara.

- Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A.,** 1997. Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A.,** 2007. Veteriner Farmakoloji, Medisan Yayınevi, Ankara.
- Köse, K. ve Doğan, P.,** 1992. Lipit peroksidasyonu, *Erciyes Tıp Dergisi*, **1**, 340-350.
- Kuramoto, Y., Yamada, K., Tsuruta, O., Sugano, M.,** 1996. Effect of natural food colourings on immunoglobulin production in vitro by rat spleen lymphocytes, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **60**, 1712-1713.
- Lange, S.R., Bambir, S., Dodds, A.W. and Magnadottir, B.,** 2004a. An immunohistochemical study on complement component C3 in juvenile Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.), *Developmental and Comparative Immunology*, **28**, 593-601.
- Lange, S.R., Bambir, S., Dodds, A.W. and Magnadottir, B.,** 2004b. The ontogeny of complement component C3 in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) an immunohistochemical study, *Fish and Shellfish Immunology*, **16**, 359-367.
- Lowry, O.H., Rosenberough, N.J., Farr, A.L. and Randal, R.J.,** 1951. Protein measurement with folinphenol reagent, *Journal of Biochemistry*, **193**, 265-275.
- Lumsden, J.S., Ostland, V.E., Byrne, P.J., Ferguson, H.W.,** 1993. Detection of a distinct gill-surface antibody response following horizontal infection and bath challenge of brook trout *Salvelinus fontinalis* with *Flavobacterium branchiophilum*, the causative agent of bacterial gill disease, *Diseases of Aquatic Organisms*, **16**, 21-27.
- Lunden, T., Miettinen, S., Lönnström, L.G., Liius, E.M., Bylund, G.,** 1998. Influence of oxytetracycline and oxolinic acid on the immun response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Fish and Shellfish Immunology*, **3**, 217-230.
- Lushchak, V.I.,** 2014. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, **224**, 164-75.
- Magnadottir, B., Jonsdottir, H., Helgason, S., Bjornsson, B., Jorgensen, T.O., Pilstrom, L.,** 1999. Humoral immune parameters in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.). II. The effects of size and gender under different environmental conditions, *Comparative Biochemistry and Physiology*, **122B**, 181-188.
- Magnadottir, B., Jonsdottir, H., Helgason, S., Bjornsson, B., Solem, S.T., Pilstrom, L.,** 2001. Immune parameters of immunised cod (*Gadus morhua* L.), *Fish and Shellfish Immunology*, **11**, 75-89.

- Magnadottir, B.**, 2006. Innate immunity of fish (overview), *Fish and Shellfish Immunology*, **20**, 37-151.
- Magnadottir, B., Lange, S., Gudmundsdottir, S., Bogwald, J. and Dalmo, R.A.**, 2005. Ontogeny of humoral immune parameters in fish, *Fish and Shellfish Immunology*, **19**, 429-439.
- Mahfouz, M.E.**, 2015. Ameliorative effect of curcumin on aflatoxin B1 induced changes in liver gene expression of *Oreochromis niloticus*, *Molecular Biology*, **49(2)**, 275-286.
- Mahmoud, M.M.A., El-Lamie, M.M.M., Dessouki, A.A., Yusuf, M.S.**, 2014. Effect of turmeric (*Curcuma longa*) supplementation on growth performance, feed utilization, and resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) to *Pseudomonas fluorescens* challenge, *Global Research Journal of Fishery Science and Aquaculture*, **1(12)**, 26-33.
- Maheshwari, R.K., Singh, A.K., Gaddipati, J., Srimal, R.C.**, 2006. Multiple biological activities of curcumin: A short review, *Life Sciences*, **78**, 2081–2087.
- Manju, M., Akbarsha, M.A., Oommen, O.V.**, 2012. In vivo protective effect of dietary curcumin in fish *Anabas testudineus* (Bloch). *Fish Physiology and Biochemistry*, **38(2)**, 309-318.
- Michel, C.M.F., Squibb, K.S. and O'connors, J.M.**, 1990. Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in channel catfish (*Ictalurus punctatus*), *Xenobiotica*, **20(12)**, 1299-1309.
- Miše Yonar, S., Yonar, M.E., Yöntürk, Y.**, 2014a. Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792)'nda Curcuminin Bazı Antioksidan Parametreler Üzerine Etkisi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, **26(1)**, 53-57.
- Miše Yonar, S., Yonar, M.E., Yöntürk, Y., Sarıeyyüpoğlu, M.**, 2014b. Oksitetrasiklinin Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)' nda Oksidatif Stres ve Bazı Antioksidan Parametrelere Etkisinin Araştırılması, *İstanbul Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, **29(1)**, 37-45.
- Morales, A.E., Pèrez-Jimènez, A., Hidalgo, M.C., Abellán, E. and Gabriel C.G.**, 2004. Oxidative stress and antioxidant defenses after prolonged starvation in *Dentex dentex* liver, *Comparative Biochemistry and Physiology C*, **139(1-3)**, 153-161.
- Morrison, R.N., Nowak, B.**, 2002. The antibody response of teleost fish. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **11**, 46-54.
- Murai, T., Kodama, H., Naiki, M., M,kami,T. and Izawa, H.**, 1990. Isolation and characterization of rainbow trout C-reactive protein, *Developmental and Comparative Immunology*, **14**, 49-58.

