

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***YERSINIA RUCKERI* İLE ENFEKTE EDİLEN GÖKKUŞAĞI
ALABALIĞI (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)’NIN TEDAVİSİNDE
PROPOLİSİN KULLANILMASI**

M. Enis YONAR

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Naim SAĞLAM
Doç. Dr. Seval YILMAZ

DOKTORA TEZİ
SU ÜRÜNLERİ YETİŞTİRİCİLİĞİ ANABİLİM DALI

ELAZIĞ, 2008

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***YERSINIA RUCKERI İLE ENFEKTE EDİLEN GÖKKUŞAĞI
ALABALIĞI (ONCORHYNCHUS MYKISS)'NIN TEDAVİSİNDE
PROPOLİSİN KULLANILMASI***

M. Enis YONAR

Doktora Tezi
Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı

Bu tez 17.10.2008 tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile başarılı / başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Naim SAĞLAM

Üye: Prof. Dr. Mustafa SARIEYYÜPOĞLU

Üye: Prof. Dr. Metin ÇALTA

Üye: Doç. Dr. Sibel SİLİCİ

Üye: Doç. Dr. Mustafa DÖRÜCÜ

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Doç.Dr. Naim SAĞLAM'a ve ikinci tez danışmanım Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Doç.Dr. Seval YILMAZ'a, Erciyes Üniversitesi Safiye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksek Okulu'ndan sayın Doç.Dr. Sibel SİLİCİ'ye, değerli hocam Prof.Dr. Metin ÇALTA' ya, değerli arkadaşım Dr. Ünal İSPİR'e, F.Ü. Su Ürünleri Fakültesi Dekanlığı' na, F.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na, F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Araş.Gör. Fatih SAKİN'e, F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'na, çalışmayı maddi yönden destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimine, ayrıca her türlü desteğinden dolayı eşim Araş.Gör. Serpil MİŞE YONAR'a ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİSİ.....	3
2.1. <i>Yersinia ruckeri</i>	3
2.1.1. Etiyolojisi, Morfolojik ve Kültürel Özellikleri.....	3
2.1.2. Biyokimyasal Özellikleri.....	3
2.1.3. Patojenitesi ve Virulensi.....	4
2.2. Yersiniosis (Enterik Kızıl Ağız Hastalığı).....	5
2.2.1. Epizootiyolojisi ve Patogenezis.....	5
2.2.2. Hastalığın Klinik ve Otopsi Bulguları.....	6
2.2.3. Hastalığın Teşhisi.....	7
2.2.4. Hastalığın Kontrolü ve Tedavisi.....	7
2.3. Propolis ve Genel Özellikleri.....	8
2.4. Balıklarda İmmun Sistem.....	11
2.5. Serbest Radikaller ve Balıklarda Antioksidan Savunma Sistemi.....	14
2.5.1. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri.....	14
2.5.1.1. Moleküler Oksijenin Özellikleri.....	15
2.5.1.2. Süperoksid Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	16
2.5.1.3. Hidrojen Peroksid Radikali (H_2O_2).....	17
2.5.1.4. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$).....	18
2.5.1.5. Singlet Oksijen (1O_2).....	18
2.5.1.6. Lipid Peroksid Radikali ($LOO^{\cdot}$) ve Lipid Peroksidasyon	19
2.5.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	21
2.5.2.1. Proteinler Üzerine Etkileri.....	21
2.5.2.2. Nükleik asitler ve DNA'ya Etkileri.....	21
2.5.2.3. Karbonhidratlara Etkileri.....	21
2.5.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	22
2.5.3.1. Katalaz.....	24
2.5.3.2. Glutatyon.....	25

2.5.4. Balıklarda Antioksidan Savunma Sistemi.....	27
3. MATERYAL ve METOT.....	31
3.1. Materyal.....	31
3.1.1. Uygulama Yeri ve Balık.....	31
3.1.2. Bakteri.....	32
3.1.3. <i>Y.ruckeri</i> 'nin Letal Dozlarının Belirlenmesi ve Enfeksiyonun Deneysel Oluşturulması.....	32
3.1.4. Propolisinin Etanolik Ekstraktının Hazırlanması ve Kimyasal Analizi.....	32
3.1.5. Propolisin Oral, Enjeksiyon ve Banyo Yöntemleriyle Gökkuşığı Alabalığına Uygulanması.....	33
3.1.6. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması.....	34
3.1.7. Suyun Sıcaklık, pH ve Oksijeninin Belirlenmesi.....	34
3.2. Metot.....	35
3.2.1. Nitroblue Tetrazolium (NBT) Aktivitesinin Tespiti (Nötrofillerin Total Oksidatif Radikal Üretimi).....	35
3.2.2. Protein Düzeyinin Belirlenmesi.....	35
3.2.3. Toplam İmmunoglobulinin (Ig) Belirlenmesi.....	35
3.2.4. Kan ve Dokuda Lipid Peroksidasyon (MDA) Düzeyinin Saptanması.....	35
3.2.5. Kan ve Dokuda Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi.....	36
3.2.6. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyinin Saptanması.....	36
3.2.7. İstatistiksel Analizler.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Nitroblue Tetrazolium (NBT) Aktivitesi (Nötrofillerin Total Oksidatif Radikal Üretimi).....	45
4.2. Protein Düzeyi.....	51
4.3. Toplam İmmunoglobulin (Ig) Miktarı.....	57
4.4. Kan ve Dokuda Lipid Peroksidasyon (MDA) Düzeyi.....	63
4.5. Kan ve Dokuda Katalaz Aktivitesi.....	93
4.6. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyi.....	123
5. TARTIŞMA	153
6. SONUÇ.....	166
KAYNAKLAR.....	168
ÖZGEÇMİŞ.....	187

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Lipid peroksidasyon ve parçalanma ürünleri.....	20
Şekil 2.2. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan enzimler.....	24
Şekil 2.3. Oksidatif strese korunmada GSH'ın antioksidan fonksiyonlarının şematik gösterimi.....	26
Şekil 2.4. Redükte ve okside glutatyonun yapısı.....	26
Şekil 3.1. Denemede kullanılan tanklar ve balıkların genel görünüşü.....	31
Şekil 4.1. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların karın bölgesinde oluşan kızarıklıklar.....	38
Şekil 4.2. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların baş bölgesinde oluşan kızarıklıklar.....	38
Şekil 4.3. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların yüzgeç tabanlarında ve anüs etrafında oluşan kızarıklıklar.....	39
Şekil 4.4. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıklarda ağız çevresinde ve dil üzerinde oluşan hemorajiler.....	39
Şekil 4.5. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların karaciğerinde oluşan hemorajiler.....	40
Şekil 4.6. <i>Y.ruckeri</i> 'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların iç organlarında oluşan hemorajiler.....	40
Şekil 4.7. Propolis banyo yöntemi ile uygulandığı balıklarda meydana gelen yüzme bozuklukları.....	42
Şekil 4.8. Propolis banyo yöntemi ile uygulandığı balıkların karında oluşan şişkinlik ve deride meydana gelen renk açılmaları.....	43
Şekil 4.9. Propolis banyo yöntemi ile uygulandığı balıkların solungaçlarında meydana gelen renk koyulaşması.....	43
Şekil 4.10. Propolis su ile teması sonucu partikülleşmesi ve su yüzeyinde oluşan köpükler.....	44
Şekil 4.11. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	47
Şekil 4.12. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	50
Şekil 4.13. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	53

Şekil 4.14.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	56
Şekil 4.15.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi.....	59
Şekil 4.16.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	62
Şekil 4.17.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	66
Şekil 4.18.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	68
Şekil 4.19.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	72
Şekil 4.20.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi...	74
Şekil 4.21.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	78
Şekil 4.22.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	80
Şekil 4.23.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	84
Şekil 4.24.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	86
Şekil 4.25.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	90
Şekil 4.26.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi...	92
Şekil 4.27.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	96
Şekil 4.28.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	98
Şekil 4.29	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	102

Şekil 4.30.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	104
Şekil 4.31.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	108
Şekil 4.32.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.	110
Şekil 4.33.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	114
Şekil 4.34.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi...	116
Şekil 4.35.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	120
Şekil 4.36.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	122
Şekil 4.37.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	126
Şekil 4.38.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	128
Şekil 4.39.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	132
Şekil 4.40.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi....	134
Şekil 4.41.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	138
Şekil 4.42.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	140
Şekil 4.43.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	144
Şekil 4.44.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	146
Şekil 4.45.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	150

Şekil 4.46. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.... 152

TABLÖLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Balıklarda lipid oksidasyonunu engelleyen bileşenler ve etki tipleri.....	28
Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan <i>Y.ruckeri</i> 'nin bazı özellikleri.....	37
Tablo 4.2. Kavak tipi Türk propolisinin GC-MS ile kimyasal analizi.....	41
Tablo 4.3. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	46
Tablo 4.4. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	49
Tablo 4.5. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	52
Tablo 4.6. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	55
Tablo 4.7. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi.....	58
Tablo 4.8. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi.....	61
Tablo 4.9. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	65
Tablo 4.10. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	67
Tablo 4.11. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	71
Tablo 4.12. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	73
Tablo 4.13. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	77
Tablo 4.14. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	79
Tablo 4.15. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	83

Tablo 4.16.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi...	85
Tablo 4.17.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	89
Tablo 4.18.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	91
Tablo 4.19.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	95
Tablo 4.20.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	97
Tablo 4.21.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	101
Tablo 4.22.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	103
Tablo 4.23.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	107
Tablo 4.24.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	109
Tablo 4.25.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	113
Tablo 4.26.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	115
Tablo 4.27.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	119
Tablo 4.28.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi.....	121
Tablo 4.29.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	125
Tablo 4.30.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	127

Tablo 4.31.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	131
Tablo 4.32.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	133
Tablo 4.33.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	137
Tablo 4.34.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi..	139
Tablo 4.35.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	143
Tablo 4.36.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi...	145
Tablo 4.37.	Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	149
Tablo 4.38.	Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi.....	151

ÖZET

Doktora Tezi

YERSINIA RUCKERI İLE ENFEKTE EDİLEN GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI (ONCORHYNCHUS MYKISS)'NİN TEDAVİSİNDE PROPOLİSİN KULLANILMASI

Muhammet Enis YONAR

Fırat Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı

2008, Sayfa: 187

Bu çalışmada; ortalama ağırlıkları 103,90 g (86,3-124,2 g) olan 1600 adet gökkuşağı alabalığı *Yersinia ruckeri*'nin LD₅₀ ve LD₇₅'ini içeren inokülatlarıyla deneysel olarak enfekte edildi. Enfeksiyondan 24 saat sonra balıklara günlük 2,5, 5 ve 10 mg/kg balık oranlarında 21 günlük süreyle propolis oral, enjeksiyon ve banyo yöntemleriyle uygulandı. Propolis uygulanan deneme ve kontrol balıklarından araştırmanın 3., 4., 5., 9., 15. ve 21. günlerinde kan, karaciğer, böbrek, dalak ve solungaç örnekleri alındı. Bu doku ve organlarda nitroblue tetrazolium (NBT) ve katalaz aktivitesi, protein, total immunoglobulin, lipid peroksidasyon (MDA) ve redükte glutatyon (GSH) düzeyleri tespit edildi. Enfekte balıklara uygulanan propolisin mortalite etkisine bakıldı. Bununla beraber tedavi sırasında balıkların organlarından bakteriyolojik muayene için besi yerlerine ekimler yapılarak *Yersinia ruckeri* yönünden incelendi.

LD₅₀ oranında bakteri verilerek enfeksiyon oluşturulduktan sonra oral olarak yemle ve enjeksiyonla intraperitoneal olarak 2,5, 5 ve 10 mg/kg balık oranında propolis uygulaması ile Yersiniosis'e karşı tedavide başarılı sonuçlar alındı. LD₇₅ oranında bakteri içeren inokülatlarla enfekte balıklarda ise aynı başarı sadece 10 mg/kg dozunda propolis uygulaması ile elde edildi. Ayrıca intraperitoneal enjeksiyonla tedavideki etkinlik oral uygulamadan daha yüksek ve hızlı bulundu. Propolisin banyo yöntemi ile uygulanmasında başarı elde edilemedi.

İmmunolojik parametreler değerlendirildiğinde enfekte balıklarda NBT, protein ve toplam immunoglobülin düzeylerinin düştüğü, fakat propolisin her üç dozunun uygulandığı balıklarda ise bu parametrelerin yükseldiği tespit edildi ($p<0,05$). Enfekte balıkların kan, plazma ve dokularında enfeksiyon süresince stres indikatörü olan MDA düzeyinin yükseldiği, katalaz aktivitesi ile GSH düzeylerinin düştüğü saptandı. Fakat enfekte balıklara propolis uygulaması ile stresin azaldığı, katalaz aktivitesi ve GSH düzeylerinin arttığı belirlendi ($p<0,05$).

Anahtar kelimeler: *Yersinia ruckeri*, Yersiniosis, propolis, gökkuşağı alabalığı, bağışıklık, immunoglobulin, oksidatif stres, katalaz, lipid peroksidasyon, redükte glutatyon, antioksidan sistem, oksijen radikalleri

ABSTRACT

PhD Thesis

USAGE OF PROPOLIS FOR TREATMENT OF RAINBOW TROUT (*ONCORHYNCHUS MYKISS*) INFECTED WITH *YERSINIA RUCKERI*

Muhammet Enis YONAR

Firat University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Aquaculture

2008, Page: 187

In this study, rainbow trout (103.90 g mean weight in 86.3-124.2 g ranges) were infected with LD₅₀ ve LD₇₅ inoculates of *Yersinia ruckeri*. After 24 hours from infection, fish were treated with 2.5, 5 and 10 mg /kg doses of propolis for 21 days by using oral, injection and bath methods. Blood, liver, kidney, spleen and gills samples were taken in day 3., 4., 5., 9., 15. and 21. from all experimental fish. Nitroblue Tetrazolium (NBT), catalase activity, protein, total immunoglobuline, lipid peroxidation (MDA) and reduced glutation (GSH) levels were analyzed in these tissues and organs. At the same time, the mortality effect of propolis on fish was determined. In addition, fish organs were isolated for bacteriological inoculation during cure for examination in term of *Yersinia ruckeri*.

Successful results in cure against Yersiniosis were obtained in fish infected with LD₅₀ rate of bacteria after applying 2.5, 5 and 10 mg/kg fish doses of propolis given by food orally and injection intraperitoneally. In fish infected with LD₇₅ rate of bacteria inoculates, success in cure was reached only in fish treated 10 mg/kg dose of propolis. In addition, cure efficiency in intraperitoneal method was found higher and quicker than that in oral method. Success was not obtained in cure by using bath method.

Immunological parameters showed that NBT, protein and total immunoglobulin levels were reduced in infected fish, but these parameters were increased in fish treated with 2.5, 5 and 10 mg/kg fish ratio doses of propolis ($p<0.05$). It was found that MDA level which is a stress indicator increased during infection in blood, plasma and tissues of infected fish, GSH and catalase activity decreased. However stress decreased, GSH and catalase activity increased after treatment of infected fish with propolis ($p<0.05$).

Key words: *Yersinia ruckeri*, Yersiniosis, propolis, rainbow trout, immunity, immunoglobulin, oxidative stress, catalase, lipid peroxidation, reduced glutathione, antioxidant system, oxygen radicals.

1.GİRİŞ

Dünya nüfusunun artışına paralel olarak, insan beslenmesinde önemli bir yeri olan protein kaynaklarının sınırlı olması dikkatleri su ürünlerine yöneltmiştir. Su kaynaklarından su ürünleri avcılığı ve yetiştiriciliği yapılarak yararlanılmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte sanayileşmenin artması denizlerin ve iç suların giderek kirlenmesine ve bu kaynaklardan yararlanma oranının düşmesine yol açmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda ülkemizde ve dünyada kültür balıkçılığına verilen önem ve ilgi bir hayli artmıştır.

Balıklar yaşadıkları ortam nedeniyle doğal olarak birçok enfeksiyonla karşı karşıya kalmaktadır. Entansif yetiştiricilik yapılan yerlerde balıkların yoğun stoklanması enfeksiyöz hastalıkların büyük bir tehlike oluşturmaya neden olmaktadır. Bir balıkta başlayan hastalık çok kısa zamanda diğerlerine bulaşmakta ve yayılmaktadır (Ellis, 1988). Yersinia cinsinin neden olduğu enfeksiyonlar da bu hastalıklar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Yersiniosis septisemik karakterli, akut ve kronik seyirli, ekonomik öneme sahip bir enfeksiyondur. Yersiniosis, 1950 yılında ABD’de ilk defa teşhis edilmiş, buradan asemptomatik portör balıkların ihracatı ile Avrupa, Avustralya, İngiltere, Fransa, Almanya, Yunanistan ve daha sonra birçok ülkede ağır ekonomik kayıplara neden olmaya başlamıştır (Austin ve diğ., 1982; Fuhrman ve diğ., 1983; Lesel ve diğ., 1983; Starboe ve diğ., 1986; Jencic ve diğ., 1990; Savvidis, 1990). Özellikle son yıllarda ülkemizde de Yersiniosis hastalığında artışlar gözlenmekte ve hastalığın tedavisi içinde balıklardaki diğer bakteriyel hastalıklarda olduğu gibi ilaçla ve aşılarla önlemler alınmaktadır.

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 sülfonamidler, tetrasiklinler ve nitrofuranlar gibi çeşitli kemoterapötik maddeler uzun zamandan beri kullanılmaktadır (Michel ve diğ., 1990; Aoki, 1992; Uno ve diğ., 1993; Erer, 1995; Sakai, 1999; Arda ve diğ., 2005). Ancak kemoterapötiklerin önemli yan etkilerinin olması, balıklarda özellikle böbrek ve karaciğer başta olmak üzere bağırsak ve deri gibi organları tahrip etmesi, kaslarda birikmesi, uzun süreli kullanımlarda bakterilerin bu ilaçlara karşı direnç kazanması ve havuzlarda dibe çökerek sediment oluşturmaya, immün sistemi supresif yönden etkilemesi, kısa bir süre için etkili olması, bütün enfeksiyonlara karşı kullanılamaması bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır (Grondel ve diğ., 1987; Björklund ve diğ., 1991; Inglis ve diğ., 1996). Ayrıca hem enfeksiyon sırasında hemde enfeksiyonların tedavisinde yüksek dozdaki kemoterapötiklerin kullanılmasıyla yapısında çiftleşmemiş atom veya elektron taşıyan oksijen radikalleri veya serbest radikaller oluşur. Bununla beraber oksidatif ve redüktif kimyasal olaylar ilaçların verimliliğini azaltmakta ve etkinliğini

sınırlandırmaktadır. Bu durum hem tedavi masraflarını hem de balık kayıplarını artırmaktadır (Delibaş ve Özcankaya, 1995; Arda ve diğ., 2005).

Serbest radikallerin bu zararlı etkileri çeşitli enzimler ve antioksidan maddelerle sınırlandırılmaya çalışılır. En önemli antioksidanlar ise enzimatik karakterde süperoksidi dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ile enzimatik olmayan glutatyon, A, E, C vitaminleri ile selenyum ve melatonin gibi maddelerdir (Dautremepuits ve diğ., 2003; Trenzado ve diğ., 2006).

Propolis yapışkan, kendine özgü kokusu olan açık kahverengiden koyu kırmızıya kadar rengi değişebilen, arıların kendilerini soğuktan ve hastalıklardan korumak için yaprak, tomurcuk, dal ve ağaç kabuklarından toplayarak oluşturduğu reçine kıvamında antifungal, antiviral, antiprotozoan ve antioksidan özelliklere sahip immunomodulator yapıda bir maddedir (Özkul ve diğ., 2005; Cuesta ve diğ., 2005; Fuliang ve diğ., 2005).

Bu araştırmada, Yersiniosis' nin tedavisinde propolis kullanılabiliirliği, en iyi tedavi yöntemi ve dozunun araştırılması, *Yersinia ruckeri*'nin Gökkuşığı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nın oksidatif stres ile immun sisteminde oluşturacağı hasarlar ve bu hasarlar üzerine farklı doz ve sürelerde oral, banyo ve enjeksiyon yöntemiyle uygulanacak propolis etkilerinin belirlenmesi, istenmeyen yan etkilere sahip antibiyotikler yerine propolis hem tedavi edici hemde antioksidan ve immunustimulan özelliğinden dolayı koruyucu amaçlarla kullanılabiliirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca propolis Gökkuşığı alabalığı ve Yersiniosis üzerindeki bu etkilerinin ortaya çıkarılacak olması balık farmakolojisi açısından da büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışması; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP) tarafından 1298 nolu proje olarak desteklenmiştir.

2. LİTERATÜR BİLGİSİ

2.1. *Yersinia ruckeri*

Yersiniosis hastalığının etkeni ilk olarak 1950 yılında Rucker tarafından izole edilmiş, daha sonra Ross ve diğ. (1966), gökkuşağı alabalıklarının kızıl ağız hastalığı etkeni olarak tanımladıkları bakteri, Ewing ve diğ. (1978) tarafından Enterobacteriaceae familyasına dahil edilerek *Yersinia ruckeri* olarak isimlendirilmiştir.

2.1.1. Etiyolojisi, Morfolojik ve Kültürel Özellikleri

Enterobacteriaceae familyasında *Yersinia* cinsinde yer alan *Yersinia ruckeri* gram negatif bir balık patojeni olup enterik kızıl ağız hastalığı (Yersiniosis)'nın spesifik ajanıdır (Arda ve diğ., 2005).

Yersinia ruckeri, Triptik Soy Agar (TSA), Brain Heart Infusion Agar (BHIA), % 5 kan ilave edilmiş TSA gibi besi yerlerinde aerob şartlarda 20-25 °C' de 48 saatlik inkubasyonu takiben 1-2 mm çapında, kenarları düz, hafif konveks, kabarık, yuvarlak, beyazdan krem rengine kadar değişen renklerde, yarı şeffaf koloniler oluşturur (O'Leary ve diğ., 1979; Austin ve Austin, 1993; Arda ve diğ., 2005).

Gram negatif enterik bir bakteri olan *Yersinia ruckeri*, genel olarak 0,5 x 1,5 - 2 µm boyutunda, hafif kıvrık, çomak şeklinde, 7 – 8 peritirik flagellaya sahip hareketli, tek tek yada kısa zincirler oluşturan kokobasil yada basil formlarında olabilir (Ross ve diğ., 1966; Busch, 1982; Frerichs ve Roberts, 1989; Arda ve diğ., 2005). *Yersinia ruckeri*, 18-27 °C' de aktif hareket gösterirken, 9 °C' deki inkubasyonda flagellalar mevcut olmasına rağmen hareketsiz, 35 °C' de inkübe edildiğinde ise flagella olmadığından dolayı tamamen hareketlerini kaybederler (O'Leary ve diğ., 1979; Busch, 1982; Davies ve Frerichs, 1989).

Yersinia ruckeri'nin izolasyonu için iki selektif vasat geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, Tween 80, sukroz ve bromtimol mavisi indikatörü içeren Shotts-Waltman (SW) vasatı (Waltman ve Shotts, 1984), diğeri ise ribose ornithine desoxycholate agar (ROD) vasatıdır (Rodgers, 1992).

2.1.2. Biyokimyasal Özellikleri

Yersinia ruckeri'nin biyokimyasal özelliklerinde serotipler arasında önemli bir farklılığın olmadığı ve sadece tek bir biyotip gösterdiği bildirilmiştir. Biyokimyasal çalışmalarda inkubasyon sıcaklığının 22-25 °C arasında olması gerektiği, optimum sıcaklığın dışında yapılan testlerde hatalı negatif veya pozitif sonuçların elde edilebileceği belirtilmiştir (Busch, 1982; Frerichs ve Roberts, 1989; Austin ve Austin, 1993).

Yersinia ruckeri izolatları; gram negatif, hareketli, oksidaz negatif, katalaz pozitif, O/F glikoz ortamında fermantatif ve nitritleri nitratlara indirgemesi özellikleri ile enterik bakterilerin karakteristik özelliğine sahiptir. Metil kırmızısı (MR), sitrat kullanımı, ornitin dekarboksilaz testleri pozitif, sitokrom oksidaz, indol üretimi, H₂S üretimi, üreaz, glikozdan gaz üretimi testlerinin ise negatif reaksiyon verdiği, voges proskauer (VP), hareketlilik, lizin dekarboksilaz, jelatin hidrolizi testlerinin suşlar arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir. *Yersinia ruckeri*, *Yersinia* cinsinin diğer türlerinden jelatin ve dekarboksilazı eritmesi ile farklılık göstermektedir. Karbonhidrat fermantasyon testlerinden; dekstroza, mannitol, mannoza, maltoza, trehaloza, ve galaktozu fermentte ettiği, laktoza, sakaroz, salisin, adonitol, sorbitol, arabinoz ve ramnozu ise fermente edemediği bildirilmiştir (Sanders ve Fryer, 1988; Holt ve diğ., 1994; Kılıç ve diğ., 2007).

SW besi yerlerinde *Yersinia ruckeri* kolonileri yeşil renkli olup bir hidroliz zonu ile çevrilmiş durumdadır. Enterik bakterilerden *Edwardsiella*'nın iki türü de bu vasatta yeşil koloniler oluştururlar fakat her iki türde de bir hidroliz zonu görülmez. Bu ortamda *Aeromonas hydrophila* ve *Enterobacter* sarı renkli koloniler oluşturur ve bu kolonilerin etrafında hidroliz zonu bulunur veya bulunmayabilir (Kubilay, 1997).

2.1.3. Patojenitesi ve Virulensi

Yersinia ruckeri'nin patojenitesi özellikle su sıcaklığı ve balık büyüklüğüne göre ayrıca ortam şartları, beslenme ve stres koşulları gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Su sıcaklığının 10 °C'nin üzerinde olması halinde hastalık oluşmaktadır. Yersiniosis'den meydana gelen kayıplar 15-18 °C su sıcaklığında yüksek olurken, 10 °C'nin altında mortalitesi oldukça düşüktür. Aşırı yemleme, stres şartları ve 7,5 cm den küçük balıklarda ölümler artmaktadır (Busch, 1982; Ellis, 1988; Frerichs ve Roberts, 1989; Austin ve Austin, 1993; Arda ve diğ., 2005).

Etken önce sağlıklı balıkların bağırsaklarına yerleşmektedir. Stres, portör balıklarda re-enfeksiyonu, sağlıklı balıklarda ise enfeksiyon sürecini başlatmaktadır (Busch ve Lingg, 1975; Hunter ve diğ., 1980). Gerek taşıyıcı gerekse bağırsaklarında kolonize olmuş halde *Y. ruckeri* bulunduran balıkların ellenmesi, aşırı kalabalık halde stoklanması, sudaki amonyak ve diğer zararlı maddelerin artması, oksijen düzeyinin azalması gibi istenmeyen durumlarda enfeksiyon akut bir seyir izlemektedir (Busch, 1978).

Yersinia ruckeri'nin bulaşmasında portör balıklar önemli rol oynamaktadır. Etken bu balıkların dışkılarıyla suya çok miktarda saçılmakta ve diğer balıkları enfekte etmektedir. Balıklardan başka sulardaki invertebratlar ve kara hayvanlarından bazı rat türleri de *Y. ruckeri*'yi taşıyabilmekte ve dolayısıyla hastalık kaynağı olarak rol oynamaktadır.

Yersiniosis'i geçiren balıklar portör olarak kalmaktadır. Bu nedenle hastalığı atlatıp, iyileşmiş balıklarda enfeksiyon belirli aralıklarla nüksedebilmektedir. Ancak yumurta yolu ile bulaşmanın olmadığı bildirilmiştir (Kubilay, 1997; Austin ve Austin, 1993).

Obligat patojen bir bakteri olan *Yersinia ruckeri*' nin konakçı dışında uygun olmayan koşullarda yaşamını devam ettirebilme özelliği patojenite yönünden önemlidir. *Yersinia ruckeri*' nin göl, akarsu ve sedimentte 4 aya kadar yaşayabildiği belirtilmiştir. *Yersinia ruckeri*' nin dış membran proteinlerinin demir bağlayıcı sisteme sahip olduğu ve bu sistemin enfeksiyonun ilk safhasında konakçının kanındaki demiri bağlayarak hemogloblin ve transferrin gibi proteinlerin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Altun, 2001).

2.2. Yersiniosis (Enterik Kızıl Ağız Hastalığı)

Enterik kızıl ağız hastalığı olarak da bilinen Yersiniosis ilk defa 1950'li yıllarda ABD'deki gökkuşuğı alabalığı yetiştiriciliği yapılan işletmelerde yüksek mortaliteye neden olan, subakut ve akut seyreden, septisemik bir hastalık olarak rapor edilmiştir (Ross ve diğ., 1966; Busch, 1982; Bullock ve Anderson, 1984; Frerich ve Roberts, 1989; Lucangeli ve diğ., 2000). Hastalık dünyanın birçok bölgesine yayılmış durumdadır (Bullock ve diğ., 1977; Stevenson ve Daly, 1982; Roberts, 1983; Lesel ve diğ., 1983; Kubilay, 1997; Altun, 2001).

Türkiye'de *Yersinia ruckeri*'nin neden olduğu Yersiniosis 1991 yılında gökkuşuğı alabalığında saptanmış ve alabalık işletmelerinin de çoğalmasıyla birlikte hastalığın görülmesinde artışlar olmuştur. Halen bu hastalık alabalık işletmelerinde yaygın halde görülmektedir ve ülkemizin en önemli bakteriyel hastalığı haline gelmiştir (Çağırğan ve Yüreklitürk, 1991; Timur ve Timur 1991; Kubilay, 1997; Kubilay ve Diler, 1999; Altun, 2001; Şeker ve diğ., 2006).

2.2.1. Epizootiyolojisi ve Patogenezis

Bu enfeksiyon temel olarak genç gökkuşuğı alabalığında görülmektedir. Bununla birlikte bütün yabani ve kültür alabalıkları hastalığa duyarlıdır. Hastalığa en duyarlı tür gökkuşuğı alabalığıdır. Mortalite, tedavi edilmeyen sürede % 25-75 arasında seyreder. Kahverengi alabalıklar ise daha dirençlidir, mortalite % 5-10 arasındadır. Tekrarlayan enfeksiyonlarda mortalite genellikle düşüktür. Ayrıca sazan, sudak ve yılan balıklarında da enfeksiyon görülür (Busch, 1978; Bullock ve Cipriano, 1990; Austin ve Austin, 1993; Horne ve Barnes, 1999; Arda ve diğ., 2005). Enfeksiyonun balıktan balığa yayılması su yoluyla olmaktadır. Enfeksiyonu geçiren balıkların %60-70'i portör kalır. Etken herhangi bir semptom oluşturmaksızın balığın ince bağırsak, böbrek, dalak ve karaciğerinde enfeksiyon sonrası 60 - 65 güne kadar lokalize olabilir. Enfeksiyon akut ya da kronik seyredebilir (Busch ve Lingg, 1975;

Busch, 1982). Şiddetli epidemiler 15-18 °C'ler arasında gözlenir. Stres şartlarına bağlı olarak değişmekle birlikte, hastalık su sıcaklığının aniden yükselmeye başladığı bahar aylarında özellikle genç balıklarda genellikle perakut ve akut, su sıcaklığının düştüğü sonbahar aylarında ve bir yaşındaki balıklarda ise kronik seyirlidir (Rucker, 1966; Busch, 1978). Hastalığın ortaya çıkmasında, yoğun stoklama, kirlilik, oksijen yetmezliği gibi balıklarda strese neden olan faktörlerin önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Portör balıkların strese bağlı olarak hastalığı yayabildiği, stres içinde olmayan portörlerin ise hastalığı yayamadığı saptanmıştır (Rucker, 1966; Busch ve Lingg, 1975; Busch, 1978; Rodgers, 1991).

Enfeksiyon popülasyonda ilk defa görülüyor ise, 15 °C su sıcaklığındaki inkubasyon süresinin 5-7 gün olduğu bildirilmiştir. Eğer daha önceden popülasyonda Yersiniosis görülmüş ve kronik enfeksiyon mevcutsa, stres şartları altında 3-5 gün içinde hastalık yüksek bir mortaliteyle sonuçlanabilir. Genel olarak hastalığın inkubasyon süresi 13-15 °C arasında 5-10 gün kadar olabileceği belirtilmiştir (Busch, 1982; Arda ve diğ; 2005).

Yersinia ruckeri'nin işletmeye girdikten sonra suda, sedimentte ve çamurda uzun süre canlı kalabilmesi, hastalıkla mücadeleyi zorlaştırmaktadır (Austin ve Austin, 1993).

2.2.2. Hastalığın Klinik ve Otopsi Bulguları

Yersiniosis hemorajik sepsis bulguları ile seyreder. En çok gözlenen klinik semptomlar; ağız boşluğu, çene etrafı, yüzgeç tabanları ve anüs etrafında görülen subkutan hemorajilerdir. Vücudun yan taraflarında 1-2 mm boyutlarında hemorajik lezyonlar gözlenir. Çene ve damakta erozyonlar oluşabilir ancak bu lezyonlar her vakada görülmeyebilir. Deride pigment kaybı, renkte koyulaşma ve pullarda dökülme önemli bulgular arasındadır. Gözlerde hemoraji ile birlikte genellikle tek taraflı başlayan ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte çift taraflı ekzoftalmus görülür (Bullock ve Snieszko, 1975; Busch, 1978; Bragg ve Henton, 1986; Austin ve Austin, 1993; Arda ve diğ., 2005).

Otopside; peritonun kan damarlarında konjesyon, dalak, karaciğer ve böbrek gibi iç organlarda yaygın peteşiyal kanamalar gözlenir. Mide ve bağırsakta sarımsı renkte veya renksiz bir sıvı mevcuttur. Dalak büyümüş ve yumuşamış, gonadlar genellikle kızarmış ve hemorajiktir. Bağırsağın son kısmı hemorajik yangılı, yoğun mukoid materyal ile doludur. Böbreklerde, karaciğerde ve dalakta ödem şekillenir. İç organlardan yapılan ezme preparatlarda bakteriler mikroskopta yoğun şekilde görülmektedir. Portör balıklar herhangi bir klinik belirti göstermezler. Yapılan hematolojik incelemelerde eritrosit, hematokrit, hemoglobin, total plazma protein miktarında önemli oranda azalmalar ve normokrom makrositer anemi şekillendiği saptanmıştır. Klinik ve patolojik bulgular önem taşımakla birlikte kesin tanı, hastalıklı organlardan etken izolasyonu ve identifikasyonu ile gerçekleştirilir (Rucker, 1966; Busch ve

Lingg, 1975; Bullock ve Snieszko, 1975; Bragg ve Henton, 1986; Post, 1987; Altun, 2001; Arda ve diğ., 2005).

2.2.3. Hastalığın Teşhisi

Bakteriyolojik hastalıkların teşhisi, mikroorganizmaların morfolojik, biyokimyasal, fizyolojik, serolojik ve moleküler özelliklerinin incelenmesiyle yapılabilmektedir (Horne ve Barnes, 1999; Arda ve diğ., 2005). Bakteriyel balık hastalıklarının teşhisinde genellikle klinik belirtilerin belirlenmesiyle birlikte, bakteriyolojik ve histopatolojik yöntemler uygulanmaktadır. Bakterilerin izolasyon ve identifikasyonunda uygulanan klasik laboratuvar analizlerinin yanı sıra, gerek insan hekimliği gerekse veteriner hekimlikte kullanılan çeşitli serolojik testler de su ürünleri hastalıklarının teşhisinde uygulanmaya başlanmıştır (Tanrıkul ve diğ., 1996; Kubilay ve Diler, 1999).

Yersiniosis; gram negatif septisemilerle benzer semptomlar göstermesi nedeniyle, klinik ve otopsi bulgularına bakılarak kesin teşhis yapılmamaktadır. Kesin teşhis; hasta balık popülasyonundan tipik semptom gösteren balıkların organlarından genel besi yerlerine yapılan ekimlerle, 20-25 ° C’de 48 saat inkubasyonu takiben şüpheli suşların izolasyonu ve bakterinin fenotipik ve serolojik özelliklerinin tespitiyle yapılmaktadır. Etken hasta balıkların böbrek, karaciğer ve dalak gibi organlarından Tryptic Soy Agar (TSA), Brain Heart Infusion Agar (BHIA) gibi rutin bakteriyolojik ortamlarda aerobik şartlarda izole edilebilmektedir (Ross ve diğ., 1966; Austin ve Austin, 1993).

Yersinia ruckeri, Shotts-Waltman besi yerinde 1 mm çapında, yeşil renkli, konveks, kenarları düz koloniler verirler. Kolonilerin etrafında tween 80’ in hidrolizi nedeniyle 5 mm çapa kadar büyüklükte buzlu cam görünümünde bir bölge görüldüğü bildirilmiştir (Waltman ve Shotts, 1984). *Yersinia ruckeri* suşları Ribose Ornithine Desoxycholate agarda kırmızı zeminde sarı renkli koloniler oluşturmaktadır (Busch, 1982; Stevenson ve Daly, 1982; Arda, 1985; Sanders ve Freyer, 1988; Rodgers, 1991; Horne ve Barnes, 1999). *Yersinia ruckeri*’nin kesin teşhisi ve identifikasyonu biyokimyasal ve floresan antikor tekniği (FAT), indirekt enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve aglutinasyon tekniği gibi serolojik metodlara dayandırılmalıdır (Busch, 1982; Arda ve diğ., 2005). Fragment-uzunluk polimorfizm (RFLP) (Garcia ve diğ., 1998) ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (Gibello ve diğ., 1999; Altinok ve diğ., 2001) gibi moleküler teknikler de hastalığın teşhisinde kullanılabilmektedir.

2.2.4. Hastalığın Kontrolü ve Tedavisi

Balık yetiştiriciliği yapılan işletmelerde enfeksiyonların çıkmaması için bütün genel koruma önlemleri alınmalıdır. Olumsuz tüm koşullar düzeltilmeli ve minimal düzeyde

tutulmalıdır. Yersiniosis'den korunmada en etkili yol işletmelere hastalıkların girmesini engelleyecek tedbirlerin (uygun yetiştiricilik koşullarının sağlanması, uygun yemleme ve yemlerin kullanılması, enfekte olmuş balıkların karantinaya alınması, patojen etken ile duyarlı konakçı arasındaki ilişkinin kesilmesi) alınmasıdır. Ayrıca hastalıktan önce spesifik bağışıklık oluşmasına olanak veren aşılar uygulanmalıdır. Bunun için 3 g ağırlığın üzerindeki balıklar banyo tarzında 30 saniye süreyle aşılanabilirler. Bu şekilde yaklaşık 6-12 ay bir koruma sağlanabilir (Ellis, 1988; Arda ve diğ., 2005).

Mikroorganizmalar yumurtaların yüzeyinde de bulunabileceğinden bunlar iyot içeren preparatlarla dezenfekte edilmelidir. Gerekli hallerde balıkların yemlerine koruyucu amaçla antibiyotikler ve vitaminler katılabilir (Arda ve diğ., 2005).

Yersiniosis'in tedavisi kemoterapötik ilaçlarla yapılmaktadır. Ancak tedaviden istenilen sonucun alınabilmesi için antibiyogram testinin sonuçlarına göre ilaç kullanımına gidilmelidir. Hastalığının tedavisinde; sulfamerazin ve oksitetrasiklin, metilen mavisi ve oksitetrasiklin, bazı sulfanamidler, tiamulin, flumequin, nalidiksik asit, gentamisin, eritromisin, oksolinik asit gibi antimikrobiyal bileşikler kullanılmıştır. Sulfamerazin içeren ilaçlı yemler 200 mg/kg balık ağırlığına/3 gün süre ile bunu takiben 3 gün daha 50 mg/kg balık ağırlık hesabıyla oksitetrasiklin ilave edilmiş yemler verilmesiyle başarılı sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir (Ross ve diğ., 1966; Rodgers, 1991; Austin ve Austin, 1993; Kubilay, 1997; Altun, 2001; Arda ve diğ., 2005). Sulfanamidlerden; sülfadimetoksin ve ormetoprim karışımının 50 mg/kg balık ağırlığına/günlük doz/5 gün süreyle, sulfadiazin ve trimetoprim kombinasyonu ise 1 mg/kg balık ağırlığına/günlük doz /14 gün süre ile başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Yine sulfamerazin 66 mg/kg balık/günlük doz/5 gün veya sülfametazin 200 mg/kg balık/günlük doz/5 gün süre ile verilebilir. Ayrıca; oksolinik asit, 10 mg/kg balık ağırlığına/günlük doz/10 gün süre ile kullanıldığında hastalığa karşı etkili olduğu ifade edilmiştir (Austin ve Austin, 1993; Arda ve diğ., 2005).

2.3. Propolis ve Genel Özellikleri

Propolis; yapışkan, kendine özgü kokusu olan açık kahverengiden koyu kırmızıya kadar rengi değişebilen, arıların kendilerini soğuktan ve hastalıklardan korumak için yaprak, tomurcuk, dal ve ağaç kabuklarından topladığı reçinemi maddelerdir. Özellikle kovan içindeki sıcaklık ve rutubet bakteri, virüs ve mantarlar için ideal bir ortam oluşturmalarına rağmen propolis sayesinde arılar yaşamlarını devam ettirirler. Ayrıca kovandaki delik ve çatlakları propolisle kapatarak mikroorganizmalardan kendilerini korurlar. Arılar propolisi kullanarak kovanın içersini dezenfekte ederler (Burdock, 1998; Bankova ve diğ., 2000).

M.Ö 300 yılına dayanan propolisin kullanımı günümüzde bile oldukça popüler olarak devam etmektedir. Kavak, huş ağacı, karaağaç, kızılağaç, kayın ağacı, kestane ağacı, çam, söğüt, köknar propolisin en önemli bitkisel kaynaklarıdır. Ham propolis genelde % 50 oranında reçine ve bitkisel balsam, % 30 bal mumu, % 10 esansiyel ve aromatik yağlar, % 5 polen ile % 5 civarında diğer organik maddelerden oluşur. Balmumu ve diğer organik maddeler propolisin saflaştırılması ile uzaklaştırılabilir. İnsan derisi ile temas ettiğinde deriye yapıştığı için deriden temizlenmesi zordur. Çünkü deri üzerindeki protein ve yağlarla güçlü bir etkileşime girmektedir (Burdock, 1998).

Propolisin kimyasal yapısı toplandığı alandaki vejetasyona bağlıdır. Avrupa, Amerika ve Asya’ daki propolis örnekleri farklı kimyasal kompozisyonlara sahiptir. Ayrıca rengi, tadı ve kokusu da farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Ortamın sıcaklığına göre yapısı değişmekte özellikle sıcakta yumuşak ve yapışkan, soğukta ise sert ve kırılgan olmaktadır. Propolis polifenoller (flavonoidler, fenolik asit ve esterleri, fenolik aldehitler, alkoller ve ketonlar), terpenler, steroidler, aminoasitler ile inorganik bileşenlerden ibarettir. Ayrıca pantotenik asit, nikotinik asit, riboflavin, A, B₁, B₂, B₆, C, E vitamini ile magnezyum, kalsiyum, iyot, potasyum, sodyum, bakır, çinko, mangan ve demir gibi mineral maddeler yönünden de zengindir. Bununla birlikte yapısında süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz ve asit fosfataz gibi enzimler de bulunmaktadır (Nikolaev, 1978; Moreira, 1986; Burdock, 1998; Bankova ve diğ., 2000; Velikova ve diğ., 2000; Münstedt ve Zygmunt, 2001; Popova ve diğ., 2005).

Propolis antimikrobiyal (Koo ve diğ., 2000), antibakteriyel (Kujumgiev ve diğ., 1999; Münstedt ve Zygmunt, 2001; Özkul ve diğ., 2005), antifungal (Moreno ve diğ., 1999; Koç ve diğ., 2005), antiviral (Marcucci, 1995; Münstedt ve Zygmunt, 2001), antitümör ve antiparaziter (Burdock, 1998; Bankova ve diğ., 2000), antiprotozoan (Moreno ve diğ., 1999), antiinflamatuvar (Wang ve diğ.,1993; Burdock, 1998; Münstedt ve Zygmunt, 2001), anestetik (Ghisalberti, 1979; Bankova ve diğ., 2000) ve antioksidan (Volpert ve Elstner, 1993a, b; Pascual ve diğ., 1994; Basnet ve diğ., 1997; Moreno ve diğ., 2000; Özkul ve diğ., 2005; Silici ve Kutluca, 2005) özelliklere sahip immunostimulan (Dimov ve diğ., 1991; Park ve diğ., 1998; Cuesta ve diğ., 2005) yapıda bir maddedir. Propolisin diabeti (Fuliang ve diğ., 2005) ve kalp hastalıklarını (Burdock, 1998; Özkul ve diğ., 2005) önlediği, doku rejenerasyonunu stimule ettiği (Koo ve diğ., 2000) belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda propolisin yapısındaki maddelerin insanlarda kanseri önlediği tespit edilmiştir (Münstedt ve Zygmunt, 2001).

Antibiyotiklerle arasında kuvvetli bir sinerjistik etki vardır. Antibiyotiklerin ve kemoterapötiklerin aksine uzun süre propolis kullanımı bakterilerde direnç oluşturmamakta, yararlı bakterileri de olumsuz olarak etkilememektedir. Bu nedenle propolis ender bulunan

geniş spektrumlu antibiyotik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ağız yaraları, periodondit, diş ağrısı, rhinit, mide ülseri, nefrit, idrar yolları enfeksiyonu, influenza, diare, polypus ve diğer birçok hastalıkta da başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Burdock, 1998; Bankova ve diğ., 2000; Münstedt ve Zygmunt., 2001).

Propolisin herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı fakat bazı kişilerde hafif allerjik reaksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Yapılan toksisite çalışmalarında da herhangi bir olumsuz bulguya rastlanmamıştır. *In vitro* yapılan çalışmalarda propolisin yapısındaki maddelerin bazı dokularda koruyucu etki yaptığı saptanmıştır. Örnek olarak etanol ve karbontetraklorid gibi maddelere karşı propolisin karaciğer hücrelerini koruduğu belirlenmiştir (Hegazi, 1997; Burdock, 1998; Münstedt ve Zygmunt, 2001).

Propolisin antiviral özelliği çalışmalarla ortaya konmuş, özellikle yapısındaki bileşenlerin herpes virusları ile adenovirusları ve influenza viruslarını inhibe ettiği bildirilmiştir (Burdock, 1998; Kujumgiev ve diğ., 1999; Münstedt ve Zygmunt, 2001). Ayrıca son çalışmalarda human immunodeficiency virus (HIV)' a karşı da aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Harish ve diğ., 1997).

Bakteriostatik özelliğe sahip olan propolis direkt etkileyerek bakterilerin hücrelere yapışmasını engeller (Koo ve diğ., 2000; Marcucci ve diğ., 2001). Propolisin gram pozitif çomaklara karşı kuvvetli bir antibakteriyel etki gösterdiği fakat gram negatif basillerde bu etkinin daha sınırlı olduğu tespit edilmiştir. *Satphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Salmonella* türleri ile *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeroginosa* gibi bazı bakteri türlerine karşı etkili olduğu belirlenmiştir (Hegazi, 1997; Burdock, 1998). Propolis bu antibakteriyel etkisini hücrenin bölünmesini engelleyerek, stoplazmanın, stoplazmik membranın veya hücre duvarının yapısını bozarak yada protein sentezini engelleyerek gerçekleştirmektedir (Takasi ve diğ., 1994; Hegazi, 1997; Koo ve diğ., 2000).

Propolis *Candida albicans*, *Aspergillus sulphureus* ve birçok mantar türüne karşı inhibitör etki göstermektedir. Yine antiparaziter etkisini araştıran çalışmalar yapılmış ve *Trypanosoma*, *Toxoplasma* gibi türlere karşı da etkili olduğu belirlenmiştir (Hegazi, 1997; Burdock, 1998; Kujumgiev ve diğ., 1999; Münstedt ve Zygmunt, 2001). Propolis; antimikrobiyal özelliklerinden dolayı özellikle dermatoloji alanında oldukça fazla kullanılmaktadır (Volpert ve Elstner, 1993a).

Propolis antioksidan yada özel hücre fonksiyonlarını düzenleyici olarak işlev görür. Ayrıca önemli antioksidatif kapasiteye sahip olduğu için bazı oksidatif reaksiyonları inhibe eder (Strehl ve diğ., 1993; Volpert ve Elstner, 1993a, b; Nagai ve diğ., 2003). Volpert ve Elstner (1993a) hydroxilamin oksidasyonunu engelleyerek propolisin bir süperoksid anyon temizleyicisi özelliği gösterdiğini, propolisin su ekstraksiyonunun koruyucu bir fonksiyona

sahip olduğunu fakat etanolik ekstraksiyonunun reaktif oksijen türlerini temizlemede su ekstarktundan daha az etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Nagai ve diğ. (2003), propolis su ekstraksiyonunun oksidasyonu engellediğini, propolis konsantrasyonundaki artışla süperoksit anyonu ile hidroksil radikali oluşumunun tamamen inhibe edildiğini, lipid peroksidasyon oluşumunun engellendiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar propolisin serbest radikal oluşumunu önlediğini, oluşan radikalleri temizlediğini, ksantin oksidaz aktivitesini engellediğini ve oksidasyona karşı serum lipidlerini koruduğunu bu özelliğinin de yapısında yüksek oranda flavonoid içermesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (İsla ve diğ., 2001; Eraslan ve diğ., 2007).

İmmün sistem üzerinde propolis önemli bir aktivasyona sahiptir. Propolis viral enfeksiyonlara karşı vücudun direncini arttırmakta, virus ve bakterilere karşı vücudu korumakta ve immün sistemi canlandırmaktadır. Ayrıca makrofaj fagositozu ile antikor üretimini ve antikor üreten hücre sayısını artırmakta, komplement aktivasyonunu hızlandırmaktadır. Propolisin lenfosit stimülasyonunu ve bazı sitokinlerin salınımını artırarak immün sistemi stimüle ettiği belirlenmiştir (Cuesta ve diğ., 2005; Sforcin, 2007). Ancak bütün çalışmalarda propolisin özellikle makrofaj aktivasyonunu artırarak non-spesifik immunitiyi stimüle ettiği ifade edilmektedir (Dimov ve diğ., 1991; Ivanovska ve diğ., 1995; Orsi ve diğ., 2000; Cuesta ve diğ., 2005).

2. 4. Balıklarda İmmün Sistem

Hayatın devamı için vücudun patojenlere karşı kendini koruması zorunludur. Enfeksiyonların ortaya çıkması ile savunma mekanizmalarının önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Balıklar bulundukları ortam nedeni ile birçok patojen mikroorganizma ile karşı karşıyadır. Ancak bu karşılaşmanın çok az bir kısmı tehlikeli sonuçlar doğurur. Çünkü vücudun savunma sistemi patojen mikroorganizmayı etkisiz hale getirir. Bu nedenle enfeksiyona yakalanma riskinin fazla olduğu su ortamında yaşayan balıklar için immün sistem çok önemlidir.

Balıkların immün sistemi üzerine araştırma yapan birçok bilim adamı memeliler ile balıkların bağışıklık sisteminin birbirine benzediğini bildirmişlerdir. Timus, böbrek ve dalak balıkların en önemli immün sistem organlarıdır. Timus T hücrelerinin gelişmesinin başladığı, solungaçların dorsolateral bölgesinde bulunan, genellikle bir çift lobdan oluşmuş önemli bir lenfoid organdır. Timus'un en önemli görevi yabancı antijenlere karşı yanıt verebilecek lenfositlerin çoğalmasını sağlamak, vücudun kendi antijenlerine karşı reaksiyon verebilecek lenfositleri ortadan kaldırmak, antikor yanıtına yardımcı olmaktır. Bütün balıklarda vertebranın iki yanında yerleşmiş olan böbrek, ön ve arka böbrek olmak üzere iki lob halinde görülmektedir. Ön böbrek önemli bir hematopoetik organdır ve yüksek vertebratlardaki kemik iliği ile

morfolojik olarak benzerlik göstermektedir. Ön böbrek, antikorların bol miktarda üretildiği yerdir. Dalak, kırmızı ve beyaz pulpa olarak ayrılmıştır. Kırmızı pulpa, organın önemli bir kısmını teşkil etmekte ve makrofaj ile lenfosit hücre popülasyonunu kapsamaktadır (Ellis, 1981; Ellis, 1988; Van Muiswinkel, 1992; Dalmo ve diğ., 1997; McL Pres ve Evensen, 1999; Sakai, 1999; Magnadottir ve diğ., 2005; Magnadottir, 2006).

Balıklarda da immun sistem diğer canlılarda olduğu gibi spesifik ve non-spesifik bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır (Ellis, 1981; Van Muiswinkel, 1992; Dalmo ve diğ., 1997).

Balıklarda immunuoglobulinler spesifik savunma mekanizmalarının en önemli elamanlarıdır. Glikoprotein karakterinde olup B lenfositlerinin başkalaşımı sonucu oluşurlar. Plazma hücreleri tarafından sentezlenip antijenlerle birleşerek spesifik bir reaksiyon verirler. Balıklarda antikorlar serumda, doku sıvılarında, sindirim kanalında ve mukusta bulunur. Memelilerde IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD olmak üzere beş immünoglobulin teşhis edilmiş olup (Diker, 1998; Arda ve diğ., 1994), balıklarda bunlardan sadece IgM'nin varlığı kesin olarak saptanmıştır (Darson, 1981; Tizard 1992). Bunun dışında immun 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 immünoglobulin olabileceği belirlenmiştir (Tizard, 1992). Kıkırdaklı balıkların serumunda IgM'nin pentametrik (19 S) ve monometrik (7 S) formları; kemikli balıklarda ise tetrametrik (17 S) ve monometrik formları bulunur (Tizard, 1992). Memelilerde plazma proteini olarak bulunan IgM, humoral immunitenin ilk basamağını oluşturur ve daha sonra IgG oluşumuna yardımcı olur.

Balıklarda non-spesifik savunma mekanizmaları ise vücudun enfeksiyonlara karşı cevap vermesini sağlayan, enfeksiyonun meydana gelmesini engelleyen veya geciktiren deri, mukus, gastrointestinal bölge, fagositik hücreler gibi birçok faktörü içine almaktadır.

Balıklarda deri yüksek omurgalılarınkinden farklı olarak keratin içermeyen epidermis hücrelerinden oluşur. Sağlam derinin epitel örtüsü mikroorganizmaların girişini önleyen önemli ve iyi bir bariyer görevi görür. Birçok patojenik mikroorganizma sağlam deriden geçemez. Deri ve solungaçlardan salgılanan mukus ile epitel hücrelerin sayısı artar ve bu epitel hücreler, mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma hattını oluşturur (Ellis, 1981; Demir, 1992; Arda ve diğ., 1994).

Mukus, balık ile çevresi arasında koruyucu bir tabakadır. Çevredeki patojen mikroorganizmaların artması, fiziksel ve kimyasal tahrişler ve enfeksiyonlara tepki sırasında mukus salgısı artar. Mikroorganizmaların vücuda girebilmeleri için kıvam olarak çok yoğun ve akışkan olan mukusu geçmesi ve epitel hücrelere tutunması gerekir. Mukoid tabakanın devamlı hareket halinde olması mikropların hücrelere direk temasını zorlaştırmaktadır (Ellis, 1981; Arda ve diğ., 1994). Derideki mukus komponentleri; antimikrobiyal sistemde önemli etkiye sahip

olmaktadır. Mukus, patojenlerin yıkımlanmasında önemli bir etkiye sahip olan pentraksin gibi lektinler, komplement proteinleri, antibakteriyel peptidler ve IgM gibi immun parametreleri içermektedir (Magnadottir., 2006).

Gastrointestinal sistem, besinlerin sindiriminde görevli organlar grubu olarak bilinmektedir. Fakat yapılan araştırmalar sonucu bu görevinin yanında vücudun çeşitli etkenlere karşı korunmasında da etkili olduğu belirlenmiştir. Gastrointestinal bölge mikrobiyal invazyon için bir bariyer görevi görür. Düşük pH'ın etkisiyle çevredeki kuvvetli patojenlere karşı midenin safra, tripsin ve pepsin gibi enzimlerin salgılanması bu sistemin önemli görevlerindendir (Ellis, 1981; Dalmo ve diğ., 1997).

Balıklarda non-spesifik savunmanın anahtar hücrelerini, granüositler ve monositler/makrofajlar oluşturmaktadır. Balıklardaki non-spesifik sitotoksik hücreler (NCC) memelilerde bulunan doğal öldürücü hücrelere (NK) emsal olarak kabul edilmektedir (Dalmo ve diğ., 1997). Memelilerde olduğu gibi balıklarda da granüositler nötrofil, eozinofil ve bazofil olmak üzere üç farklı hücre tipine ayrılmıştır. Balıklarda nötrofillerle birlikte, az olmakla beraber eozinofil ve bazofillerin varlığı ispatlanmıştır (Ellis, 1977; 1981).

Fagositik hücreler diğer canlılarda olduğu gibi balıklarda da non-spesifik savunma mekanizmalarının en önemli faktörlerinden birini oluşturur. Memelilerde fagositik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller olmak üzere iki tiptir. Makrofajlar balıklar ve diğer omurgalılarda immun sistemin en önemli elemanı olup, vücutta humoral ve hücrel savunma mekanizmalarında ve diğer immunolojik aktivitelerde direkt veya dolaylı olarak önemli roller üstlenirler. Makrofajlar birçok dokuda bulunmasına rağmen lenf düğümleri, dalak ve karaciğerde fazladır. Makrofajlar özellikle 1-10 µm boyutundaki partikülleri, hücrel atıkları ve vücuttaki ölü ve hasta hücreleri yutup vücuttan uzaklaştırarak immun sisteme katkıda bulunurlar. Makrofajlar nötrofillerden daha geç fagositoza başlamalarına rağmen ömürleri boyunca sürekli fagositoz yapabilirler. Fagositik hücrelerin ikincisi olan nötrofiller ise memelilerde yangı oluşumu sırasında, balıklarda ise böbreklerde ve az miktarda dalakta görülürler (Ellis,1981; Diker, 1998). Balık nötrofilleri memeli nötrofillerine morfolojik ve histokimyasal boyama bakımından benzerlik göstermektedir. Balıklarda nötrofillerin fagositik aktivitesi kesin olarak açıklanmış olsa da çelişkili ifadeler de vardır (Ellis, 1977; 1981). Ellis (1976), Pisi balıklarında (*Pleuronectes platessa*) nötrofillerin karbon taneciklerini fagosit edemediğini bildirmiştir. Gökkuşağı alabalığında deneysel olarak oluşturulan yara iltihaplanmasında makrofajların ve nötrofillerin fagositozu kesin olarak bildirilmiştir (Finn ve Nielson, 1971). Peleteiro ve Richards (1990), gökkuşağı alabalığının epidermisinde fagositik hücrelerin birkaç tipinin varlığını tespit etmişlerdir.

Balıklar memeli fagositlerinin solunum patlaması (respiratory burst) aktivitesine benzer bir savunma oluşturabilirler. Fagositik hücreler bir uyarıyla karşı karşıya kaldıklarında hızlı oksijen (O_2) tüketimine bağlı olarak metabolik aktivitelerinde artış gözlenir. Bu artışı ifade etmek için “metabolik” veya “respiratory burst (RB)” denmiştir (Babior, 1978). RB, kemotaktik hareketinin başlangıcından itibaren başlar ve fagositoz olayının sonuna kadar devam eder. Bu mekanizma, O_2 tüketimindeki belirgin artış ve bunun sonucu olarak süperoksit (O_2^-) radikalinin aktivasyonu ile karakterizedir (Diker, 1998).

Ayrıca balıklarda 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 non-spesifik humoral savunma mekanizmasında görevlidir (Jolles ve Jolles, 1984; Grinde ve diğ., 1988; Murai ve diğ., 1990; Nakanishi ve diğ., 1991; Dalmo ve diğ., 1997; Ellis, 1999, Jiang ve diğ., 2004; Lange ve diğ., 2004a; Lange ve diğ., 2004b; Magnadottir ve diğ., 2005).

2.5. Serbest Radikaller ve Balıklarda Antioksidan Savunma Sistemi

2.5.1. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Atomlarda bulunan elektronlar orbital üzerinde çift olarak bulunurlar. Birçok molekül çift elektronlu olduğu halde bazıları tek elektronlu yani eksik elektronludur. Eksik elektronlu bu moleküller ortamda bulunan diğer moleküllerle etkileşerek ya bir elektron alırlar ya da bir elektron verirler. Bu şekilde etkileşime girdiği maddenin yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller, oksidan moleküller ya da reaktif oksijen partikülleri denir (Delibaş ve Özcanakaya, 1995; Benzer, 2001).