- Muartođlu, S.**, 2014. Melatonin ve curcumin uygulamasının testis dokusunda oksidatif stres üzerine etkisi, *Yüksek Lisans Tezi*, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Nakanishi, Y., Kodama, H., Murai, T., Mikami, T. and Izawa, H.**, 1991. Activation of rainbow trout complement by C-reactive protein, *American Journal of Veterinary Research*, **52**, 397-401.
- Ocak, F.**, 2006. Balıklarda lenfoid organlar ve immun sistem özellikleri, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **3(1)**, 61-66.
- Okada, K., Wangpoentrakul, C., Tanaka, T., Toyokuni, S., Uchida, K., Osawa, T.**, 2001. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice, *Journal of Nutrition*, **131**, 2090–2095.
- Olesen, N.J., Jorgensen, P.E.V.**, 1986. Quantification of serum immunoglobulin in rainbow trout *Salmo gairdneri* under various environmental conditions, *Disease of Aquatic Organism* **1**, 183-189.
- Öntaş, C.**, 2017. Oksitetrasiklin kullanımının levrek (*Dicentrarchus labrax*, l. 1758) balığı immün sistemi üzerindeki etkisinin belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla.
- Placer, Z.A., Cushman, L. and Johnson, B.C.**, 1966. Estimation of products of lipid peroxidation (Malonyl dialdehyde) in biological fluids, *Analytical Biochemistry*, **16**, 359–364.
- Reda, R.M., Ibrahim, R.E., Ahmed, E.G.**, 2013. Effect of oxytetracycline and florfenicol as growth promoters on the health status of cultured *Oreochromis niloticus*, *Egypt Journal of Aquatic Research*, **39(4)**, 241-248.
- Rijkers G.T., Teunissen A.G., Van Oosterom R., van Muiswinkel W.B.**, 1980. The immune system of cyprinid fish, The immunosuppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp, *Aquaculture*, **19**, 177-189.
- Roberts, R.J.**, 1978. Fish Pathology, Bailliere Tindal, London, 368 p.
- Rombout, J.H.W.M., Blok, L.J., Lamers, C.H.J., Egberts, E.**, 1986. Immunization of carp (*Cyprinus carpio*) with a *Vibrio anguillarum* bacterin: Indications for a common mucosal immune system, *Development and Comparative Immunology*, **10**, 341-351.
- Sağlam, N., Yonar, M.E.**, 2009. Effects of Sulfamerazine on Selected Haematological and Immunological Parameters in Rainbow Trout (*Onchorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792), *Aquaculture Research*, **40**, 395-404.
- Sakai, M.**, 1999. Current research status of fish immunostimulants, *Aquaculture*, **172**, 63-92.