Oksidanlar tek elektron eksiklikleri nedeni ile başka moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilenler (non-radikaller) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Moleküler oksijenden su oluşuncaya kadar oluşan radikaller; süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($HO^{\bullet}$), alkoksil radikali ($RO^{\bullet}$) ve peroksil radikali ($ROO^{\bullet}$)’ dir. Non-radikaller ise hidrojen peroksit (H_2O_2), lipid hidroperoksit ($ROOH$) ve hipokloröz asit ($HOCl$) tir (Cheeseman ve Slater, 1993; Benzer, 2001; Gökhan, 2007).

İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Hücresel koşullarda da önemli miktar ve çeşitlilikte radikal üretilmektedir. Radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır (Gökhan, 2007).

1. Kovalent bağların homolitik kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir ve her iki atom üzerinde de paylaşılmamış elektron kalır.

2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Örneğin askorbik asit, glutatyon ve tokoferoller gibi hücrel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

3. Normal bir moleküle elektron transferi: Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğin moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan superoksidin oluşumuna neden olur. Süperoksid radikalının yapımındaki artış da, oksijenin diğer radikal türlerinin ve diğer atom merkezli radikallerin oluşumu için tetik fonksiyonu görür.

2.5.1.1. Moleküler Oksijenin Özellikleri

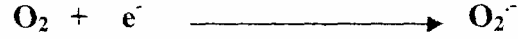
Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller **serbest radikal** olarak tanımlanırlar. Ancak Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Serbest radikal tanımına göre moleküler oksijen biradikal (diradikal) olarak değerlendirilir (Kılınç, 1985).

Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Biradikal oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle **singlet oksijen** oluşur. Singlet oksijen, eşleşmemiş elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Moleküler oksijenin canlılar için önemli iki temel fonksiyonu vardır. Bunlar canlı organizmayı oluşturan moleküllerin yapısına katılması ve besin kaynağı olan maddelerin yapısındaki ana elementlerden birisi olmasıdır (Tekkes, 2006).

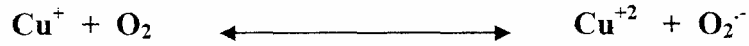
Moleküler oksijen kendi başına hiçbir canlıda toksik etkili değildir, ancak hücrede metabolize edilirken bazı toksik ana ürünlere dönüşür. Oksijenin tek elektron ile tam olmayan indirgenmesi sonucu reaktif türleri olan oksijen radikalleri oluşur ve bu radikaller oksijenin toksik etkilerinin tamamından sorumludur (Kılınç, 1985; Tekkes, 2006).

2.5.1.2. Süperoksid Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşur. Süperoksid radikalleri süperoksid dismutaz adı verilen bir enzimle inaktive edilirler.

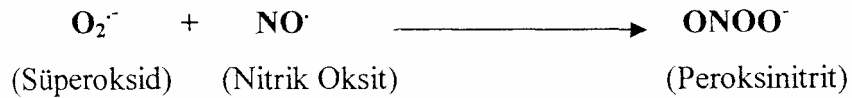


Mitokondrial elektron transport zinciri, fagositoz yapan hücreler (nötrofil, eozonofil, makrofaj), çeşitli enzimatik reaksiyonlar (ksantin oksidaz), hücre membranlarının hasarıyla açığa çıkan araşidonik asit vasıtasıyla süperoksid radikalleri oluşur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucunda bu radikaller meydana gelir (Mc Cord, 1983; Balık, 1986; Toker, 1990).



Süperoksid bir serbest radikal olmakla beraber kendisi direk olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Cheeseman ve Slater, 1993; Benzer, 2001).

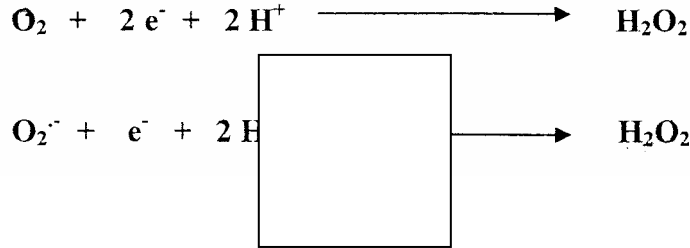
Süperoksid radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir.



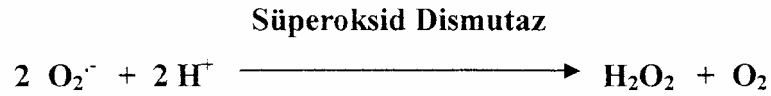
Böylece $NO^{\cdot}$ in normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2^-), $^{\cdot}OH$ ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler (Beckman ve Tsai, 1994).

2.5.1.3. Hidrojen Peroksid Radikali (H₂O₂)

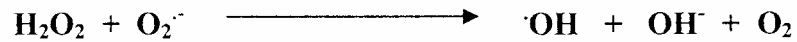
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksid radikalının bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü 2 hidrojen atomu ile birleşerek H₂O₂'i meydana getirir. H₂O₂ membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır (Delibaş ve Özcankaya, 1995; Benzer, 2001).



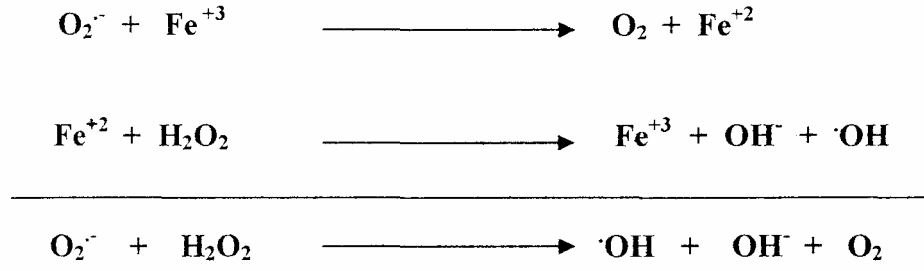
Biyolojik sistemlerde H₂O₂'in asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksid molekülü iki proton alarak H₂O₂ ve O₂' i oluştururlar. Reaksiyon sonucunda radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir.



H₂O₂ bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içerisinde girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü H₂O₂ süperoksid ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali ([•]OH) oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.



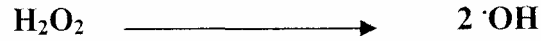
Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu denir. Bu reaksiyon ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz meydana gelebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlerken demirle katalizlenen reaksiyon çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe⁺³) süperoksid radikali tarafından ferro demire (Fe⁺²) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak Fenton Reaksiyonu ile H₂O₂' den [•]OH ve OH⁻ üretilir.



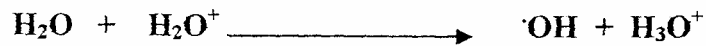
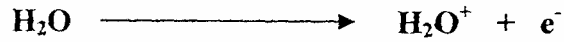
2.5.1.4. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

In vivo yapılan çalışmalarda $\cdot\text{OH}$ 'in çeşitli yollarla vücutta oluşabileceği bildirilmiştir (Kılınç, 1985; Benzer, 2001). Bunlar;

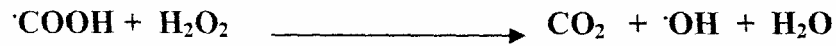
1. H_2O_2 ' in fotolizisi ile;



2. Ozona elektron transferi ile $\cdot\text{OH}$ oluşabilir. Bu nedenle ozon toksisitesinde $\cdot\text{OH}$ in rolü vardır.
3. İyonlaştırıcı radyasyonun suya etkisi ile;



4. *In vivo* olarak $\cdot\text{OH}$ üretimi bakımından en önemli tepkime Fenton tepkimesidir.
5. Radikal tepkimeleri ile oluşabilen bir organik radikal, H_2O_2 ile tepkimeye girerek $\cdot\text{OH}$ radikali üretebilir



2.5.1.5. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönde olan başka bir orbitalle yer değiştirmesi ile oluşur. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasında sebep olur (Kırşan, 2002).

Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve $\cdot\text{OH}$ kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Köse ve Doğan, 1992; Benzer, 2001; Gökhan, 2007).

2.5.1.6. Lipid Peroksid Radikali ($\text{LOO}\cdot$) ve Lipid Peroksidasyon

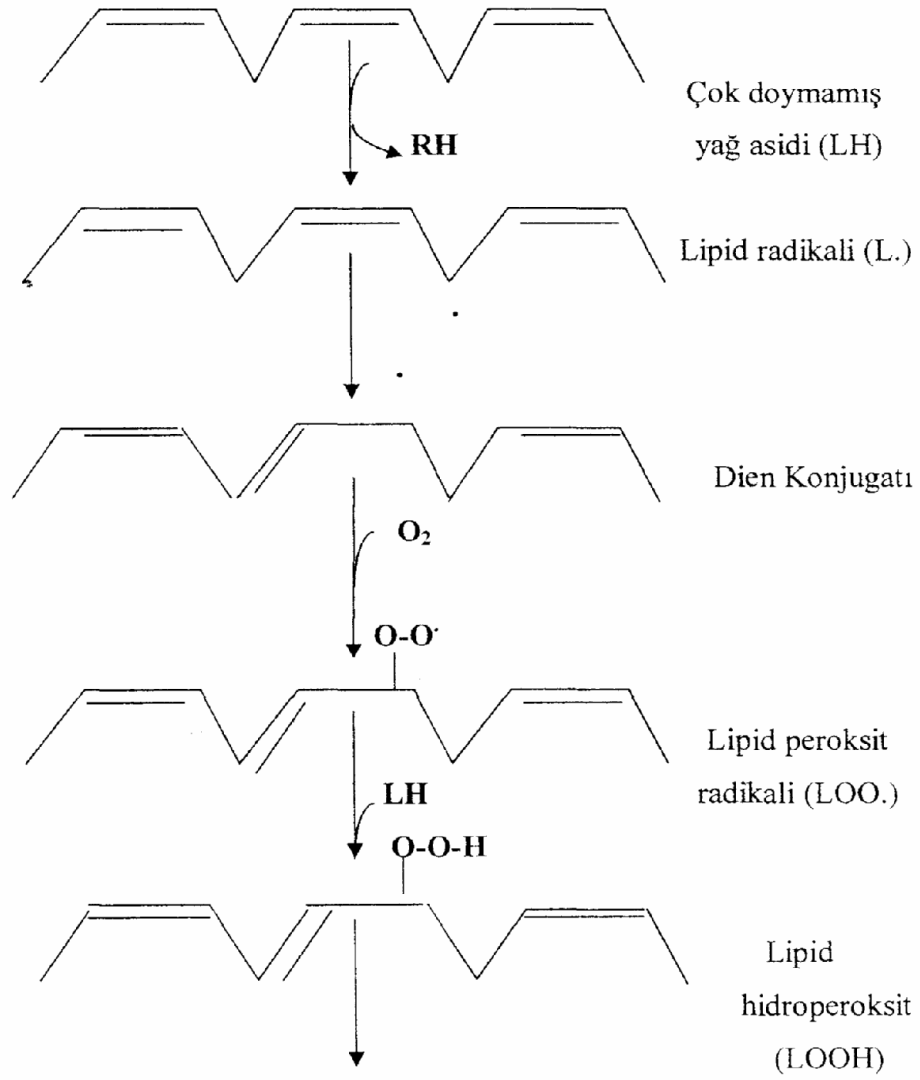
Hücre zarında bulunan yağlı moleküller serbest radikaller tarafından hücumu uğradığında hücre zarındaki lipitlerden bir elektron alınır ve lipid peroksit radikali meydana gelir (Şekil, 2.1) (Benzer, 2001).

Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan aldehitlerden malondialdehit ve 4-hidroksi-nonenal oluşum yerlerinden kolayca difuz edilerek hücrenin diğer bölümlerinde hasara yol açar (Yıldız, 2001). Peroksidasyonla oluşan malondialdehit, membran komponentlerinin çapraz bağlanmaları ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre bileşenlerinin özelliklerini değiştirir (Akkuş, 1999).

Metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarındaki asıl önemi lipid peroksidasyonundaki etkileriyle ilgilidir. Geçiş metalleri lipid peroksidasyonunu başlatmaktan çok, sentezlenmiş olan lipid hidroperoksitlerinin parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler. Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler (Yıldız, 2001).

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Doymamış yağ asitleri (PUFA)' lerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyon olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (Köse ve Doğan, 1992; Benzer, 2001).

Lipid peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi ile membran yapısında bulunan PUFA zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunu sonucu yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali ($\text{L}\cdot$) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesi ile dien konjugantları oluşur ve daha sonra lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşimi sonucu lipid peroksit (LOO) radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri membran yapısındaki diğer PUFA' yı etkileyerek yeni zincir tepkimelerini başlatırken kendileride açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder.



Şekil 2.1. Lipid peroksidasyon ve parçalanma ürünleri

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da başlangıçtaki etki alanlarından diffuze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyondur. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece bir çok hastalığa ve doku hasarına sebep olur (Köse ve Doğan, 1992; Akkuş, 1999; Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999; Benzer, 2001).

2.5.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır. Proteaz, fosfolipaz, elastaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz, lipooksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi savunma sistemlerini inhibe ederler.

2.5.2.1. Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikal etkisine karşı PUFA' lardan daha az hassastırlar ve başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle aktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelir.

Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobin $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1999; Dikici, 1999).

2.5.2.2. Nükleik asitler ve DNA' ya Etkileri

Serbest radikaller DNA' yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. $^{\cdot}OH$ radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere neden olurlar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu yüzden DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilen önemli bir hedeftir (Cheeseman ve Slater, 1993).

2.5.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilme

özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Knight, 1995; Benzer, 2001).

2.5.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bir çok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar olarak bilinirler (Şekil 2.2). Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi serbest radikallerin meydana gelişini önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısmında bulunabilirler (Cheeseman ve Slater, 1993; Benzer, 2001; Gökhan, 2007). Antioksidanları şu şekilde sınıflandırmak mümkündür:

a- Endojen (Doğal) Antioksidanlar:

Enzimler

- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Süperoksid dismutaz
- Katalaz
- Glutatyon peroksidaz
- Glutatyon-S-transferaz
- Hidroperoksidaz

Enzim Olmayanlar

1. Lipid Fazda bulunanlar

- α - tokoferol (E vitamini)
- β -karoten

2. Sıvı fazda bulunanlar

Askorbik asit	Myoglobin	Laktoferrin
Hemoglobin	Melatonin	Albumin
Transferin	Metionin	Bilirubin
Ferritin	Glutatyon	Ürat
Sistein	Seruloplazmin	

b- Eksojen Antioksidanlar

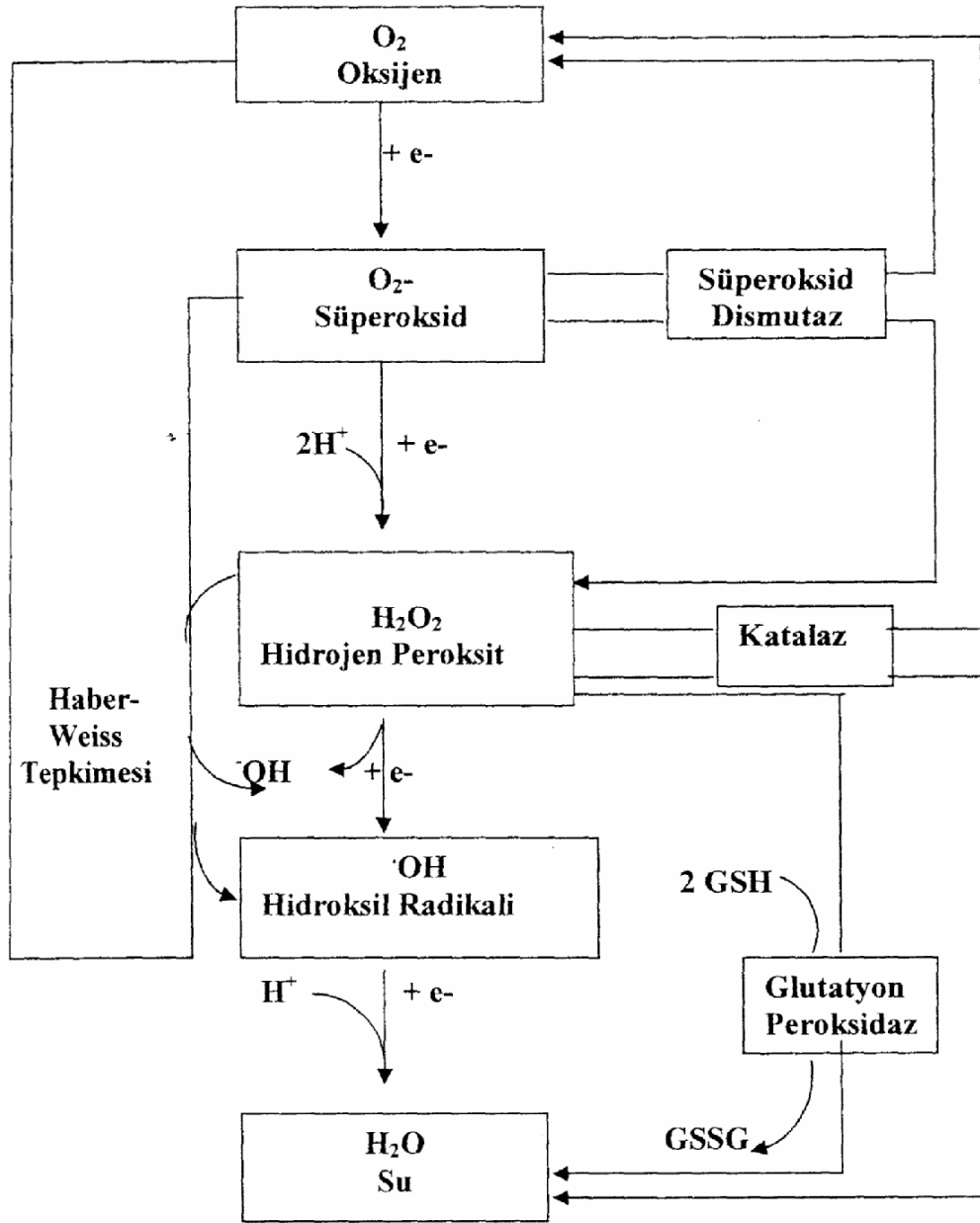
- Ksantin oksidaz inhibitörleri
- Soya fasulyesi inhibitörleri
- NADPH oksidaz inhibitörleri
- Rekombinant süperoksid dismutaz
- Troluks-C: E vitamini analogu
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler
- Diğer enzimatik olmayan serbest radikal toplayıcıları
- Demir redoks döngüsünün inhibitörleri
- Sitokinler
- Barbitüratlar
- Demir Şelatörleri

c- Gıda Antioksidanları

- Butillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- Butillenmiş hidroksianizol (BHA)
- Sodyum benzoat
- Etoksikuin
- Propilgalat
- Fe-süperoksid dismutaz

Antioksidanlar dört farklı şekilde etki gösterirler (Bragadottir, 2001; Benzer, 2001; Gökhan, 2007).

- 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme antioksidanların toplayıcı (Scavenging) etkisidir. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.
- 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme antioksidanların bastırıcı (Quencher) etkisidir. Vitaminler ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki antioksidanların zincir kırıcı (Chain Breaking) etkisidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması antioksidanların onarıcı etkisidir.

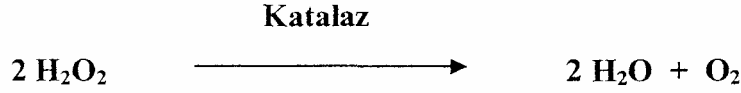


Şekil 2.2. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan enzimler

2.5.3.1. Katalaz

Katalaz ($\text{H}_2\text{O}_2:\text{H}_2\text{O}_2$ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6) yapısında 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Görevi H_2O_2 ' i oksijen ve suya parçalamaktır (Şekil 2.2.). Peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak bu enzim bir molekül H_2O_2 ' i elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir. Katalaz esas olarak peroksizomlarda bulunur. Katalazın peroksizomlarda bulunması ve H_2O_2 için yüksek K_m ' e

sahip olması glutatyon peroksidaz (GSH-Px)' a oranla sınırlı antioksidan fonksiyonuna sahip olması sonucunu doğurur. Buna rağmen katalazın nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)' ın sınırlı olduğu veya H₂O₂ seviyelerinin kısmen yüksek olduğu durumlarda büyük önemi vardır (Benzer, 2001; Gökhan, 2007).



Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan H₂O₂'i hidroksil serbest radikali oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır (Atif ve diğ., 2006).

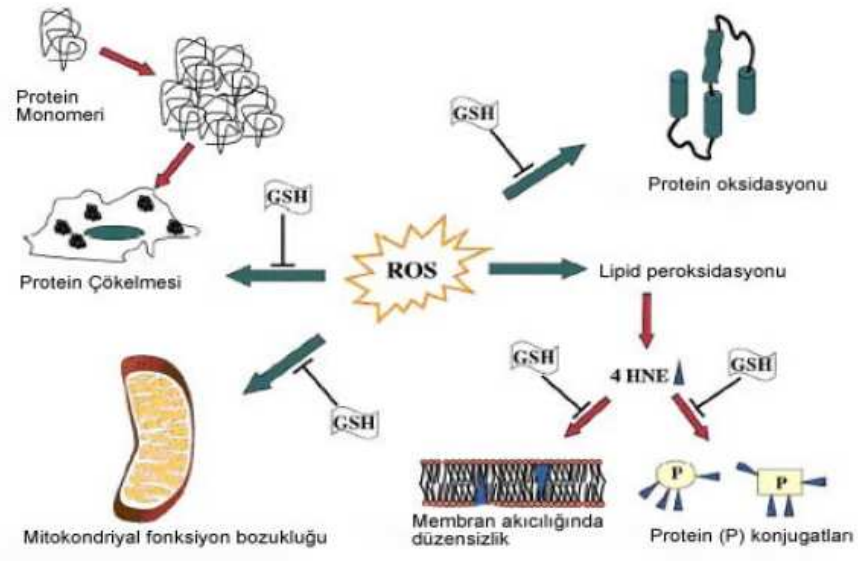
Katalazın indirgeyici aktivitesi H₂O₂, metil ve etil hidroperoksidleri gibi küçük moleküllere karşıdır, büyük moleküllü lipid hidroperoksidlerine ise etki etmez (Benzer, 2001).

Dokulardaki katalaz aktivitesi çok büyük değişiklikler göstermektedir. Karaciğer, böbrek ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye, beyin, kalp, akciğer ve bağ dokusunda ise daha düşük aktiviteye sahiptir. Dokularda başlıca mitokondri ve peroksizomlarda partiküllere bağlı şekilde, eritrositlerde ise çözünebilir durumda mevcuttur. Asetaldehit, etanol gibi hidrojen veren substratların oksidasyonunda rol almaktadır ki buna peroksidatif etki denir (Aebi, 1984).

2.5.3.2. Glutatyon

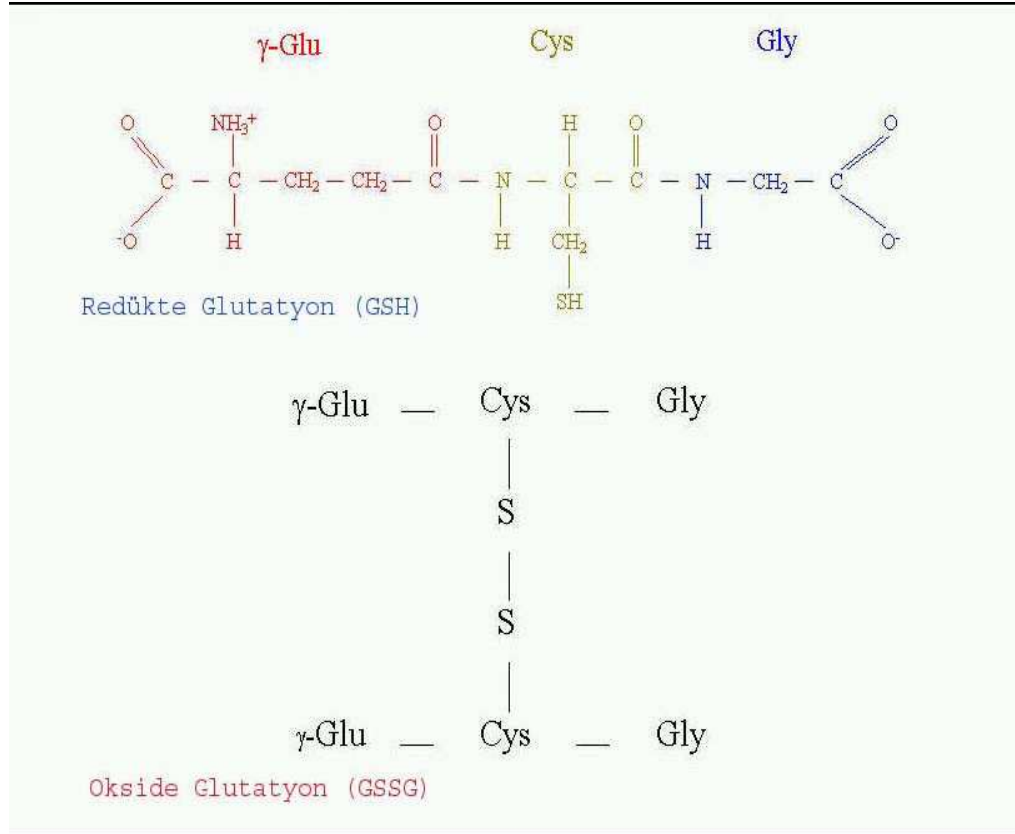
Glutatyon (GSH), karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen glutamat (Glu), sistein (Cys) ve glisinden (Gly) meydana gelen bir tripeptittir. Glu ile Cys arasında bir γ -peptid bağı vardır. Glutatyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan çok önemli bir antioksidandır. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Glutatyon yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar (Şekil 2.3). Glutatyon eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir (Beutler ve diğ., 1963, Piner, 2005).

Hücrelerde iki formda bulunur, bunlardan aktif formu olan indirgenmiş glutatyon (GSH) hücrelerde baskındır. Okside glutatyon (GSSG) ise okside koşullar altında iki molekül GSH arasında disülfid bağı kurulmasıyla meydana gelir. Okside ve redükte glutatyonun yapısı Şekil 2.4' de görülmektedir (Pena Llopis ve diğ., 2001).



Şekil 2.3
(Bharath ve diğ., 2002).

gösterimi



Şekil 2.4. Redükte ve okside glutatyonun yapısı (Bharath ve diğ., 2002).

GSH gibi düşük moleküler ağırlıklı, sülfür içeren bileşikler kolaylıkla okside edilebilir ve hızlı bir şekilde rejenere edilebilirler. Bu özellikleri bu bileşiklerin birçok biyokimyasal ve farmakolojik reaksiyonda önemli bir rol oynamalarını sağlar (Piner, 2005).

Glutatyon, peroksidaz enzim ailesinin bir kofaktörü olmasının yanı sıra, askorbik asit metabolizmasını, hücreler arası iletişimin sürdürülmesini sağlayan ve genel olarak proteinlerin sülfidril (-SH) gruplarının okside olmasını ve çapraz bağlanmasını engelleyen diğer birçok metabolik süreçte yer almaktadır. Ayrıca hücre içi bakır transportunda da işlev görür, GSH bakır iyonları ile şelatlar oluşturur ve bunların serbest radikal oluşturma kapasitelerini azaltır. GSH koruyucu bir ajan olarak lökoeritrin sentezinde yer alan enzimler ve glioksilazları da içeren farklı metabolik yollarda çalışan bazı enzimler için kofaktör olarak rol oynar. GSH protein katlanmasında ve insülin gibi disülfid bağları taşıyan proteinlerin yıkılmasında da rol alır. Hücre bölünmesinin düzenlenmesi, immün yanıtın düzenlenmesi gibi görevlerinin yanında GSH prostaglandin metabolizmasının düzenlenmesinde de rol almaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Piner, 2005). Tüm bu görevlerinin yanı sıra GSH, GSH konjugatları oluşturmak üzere toksik bileşiklerle non-enzimatik veya glutatyon S-transferaz (GST; EC 2.5.1.18) ile enzimatik olarak reaksiyona girer (Anderson, 1998).

2.5.4. Balıklarda Antioksidan Savunma Sistemi

Fizyolojik şartlar altında diğer canlılarda olduğu gibi balıklarda da reaktif oksijen türleri ya da oksijen radikalleri sürekli oluşmaktadır. Artan radikaller antioksidanlar tarafından tam olarak kaldırılamazsa vücutta çeşitli hasarlara neden olmakta özellikle DNA, hücre membranlarındaki lipid ve proteinler ile diğer önemli hücre komponentleri ve enzimler bu radikallerden çok etkilenmektedir. Ayrıca çeşitli hastalıklar ve bunun sonucunda yüksek mortalite oluşmaktadır (Tocher ve diğ., 2002).

Dışardan alınan pestisitler, ağır metal gibi kimyasal karsinojenler, sıcaklık değişimleri, diyet tipleri, oksijen miktarı, parazitler ve farklı çevresel stres balıkta oksijen radikallerin artmasına neden olur. Bütün aerobik organizmalar gibi balıklarda da reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak bilinirler. Bu antioksidan savunma mekanizmasının varlığı 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve yüksek omurgalılara benzediği ifade edilmiştir (Şahan ve diğ., 2003; Martinez ve diğ., 2005; Trenzado ve diğ., 2006).

Yüksek omurgalılarda olduğu gibi balıklarda da antioksidan sistem non-enzimatik ve enzimatik antioksidan sistem olarak sınıflandırılırlar. Özellikle enzim karakterinde katalaz, süperoksid dismutaz ile glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi glutatyona bağlı enzimler birçok balık türünde belirlenmiştir. Bu enzimlerle birlikte karotenoidler, vitamin E, K ve C, amino asitler, karotenoidler, peptidler (glutatyon) ile NADH (nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen) ve NADP-Fe, bilirubin, albümin, ferritin, desferroksamin, sistein,

sitokinler gibi düşük moleköl ağırlıklı antioksidanların varlığı da balıklarda gösterilmiştir (Tablo 2.1). Bunlar hücre plazmasında ve hücre membranlarının mitokondrisinde bulunur (Rudneva, 1997; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Belló ve diğ., 2000; Bragadottir, 2001; Tocher ve diğ., 2002; Martinez ve diğ., 2005; Puangkaew ve diğ., 2005).

Tablo 2.1. Balıklarda lipid oksidasyonunu engelleyen bileşenler ve etki tipleri.

İnhibitörün tipi	Etki şekli	Kimyasal bileşeni
Antioksidanlar	Serbest radikallerle reaksiyona girerler	Tokoferoller, karotenoidler, askorbik asit, enzimler
Sinerjistler	Antioksidanların etkisini arttırlar	Tokoferoller, karotenoidler, askorbik asit, peptidler ve fosfolipidler
Oksidasyonu geciktirenler	Hidroperoksitleri azaltırlar	Katalaz, peroksidaz ve aminler
Metal temizleyiciler	Serbest radikal üretimini katalizleyen metalleri inhibe ederler	Askorbik asit, peptidler, fosfolipidler, askorbik asit
Singlet oksijeni inhibe edenler	Singlet oksijeni inaktive ederler	Süperoksid dismutaz, askorbik asit, karotenoidler

Balıklarda en önemli antioksidan enzimler katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon bağı enzimlerdir. Fakat bu enzimler ile aktiviteleri ve diğer antioksidanlarla ilişkileri hakkındaki bilgilerin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Yine bu enzimlerin kandaki aktivitelerinin balık metabolizmasının düzeyini yansıtabileceği ayrıca balıklardaki antioksidan savunma sisteminin yalnızca balıkların taksonomik özelliklerine değil aynı zamanda ekolojik özelliklerine de bağı olduğu bildirilmiştir (Rudneva, 1997; 1999).

Özellikle oksijen radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyon balıklarda birçok hastalığın en önemli sebebidir. Balık dokuları önemli oranda PUFA içerir ve bu peroksidatif zarar için büyük bir risk oluşturur. Fakat balıklarda lipid peroksidasyon oluşumu ile antioksidan savunma sistemi hakkında bilgiler sınırlıdır (Mourente ve diğ., 2002; Martinez ve diğ., 2005).

Balıklarda farklı organlarda antioksidan sisteminin varlığı belirtilmiştir. Özellikle karaciğer, solungaç, sindirim kanalı, deri, kalp, kas ve kanda yüksek antioksidan aktivite belirlenmiştir (Trenzado ve diğ., 2006). Fakat katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin balıklarda memelilerden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yine balıklarda düşük moleköl ağırlıklı antioksidanların enzimatik antioksidanlardan önce oluştuğu ve yaşamın ilk dönemlerinde oksidatif strese karşı çok önemli koruyucu rol oynadığı ifade edilmiştir. Glutatyonun en yüksek düzeyinin balıkların eritrositlerinde olduğu ve diğer

omurgalılardan daha yüksek oranda oksitlenme yeteneğine sahip hemoglobinin methoglobine dönüşümünü engellediği saptanmıştır (Härdig ve Höglund; 1983; Dafre ve Reischl, 1990; Martinez ve diğ., 2005).

Yaşa bağlı olarak balıklarda antioksidan enzim aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış ve açık bir ilişki bulunamamıştır. Fakat radikal üretiminin yaşla arttığı antioksidan savunmanın ise gerilediği saptanmıştır (Martinez ve diğ., 2005). Wdzieczak ve diğ., (1982) farklı balık türlerinin eritrosit ve karaciğerindeki lipid peroksidasyona karşı genç balıkların daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Aceto ve Puntarulo (2004), gökkuşağı alabalığının ilk embriyonik dönemindeki katalaz ve süperoksid dismutaz aktivitesini diğer dönemlere nazaran daha yüksek bulmuştur.

Balıkların antioksidan savunma sisteminin beslenme alışkanlığı ve beslenme faktörlerine bağlı olduğu da bildirilmiştir. Herbivor balıklarda süperoksid dismutaz aktivitesi omnivor balıklardan yüksek, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi ise düşük bulunmuş ayrıca lipid peroksidasyon oluşumunun herbivorlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Radi ve diğ., 1985; Martinez ve diğ., 2005).

Diyetlerdeki lipid ve vitamin düzeyinin balıklarda oksidatif durumu ve antioksidan savunmayı etkilediği rapor edilmiştir (Martinez ve diğ., 2005). Mourente ve diğ., (2002), okside olmuş yağ içeren diyetlerin çipuralarda karaciğer antioksidan enzimlerini etkilediğini, vitamin E' nin bu etkiyi ortadan kaldırdığını bildirmiştir. Ruedo-Jasso ve diğ., (2004) yüksek lipid düzeyine sahip diyetlerle beslenen balıkların karaciğerinde süperoksid dismutaz ve katalaz aktivitesinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

Balıklarda vitaminlerin antioksidan savunma sistemindeki rolü gösterilmiş, vitamin E' nin bir radikal temizleyicisi olarak çalıştığı bildirilmiştir. Balık dokularının membran fonksiyonları için yüksek oranda doymamış yağ asidi içerdiği, bu nedenle yüksek oranda oksitlenebildiği belirtilmiştir. Yemlere vitamin E ilavesi ile bunun önlenebileceği bildirilmiştir (Hsieh ve Kinsella, 1989; Martinez ve diğ., 2005). Vitamin E ve C' nin sinerjistik etki göstererek balıklarda oksidasyonu önlediği tespit edilmiştir (Moreau ve diğ., 1999). Ayrıca mangan, bakır, selenyum ve çinko gibi mineral maddelerin lipid peroksidasyonu önlemek için gerekli olduğu saptanmıştır. Antioksidan savunma sistemi ile metabolik aktivite arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Martinez ve diğ., 2005).

Çevresel şartlar, balık davranışları ve mevsimel değişimler balıkların antioksidanların savunma sistemlerini etkiler. Balıklarda antioksidan savunma sisteminin ilkbaharda sonbahardan daha aktif olduğu, en büyük değişikliğin ise süperoksid dismutaz aktivitesinde meydana geldiği bildirilmiştir (Gabryelak ve diğ., 1983; Martinez ve diğ., 2005).

Organik ve metalik kirleticilerin bulunduğu sularda yaşayan balıklarda oldukça yoğun oksijen radikali oluşur. Bu kirleticilere bırakılan farklı balıkların farklı doku ve organlarındaki enzim aktivitelerinin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak organik kirleticilere ve metal iyonları ile oluşan oksidatif strese karşı antioksidan enzimlerin ve bazı minerallerin savunma sisteminin en önemli parçası olduğu belirtilmiştir (Martinez ve diğ., 2005).

Balık sağlığını olumsuz yönde etkileyen parazit invazyonuna karşı balıklar oldukça hassastır. Parazit infestasyonu ile balıkların antioksidan sistemi arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç araştırma yapılmıştır. *Clinostomum detrunctum* ile enfekte yayın balıklarının kas dokusunda lipid peroksidasyonunun önemli miktarda arttığı, süperoksid dismutaz ve katalaz aktivitesinin ise azaldığı tespit edilmiştir (Belló ve diğ., 2000). Bir sesto d olan *Ptychobothrium* sp. ile enfekte sazanlarda karaciğer ve ön böbrekteki antioksidan enzim aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Dautremepuits ve diğ., 2003). Sonuçta parazit infestasyonuna karşı antioksidan savunma sisteminin verdiği cevap parazitin ve balığın türüne bağlıdır. Ayrıca konakçının antioksidan sistemi parazitin yaşam döngüsü ile de değişebilir (Buchmann ve Lindenstrom, 2002).

Genelde biotik ve abiyotik faktörler, yaş ve beslenme davranışları, sıcaklık, çözünmüş oksijen, sulardaki toksinlerin varlığı gibi çevresel faktörler, hastalıklar, parazitler balıkların antioksidan savunmasını azaltabileceği veya arttırabileceği belirtilmiştir (Martinez ve diğ., 2005).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Uygulama Yeri ve Balık

Çalışma, Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Balık Hastalıkları Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Araştırmada ortalama ağırlığı 103,90 g (86,3-124,2 g) olan yaklaşık 1600 adet Gökkuşaağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) kullanıldı. Balıklar yerel bir işletmeden temin edildi ve araştırmanın yürütüldüğü Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi'ne canlı olarak getirildi. Balıklar 80 x 75 x 90 cm ebatlarında 540 litrelik fiberglas tanklara stoklandı (Şekil 3.1). Deneysel çalışmaya başlamadan önce balıklar hazırlanmış olan bu ortama 15 gün süreyle adapte edildi. Adaptasyon süresince balıklara günde iki kere alabildikleri kadar ticari alabalık yemi verildi.



Şekil 3.1. Denemede kullanılan tanklar ve balıkların genel görünüşü

3.1.2. Bakteri

Çalışmada *Y. ruckeri* serotip I (107/8C) referans suşu kullanıldı. Suş, Triptik Soy Agara (TSA) ekilerek 22 °C’de 24-48 saat için inkübasyona bırakıldı ve kültürü yapıldı. Stok kültürler % 15 gliserin içeren TSA’da -20° C’deki bir derin dondurucuda saklandı.

Kullanılan bakteri suşunun herhangi bir kontaminasyona uğrayıp uğramadığını tespit etmek amacıyla zaman zaman bazı morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine bakılarak kontrol edildi (Hoffman, 1977; Plump ve Bowser, 1983; Austin ve Austin,1993; 1999).

3.1.3. *Y. ruckeri*’nin Letal Dozlarının Belirlenmesi ve Enfeksiyonun Deneysel Oluşturulması

Y. ruckeri suşunun letal dozlarının belirlenmesi için; phosphat buffer saline (PBS) ile sulandırılmış $4,8 \times 10^4$ – $4,8 \times 10^9$ hücre/ml canlı bakteri içeren inökülâtların 0,1 ml’si, her grupta ortalama ağırlığı yaklaşık 100 g olan 10 balığa intraperitoneal olarak enjeksiyonla uygulandı. Kontrol grubu balıklarına ise sadece steril PBS enjekte edildi. On dört gün boyunca mortalite oranı gözlemlendi. Letal dozlar, SPSS 10 istatistik programı ile Probit analizi yapılarak hesaplandı.

Probit analizi ile belirlenen *Y. ruckeri*’ nin LD₅₀ ve LD₇₅ hücre/ml oranında canlı bakteri içeren inökülâtlarının 0,1 ml’si her balığa intraperitoneal enjekte edilerek deneysel enfeksiyon oluşturuldu.

3.1.4. Propolisin Etanolik Ekstraktının Hazırlanması ve Kimyasal Analizi

Çalışmada kavak tipi Türk propolisi kullanıldı. Propolis Kayseri’nin Bünyan ilçesinde kavak ağaçlarının çok olduğu bölgede arıcılık yapan bir arıcıdan temin edildi. Propolis örnekleri özenle, daha temiz olması ve daha fazla fenolik madde içermesi sebebiyle kovanların çerçevelerinin üzerlerinden toplatılarak satın alındı. Propolisin saflaştırılması ve kimyasal analizi Silici ve Kutluca (2005)’ nın bildirdiği metoda göre yapıldı.

Saflaştırma işlemi için önce kavak tipi propolis -20 °C de dondurularak saklandı. Her 30 g propolis % 80’ lik 100 ml etil alkol içerisinde çözüldü ve 3 gün oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. İçinde hiç partikül kalmayacak şekilde süzülerek vakum evaporatörde alkolü uçuruldu ve kullanılabilecek kadar oda sıcaklığında karanlıkta muhafaza edildi.

Propolisin kimyasal analizi için 1 mg propolis ekstraktı %1 trimethylchlorosilane (TMCS) içeren beherde 50 µl pyridine +100 µl bis-trimethylsilyl trifluoroacetamide (BSTFA) ile 100 °C de 30 dakika reaksiyona bırakılarak gaz kromatografında incelenmek üzere hazır hale getirildi. 1 µl örnek gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)’ e enjekte edilerek analiz edildi. Analiz Agilent Gas Kromatograf 6890, 5973 kitle spektrometre ile yapılmış olup 30m uzunluk, 0,25 mm id, 0,25µm film kalınlığında kapillar kolon ve taşıyıcı gaz olarak 10 ml/dk

akış hızında helyum gazı kullanıldı. Propolisin analizinde başlangıç kolon sıcaklığı 100 °C (5dk) olup, sonra sıcaklık 150 °C ye çıkarıldı. Daha sonra 2 dakika 140 °C de tutuldu, son olarak ise 2'şer °C artırılarak 280 °C'ye çıkarıldı ve 60 dakika 280 °C de tutuldu. Analizde belirlenen pik değerler referans kütüphanesi ile tanımlandı.

3.1.5. Propolisin Oral, Enjeksiyon ve Banyo Yöntemleriyle Gökkuşığı Alabalığına Uygulanması

Kontrol balıkları ile *Y. ruckeri*' nin LD₅₀ ve LD₇₅ oranında canlı hücre içeren inökülâtı ile enfekte balıklar fiberglas tanklara yerleştirildi. Her üç uygulama için ayrı ayrı aşağıdaki deneme grupları oluşturuldu.

- 1: Kontrol grubu
- 2: Etanol uygulanan kontrol grubu
- 3: LD₅₀ oranında bakteri verilen grup
- 4: LD₇₅ oranında bakteri verilen grup
- 5: 2,5 mg propolis uygulanan grup
- 6: 5 mg propolis uygulanan grup
- 7: 10 mg propolis uygulanan grup
- 8: LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg propolis uygulanan grup
- 9: LD₅₀ oranında bakteri ve 5 mg propolis uygulanan grup
- 10: LD₅₀ oranında bakteri ve 10 mg propolis uygulanan grup
- 11: LD₇₅ oranında bakteri ve 2,5 mg propolis uygulanan grup
- 12: LD₇₅ oranında bakteri ve 5 mg propolis uygulanan grup
- 13: LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg propolis uygulanan grup

Oral uygulama için etanolde çözünmüş propolis, günlük doz olarak kg balık ağırlığına 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg olacak şekilde tartıldı ve özel bir firmadan alınarak toz haline getirilen pelet yemle homojen olarak karıştırıldı. Böylece çalışmada kullanılacak yemler hazırlandı. Enfeksiyonun oluşturulmasından 24 saat sonra balıklara propolis yemle oral olarak uygulandı. Bunun için; kontrol balıkları ile sadece bakteri uygulanan balıklara normal alabalık yemi, etanol uygulanan balıklara etanolle yoğrulmuş ve etanolü uçurulmuş yem, diğer balıklara ise hazırlanan propolisli yemlerden 21 gün süreyle verildi.

Enjeksiyonla uygulamada 21 günlük süre için propolisin 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık ağırlığındaki dozları etanolün minimal hacmi ile çözülerek balıklara intraperitoneal enjeksiyon için hazırlandı. Enfeksiyonun oluşturulmasından 24 saat sonra etanol uygulanan kontrol grubuna 0,1 ml etanol, diğer gruplara propolis içeren çözeltilerin 0,1 ml'si 1., 4., 10. ve 16' ıncı günlerde 4 kez intraperitoneal olarak verildi. Kontrol grubuna ise enjeksiyon yapılmadı. Enjeksiyonla uygulama süresince balıklara normal alabalık yemi verildi.

Banyo yöntemi ile balıklara uygulanmak üzere yine 21 günlük süre için propolisin 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık oranındaki dozları etanolun minimal hacmi ile çözülerek içerisinde 120 L su bulunan tanklardaki suyla karıştırıldı. Enfeksiyonun oluşturulmasından 24 saat sonra farklı propolis dozları balıklara 1., 4., 10. ve 16'ıncı günlerde banyo tarzında 4 kez olarak uygulandı. Kontrol balıklarına uygulama yapılmazken, etanol uygulanan gruptaki balıklara etanolun minimal hacminin ilave edildiği su bulunan tanklarda banyo yaptırıldı.

Deneme süresince, çalışmanın 3. 4. 5. 9. 15. ve 21'inci günlerinde balıklardan kan, karaciğer, böbrek, dalak ve solungaç örnekleri alındı. Kan örnekleri hemen işlenirken, doku örnekleri folyolara sarılarak -20 °C' deki derin dondurucuya bırakıldı. Enfekte balıklara uygulanan propolisin mortaliteye olan etkisine bakıldı. Bununla beraber tedavi sırasında balıkların organlarından bakteriyolojik olarak TSA ve SW besi yerlerine ekimler yapıldı ve *Yersinia ruckeri* yönünden incelendi.

3.1.6. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması

Balıkların kuyrukları kesilerek EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde NBT aktivitesi tespit edildikten sonra GSH düzeyinin belirlenmesi için 0,1 ml kan ependorf tüplere alındı. Daha sonra kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Katalaz aktivitesinin belirlenmesi için plazması ayrılan kan örnekleri serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) ile üç kez yıkandı.

Alınan doku örneklerinden homojenatların hazırlanması için örnekler 0,5 gram tartıldı. İki 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 kadar santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alındı.

Sonuçta metot kısmında yöntemleri açıklanmış olan testler uygulanarak kan ve doku örneklerinde bazı immunolojik ve antioksidan parametrelerdeki değişimler belirlendi.

3.1.7. Suyun Sıcaklık, pH ve Oksijeninin Belirlenmesi

Araştırma süresince düzenli olarak, 0,1 hassasiyetli termometre ile suyun sıcaklığı, 0,003 hassasiyetli pH metre ile pH'sı ve 0,01 hassasiyetli oksijenmetre ile çözünmüş oksijen miktarı ölçüldü. Bu amaç için dijital bir oksijenmetre ve termometre'den yararlanıldı.

3.2. Metot

Balıklardan alınan kan ve doku örneklerindeki bazı immunolojik ve biyokimyasal değişimler aşağıda açıklanan metotlara göre belirlendi.

3.2.1. Nitroblue Tetrazolium (NBT) Aktivitesinin Tespiti (Nötrofillerin Total Oksidatif Radikal Üretimi)

Mikrotiter tabaklara 0,1 ml kan ve eşit miktarda Nitroblue tetrazolium (NBT) ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Bu karışımdan 50 µl alarak 1 ml N, N dimetil formamide içeren cam tüplere kondu. Tüpler 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek üstteki tabaka 1 ml’lik küvette 540 nm OD’deki spektrofotometrede okundu (Siwicki ve diğ., 1994).

3.2.2. Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Araştırmada kullanılan kontrol grubu ile deneme grubu balıkların plazmalarından 0,1ml pipetle alınarak içerisinde 0,9 ml distile su bulunan spektrofotometre tüplerine bırakıldı. Bunların üzerine 4 ml biüret ilave edilerek 30 dakika karanlıkta bekletildi ve spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda okunarak protein miktarı belirlendi (Kwapinski,1965).

3.2.3. Toplam İmmunoglobulinin (Ig) Belirlenmesi

Mikrotiter tabaklara 0,1 ml plazma konuldu. Üzerine deiyonize suda bekletilen % 12’lik polietilenglikol’dan 0,1 ml ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 5000 x g’de 10 dakika santrifüj yapılarak üstte kalan kısımdan 0,1 ml alındı ve içerisinde 0,9 ml distile su bulunan spektrofotometrik tüplere konuldu. Üzerine 4 ml biüret ayırıcı ilave edilerek 30 dakika karanlıkta bekletildi ve spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda okundu. Elde edilen sonuçlar protein değerinden çıkarılarak toplam immunoglobülin değeri belirlendi (Siwicki ve Anderson, 1993).

3.2.4. Kan ve Dokuda Lipid Peroksidasyon (MDA) Düzeyinin Saptanması

Plazma ve doku örneklerinde malondialdehid (MDA) düzeylerinde meydana gelen değişimler Placer ve diğ. (1966)’dan modifiye edilen yönteme göre spektrofotometrik olarak ölçüldü. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbitürik asit (TBA) ile ölçülebilen MDA meydana gelmektedir. Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü

olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek pembe renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan bu pembe renk 532 nm’de okunur. Buna göre, plazma ve doku homojenatlarından 0,25 ml alınarak üzerine 2.25 ml renk ayırıcı (TBA ve % 10’luk triklorasetik asit) ilave edildi. Karışım 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek 20 dakika kaynar su banyosunda bekletildi ve 532 nm’ de spektrofotometrede köre karşı okundu.

3.2.5. Kan ve Dokuda Katalaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Plazması ayrılmış ve serum fizyolojik ile yıkanmış eritrositler 1:5 oranında distile su ile sulandırılarak hemoglobin tayini yapıldı. Daha sonra dilüe edilen bu kan örnekleri fosfat tamponu ile tekrar sulandırıldı.

Kan ve dokulardaki katalaz aktivitesi Aebi (1984)’ e göre tayin edildi. Bunun için kan ve doku örneklerinden 2 ml alındı ve üzerine 1 ml hidrojen peroksit solüsyonu ilave edilerek 240 nm’ de 0. ve 30. saniyedeki absorbans farkı ölçüldü. Protein tayini ise Lowry (1951)’ nin bildirdiği metoda göre yapıldı.

3.2.6. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyinin Saptanması

GSH tayini Elman (1959) tarafından bildirilen metotla yapıldı. 5,5’-Ditiyo-bis (2-Nitrobenzoik Asit) (DTNB), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve glutasyon redüktaz varlığında enzimatik döngü prosedürü ile ölçülmektedir. GSH DTNB tarafından okside edilirken, ortamda bulunan okside glutayon ve diğer çözünür tiyol bileşikler ile GSH’ın oluşturduğu disülfid bağlanmaları glutasyon redüktaz enzimi varlığında NADPH’ın indirgenmesi ile GSH’a dönüştürülmektedir. Meydana gelen sarı renkli 2-nitro-5-tiyobenzoik asitin miktarı 412 nm’de ölçülmektedir. Kan ve doku örnekleri çöktürücü solüsyonla (metafosforik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), sodyum klorür (NaCl)) çöktürüldü ve 3000 rpm’ de 20 dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar alınarak üzerine Elman ayırıcı ve disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) ilave edilerek 412 nm’de köre karşı okundu.

3.2.7. İstatistiksel Analizler

Denemede elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 10 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kontrol ve deneme grubu balıkların bazı immunolojik ve biyokimyasal parametrelerinde zaman bağlı olarak meydana gelen değişimler tek yönlü varyans analizi (ONEWAY – ANOVA) ile test edildi. *Y.ruckeri*’nin letal dozlarının belirlenmesi için probit analizi uygulandı. Grafiklerin çizimi ise Excel programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan *Y.ruckeri* suşunun herhangi bir kontaminasyona maruz kalıp kalmadığını ortaya koymak üzere suşun bazı özellikleri yeniden belirlendi. Elde edilen test sonuçlarına (Tablo 4.1) göre suşun kontamine olmadığı tespit edildi.

Çalışmaya başlamadan önce 2 hafta için gözlem altında tutulan balıklarda herhangi bir ölüm gözlenmedi. Balıklarda adaptasyon süresi boyunca herhangi bir stres oluşumu ve yem alımlarında herhangi bir problem yaşanmadı.

Tablo 4.1. Çalışmada kullanılan *Y.ruckeri*'nin bazı özellikleri.

Biyokimyasal Testler	Sonuç
Gram boyama	-
Hareket (Oda sıcaklığında)	+
Oksidasyon/Fermantasyon (O/F)	F
Oxidaz	-
Katalaz	+
Metil Red testi	+
Voges – Proskauer reaksiyonu	-
Sitrat (Simmons) kullanımı	+
McConcey'de üreme	+
H ₂ S üretimi (TSIA'da)	-
İndol üretimi	-
Nitrat üretimi	+
Glukoz (TSIA'da)	+
Maltoz	+
Mannitol	+
Sorbitol	-

Çalışmada kullanılan *Y. ruckeri* suşunun balıklardaki letal dozunu belirlemek amacıyla $4,8 \times 10^4$ – $4,8 \times 10^9$ hücre/ml miktarındaki canlı bakterinin verildiği balıklarda mortalite oranlarına göre minimum ve maksimum letal doz miktarları belirlendi. Buna göre çalışmada deneysel enfeksiyon oluşturmak için kullanılacak olan LD₅₀ ve LD₇₅ değeri sırasıyla $9,4 \times 10^5$ ve $1,67 \times 10^8$ hücre/ml olarak tespit edildi. LD₅₀ ve LD₇₅ düzeyindeki bakteri miktarı enfeksiyonun oluşturulabilmesi için balıklara enjekte edildi.

Deneysel enfeksiyonun oluşturulmasından sonra rastgele örnekleme ile balıkların iç organlarından TSA'a ekimler yapıldı ve etken tekrar izole edilerek hastalığın balıklarda şekillendiği görüldü. SW' a yapılan ekimler sonunda yeşil renkli, etrafında hidroliz zonu veren koloniler gözlemlendi. Hasta balıkların yapılan muayenelerinde klinik olarak balıkların durgun oldukları, renklerinin koyulaştığı, baş ve karın bölgesinde kızarıklıklar gözlemlendi (Şekil 4.1, 4.2). Ayrıca yüzgeç tabanlarında ve anüs civarında kızarıklıklar belirlendi (Şekil 4.3). Balıklarda ağız çevresinde ve dil üzerinde hemorajiler tespit edildi (Şekil 4.4). Otopsileri yapılan balıkların karaciğeri üzerinde (Şekil 4.5) ve iç organlarda hemorajik odaklar saptandı (Şekil 4.6). Böbrek ve dalağın hafif büyüdüğü görüldü. Bazı balıkların karaciğerinde solgunluk gözlemlendi.



Şekil 4.1. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların karın bölgesinde oluşan kızarıklıklar (Orijinal).



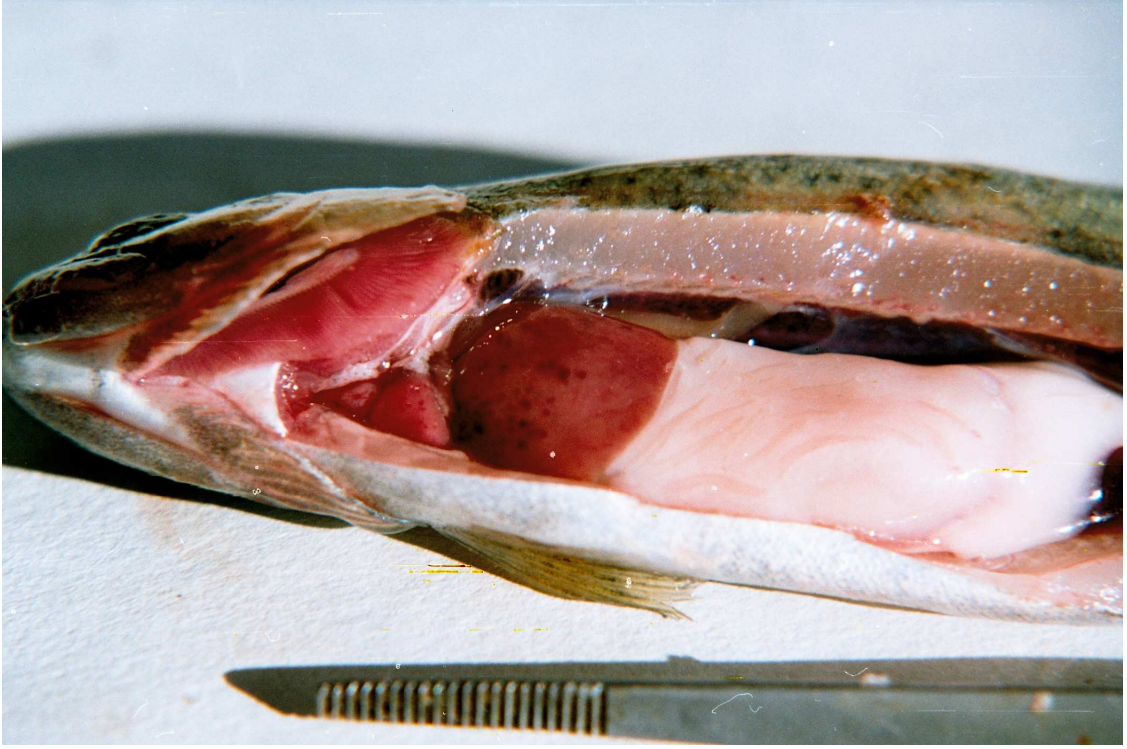
Şekil 4.2. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların baş bölgesinde oluşan kızarıklıklar (Orijinal).



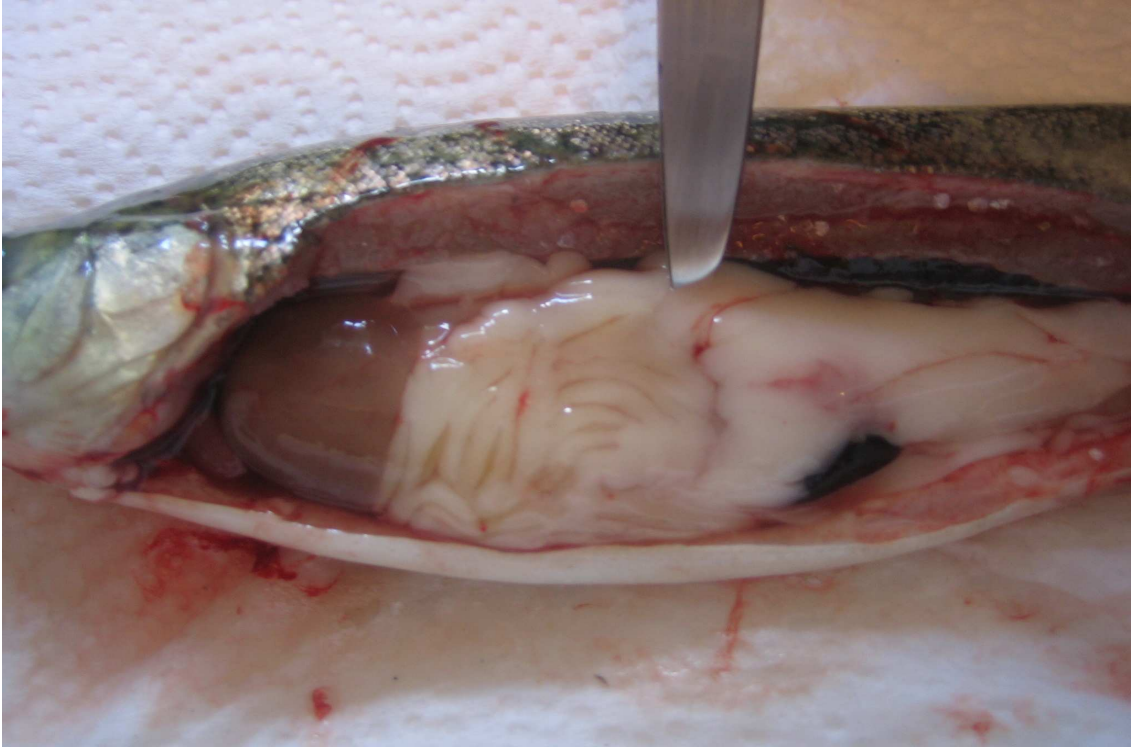
Şekil 4.3. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların yüzgeç tabanlarında ve anüs etrafında oluşan kızarıklıklar (Orijinal).