- Sanchez, C., Castillo, A., Dominguez, J., Kaattari, S.L., Villena, A.J.,** 1993. Ontogeny of IgM and IgM-bearing cells in rainbow trout, *Development and Comparative Immunology*, **17**, 419-424.
- Scapigliati, G., Chausson, F., Cooper, E.L., Scalia, D., Mazzini, M.,** 1997. Qualitative and quantitative analysis of serum immunoglobulins of four Antarctic fish species, *Polar Biology*, **18**, 209-213.
- Sies, H.,** 1991. Oxidative stress: From basic research to clinical application, *The American Journal of Medicine*, 91(3), 31-38.
- Siwicki, A.K., Anderson, D.P., Dixon O.W.,** 1989. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation by oxolinic acid, oxtetracycline and levamisole in salmonids, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **14**, 231-237.
- Siwicki, A.K., Anderson, D.P. and Rumsey, G.L.,** 1994. Dietary intake of immunostimulants by rainbow trout affects non-specific immunity and protection against frunculosis, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **41**, 125-139.
- Tafalla, C., Novoa, B., Alvarez, J.M., Figueras, A.,** 1999. *In vivo* and *in vitro* effect of oxytetracycline treatment on the immune response of turbot, *Scophthalmus maximus*, *Journal of Fish Diseases*, **22**, 271-276.
- Tizard, I.,** 1992. *Veterinary Immunology an Introduction*. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 498 p.
- Treves-Brown, K.M.,** 2000. *Applied Fish Pharmacology*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, Netherland.
- Warr, G.W.,** 1992. Fish immunoglobulins and the genes that encode them. *Annuals Reviews of Fish Diseases*, **2**, 201-221.
- Wilson, M.R., Warr, G.W.,** 1992. Fish immunoglobulins and the genes that encode them. *Annuals Reviews of Fish Diseases*, **2**, 201-221.
- Wilson, M.R., Bengten, E., Miller, N., Clem, L.W., Du Pasquier, L., Warr, G.W.,** 1997. A novel chimeric Ig heavy chain from a teleost fish shares similarities to IgD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 4593-4597.
- Wishkowsky A., Roberson B.S., Hetrick F.M.,** 1987. *In vitro* suppression of the phagocytic response of fish macrophages by tetracyclines, *Journal of Fish Biology*, **31(A)**, 61-65.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R.,** 1993. Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Aquaculture*, **115**, 209-219.

URL 1. <https://www.dbexportsindia.com/turmeric-oil-curcuma-longa-leaf-oil.html>.

- Uchida, D., Hirose, H., Chang, P.K., Aranishi, F., Hirayabu, E., Mano, N., Mitsuya, T, Prayitno, S.B., Natori, M.,** 2000. Characterization of Japanese eel immunoglobulin M and its level in serum, *Comparative Biochemistry and Physiology*, **127B**, 525-532.
- Uribe, C., Folch, H., Enriquez, R., Moran, G.,** 2011. Innate and adaptive immunity in teleost fish: a review, *Veterinari Medicina*, **56(10)**, 486-503.
- Van Muiswinkel, W.B.,** 1992. Fish immunology and fish health, *Netherlands Journal of Zoology*, **42**, 494-499.
- Viale, G., Calamari, D.,** 1984. Immune response in rainbow trout *Salmo gairdneri* after long-term treatment with low levels of Cr, Cd and Cu, *Environ. Poll. Series A, Ecological and Biological*, **35(3)**, 247-257.
- Yanbeyi, S.,** 1999. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri, *Doktora Tezi*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- Yonar, M.E.,** 2012. The Effect of lycopene on oxytetracycline-induced oxidative stress and immunosuppression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.), *Fish and Shellfish Immunology*, **32(6)**, 994-1001.
- Yonar, M.E., Mişe Yonar, S., Silici, S.,** 2011. Protective effect of propolis against oxidative stress and immunosuppression induced by oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.), *Fish and Shellfish Immunology*, **31**, 318-325.

ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da 28.06.1991 tarihinde doğdum. İlk orta ve lise öğrenimimi ise Elazığ'da tamamladım. Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi'ni 2011 yılında kazandım. Bu fakülteden 2014 yılında mezun oldum. Fen Bilimleri Enstitüsü Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı'nda 2015 yılında yüksek lisans yapmaya başladım. Halen bu eğitimim devam etmektedir.

Büşra BAHÇECİ