Şekil 4.4. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıklarda ağız çevresinde ve dil üzerinde oluşan hemorajiler (Orijinal).



Şekil 4.5. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların karaciğerinde oluşan hemorajiler (Orijinal).



Şekil 4.6. *Y.ruckeri*'nin balıklara intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda balıkların iç organlarında oluşan hemorajiler (Orijinal).

Çalışmada kullanılan propolisin kimyasal analizinde fenolik bileşikleri, alifatik, aromatik ve yağ asitlerini, esterleri, terpenleri, aldehit, keton ve diğer bazı bileşikleri çeşitli oranlarda içerdiği tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kavak tipi Türk propolisinin GC-MS ile kimyasal analizi*

Bileşikler	RT	%TIC
<i>Fenolik Bileşikler</i>		
Krisin	52,64	6,41
2-metoksi-4-vinilfenol	12,99	1,19
4-vinilfenol	10,34	0,43
<i>Alifatik, aromatik ve yağ asitleri</i>		
Benzoik asit	9,09	0,43
Ferulik asit	41,33	2,26
9-oktadekanoik acid	38,97	0,28
<i>Esterler</i>		
Benzil sinamat	36,98	3,00
<i>Terpenler</i>		
Beta ödesmol	24,08	0,77
<i>Aldehit, keton ve diğerleri</i>		
Benzen etanol	8,42	0,26
Krizofanol	52,28	20,64
Benzaldehit	14,90	0,41
Dokosan	44,35	0,40
2-propen-1-on	45,44	11,28
4-H-1-benzopiran-4-on	47,46	15,06
2,4-sikloheptadien-1-on	54,05	7,25

*: İlgili bileşiklerin karakteristiklerine dayanan iyon akışıdır ve kesin miktarları yansıtmaz.

RT: Hafıza zamanı (Retention time, minute), **TIC:** Total iyon akışı (Total ion current)

Oral yolla propolisin uygulandığı deneme süresince LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıkların 8. gün sonunda, LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte grupta ise 6.gün sonunda tamamen öldükleri görüldü. LD₇₅ oranında bakteri ile 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların 11.gün sonunda, LD₇₅ oranında bakteri ile 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların ise 13.gün sonunda öldükleri saptandı. Diğer gruplardaki balıklarda ise ölüm gözlenmedi. LD₇₅ oranında bakteri ile 2,5 mg ve 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların iç organlarından bakteri tekrar izole edilirken tedavi edilen diğer balıklardan etken izole edilemedi.

Enjeksiyon yoluyla propolisin uygulandığı deneme sırasında LD₅₀ ve LD₇₅ oranında bakteri verilen enfekte balıkların 10.gün sonunda tamamen öldükleri görüldü. LD₇₅ oranında

bakteri ile 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların 13.gün sonunda, LD₇₅ oranında bakteri ile 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların ise 18.gün sonunda öldükleri saptandı. Diğer gruplardaki balıklarda ise ölüm görülmedi. LD₇₅ oranında bakteri ile 2,5 mg/kg balık ve 5 mg/kg balık oranında propolisin enjeksiyonla verildiği balıkların iç organlarından bakteri tekrar izole edilirken tedavi edilen diğer balıklardan etken izole edilemedi.

Propolisin banyo tarzında uygulanmasının balıkları olumsuz etkilediği, balıkların öldüğü görüldü. Bu nedenle kan ve doku örnekleri alınamadı. Propolisin 10mg/kg dozunun banyo tarzında uygulandığı balıkların uygulanmanın ilk gününde önce baş kısımları yukarıda olacak şekilde yutkunarak yüzdükleri ve tankların dip kısımlarında ve köşelerinde hareketsiz veya çok az hareketli oldukları, 24 saat sonra ölmeye başladıkları, 3.gününde ise tüm balıkların öldüğü tespit edildi. 2,5 mg/kg ve 5 mg/kg dozunun uygulandığı grupta ise balıkların benzer semptomları 2. günde göstererek ölmeye başladıkları ve 4.gün sonunda bütün balıkların öldüğü saptandı (Şekil 4.7). Ayrıca balıkların karın kısmının şiştiği, yapılan otopside açık sarımtırak bir sıvı ile dolu olduğu, deride renk açılmalarının meydana geldiği belirlendi (Şekil 4.8). Yine solungaçların renginde koyulaşma ve aşırı mukus tespit edildi (Şekil 4.9).

Propolisin su ile temasından sonra küçük partiküller halinde bir araya gelerek çözünürlük özelliğini kaybettiği ve su yüzeyinde köpüklerin oluştuğu saptandı (Şekil 4.10)



Şekil 4.7. Propolisin banyo yöntemi ile uygulandığı balıklarda meydana gelen yüzmeye bozuklukları (Orijinal)



Şekil 4.8. Propolisin banyo yöntemi ile uygulandığı balıkların karnında oluşan şişkinlik ve deride meydana gelen renk açılmaları (Orijinal)



Şekil 4.9. Propolisin banyo yöntemi ile uygulandığı balıkların solungaçlarında meydana gelen renk koyulaşması (Orijinal)



Şekil 4.10. Propolisin su ile teması sonucu partikülleşmesi ve su yüzeyinde oluşan köpükler (Oriijinal)

Çalışma sırasında su sıcaklığı 16 ± 1 °C (15-17 °C), pH 7,1 ile 7,3 ve oksijen düzeyi ise 8,32 ile 9,11 mg/L arasında ölçüldü. Araştırma boyunca sıcaklık, oksijen düzeyi ve pH'da önemli değişiklikler görülmedi.

4.1. Nitroblue Tetrazolium (NBT) Aktivitesi (Nötrofillerin Total Oksidatif Radikal Üretimi)

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerin oral yolla verildiği balıkların kanlarındaki NBT aktivitesinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca NBT aktivitesi $1,61 \pm 0,02$ mg/ml ile $1,62 \pm 0,03$ mg/ml arasında etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $1,61 \pm 0,01$ mg/ml ile $1,61 \pm 0,04$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,17 \pm 0,09$ mg/ml iken 5. günde $1,15 \pm 0,11$ mg/ml olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda NBT aktivitesi 3. günde $0,99 \pm 0,05$ mg/ml, 5. günde $0,86 \pm 0,03$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.11).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle uygulandığı grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,70 \pm 0,01$ mg/ml iken 21. günde $1,94 \pm 0,03$ mg/ml düzeyine çıktı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta bu değer 3. günde $1,74 \pm 0,02$ mg/ml, 21. günde ise $1,98 \pm 0,02$ mg/ml olarak belirlendi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $1,80 \pm 0,05$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $2,04 \pm 0,05$ mg/ml olarak tespit edildi (Tablo 4.3, Şekil 4.11).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis verilen grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,28 \pm 0,02$ mg/ml iken 21. günde $1,76 \pm 0,07$ mg/ml değerine ulaştı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $1,45 \pm 0,03$ mg/ml ve $1,95 \pm 0,06$ mg/ml olarak bulundu. 10 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların NBT aktivitesi 3. günde $1,50 \pm 0,07$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $2,10 \pm 0,09$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.3, Şekil 4.11).

Y.ruckeri' nin LD₇₅'i oranında bakteri verildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis uygulanan grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,31 \pm 0,06$ mg/ml iken 9. günde bu değer $0,92 \pm 0,06$ mg/ml olarak saptandı. 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $1,40 \pm 0,07$ mg/ml iken 9. günde $0,94 \pm 0,08$ mg/ml değerine indi. 10 mg/kg balık oranında propolis uygulanan balıkların NBT aktivitesi 3. günde $1,49 \pm 0,07$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $2,08 \pm 0,06$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.3, Şekil 4.11).

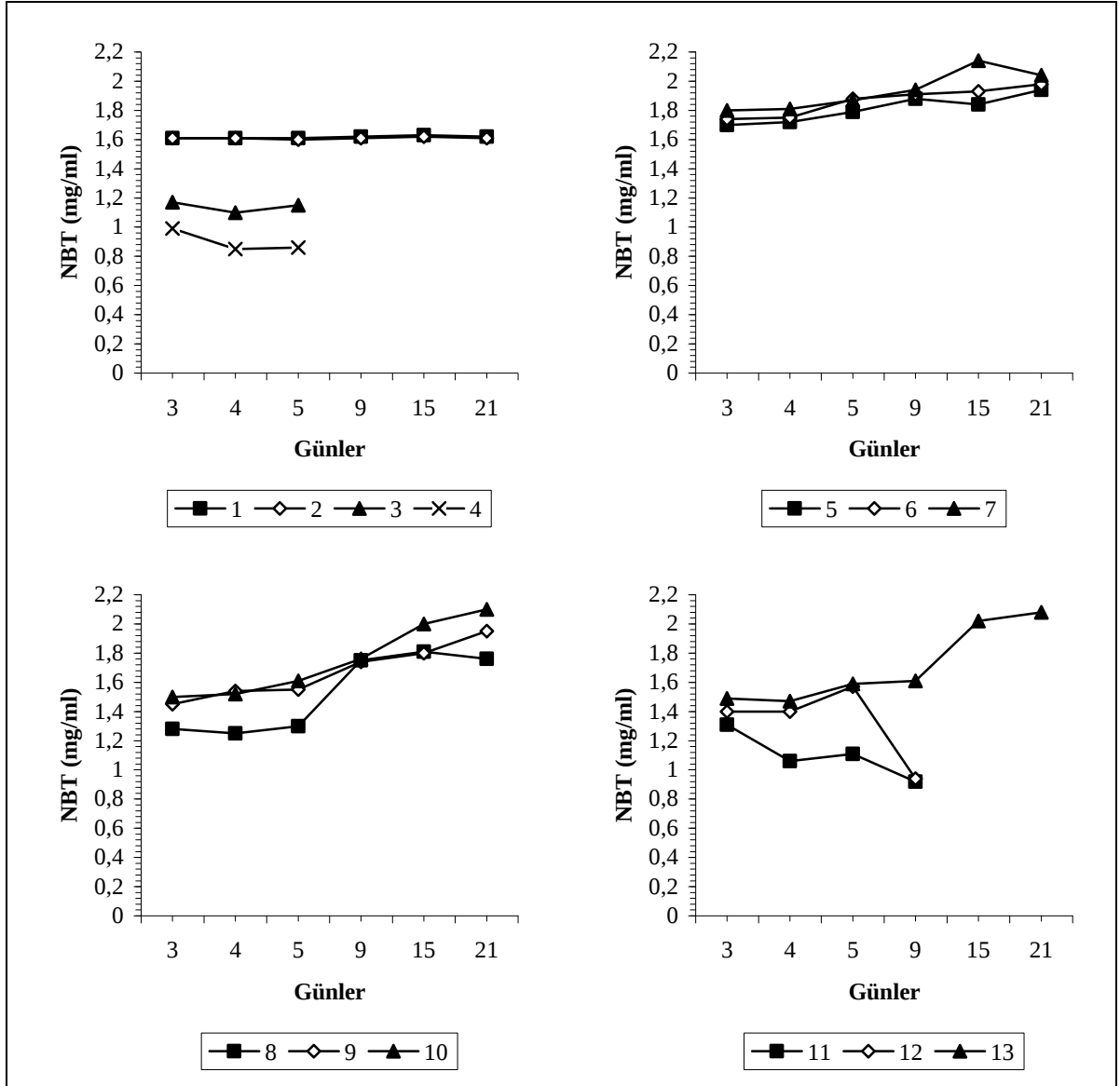
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların NBT aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Uygulama sonunda etanol uygulanan grup dışında tüm deneme gruplarındaki NBT aktivitesi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.3, Şekil 4.11).

Tablo 4.3. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	1,61 $\pm$ 0,02	1,61 $\pm$ 0,03	1,61 $\pm$ 0,01	1,62 $\pm$ 0,04	1,63 $\pm$ 0,03	1,62 $\pm$ 0,03
2	1,61 $\pm$ 0,01	1,61 $\pm$ 0,02	1,60 $\pm$ 0,02	1,61 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,02	1,61 $\pm$ 0,04
3	1,17 $\pm$ 0,09 ^{1,2a}	1,10 $\pm$ 0,07 ^{1,2b}	1,15 $\pm$ 0,11 ^{1,2c}	-	-	-
4	0,99 $\pm$ 0,05 ^{1,2,3a}	0,85 $\pm$ 0,07 ^{1,2,3b}	0,86 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3c}	-	-	-
5	1,70 $\pm$ 0,01	1,72 $\pm$ 0,03	1,79 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,88 $\pm$ 0,14 ^{1,2d;5a}	1,84 $\pm$ 0,04 ^{1,2e}	1,94 $\pm$ 0,03 ^{1,2f;5a}
6	1,74 $\pm$ 0,02	1,75 $\pm$ 0,03	1,88 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,91 $\pm$ 0,03 ^{1,2d;6a}	1,93 $\pm$ 0,10 ^{1,2e;6a,b}	1,98 $\pm$ 0,02 ^{1,2f;6a,b}
7	1,80 $\pm$ 0,05 ^{1,2a}	1,81 $\pm$ 0,05 ^{1,2b}	1,87 $\pm$ 0,03 ^{1,2c}	1,94 $\pm$ 0,02 ^{1,2d}	2,14 $\pm$ 0,08 ^{1,2,5,6e;7a,b,c,d}	2,04 $\pm$ 0,05 ^{1,2,5,6f;7a,b,c}
8	1,28 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5a}	1,25 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5b}	1,30 $\pm$ 0,03 ^{1,2,5c}	1,75 $\pm$ 0,03 ^{8a,b,c}	1,81 $\pm$ 0,06 ^{1,2e;8a,b,c}	1,76 $\pm$ 0,07 ^{5f;8a,b,c}
9	1,45 $\pm$ 0,03 ^{3,6,8a}	1,54 $\pm$ 0,03 ^{3,6,8b}	1,55 $\pm$ 0,06 ^{3,6,8c}	1,74 $\pm$ 0,03 ^{6d;9a,b,c}	1,80 $\pm$ 0,11 ^{1,2e;9a,b,c}	1,95 $\pm$ 0,06 ^{1,2,8f;9a,b,c,d}
10	1,50 $\pm$ 0,07 ^{3,7,8a}	1,52 $\pm$ 0,03 ^{3,7,8b}	1,61 $\pm$ 0,06 ^{3,7,8c}	1,76 $\pm$ 0,04 ^{7d;10a,b}	2,00 $\pm$ 0,05 ^{1,2,8,9e;10a,b,c,d}	2,10 $\pm$ 0,09 ^{1,2,8f;10a,b,c,d}
11	1,31 $\pm$ 0,06 ^{1,2,4,5a}	1,06 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,5,8b;11a}	1,11 $\pm$ 0,05 ^{1,2,4,5,8c;11a}	0,92 $\pm$ 0,06 ^{1,2,5,8d;11a,c}	-	-
12	1,40 $\pm$ 0,07 ^{1,2,4,6a}	1,40 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,6,11b}	1,57 $\pm$ 0,07 ^{4,6,11c;12a,b}	0,94 $\pm$ 0,08 ^{1,2,6,9d,12a,b,c}	-	-
13	1,49 $\pm$ 0,07 ^{4,7,11a}	1,47 $\pm$ 0,07 ^{4,7,11b}	1,59 $\pm$ 0,03 ^{4,7,11c}	1,61 $\pm$ 0,05 ^{7,11,12d}	2,02 $\pm$ 0,05 ^{1,2e;13a,b,c,d}	2,08 $\pm$ 0,06 ^{1,2f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.11. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin enjeksiyon yoluyla uygulandığı balıkların kanlarındaki NBT aktivitesinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında 3., 4., 5., 9., 15. ve 21. günlerinde NBT aktivitesi $1,62 \pm 0,02$ mg/ml ile $1,63 \pm 0,02$ mg/ml arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $1,62 \pm 0,01$ mg/ml ile $1,61 \pm 0,01$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,16 \pm 0,09$ mg/ml iken 9. günde $1,14 \pm 0,01$ mg/ml olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda NBT aktivitesi 3. günde $0,98 \pm 0,05$ mg/ml, 9. günde $0,85 \pm 0,03$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.4, Şekil 4.12).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,72 \pm 0,01$ mg/ml iken 21. günde $1,96 \pm 0,03$ mg/ml düzeyine çıktı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla uygulandığı grupta bu değer 3. günde $1,78 \pm 0,02$ mg/ml, 21. günde ise $2,02 \pm 0,10$ mg/ml olarak belirlendi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $1,86 \pm 0,05$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $2,11 \pm 0,05$ mg/ml olarak tespit edildi (Tablo 4.4, Şekil 4.12).

Y.ruckeri' nin LD₅₀' si oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla uygulandığı grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,30 \pm 0,02$ mg/ml iken 21. günde $1,78 \pm 0,07$ mg/ml değerine ulaştı. 5 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $1,49 \pm 0,03$ mg/ml ve $1,99 \pm 0,06$ mg/ml olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık oranında enjekte edildiği balıkların NBT aktivitesi 3. günde $1,57 \pm 0,08$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $2,16 \pm 0,10$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.4, Şekil 4.12).

LD₇₅ oranında bakteri ile 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen grupta NBT aktivitesi 3. günde $1,33 \pm 0,06$ mg/ml iken 9. günde bu değer $0,93 \pm 0,06$ mg/ml olarak belirlendi. LD₇₅ oranında bakteri ve 5 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıklarda ise bu değer 3. günde $1,44 \pm 0,07$ mg/ml iken 15. günde $0,98 \pm 0,08$ mg/ml değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıkların NBT aktivitesi 3. günde $1,55 \pm 0,07$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $2,15 \pm 0,06$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.4, Şekil 4.12).

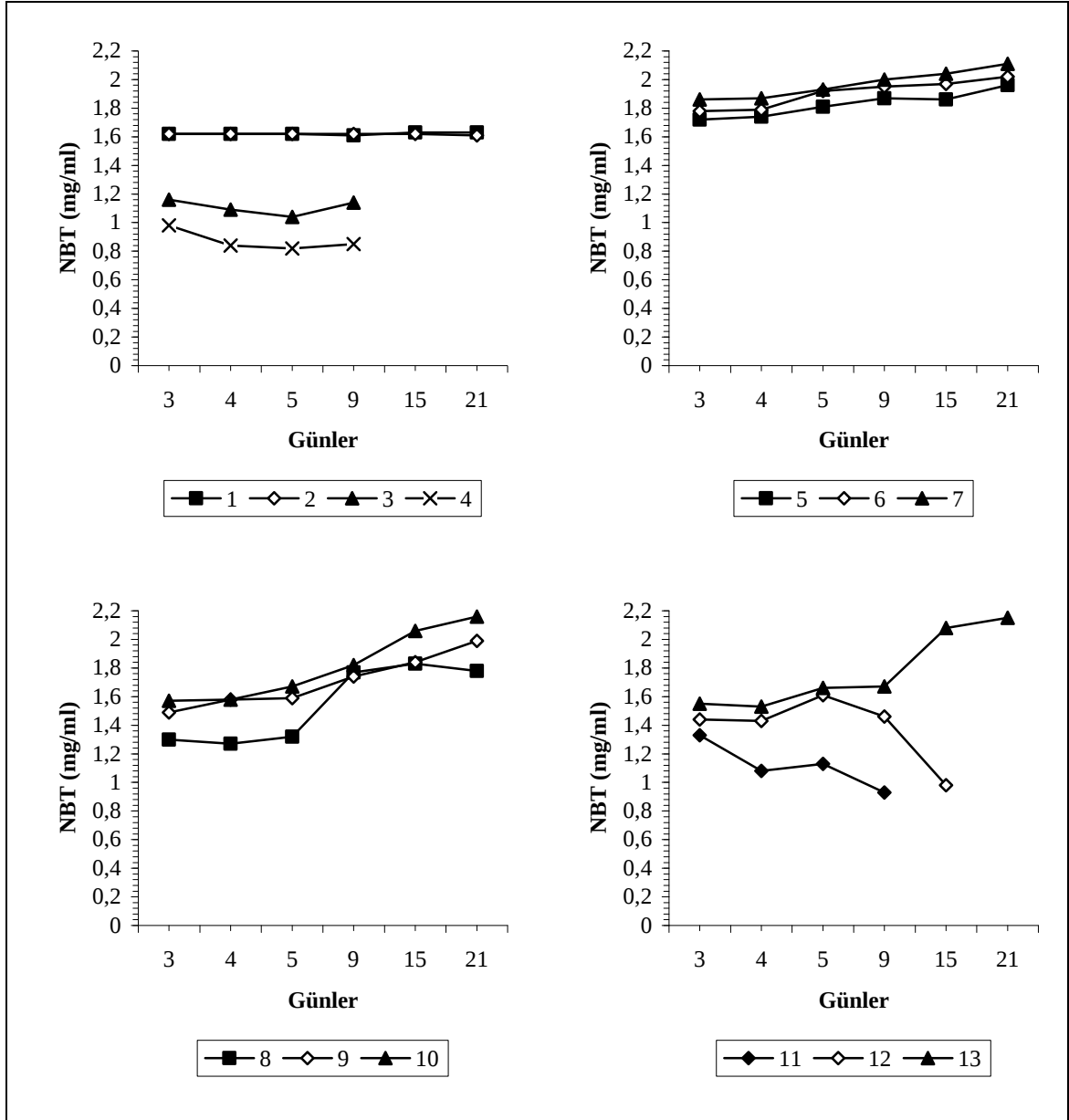
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların NBT aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Etanol enjekte edilen grup dışında enjeksiyon yöntemi ile propolis uygulanan balıklardaki aktivitenin kontrol grubundan uygulama sonunda daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$, Tablo 4.4, Şekil 4.12).

Tablo 4.4. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p < 0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	1,62 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,03	1,62 $\pm$ 0,04	1,61 $\pm$ 0,03	1,63 $\pm$ 0,02	1,63 $\pm$ 0,02
2	1,62 $\pm$ 0,01	1,62 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,03	1,62 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,02	1,61 $\pm$ 0,01
3	1,16 $\pm$ 0,09 ^{1,2a}	1,09 $\pm$ 0,07 ^{1,2b}	1,04 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,14 $\pm$ 0,01 ^{1,2d}	-	-
4	0,98 $\pm$ 0,05 ^{1,2,3a}	0,84 $\pm$ 0,07 ^{1,2,3b}	0,82 $\pm$ 0,07 ^{1,2,3c}	0,85 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3c}	-	-
5	1,72 $\pm$ 0,01	1,74 $\pm$ 0,03	1,81 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,87 $\pm$ 0,03 ^{1,2d}	1,86 $\pm$ 0,04 ^{1,2e}	1,96 $\pm$ 0,03 ^{1,2f;5a,b}
6	1,78 $\pm$ 0,02	1,79 $\pm$ 0,03 ^{1,2b}	1,92 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,95 $\pm$ 0,03 ^{1,2d;6a}	1,97 $\pm$ 0,04 ^{1,2e;6a,b}	2,02 $\pm$ 0,10 ^{1,2f;6a,b}
7	1,86 $\pm$ 0,05	1,87 $\pm$ 0,05	1,93 $\pm$ 0,03 ^{1,2c}	2,00 $\pm$ 0,19 ^{1,2d}	2,04 $\pm$ 0,06 ^{1,2,5e;7a,b}	2,11 $\pm$ 0,05 ^{1,2f;7a,b,c}
8	1,30 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5a}	1,27 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,5b}	1,32 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,5c}	1,77 $\pm$ 0,03 ^{3d,8a,b,c}	1,83 $\pm$ 0,06 ^{1,2e;8a,b,c}	1,78 $\pm$ 0,07 ^{1,2,5f;8a,b,c}
9	1,49 $\pm$ 0,03 ^{3,6,8a}	1,58 $\pm$ 0,03 ^{3,6,8b}	1,59 $\pm$ 0,06 ^{3,6,8c}	1,74 $\pm$ 0,02 ^{3,6d;9a}	1,84 $\pm$ 0,11 ^{1,2e;9a,b,c}	1,99 $\pm$ 0,06 ^{1,2,8f;9a,b,c,d}
10	1,57 $\pm$ 0,08 ^{3,7,8a}	1,58 $\pm$ 0,03 ^{3,7,8b}	1,67 $\pm$ 0,06 ^{3,7,8c}	1,82 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,7d;10a,b}	2,06 $\pm$ 0,05 ^{1,2,8,9e;10a,b,c,d}	2,16 $\pm$ 0,10 ^{1,2,8,9f;10a,b,c,d}
11	1,33 $\pm$ 0,06 ^{1,2,4,5a}	1,08 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,5,8b;11a}	1,13 $\pm$ 0,05 ^{1,2,4,5,8c;11a}	0,93 $\pm$ 0,06 ^{1,2,5,8d;11a,c}	-	-
12	1,44 $\pm$ 0,07 ^{1,2,4,6a}	1,43 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,6b}	1,61 $\pm$ 0,07 ^{4,6,11c;12a,b}	1,46 $\pm$ 0,07 ^{4,6,9,11d}	0,98 $\pm$ 0,08 ^{1,2,6,9e;12a,b,c,d}	-
13	1,55 $\pm$ 0,07 ^{4,7,11a}	1,53 $\pm$ 0,07 ^{4,7,11b}	1,66 $\pm$ 0,03 ^{4,7,11c}	1,67 $\pm$ 0,05 ^{4,7,11,12d}	2,08 $\pm$ 0,05 ^{1,2,12e;13a,b,c,d}	2,15 $\pm$ 0,06 ^{1,2f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4. 12. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında NBT aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

4.2. Protein Düzeyi

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre plazmalarındaki protein düzeylerinde aşağıdaki değişimler belirlendi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca protein düzeyi $35,16 \pm 1,24$ mg/ml ile $37,01 \pm 0,99$ mg/ml arasında etanolü yem uygulanan kontrol balıklarında ise $35,00 \pm 1,04$ mg/ml ile $36,75 \pm 1,09$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $33,44 \pm 1,13$ mg/ml iken 5. günde $27,33 \pm 1,63$ mg/ml olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda protein düzeyi 3. günde $32,72 \pm 0,73$ mg/ml, 5. günde $25,71 \pm 1,31$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.5, Şekil 4.13).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda protein düzeyi 3. günde $37,63 \pm 1,69$ mg/ml iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $40,86 \pm 1,63$ mg/ml olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise protein miktarı 3. günde $36,94 \pm 1,79$ mg/ml, 21. günde $41,27 \pm 1,63$ mg/ml olarak bulundu. Protein miktarı 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $37,22 \pm 1,78$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $41,69 \pm 1,61$ değerine ulaştı (Tablo 4.5, Şekil 4.13).

LD₅₀ oranında bakteri verildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta protein düzeyi 3. günde $33,88 \pm 1,12$ mg/ml iken 21. günde $35,94 \pm 1,09$ mg/ml değerine ulaştı. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $34,77 \pm 1,16$ mg/ml ve $36,80 \pm 1,07$ mg/ml olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıkların protein düzeyi 3. günde $35,58 \pm 1,15$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $37,55 \pm 1,06$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.5, Şekil 4.13).

Y.ruckeri' nin LD₇₅'i oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta protein düzeyi 3. günde $33,41 \pm 0,67$ mg/ml iken 9. günde bu değer $32,97 \pm 0,71$ mg/ml' ye indi. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $34,12 \pm 0,65$ mg/ml iken 9. günde $33,85 \pm 0,68$ mg/ml olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıkların protein miktarı 3. günde $34,91 \pm 0,65$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $41,69 \pm 1,61$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.5, Şekil 4.13).

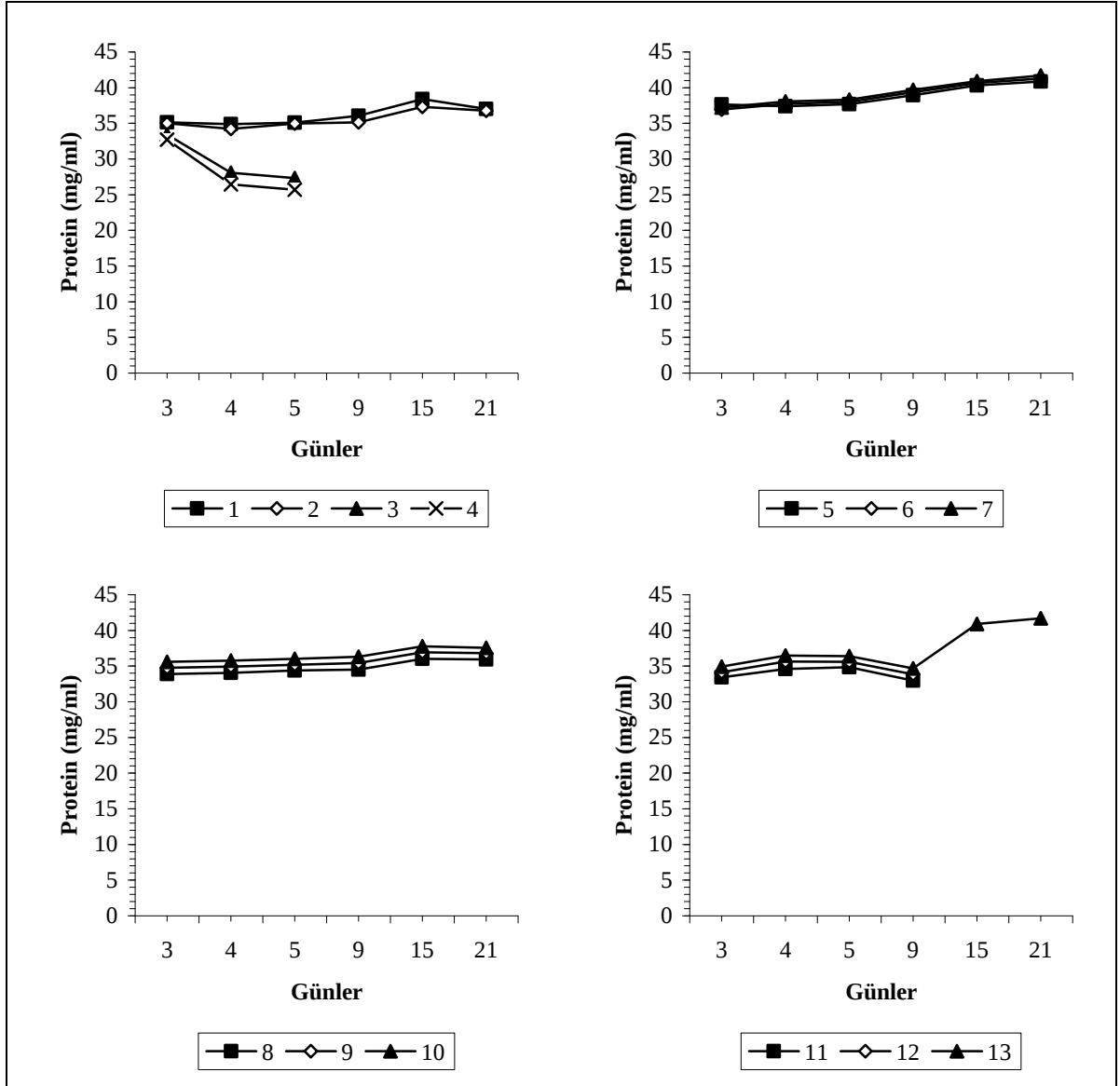
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların protein düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21.gün sonunda etanol uygulanan grup ile LD₅₀ oranında bakteri ile 2,5 ve 5 mg/kg balık oranında propolis verilen grup dışında tüm deneme gruplarında protein düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.5, Şekil 4.13).

Tablo 4.5. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	35,16 $\pm$ 1,24	34,88 $\pm$ 1,67	35,10 $\pm$ 1,32	36,06 $\pm$ 1,45	38,38 $\pm$ 1,20	37,01 $\pm$ 0,99
2	35,00 $\pm$ 1,04	34,21 $\pm$ 1,33	34,98 $\pm$ 1,00	35,12 $\pm$ 1,43	37,30 $\pm$ 1,84	36,75 $\pm$ 1,09
3	33,44 $\pm$ 1,13	28,08 $\pm$ 2,96 ^{1,2b}	27,33 $\pm$ 1,63 ^{1,2c;3a}	-	-	-
4	32,72 $\pm$ 0,73	26,45 $\pm$ 2,34 ^{1,2b}	25,71 $\pm$ 1,31 ^{1,2c;4a}	-	-	-
5	37,63 $\pm$ 1,69	37,38 $\pm$ 1,67	37,69 $\pm$ 1,45	38,94 $\pm$ 1,47 ^{1,2d}	40,30 $\pm$ 1,37 ^{1,2e}	40,86 $\pm$ 1,63 ^{1,2e}
6	36,94 $\pm$ 1,79	37,75 $\pm$ 1,65	38,03 $\pm$ 1,45	39,36 $\pm$ 1,48 ^{1,2d}	40,66 $\pm$ 1,35 ^{1,2e;6a}	41,27 $\pm$ 1,63 ^{1,2f;6a}
7	37,22 $\pm$ 1,78	38,05 $\pm$ 1,64	38,30 $\pm$ 1,45	39,68 $\pm$ 1,47 ^{1,2d}	40,91 $\pm$ 1,39 ^{1,2e;7a}	41,69 $\pm$ 1,61 ^{1,2f;7a,b}
8	33,88 $\pm$ 1,12 ^{5a}	34,05 $\pm$ 1,12 ^{3,5b}	34,39 $\pm$ 1,12 ^{3,5c}	34,53 $\pm$ 1,12	36,00 $\pm$ 1,18	35,94 $\pm$ 1,09
9	34,77 $\pm$ 1,16	34,91 $\pm$ 1,16 ^{3b}	35,19 $\pm$ 1,07 ^{3c}	35,44 $\pm$ 1,08 ^{6d}	36,94 $\pm$ 1,20 ^{6e}	36,80 $\pm$ 1,07 ^{6f}
10	35,58 $\pm$ 1,15	35,75 $\pm$ 1,16 ^{3b}	36,02 $\pm$ 1,07 ^{3c}	36,30 $\pm$ 1,04	37,77 $\pm$ 1,20 ^{7e}	37,55 $\pm$ 1,06 ^{7f}
11	33,41 $\pm$ 0,67 ^{5a}	34,58 $\pm$ 0,86 ^{4,5b}	34,86 $\pm$ 0,86 ^{4,5c}	32,97 $\pm$ 0,71 ^{1,2,5d}	-	-
12	34,12 $\pm$ 0,65	35,66 $\pm$ 0,87 ^{4b}	35,58 $\pm$ 0,84 ^{4c}	33,85 $\pm$ 0,68 ^{6d}	-	-
13	34,91 $\pm$ 0,65 ^{7a}	36,49 $\pm$ 0,86 ^{4b}	36,41 $\pm$ 0,84 ^{4c}	34,69 $\pm$ 0,68 ^{7d}	40,91 $\pm$ 1,39 ^{2,10e;13a,b,c,d}	41,69 $\pm$ 1,61 ^{1,2,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.13. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların plazmalarındaki protein düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca protein düzeyi $35,16 \pm 1,22$ mg/ml ile $37,11 \pm 0,52$ mg/ml arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $35,24 \pm 1,07$ mg/ml ile $35,69 \pm 0,78$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $33,13 \pm 1,03$ mg/ml iken 9. günde $36,47 \pm 1,73$ mg/ml olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda protein düzeyi 3. günde $32,69 \pm 0,72$ mg/ml, 9. günde $24,80 \pm 1,22$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.6, Şekil 4.14).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda protein düzeyi 3. günde $36,86 \pm 1,80$ mg/ml iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $41,13 \pm 1,63$ mg/ml olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise protein miktarı 3. günde $37,63 \pm 1,79$ mg/ml, 21. günde $41,97 \pm 1,63$ mg/ml olarak bulundu. Protein miktarı 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $38,61 \pm 1,78$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $43,08 \pm 1,61$ değerine ulaştı (Tablo 4.6, Şekil 4.14).

Y.ruckeri' nin LD₅₀' si oranında bakteri ile enfeksiyon oluşturulduktan sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta protein düzeyi 3. günde $34,16 \pm 1,12$ mg/ml iken 21. günde $36,22 \pm 1,09$ mg/ml değerine ulaştı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $35,47 \pm 1,16$ mg/ml ve $37,49 \pm 1,07$ mg/ml olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıkların protein düzeyi 3. günde $36,97 \pm 1,15$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $38,94 \pm 1,06$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.6, Şekil 4.14).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta protein düzeyi 3. günde $33,69 \pm 0,67$ mg/ml iken 9. günde bu değer $33,25 \pm 0,71$ olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıklarda ise bu değer 3. günde $34,80 \pm 0,65$ mg/ml iken 15. günde $34,55 \pm 0,68$ mg/ml'ye indi. 10 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıkların protein miktarı 3. günde $36,30 \pm 0,65$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $43,08 \pm 1,61$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.6, Şekil 4.14).

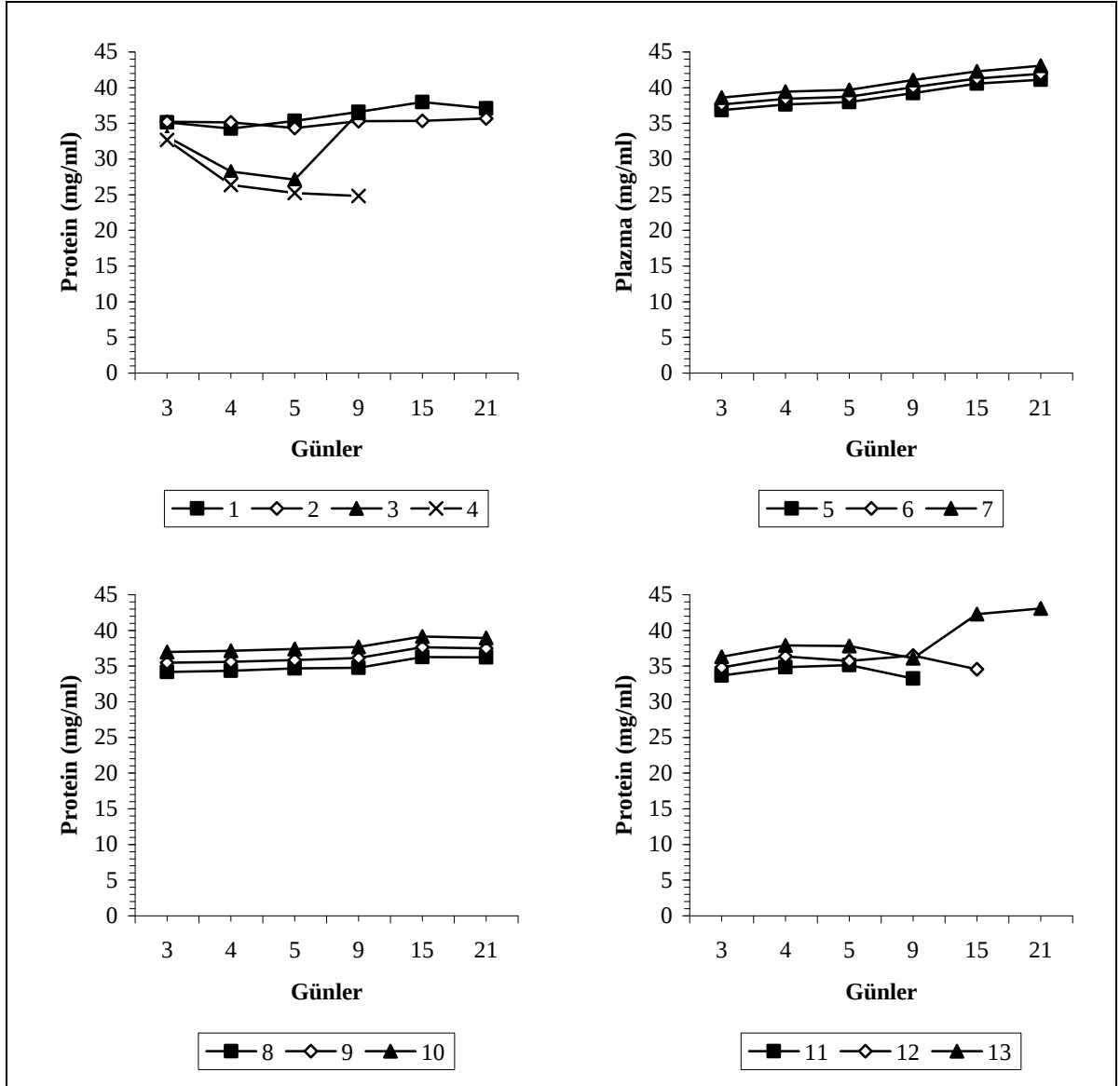
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların protein düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21.gün sonunda etanol uygulanan grup ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grup dışında tüm deneme gruplarında protein düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.6, Şekil 4.14).

Tablo 4.6. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	35,16 $\pm$ 1,22	34,26 $\pm$ 1,43	35,33 $\pm$ 1,67	36,59 $\pm$ 1,21	38,00 $\pm$ 0,78	37,11 $\pm$ 0,52
2	35,24 $\pm$ 1,07	35,16 $\pm$ 1,72	34,34 $\pm$ 0,66	35,30 $\pm$ 0,92	35,33 $\pm$ 0,80	35,69 $\pm$ 0,78
3	33,13 $\pm$ 1,03	28,24 $\pm$ 2,84 ^{1,2b;3a}	27,11 $\pm$ 1,63 ^{1,2c,3a}	36,47 $\pm$ 1,73 ^{3a,b,c}	-	-
4	32,69 $\pm$ 0,72	26,38 $\pm$ 2,36 ^{1,2b;4a}	25,25 $\pm$ 1,26 ^{1,2c;4a}	24,80 $\pm$ 1,22 ^{1,2,3c;4a}	-	-
5	36,86 $\pm$ 1,80	37,66 $\pm$ 1,67	37,97 $\pm$ 1,45	39,22 $\pm$ 1,47	40,59 $\pm$ 1,37	41,13 $\pm$ 1,63 ^{1,2f;5a,b,c}
6	37,63 $\pm$ 1,79	38,44 $\pm$ 1,65 ^{1,2b}	38,72 $\pm$ 1,45 ^{1,2c}	40,05 $\pm$ 1,48 ^{1,2d}	41,30 $\pm$ 1,37 ^{1,2e;6a,b}	41,97 $\pm$ 1,63 ^{1,2f;6a,b,c}
7	38,61 $\pm$ 1,78	39,44 $\pm$ 1,64 ^{1,2b}	39,69 $\pm$ 1,45 ^{1,2c}	41,08 $\pm$ 1,47 ^{1,2d}	42,30 $\pm$ 1,39 ^{1,2e,7a}	43,08 $\pm$ 1,61 ^{1,2f;7a}
8	34,16 $\pm$ 1,12	34,33 $\pm$ 1,12 ^{3b}	34,66 $\pm$ 1,12 ^{3c}	34,75 $\pm$ 1,09 ^{5d}	36,27 $\pm$ 1,18 ^{5e}	36,22 $\pm$ 1,09 ^{5f}
9	35,47 $\pm$ 1,16	35,61 $\pm$ 1,16 ^{3b}	35,84 $\pm$ 1,06 ^{3c}	36,14 $\pm$ 1,08 ^{6d}	37,64 $\pm$ 1,20 ^{6e}	37,49 $\pm$ 1,07 ^{6f}
10	36,97 $\pm$ 1,15	37,13 $\pm$ 1,15 ^{3b}	37,41 $\pm$ 1,07 ^{3c}	37,69 $\pm$ 1,04 ^{7d}	39,16 $\pm$ 1,20 ^{2e}	38,94 $\pm$ 1,06 ^{7f}
11	33,69 $\pm$ 0,67	34,86 $\pm$ 0,86 ^{4b}	35,13 $\pm$ 0,86 ^{4c}	33,25 $\pm$ 0,71 ^{4,5d}	-	-
12	34,80 $\pm$ 0,65	36,36 $\pm$ 0,87 ^{4b}	35,72 $\pm$ 0,80 ^{4c}	36,47 $\pm$ 0,93 ^{4,6d}	34,55 $\pm$ 0,68 ^{6e}	-
13	36,30 $\pm$ 0,65 ^{4a}	37,88 $\pm$ 0,86 ^{4b}	37,80 $\pm$ 0,84 ^{4c}	36,08 $\pm$ 0,68 ^{4,7d}	42,30 $\pm$ 1,39 ^{1,2,12e;13a,b,c,d}	43,08 $\pm$ 1,61 ^{1,2,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.14. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında protein düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

4.3.Toplam İmmunoglobulin (Ig) Miktarı

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre plazmalarındaki total Ig düzeylerinde aşağıdaki değişimler belirlendi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca total Ig düzeyi $19,14 \pm 0,69$ mg/ml ile $20,21 \pm 0,44$ mg/ml arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $19,11 \pm 0,46$ mg/ml ile $20,00 \pm 1,00$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $14,36 \pm 1,65$ mg/ml iken 5. günde $8,68 \pm 0,88$ mg/ml değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda total Ig düzeyi 3. günde $11,30 \pm 0,72$ mg/ml, 5. günde $6,29 \pm 1,15$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.7, Şekil 4.15).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda total Ig düzeyi 3. günde $19,96 \pm 0,88$ mg/ml iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $25,13 \pm 0,31$ mg/ml olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise total Ig miktarı 3. günde $20,66 \pm 0,70$ mg/ml, 21. günde $25,80 \pm 0,30$ mg/ml olarak bulundu. Total Ig miktarı 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $21,19 \pm 0,69$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $26,41 \pm 0,28$ değerine çıktı (Tablo 4.7, Şekil 4.15).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta total Ig düzeyi 3. günde $15,08 \pm 1,66$ mg/ml iken 21. günde $18,66 \pm 1,70$ mg/ml değerine ulaştı. 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $16,33 \pm 1,76$ mg/ml ve $19,97 \pm 1,68$ mg/ml olarak bulundu. 10 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların total Ig düzeyi 3. günde $17,47 \pm 1,69$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $21,19 \pm 1,64$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.7, Şekil 4.15).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta total Ig düzeyi 3. günde $12,47 \pm 0,70$ mg/ml iken 9. günde bu değer $11,83 \pm 0,69$ mg/ml' ye indi. 5 mg/kg balık oranında propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $13,47 \pm 0,72$ mg/ml iken 9. günde $13,02 \pm 0,62$ mg/ml olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların total Ig miktarı 3. günde $14,55 \pm 0,70$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $26,02 \pm 0,31$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.7, Şekil 4.15).

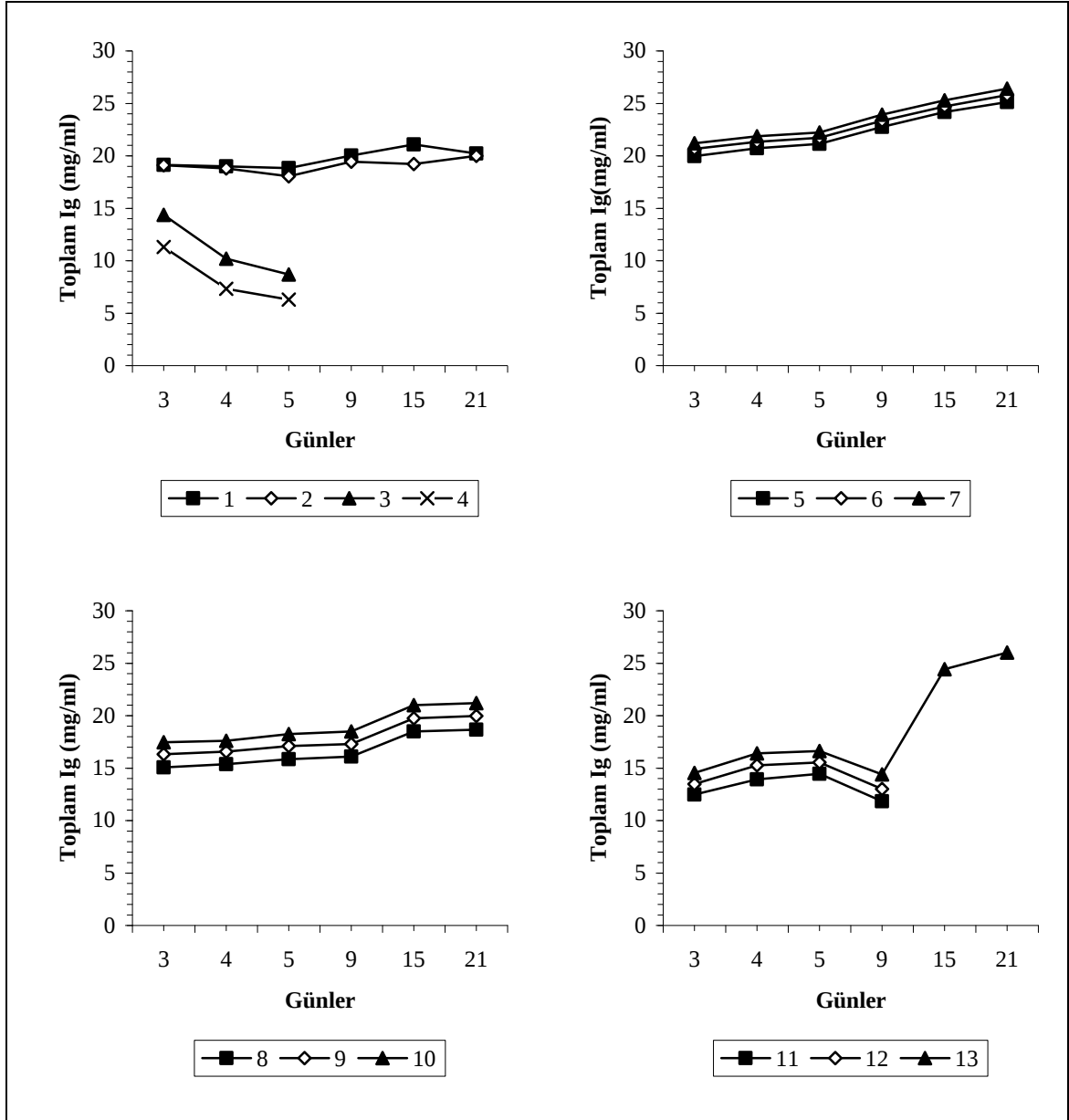
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların total Ig düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21.gün sonunda etanol uygulanan grup ile LD₅₀ oranında bakteri ile 2,5 ve 5 mg/kg balık oranında propolis verilen grup dışında tüm deneme gruplarında total Ig düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.7, Şekil 4.15).

Tablo 4.7. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	19,14 $\pm$ 0,69	19,00 $\pm$ 0,78	18,84 $\pm$ 0,56	20,02 $\pm$ 1,09	21,10 $\pm$ 0,88	20,21 $\pm$ 0,44
2	19,11 $\pm$ 0,46	18,80 $\pm$ 1,07	18,04 $\pm$ 0,88	19,43 $\pm$ 1,11	19,22 $\pm$ 1,26	20,00 $\pm$ 1,00
3	14,36 $\pm$ 1,65 ^{1,2a}	10,19 $\pm$ 1,00 ^{1,2b,3a}	8,68 $\pm$ 0,88 ^{1,2c;3a}	-	-	-
4	11,30 $\pm$ 0,72 ^{1,2,3a}	7,33 $\pm$ 0,99 ^{1,2,3b;4a}	6,29 $\pm$ 1,15 ^{1,2c;4a}	-	-	-
5	19,96 $\pm$ 0,88	20,72 $\pm$ 0,58	21,14 $\pm$ 0,43	22,75 $\pm$ 0,30 ^{1,2d;5a}	24,19 $\pm$ 0,20 ^{1,2e;5a,b,c}	25,13 $\pm$ 0,31 ^{1,2f;5a,b,c}
6	20,66 $\pm$ 0,70	21,33 $\pm$ 0,53	21,72 $\pm$ 0,36 ^{1,2c}	23,33 $\pm$ 0,29 ^{1,2d}	24,72 $\pm$ 0,13 ^{1,2e;6a}	25,80 $\pm$ 0,30 ^{1,2f;6a,b,c}
7	21,19 $\pm$ 0,69	21,88 $\pm$ 0,51 ^{2b}	22,22 $\pm$ 0,33 ^{1,2c}	23,93 $\pm$ 0,28 ^{1,2d}	25,30 $\pm$ 0,20 ^{1,2e;7a,b,c}	26,41 $\pm$ 0,28 ^{1,2f;7a,b,c}
8	15,08 $\pm$ 1,66 ^{1,2,5a}	15,38 $\pm$ 1,67 ^{1,2,3,5b}	15,86 $\pm$ 1,71 ^{1,2,3,5c}	16,11 $\pm$ 1,60 ^{1,2,5d}	18,50 $\pm$ 1,76 ^{1,2,5e;8a,b}	18,66 $\pm$ 1,70 ^{5f;8a,b}
9	16,33 $\pm$ 1,76 ^{6a}	16,58 $\pm$ 1,64 ^{3,6b}	17,11 $\pm$ 1,62 ^{3,6c}	17,30 $\pm$ 1,57 ^{6d}	19,74 $\pm$ 1,74 ^{6e;9a,b}	19,97 $\pm$ 1,68 ^{6f;9a,b}
10	17,47 $\pm$ 1,69 ^{3,7a}	17,60 $\pm$ 1,63 ^{3,7b}	18,25 $\pm$ 1,63 ^{3,7c}	18,50 $\pm$ 1,55 ^{7d}	21,00 $\pm$ 1,79 ^{7d;10a,b}	21,19 $\pm$ 1,64 ^{7e;10a,b}
11	12,47 $\pm$ 0,70 ^{1,2,4,5a}	13,94 $\pm$ 0,82 ^{1,2,4,5b}	14,46 $\pm$ 0,84 ^{1,2,4,5c}	11,83 $\pm$ 0,69 ^{1,2,5,8d}	-	-
12	13,47 $\pm$ 0,72 ^{1,2,6a}	15,27 $\pm$ 1,00 ^{1,2,4,6b}	15,53 $\pm$ 0,90 ^{1,2,4,6c}	13,02 $\pm$ 0,62 ^{1,2,6,9d}	-	-
13	14,55 $\pm$ 0,70 ^{1,2,4,7a}	16,42 $\pm$ 1,01 ^{1,2,4,7b}	16,64 $\pm$ 0,90 ^{4,7c}	14,41 $\pm$ 0,68 ^{1,2,7,10d}	24,44 $\pm$ 0,22 ^{1,2,10e;13a,b,c,d}	26,02 $\pm$ 0,31 ^{1,2,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.15. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakterisi + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakterisi + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakterisi + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakterisi + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakterisi + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakterisi + 10 mg propolis/kg balık

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların plazmalarındaki total Ig düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca total Ig düzeyi $19,08 \pm 0,78$ mg/ml ile $21,11 \pm 0,19$ mg/ml arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $18,97 \pm 0,71$ mg/ml ile $19,24 \pm 0,75$ mg/ml arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $16,16 \pm 0,90$ mg/ml iken 9. günde $7,55 \pm 0,99$ mg/ml olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda total Ig düzeyi 3. günde $11,19 \pm 0,76$ mg/ml, 9. günde $5,19 \pm 1,03$ mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.8, Şekil 4.16).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda total Ig düzeyi 3. günde $20,66 \pm 0,68$ mg/ml iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $25,69 \pm 0,31$ mg/ml olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis enjekte edilen grupta ise total Ig miktarı 3. günde $22,05 \pm 0,70$ mg/ml, 21. günde $27,19 \pm 0,30$ mg/ml olarak bulundu. Total Ig miktarı 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $23,27 \pm 0,70$ mg/ml olarak bulunurken 21. günde $28,50 \pm 0,29$ değerine ulaştı (Tablo 4.8, Şekil 4.16).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfeksiyon oluşturulduktan sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta total Ig düzeyi 3. günde $15,63 \pm 1,66$ mg/ml iken 21. günde $19,22 \pm 1,70$ mg/ml'ye çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $17,72 \pm 1,76$ mg/ml ve $21,35 \pm 1,67$ mg/ml olarak bulundu. 10 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıkların total Ig düzeyi 3. günde $19,55 \pm 1,69$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $23,27 \pm 1,29$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.8, Şekil 4.16).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta total Ig düzeyi 3. günde $13,02 \pm 0,70$ mg/ml iken 9. günde bu değer $12,39 \pm 0,69$ mg/ml olarak bulundu. 5 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıklarda ise bu değer 3. günde $14,83 \pm 0,71$ mg/ml iken 15. günde $14,41 \pm 0,62$ mg/ml'ye indi. 10 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıkların total Ig miktarı 3. günde $16,64 \pm 0,70$ mg/ml olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $28,11 \pm 0,31$ mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.8, Şekil 4.16).

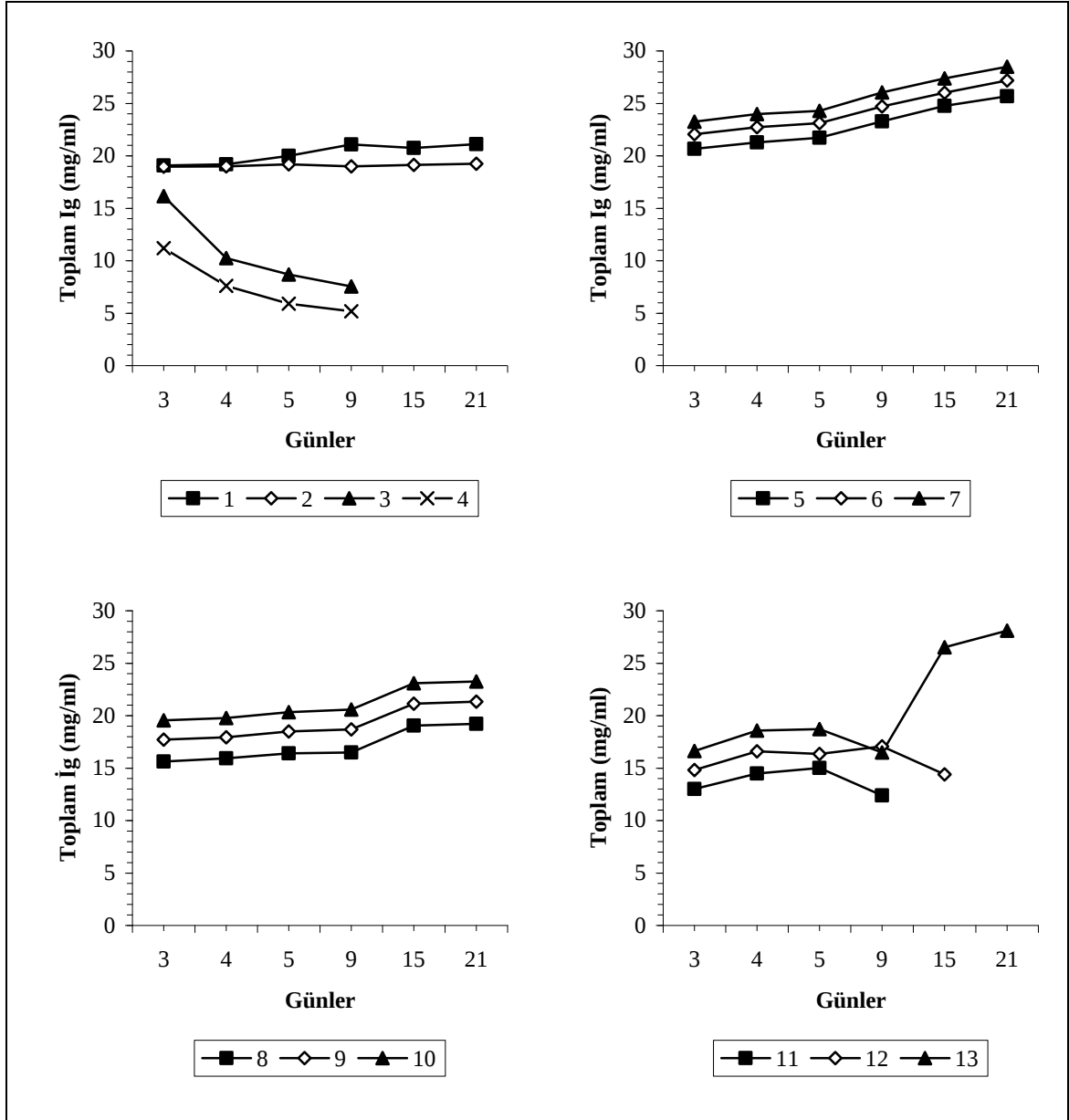
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların total Ig düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21.gün sonunda etanol uygulanan grup ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grup dışında tüm deneme gruplarında total Ig düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.8, Şekil 4.16).

Tablo 4.8. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin miktarının zamana bağlı değişimi (mg/ml, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	19,08 $\pm$ 0,78	19,18 $\pm$ 0,44	20,01 $\pm$ 0,12	21,08 $\pm$ 0,33	20,76 $\pm$ 0,67	21,11 $\pm$ 0,19
2	18,97 $\pm$ 0,71	19,00 $\pm$ 0,29	19,19 $\pm$ 0,42	19,01 $\pm$ 0,79	19,14 $\pm$ 0,73	19,24 $\pm$ 0,75
3	16,16 $\pm$ 0,90	10,24 $\pm$ 1,06 ^{1,2b;3a}	8,69 $\pm$ 0,95 ^{1,2c;3a}	7,55 $\pm$ 0,99 ^{1,2d}	-	-
4	11,19 $\pm$ 0,76 ^{1,2,3a}	7,61 $\pm$ 0,93 ^{1,2b;4a}	5,91 $\pm$ 1,16 ^{1,2c;4a}	5,19 $\pm$ 1,03 ^{1,2d;4a}	-	-
5	20,66 $\pm$ 0,68	21,27 $\pm$ 0,58	21,72 $\pm$ 0,42	23,30 $\pm$ 0,30 ^{2d}	24,75 $\pm$ 0,20 ^{1,2e;5a,b}	25,69 $\pm$ 0,31 ^{1,2f;5a,b,c}
6	22,05 $\pm$ 0,70	22,72 $\pm$ 0,53 ^{1,2b}	23,11 $\pm$ 0,36 ^{1,2c}	24,72 $\pm$ 0,29 ^{1,2d}	26,02 $\pm$ 0,14 ^{1,2e;6a,b}	27,19 $\pm$ 0,30 ^{1,2f;6a,b,c}
7	23,27 $\pm$ 0,70 ^{1,2a}	23,97 $\pm$ 0,52 ^{1,2b}	24,30 $\pm$ 0,33 ^{1,2c}	26,05 $\pm$ 0,28 ^{1,2d}	27,38 $\pm$ 0,20 ^{1,2e;7a,b,c}	28,50 $\pm$ 0,29 ^{1,2f;7a,b,c}
8	15,63 $\pm$ 1,66 ^{1,2,5a}	15,94 $\pm$ 1,67 ^{1,2,3,5b}	16,41 $\pm$ 1,70 ^{1,2,3,5c}	16,49 $\pm$ 1,53 ^{1,2,3,5d}	19,05 $\pm$ 1,76 ^{5e;8a,b}	19,22 $\pm$ 1,70 ^{5f;8a,b}
9	17,72 $\pm$ 1,76 ^{6a}	17,94 $\pm$ 1,62 ^{3,5b}	18,49 $\pm$ 1,62 ^{3,5c}	18,69 $\pm$ 1,57 ^{3,5d}	21,14 $\pm$ 1,74 ^{5e;9a,b}	21,35 $\pm$ 1,67 ^{5f;9a,b}
10	19,55 $\pm$ 1,69 ^{3,7,8a}	19,77 $\pm$ 1,61 ^{3,7,8b}	20,33 $\pm$ 1,44 ^{3,7,8c}	20,58 $\pm$ 1,39 ^{3,7,8d}	23,08 $\pm$ 1,54 ^{7,8e;10a,b}	23,27 $\pm$ 1,29 ^{7,8f;10a,b,c}
11	13,02 $\pm$ 0,70 ^{1,2,5a}	14,49 $\pm$ 0,82 ^{1,2,4,5b}	15,02 $\pm$ 0,84 ^{1,2,4,5c}	12,39 $\pm$ 0,69 ^{1,2,4,5,8d}	-	-
12	14,83 $\pm$ 0,71 ^{1,2,6a}	16,61 $\pm$ 1,02 ^{1,2,4,6b}	16,35 $\pm$ 1,05 ^{1,2,4,6c}	17,08 $\pm$ 1,12 ^{1,2,4,6,11d}	14,41 $\pm$ 0,62 ^{1,2,6,9e}	-
13	16,64 $\pm$ 0,70 ^{4,7,11a}	18,58 $\pm$ 1,01 ^{4,7,11b}	18,72 $\pm$ 0,90 ^{4,7,11c}	16,50 $\pm$ 0,68 ^{1,2,4,7,10,11d}	26,52 $\pm$ 0,21 ^{1,2,10,12e;13a,b,c,d}	28,11 $\pm$ 0,31 ^{1,2,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.16. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında toplam immunoglobulin düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

4.4. Kan ve Dokuda Lipid Peroksidasyon (MDA) Düzeyi

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre plazmalarındaki MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca MDA düzeyi $0,55\pm0,01$ nmol/g doku ile $0,56\pm0,03$ nmol/g doku arasında, etanollü yem uygulanan kontrol balıklarında ise $0,56\pm0,02$ nmol/g doku ile $0,59\pm0,03$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,17\pm0,05$ nmol/g doku iken 5. günde $0,98\pm0,02$ nmol/g doku değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda MDA düzeyi 3. günde $1,63\pm0,03$ nmol/g doku, 5. günde $1,07\pm0,04$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.9, Şekil 4.17).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda MDA düzeyi 3. günde $0,47\pm0,01$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $0,44\pm0,01$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $0,39\pm0,01$ nmol/g doku, 21. günde $0,37\pm0,02$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $0,45\pm0,02$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $0,39\pm0,01$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.9, Şekil 4.17).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta MDA düzeyi 3. günde $0,78\pm0,04$ nmol/g doku iken 21. günde $0,56\pm0,02$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $0,53\pm0,01$ nmol/g doku ve $0,53\pm0,05$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların MDA düzeyi 3. günde $0,76\pm0,02$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,52\pm0,01$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.9, Şekil 4.17).

Y.ruckeri' nin LD₇₅'i oranında bakteri ile enfeksiyon oluşturulduktan sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta MDA düzeyi 3. günde $0,55\pm0,01$ nmol/g doku iken 9. günde bu değer $0,67\pm0,01$ nmol/g doku' ya çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $0,68\pm0,03$ nmol/g doku iken 9. günde $0,57\pm0,02$ nmol/g doku olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık oranında propolis verilen balıkların MDA düzeyi 3. günde $0,85\pm0,02$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,55\pm0,01$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.9, Şekil 4.17).

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların plazmalarındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan gruptaki MDA düzeyi kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0,05$, Tablo 4.9, Şekil 4.17).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların plazmalarındaki MDA düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca MDA düzeyi $0,61 \pm 0,02$ nmol/g doku ile $0,60 \pm 0,09$ nmol/g doku arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $0,65 \pm 0,03$ nmol/g doku ile $0,68 \pm 0,15$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,38 \pm 0,45$ nmol/g doku iken 9. günde $1,07 \pm 0,22$ nmol/g doku olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda MDA düzeyi 3. günde $1,61 \pm 0,20$ nmol/g doku, 9. günde $1,47 \pm 0,42$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.10, Şekil 4.18).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda MDA düzeyi 3. günde $0,56 \pm 0,02$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $0,53 \pm 0,02$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $0,53 \pm 0,02$ nmol/g doku, 21. günde $0,36 \pm 0,11$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $0,49 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $0,36 \pm 0,10$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.10, Şekil 4.18).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta MDA düzeyi 3. günde $0,95 \pm 0,04$ nmol/g doku iken 21. günde $0,71 \pm 0,13$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $0,80 \pm 0,03$ nmol/g doku ve $0,65 \pm 0,09$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık oranında propolis enjekte edilen balıklarda MDA düzeyi 3. günde $0,80 \pm 0,07$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,65 \pm 0,08$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.10, Şekil 4.18).

Y.ruckeri'nin LD₇₅'i oranında bakteri ile enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta MDA düzeyi 3. günde $1,12 \pm 0,07$ nmol/g doku iken 9. günde $1,07 \pm 0,04$ nmol/g doku olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıklarda ise bu değer 3. günde $1,08 \pm 0,05$ nmol/g doku iken 15. günde $1,01 \pm 0,12$ nmol/g doku'ya indi. 10 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıkların MDA düzeyi 3. günde $0,96 \pm 0,03$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,74 \pm 0,02$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.10, Şekil 4.18).

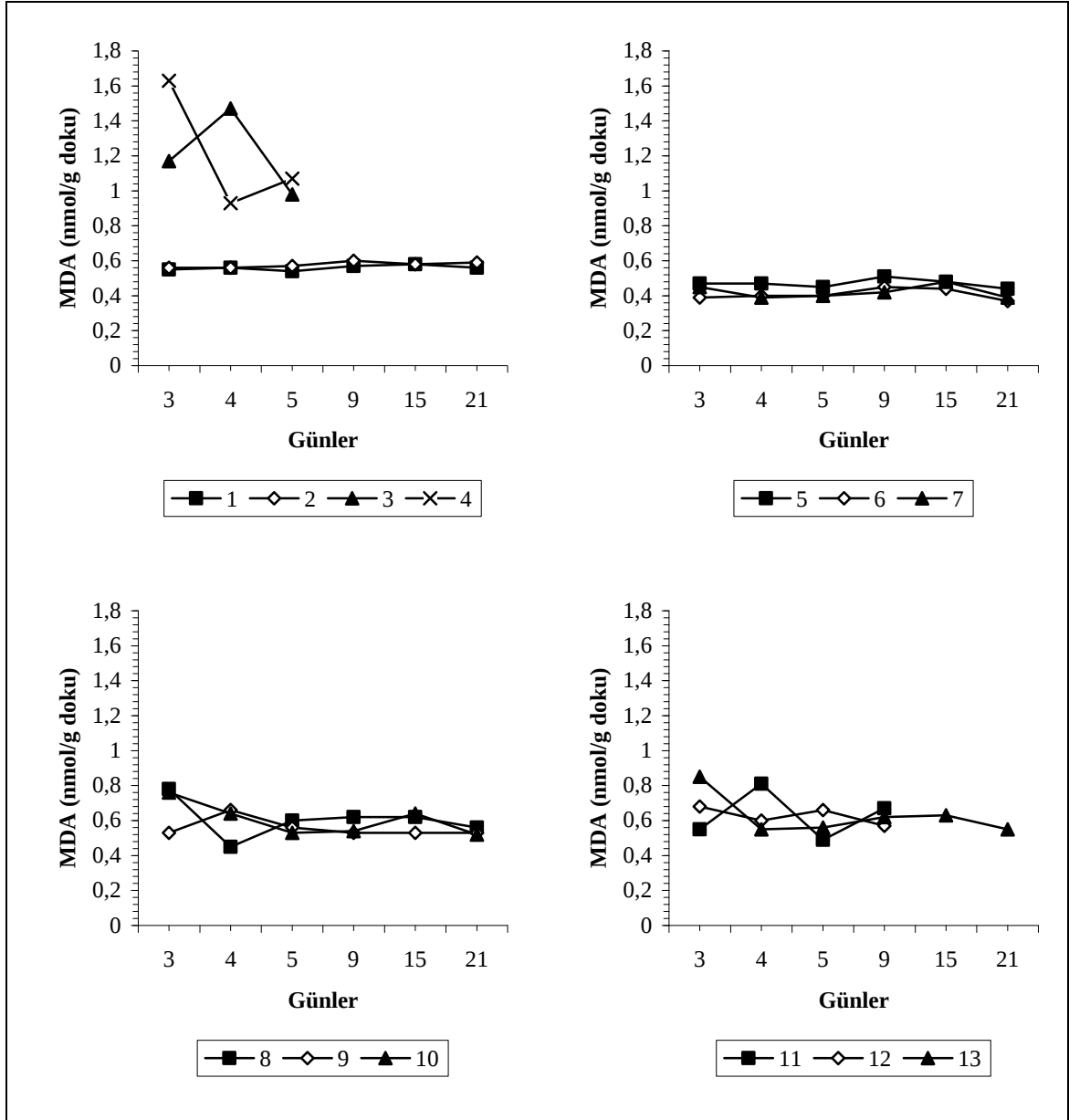
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların plazmalarındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda yalnızca 2,5, 5 ve 10 mg/kg propolisin enjeksiyonla uygulandığı gruplarda MDA düzeyi kontrol grubundan düşük bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.10, Şekil 4.18).

Tablo 4.9. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	0,55 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,02	0,56 $\pm$ 0,03
2	0,56 $\pm$ 0,02	0,56 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,03
3	1,17 $\pm$ 0,05 ^{1,2a}	1,47 $\pm$ 0,04 ^{1,2b;3a}	0,98 $\pm$ 0,02 ^{1,2c;3a,b}	-	-	-
4	1,63 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3a}	0,93 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3b;4a}	1,07 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3c;4a,b}	-	-	-
5	0,47 $\pm$ 0,01 ^{1,2a}	0,47 $\pm$ 0,01 ^{1,2b}	0,45 $\pm$ 0,09 ^{1c}	0,51 $\pm$ 0,12 ^{2d}	0,48 $\pm$ 0,02 ^{1,2e}	0,44 $\pm$ 0,01 ^{1,2f}
6	0,39 $\pm$ 0,01 ^{1,2,5a}	0,40 $\pm$ 0,09 ^{1,2,5b}	0,40 $\pm$ 0,08 ^{1,2c}	0,45 $\pm$ 0,07 ^{1,2d}	0,44 $\pm$ 0,02 ^{1,2e}	0,37 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5f;6d}
7	0,45 $\pm$ 0,02 ^{1,2a}	0,39 $\pm$ 0,01 ^{1,2,5b}	0,40 $\pm$ 0,08 ^{1,2c}	0,42 $\pm$ 0,02 ^{1,2d}	0,48 $\pm$ 0,02 ^{1,2e;7b,c}	0,39 $\pm$ 0,01 ^{1,2f;7e}
8	0,78 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3,5a}	0,45 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3b;8a}	0,60 $\pm$ 0,01 ^{3,5c;8a,b}	0,62 $\pm$ 0,02 ^{5d;8a,b}	0,62 $\pm$ 0,02 ^{5e;8a,b}	0,56 $\pm$ 0,02 ^{5f;8a,b}
9	0,53 $\pm$ 0,01 ^{3,6,8a}	0,66 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,6,8b;9a}	0,56 $\pm$ 0,01 ^{3,6c;9b}	0,53 $\pm$ 0,07 ^{6,8d;9b}	0,53 $\pm$ 0,07 ^{6,8e;9b}	0,53 $\pm$ 0,05 ^{6f;9b}
10	0,76 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,7,9a}	0,64 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,7,8b;10a}	0,53 $\pm$ 0,01 ^{3,7c;10a,b}	0,54 $\pm$ 0,01 ^{7,8d;10a,b}	0,64 $\pm$ 0,02 ^{7,9e;10a,c,d}	0,52 $\pm$ 0,01 ^{7f;10a,b,e}
11	0,55 $\pm$ 0,01 ^{4,5,8a}	0,81 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,5,8b;11a}	0,49 $\pm$ 0,03 ^{2,4,8c;11b}	0,67 $\pm$ 0,01 ^{1,5d;11a,b,c,d}	-	-
12	0,68 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,6,9,11a}	0,60 $\pm$ 0,02 ^{4,6,11b;12a}	0,66 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,6,9,11c}	0,57 $\pm$ 0,02 ^{6,11d;12a,c}	-	-
13	0,85 $\pm$ 0,02 ^{1,2,4,7,10,11,12a}	0,55 $\pm$ 0,01 ^{4,7,10,11b;13a}	0,56 $\pm$ 0,01	0,62 $\pm$ 0,05 ^{7,10d;13a}	0,63 $\pm$ 0,03 ^{7e;13a,b}	0,55 $\pm$ 0,01 ^{7f;13a,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



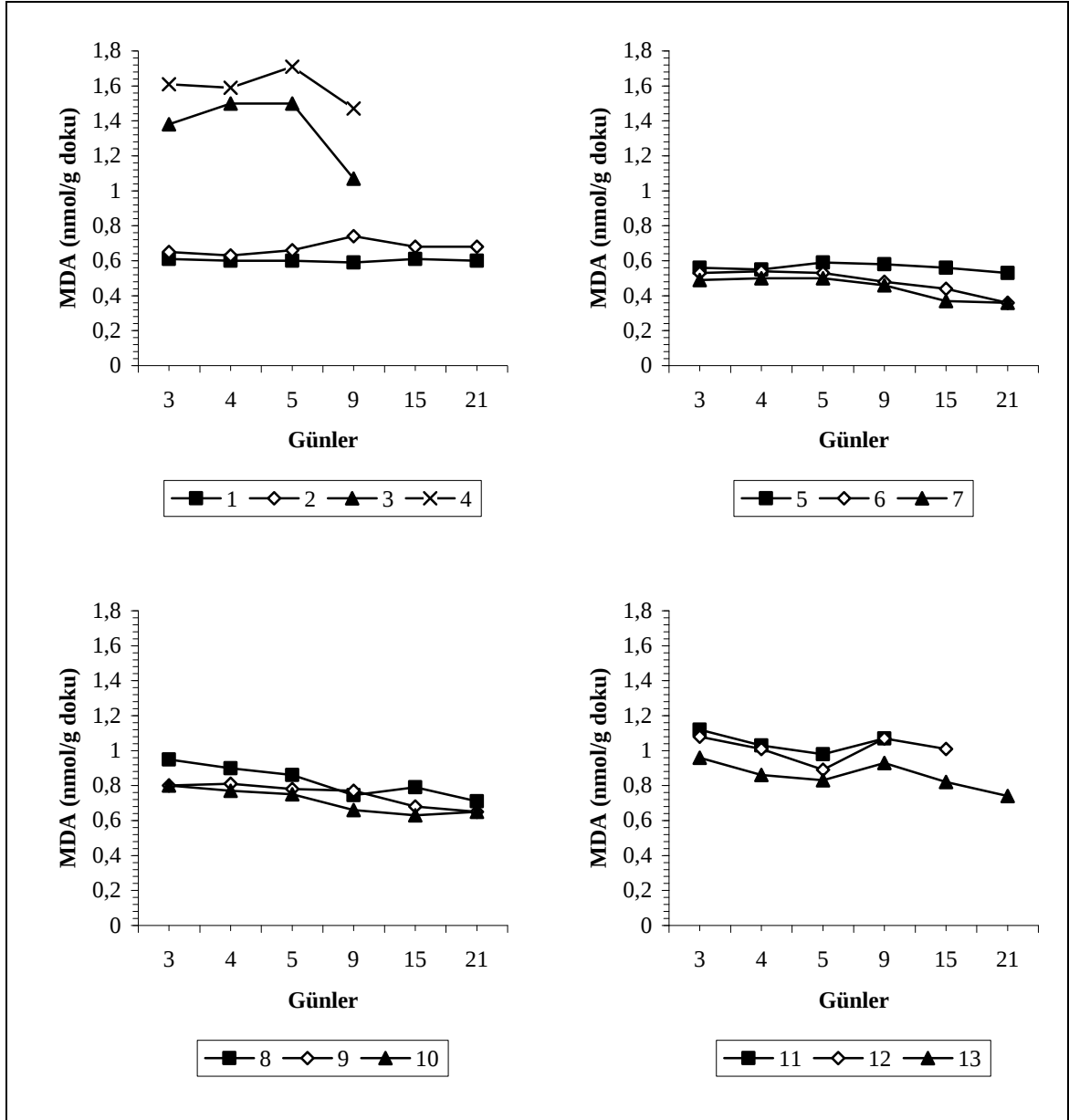
Şekil 4.17. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.10. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	0,61 $\pm$ 0,02	0,60 $\pm$ 0,07	0,60 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,19	0,61 $\pm$ 0,03	0,60 $\pm$ 0,09
2	0,65 $\pm$ 0,03	0,63 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,12	0,74 $\pm$ 0,17 ^{1d;2a,b,c}	0,68 $\pm$ 0,12	0,68 $\pm$ 0,15 ^{1f}
3	1,38 $\pm$ 0,45 ^{1,2a}	1,50 $\pm$ 0,18 ^{1,2b;3a}	1,50 $\pm$ 0,18 ^{1,2c;3a}	1,07 $\pm$ 0,22 ^{1,2d;3a,b,c}	-	-
4	1,61 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3a}	1,59 $\pm$ 0,34 ^{1,2,3b}	1,71 $\pm$ 0,15 ^{1,2,3c;4a,b}	1,47 $\pm$ 0,42 ^{1,2,3d;4a,b,c}	-	-
5	0,56 $\pm$ 0,02	0,55 $\pm$ 0,01	0,59 $\pm$ 0,15	0,58 $\pm$ 0,09	0,56 $\pm$ 0,12	0,53 $\pm$ 0,02 ^{1,2f}
6	0,53 $\pm$ 0,02 ^{1,2a}	0,54 $\pm$ 0,08	0,53 $\pm$ 0,08 ^{1,2c}	0,48 $\pm$ 0,01 ^{1,2d}	0,44 $\pm$ 0,02 ^{1,2e;6a,b,c}	0,36 $\pm$ 0,11 ^{1,2,5f;6a,b,c,d,e}
7	0,49 $\pm$ 0,14 ^{1,2a}	0,50 $\pm$ 0,06 ^{1,2b}	0,50 $\pm$ 0,07 ^{1,2,5c}	0,46 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5d}	0,37 $\pm$ 0,09 ^{1,2,5e;7a,b,c,d}	0,36 $\pm$ 0,10 ^{1,2,5f;7a,b,c,d}
8	0,95 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3,5a}	0,90 $\pm$ 0,23 ^{1,2,3,5b}	0,86 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,5c;8a}	0,74 $\pm$ 0,16 ^{1,2,3,5d;8a,b,c}	0,79 $\pm$ 0,02 ^{1,2,5e;8a,b}	0,71 $\pm$ 0,13 ^{1,5f;8a,b,c,e}
9	0,80 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,6,8a}	0,81 $\pm$ 0,17 ^{1,2,3,6,8b}	0,78 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,6,8c}	0,77 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,6d}	0,68 $\pm$ 0,02 ^{6,8e;9a,b,c,d}	0,65 $\pm$ 0,09 ^{6f;9a,b,c,d}
10	0,80 $\pm$ 0,07 ^{1,2,3,7,8a}	0,77 $\pm$ 0,16 ^{1,2,3,7,8b}	0,75 $\pm$ 0,16 ^{1,2,3,7,8c}	0,66 $\pm$ 0,09 ^{2,3,7,8,9d;10a,b,c}	0,63 $\pm$ 0,09 ^{7,8e;10a,b,c}	0,65 $\pm$ 0,08 ^{7f;10a,b,c}
11	1,12 $\pm$ 0,07 ^{1,2,4,5,8a}	1,03 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,5,8b;11a}	0,98 $\pm$ 0,02 ^{1,2,4,5,8c;11a}	1,07 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,5,8d;11c}	-	-
12	1,08 $\pm$ 0,05 ^{1,2,4,6,9a}	1,01 $\pm$ 0,25 ^{1,2,4,6,9b}	0,89 $\pm$ 0,12 ^{1,2,4,6,9,11c;12a,b}	1,07 $\pm$ 0,09 ^{1,2,4,6,9d;12c}	1,01 $\pm$ 0,12 ^{1,2,6,9e;12c}	-
13	0,96 $\pm$ 0,03 ^{1,2,4,7,10,11,12a}	0,86 $\pm$ 0,19 ^{1,2,4,7,10,11,12b;13a}	0,83 $\pm$ 0,16 ^{1,2,4,7,10,11c;13a}	0,93 $\pm$ 0,02 ^{1,2,4,7,10,11,12d;13b}	0,82 $\pm$ 0,14 ^{1,2,7,10,12e;13a,d}	0,74 $\pm$ 0,02 ^{1,7,10f;13a,b,c,d,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.18. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının plazmasında MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre karaciğer dokularındaki MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca karaciğer MDA düzeyi $0,93 \pm 0,1$ nmol/g doku ile $0,90 \pm 0,1$ nmol/g doku arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $0,92 \pm 0,3$ nmol/g doku ile $0,90 \pm 0,1$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,28 \pm 0,2$ nmol/g doku iken 5. günde $1,39 \pm 0,5$ nmol/g doku değerine çıktı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda karaciğer MDA düzeyi 3. günde $1,53 \pm 0,1$ nmol/g doku, 5. günde $1,37 \pm 0,3$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.11, Şekil 4.19).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,87 \pm 0,1$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $0,74 \pm 0,3$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,78 \pm 0,3$ nmol/g doku, 21. günde $0,46 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak bulundu. Karaciğer MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $0,81 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $0,43 \pm 0,1$ değerine indi (Tablo 4.11, Şekil 4.19).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,54 \pm 0,2$ nmol/g doku iken 21. günde $0,45 \pm 0,2$ nmol/g doku değerine indi. 5 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $0,40 \pm 0,1$ nmol/g doku ve $0,39 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunda verildiği balıkların karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,48 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,32 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.11, Şekil 4.19).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,45 \pm 0,1$ nmol/g doku iken 9. günde bu değer $0,38 \pm 0,2$ nmol/g doku' ya indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $0,36 \pm 0,2$ nmol/g doku iken 9. günde $0,37 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıkların karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,31 \pm 0,3$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,51 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.11, Şekil 4.19).

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların karaciğerindeki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda tüm gruplardaki karaciğer MDA düzeyi kontrol grubundan düşük bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.11, Şekil 4.19).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların karaciğer dokularındaki MDA düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca karaciğer MDA düzeyi $0,76 \pm 0,4$ nmol/g doku ile $0,75 \pm 0,3$ nmol/g doku arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $0,79 \pm 0,1$ nmol/g doku ile $0,74 \pm 0,5$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,04 \pm 0,1$ nmol/g doku iken 9. günde $1,33 \pm 0,4$ nmol/g doku olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda karaciğer MDA düzeyi 3. günde $1,24 \pm 0,2$ nmol/g doku, 9. günde $1,47 \pm 0,3$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.12, Şekil 4.20).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,73 \pm 0,2$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $0,49 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,43 \pm 0,2$ nmol/g doku, 21. günde $0,44 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak bulundu. Karaciğer MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $0,46 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $0,44 \pm 0,1$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.12, Şekil 4.20).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta MDA düzeyi 3. günde $0,61 \pm 0,1$ nmol/g doku iken 21. günde $0,51 \pm 0,1$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $0,49 \pm 0,1$ nmol/g doku ve $0,59 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıklarda MDA düzeyi 3. günde $0,47 \pm 0,1$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,61 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.12, Şekil 4.20).

Y.ruckeri'nin LD₇₅'i oranında bakteri ile enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıklarda karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,39 \pm 0,2$ nmol/g doku iken 9. günde $0,37 \pm 0,3$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $0,50 \pm 0,1$ nmol/g doku iken 15. günde $0,44 \pm 0,1$ nmol/g doku'ya indi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların karaciğer MDA düzeyi 3. günde $0,40 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,46 \pm 0,2$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.12, Şekil 4.20).

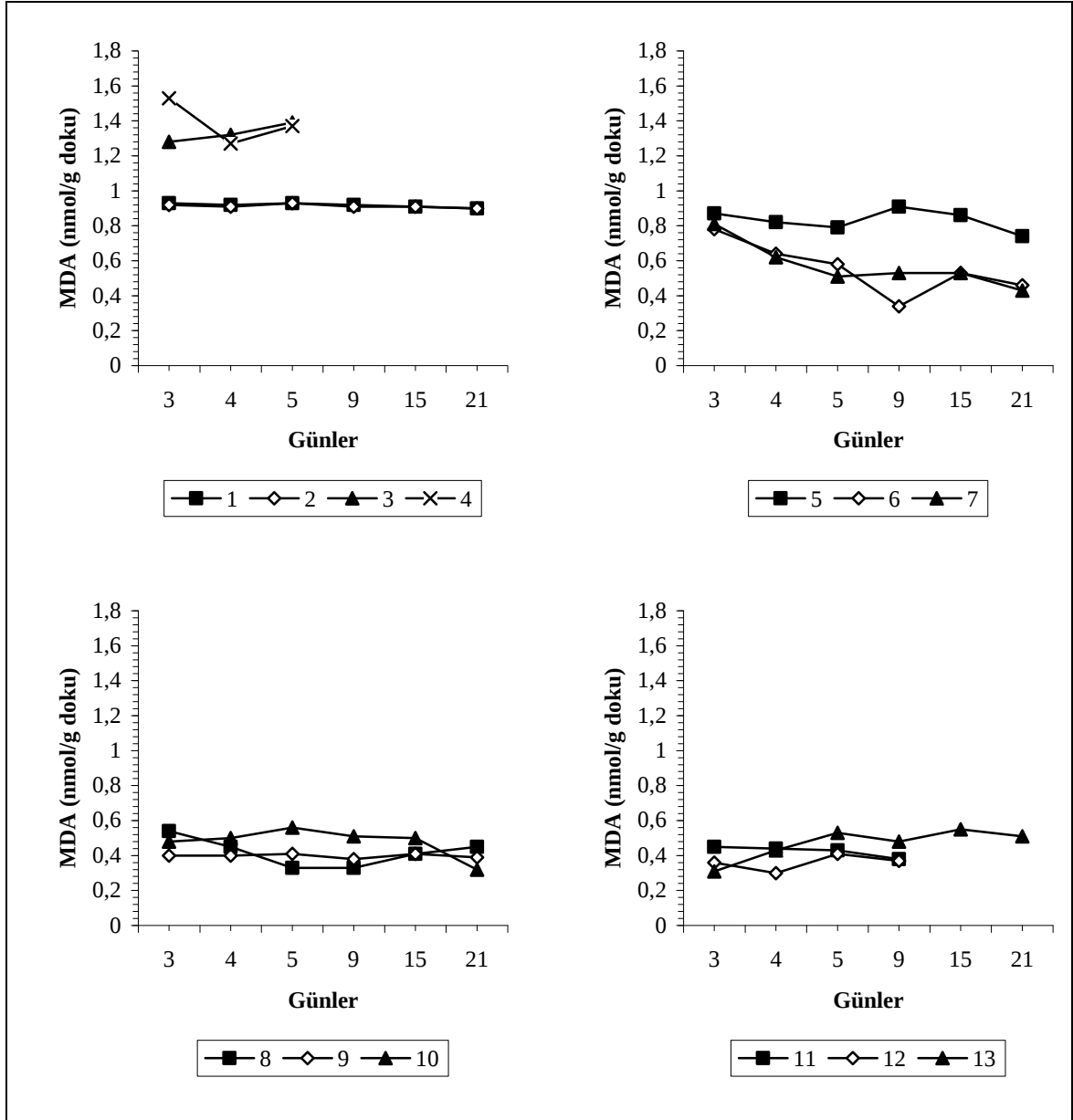
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların karaciğerindeki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Yine 21. gün sonunda tüm gruplardaki karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$, Tablo 4.12, Şekil 4.20).

Tablo 4.11. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	0,93 $\pm$ 0,1	0,92 $\pm$ 0,2	0,93 $\pm$ 0,1	0,92 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,2	0,90 $\pm$ 0,1
2	0,92 $\pm$ 0,3	0,91 $\pm$ 0,2	0,93 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,2	0,90 $\pm$ 0,1
3	1,28 $\pm$ 0,2 ^{1,2a}	1,32 $\pm$ 0,4 ^{1,2b}	1,39 $\pm$ 0,5 ^{1,2c}	-	-	-
4	1,53 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3a}	1,27 $\pm$ 0,2 ^{1,2b}	1,37 $\pm$ 0,3 ^{1,2c;4a}	-	-	-
5	0,87 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,2	0,79 $\pm$ 0,3 ^{1,2c}	0,91 $\pm$ 0,1 ^{5a}	0,86 $\pm$ 0,3	0,74 $\pm$ 0,3 ^{1,2f;5a,b,c,e}
6	0,78 $\pm$ 0,3 ^{1,2a}	0,64 $\pm$ 0,2 ^{1,2b}	0,58 $\pm$ 0,6 ^{1,2,5c;6a}	0,34 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5d;6a,b}	0,53 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5e;6a,d}	0,46 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5f;6a,d}
7	0,81 $\pm$ 0,1 ^{1,2a}	0,62 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5b}	0,51 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5c;7a}	0,53 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5,6d;7a}	0,53 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5e;7a}	0,43 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5f;7a,b}
8	0,54 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3,5a}	0,45 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,5b}	0,33 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3,5c;8a}	0,33 $\pm$ 0,4 ^{1,2,5d;8a}	0,41 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5e;8a}	0,45 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5e;8c,d}
9	0,40 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,6a}	0,40 $\pm$ 0,3 ^{1,2,3,6b}	0,41 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3,6c}	0,38 $\pm$ 0,2 ^{1,2d}	0,41 $\pm$ 0,2 ^{1,2e}	0,39 $\pm$ 0,2 ^{1,2f}
10	0,48 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,7a}	0,50 $\pm$ 0,3 ^{1,2,3b}	0,56 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8,9c}	0,51 $\pm$ 0,1 ^{1,2,8,9d}	0,50 $\pm$ 0,1 ^{1,2e}	0,32 $\pm$ 0,1 ^{1,2,8f;10a,b,c,d,e}
11	0,45 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,5a}	0,44 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,5b}	0,43 $\pm$ 0,3 ^{1,2,4,5c}	0,38 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5d}	-	-
12	0,36 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,6a}	0,30 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,6,9,11b}	0,41 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,6c}	0,37 $\pm$ 0,1 ^{1,2d}	-	-
13	0,31 $\pm$ 0,3 ^{1,2,4,7,10,11a}	0,43 $\pm$ 0,3 ^{1,2,4,7,12b}	0,53 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,12c;13a}	0,48 $\pm$ 0,2 ^{1,2d}	0,55 $\pm$ 0,2 ^{1,2e;13a}	0,51 $\pm$ 0,2 ^{1,2,10f;13a}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



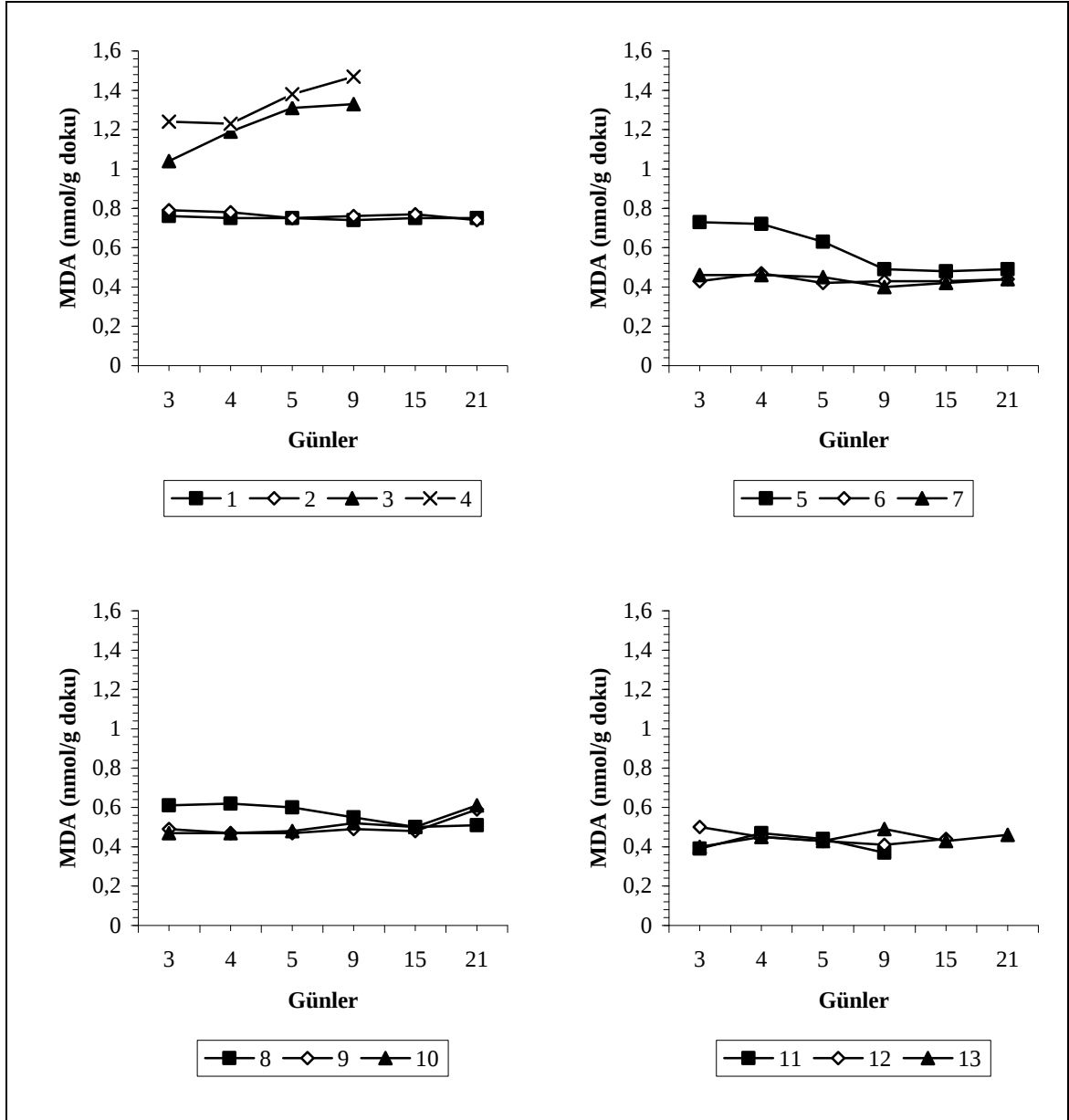
Şekil 4.19. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.12. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p < 0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	0,76 $\pm$ 0,4	0,75 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,3	0,74 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,3
2	0,79 $\pm$ 0,1	0,78 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,2	0,76 $\pm$ 0,3	0,77 $\pm$ 0,5	0,74 $\pm$ 0,5
3	1,04 $\pm$ 0,1 ^{1,2a}	1,19 $\pm$ 0,3 ^{1,2b;3a}	1,31 $\pm$ 0,2 ^{1,2c;3a,b}	1,33 $\pm$ 0,4 ^{1,2d;3a,b}	-	-
4	1,24 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3a}	1,23 $\pm$ 0,2 ^{1,2b}	1,38 $\pm$ 0,2 ^{1,2c;4a,b}	1,47 $\pm$ 0,3 ^{1,2d;4a,b}	-	-
5	0,73 $\pm$ 0,2	0,72 $\pm$ 0,1	0,63 $\pm$ 0,1 ^{1,2c;5a,b}	0,49 $\pm$ 0,1 ^{1,2d;5a,b,c}	0,48 $\pm$ 0,2 ^{1,2e;5a,b,c}	0,49 $\pm$ 0,1 ^{1,2f;5a,b,c}
6	0,43 $\pm$ 0,2 ^{1,2,5a}	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5b}	0,42 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5c}	0,43 $\pm$ 0,1 ^{1,2d}	0,43 $\pm$ 0,1 ^{1,2e}	0,44 $\pm$ 0,1 ^{1,2f}
7	0,46 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5a}	0,46 $\pm$ 0,5 ^{1,2,5b}	0,45 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5c}	0,40 $\pm$ 0,1 ^{1,2,5d}	0,42 $\pm$ 0,1 ^{1,2e}	0,44 $\pm$ 0,1 ^{1,2f}
8	0,61 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,5a}	0,62 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,5b}	0,60 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3c}	0,55 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3d}	0,50 $\pm$ 0,1 ^{1,2e;8a,b,c}	0,51 $\pm$ 0,1 ^{1,2f;8a,b,c}
9	0,49 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8a}	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8b}	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8c}	0,49 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3d}	0,48 $\pm$ 0,2 ^{1,2e}	0,59 $\pm$ 0,2 ^{1,2,6f;9a,b,c,d,e}
10	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8a}	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8b}	0,48 $\pm$ 0,1 ^{1,2,3,8c}	0,52 $\pm$ 0,2 ^{1,2,3,7d}	0,50 $\pm$ 0,2 ^{1,2,7e}	0,61 $\pm$ 0,2 ^{1,2,7f;10a,b,c,d,e}
11	0,39 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,5,8a}	0,47 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,5,8b}	0,44 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,5,8c}	0,37 $\pm$ 0,3 ^{1,2,4,5,8d;11a}	-	-
12	0,50 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4,11a}	0,45 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4b}	0,43 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4c}	0,41 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,9d}	0,44 $\pm$ 0,1 ^{1,2e}	-
13	0,40 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,11,12a}	0,45 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4b}	0,43 $\pm$ 0,1 ^{1,2,4c}	0,49 $\pm$ 0,2 ^{1,2,4,7,11,12d;13a}	0,43 $\pm$ 0,1 ^{1,2,10e}	0,46 $\pm$ 0,2 ^{1,2,10f}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.20. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı oranlarda yemle propolis verilen deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre böbreklerindeki MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının böbreklerinde çalışma boyunca MDA düzeyi $13,30 \pm 0,32$ nmol/g doku ile $13,28 \pm 0,77$ nmol/g doku arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $13,32 \pm 0,22$ nmol/g doku ile $13,29 \pm 0,29$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $19,53 \pm 0,25$ nmol/g doku iken 5. günde $15,34 \pm 0,99$ nmol/g doku değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların böbreklerinde MDA düzeyi 3. günde $19,78 \pm 0,65$ nmol/g doku, 5. günde $19,71 \pm 0,34$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.13, Şekil 4.21).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların böbreklerindeki MDA düzeyi 3. günde $13,61 \pm 0,60$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $11,16 \pm 0,19$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $11,92 \pm 0,28$ nmol/g doku, 21. günde $9,49 \pm 0,38$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $6,81 \pm 0,43$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $6,62 \pm 0,43$ değerine indi (Tablo 4.13, Şekil 4.21).

Y.ruckeri'nin LD₅₀'si oranında bakteri verildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin oral verildiği grupta böbrek MDA düzeyi 3. günde $11,75 \pm 0,20$ nmol/g doku iken 21. günde $8,40 \pm 0,39$ nmol/g doku değerine indi. 5 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $10,32 \pm 0,33$ nmol/g doku ve $6,74 \pm 0,41$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların böbreklerindeki MDA düzeyi 3. günde $2,22 \pm 0,29$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,89 \pm 0,22$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.13, Şekil 4.21).

LD₇₅ oranında bakteri ile oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların böbreklerinde MDA düzeyi 3. günde $9,10 \pm 0,40$ nmol/g doku iken 9. günde bu değer $11,68 \pm 0,66$ nmol/g doku değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $9,34 \pm 0,49$ nmol/g doku iken 9. günde $11,32 \pm 0,49$ nmol/g doku olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıkların böbreklerindeki MDA düzeyi 3. günde $0,88 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,75 \pm 0,15$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.13, Şekil 4.21).

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların böbreklerindeki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda tüm gruplardaki MDA düzeyi kontrol grubundan düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.13, Şekil 4.21).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların böbreklerindeki MDA düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının böbreklerinde çalışma boyunca MDA düzeyi $7,37 \pm 0,17$ nmol/g doku ile $7,34 \pm 0,19$ nmol/g doku arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $7,51 \pm 0,17$ nmol/g doku ile $7,53 \pm 0,26$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $12,10 \pm 0,15$ nmol/g doku iken 9. günde $12,45 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların böbreklerinde MDA düzeyi 3. günde $12,28 \pm 0,14$ nmol/g doku, 9. günde $14,42 \pm 0,41$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.14, Şekil 4.22).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda böbrek MDA düzeyi 3. günde $6,70 \pm 0,19$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $4,73 \pm 0,18$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $5,94 \pm 0,19$ nmol/g doku, 21. günde $4,14 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $6,00 \pm 0,31$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $3,65 \pm 0,19$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.14, Şekil 4.22).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfeksiyon oluşturulduktan sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta MDA düzeyi 3. günde $1,58 \pm 0,10$ nmol/g doku iken 21. günde $0,67 \pm 0,10$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $0,54 \pm 0,02$ nmol/g doku ve $0,68 \pm 0,20$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin enjeksiyonla verildiği balıklarda MDA düzeyi 3. günde $0,63 \pm 0,30$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,80 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.14, Şekil 4.22).

LD₇₅ oranında bakteri ile enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların böbreklerinde MDA düzeyi 3. günde $1,73 \pm 0,10$ nmol/g doku iken 9. günde $1,72 \pm 0,20$ nmol/g doku olarak bulundu. LD₇₅ oranında bakteri ve propolisin 5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $1,66 \pm 0,20$ nmol/g doku iken 15. günde $0,93 \pm 0,16$ nmol/g doku'ya indi. LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık dozundapropolisin enjeksiyonla verildiği balıkların böbreklerinde MDA düzeyi 3. günde $1,29 \pm 0,15$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $0,87 \pm 0,12$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.14, Şekil 4.22).

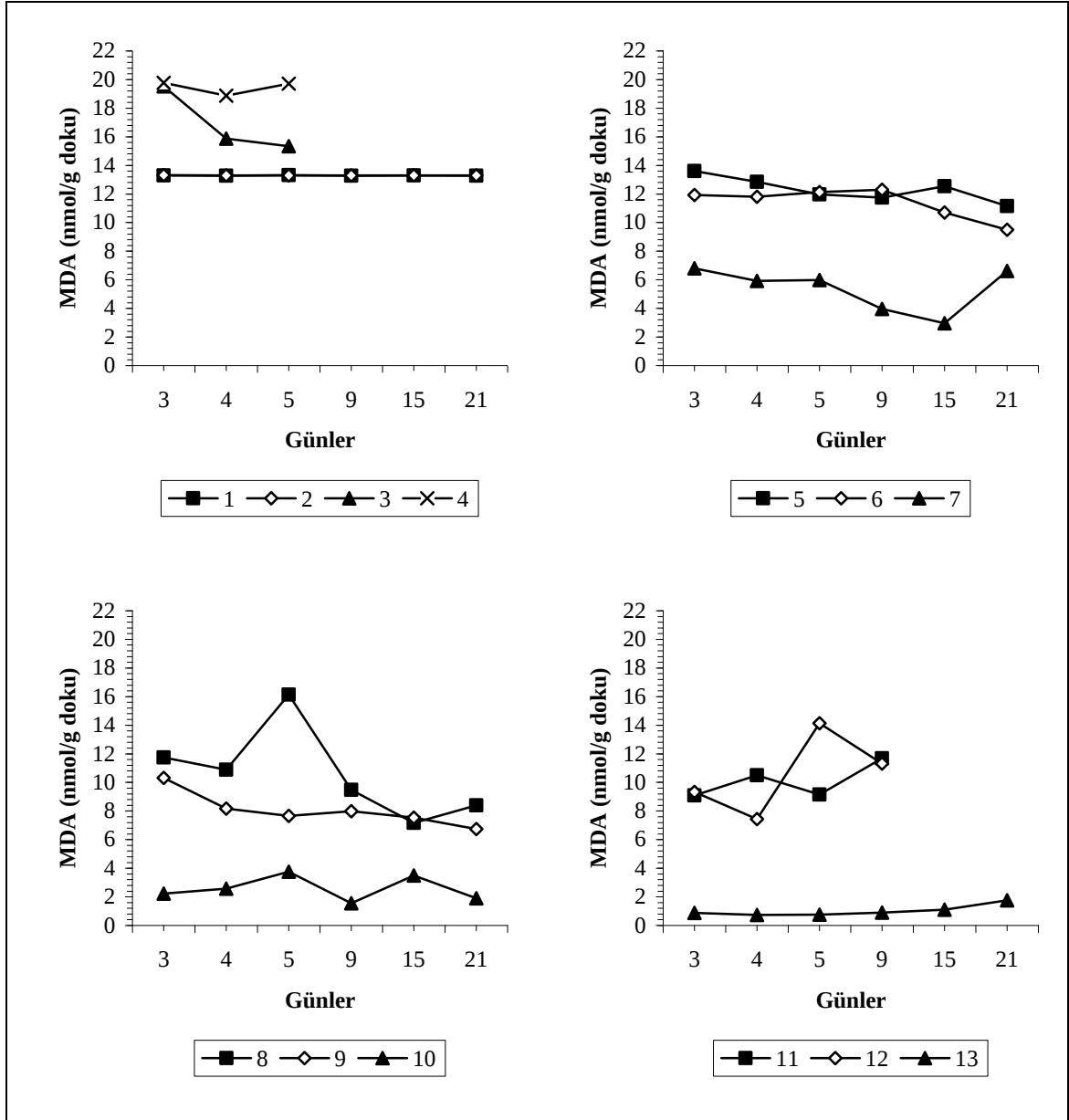
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların böbreklerindeki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Yine 21. gün sonunda tüm gruplardaki karaciğer MDA düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$, Tablo 4.14, Şekil 4.22).

Tablo 4.13. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	13,30 $\pm$ 0,32	13,28 $\pm$ 0,22	13,31 $\pm$ 0,97	13,27 $\pm$ 0,44	13,29 $\pm$ 0,54	13,28 $\pm$ 0,77
2	13,32 $\pm$ 0,22	13,30 $\pm$ 0,17	13,30 $\pm$ 0,66	13,29 $\pm$ 0,43	13,30 $\pm$ 0,34	13,29 $\pm$ 0,29
3	19,53 $\pm$ 0,25 ^{1,2a}	15,88 $\pm$ 0,63 ^{1,2b;3a}	15,34 $\pm$ 0,99 ^{1,2c;3a}	-	-	-
4	19,78 $\pm$ 0,65 ^{1,2a}	18,88 $\pm$ 0,72 ^{1,2,3b}	19,71 $\pm$ 0,34 ^{1,2,3c}	-	-	-
5	13,61 $\pm$ 0,60	12,84 $\pm$ 0,89	11,97 $\pm$ 0,10 ^{1,2c;5a}	11,74 $\pm$ 0,28 ^{1,2d;5a}	12,54 $\pm$ 0,20	11,16 $\pm$ 0,19 ^{1,2f,5a,b,e}
6	11,92 $\pm$ 0,28 ^{1,2,5a}	11,80 $\pm$ 0,21 ^{1,2b}	12,14 $\pm$ 0,19 ^{1,2c}	12,29 $\pm$ 0,14	10,70 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	9,49 $\pm$ 0,38 ^{1,2,5f;6a,b,c,d,e}
7	6,81 $\pm$ 0,43 ^{1,2,5,6a}	5,92 $\pm$ 0,44 ^{1,2,5,6b}	5,99 $\pm$ 0,45 ^{1,2,5,6c}	3,96 $\pm$ 0,27 ^{1,2,5,6d;7a,b,c}	2,97 $\pm$ 0,42 ^{1,2,5,6e;7a,b,c}	6,62 $\pm$ 0,43 ^{1,2,5,6f;7d,e}
8	11,75 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3,5a}	10,88 $\pm$ 0,29 ^{1,2,3,5b}	16,13 $\pm$ 0,92 ^{1,2,5c;8a,b}	9,47 $\pm$ 0,36 ^{1,2,5d;8a,b,c}	7,16 $\pm$ 0,44 ^{1,2,5e;8a,b,c,d}	8,40 $\pm$ 0,39 ^{1,2,5f;8a,b,c,d,e}
9	10,32 $\pm$ 0,33 ^{1,2,3,6,8a}	8,18 $\pm$ 0,35 ^{1,2,3,6,8b}	7,65 $\pm$ 0,47 ^{1,2,3,6,8c;9a}	7,98 $\pm$ 0,43 ^{1,2,6,8d;9a}	7,54 $\pm$ 0,50 ^{1,2,6,8e;9a}	6,74 $\pm$ 0,41 ^{1,2,6,8f;9a,b,d}
10	2,22 $\pm$ 0,29 ^{1,2,3,7,8,9a}	2,58 $\pm$ 0,51 ^{1,2,3,7,8,9b}	3,75 $\pm$ 0,40 ^{1,2,3,7,8,9c;10a,b}	1,55 $\pm$ 0,21 ^{1,2,7,8,9d;10c}	3,49 $\pm$ 0,40 ^{1,2,8,9e;10d}	1,89 $\pm$ 0,22 ^{1,2,7,8,9f;10c,e}
11	9,10 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4,5,,8a}	10,50 $\pm$ 0,32 ^{1,2,4,5b}	9,15 $\pm$ 0,25 ^{1,2,4,5,8c}	11,68 $\pm$ 0,66 ^{1,2,8d;11a,c}	-	-
12	9,34 $\pm$ 0,49 ^{1,2,4,6a}	7,44 $\pm$ 0,22 ^{1,2,4,6b}	14,13 $\pm$ 0,89 ^{4,6,9,11c;12a,b}	11,32 $\pm$ 0,49 ^{1,2,9d;12a,b,c}	-	-
13	0,88 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,10,11,12a}	0,74 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,10,11,12b}	0,75 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,10,11,12c}	0,90 $\pm$ 0,10 ^{1,2,7,11,12d}	1,11 $\pm$ 0,14 ^{1,2,7,10e}	1,75 $\pm$ 0,15 ^{1,2,7f}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



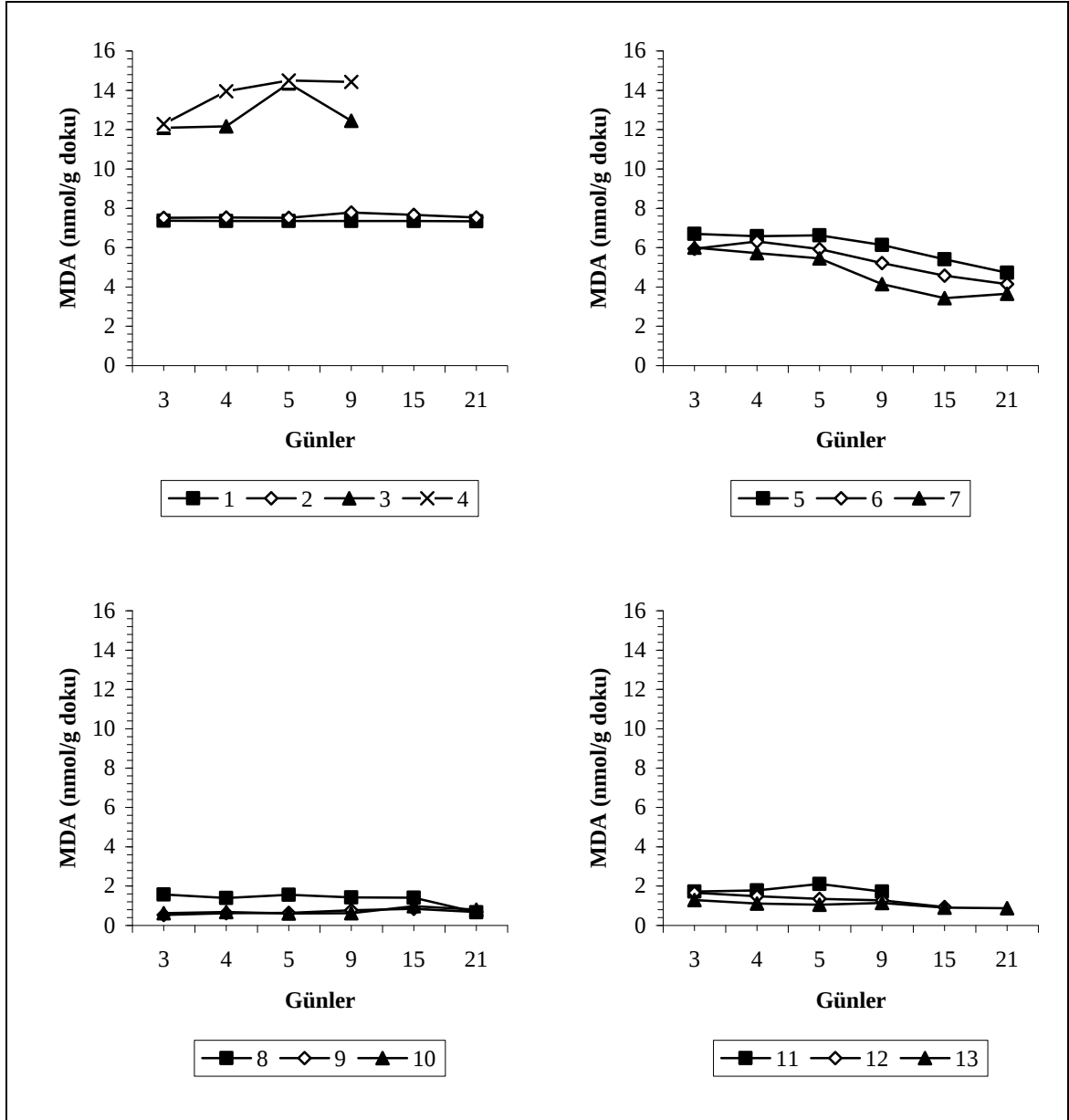
Şekil 4.21. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.14. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	7,37 $\pm$ 0,17	7,36 $\pm$ 0,18	7,35 $\pm$ 0,12	7,36 $\pm$ 0,10	7,35 $\pm$ 0,10	7,34 $\pm$ 0,19
2	7,51 $\pm$ 0,17	7,53 $\pm$ 0,23	7,52 $\pm$ 0,31	7,78 $\pm$ 0,17	7,66 $\pm$ 0,21	7,53 $\pm$ 0,26
3	12,10 $\pm$ 0,15 ^{1,2a}	12,17 $\pm$ 0,10 ^{1,2b}	14,35 $\pm$ 0,36 ^{1,2c;3a,b}	12,45 $\pm$ 0,14 ^{1,2d;3c}	-	-
4	12,28 $\pm$ 0,14 ^{1,2a}	13,95 $\pm$ 0,60 ^{1,2,3b;4a}	14,50 $\pm$ 0,31 ^{1,2c;4a,b}	14,42 $\pm$ 0,41 ^{1,2,3d;4a,b}	-	-
5	6,70 $\pm$ 0,19 ^{1,2a}	6,58 $\pm$ 0,12 ^{1,2b}	6,62 $\pm$ 0,24 ^{1,2c}	6,13 $\pm$ 0,09 ^{1,2d;5a}	5,41 $\pm$ 0,12 ^{1,2e;5a,b,c,d}	4,73 $\pm$ 0,18 ^{1,2f;5a,b,c,d,e}
6	5,94 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5a}	6,31 $\pm$ 0,14 ^{1,2b}	5,93 $\pm$ 0,12 ^{1,2c}	5,22 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5d;6a,b,c}	4,57 $\pm$ 0,04 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	4,14 $\pm$ 0,10 ^{1,2,5f;6a,b,c,d,e}
7	6,00 $\pm$ 0,31 ^{1,2,5a}	5,72 $\pm$ 0,06 ^{1,2,5,6b}	5,45 $\pm$ 0,23 ^{1,2,5,6c}	4,15 $\pm$ 0,07 ^{1,2,5,6d;7a,b,c}	3,43 $\pm$ 0,08 ^{1,2,5,6e;7a,b,c,d}	3,65 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	1,58 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,5a}	1,40 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,5b}	1,56 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,5c}	1,42 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,5d}	1,41 $\pm$ 0,10 ^{1,2,5e}	0,67 $\pm$ 0,10 ^{1,2,5f;8a,b,c,d,e}
9	0,54 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,6,8a}	0,63 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3,6,8b}	0,64 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3,6,8c}	0,77 $\pm$ 0,30 ^{1,2,3,6,8d}	0,84 $\pm$ 0,30 ^{1,2,6,8e}	0,68 $\pm$ 0,20 ^{1,2,6f}
10	0,63 $\pm$ 0,30 ^{1,2,3,7,8a}	0,69 $\pm$ 0,30 ^{1,2,3,7,8b}	0,61 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3,7,8c}	0,62 $\pm$ 0,20 ^{1,2,3,7,8d}	0,98 $\pm$ 0,10 ^{1,2,7e}	0,80 $\pm$ 0,10 ^{1,2,7f}
11	1,73 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,5a}	1,79 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,5b}	2,11 $\pm$ 0,16 ^{1,2,4,5,8c}	1,72 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,5d}	-	-
12	1,66 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,6,9a}	1,48 $\pm$ 0,30 ^{1,2,4,6,9b}	1,35 $\pm$ 0,12 ^{1,2,4,6,9c}	1,28 $\pm$ 0,14 ^{1,2,4,6,9d}	0,93 $\pm$ 0,16 ^{1,2e;12a}	-
13	1,29 $\pm$ 0,15 ^{1,2,4,7,10a}	1,11 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,7,11b}	1,06 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,7,11c}	1,14 $\pm$ 0,13 ^{1,2,4,7,10,11d}	0,90 $\pm$ 0,14 ^{1,2,7e}	0,87 $\pm$ 0,12 ^{1,2,7f}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.22. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı oranlarda yemle propolis verilen deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre dalak dokusundaki MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının dalağında çalışma boyunca MDA düzeyi $6,66 \pm 0,39$ nmol/g doku ile $6,67 \pm 0,32$ nmol/g doku arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $6,67 \pm 0,11$ nmol/g doku ile $6,69 \pm 0,69$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $9,44 \pm 0,21$ nmol/g doku iken 5. günde $8,69 \pm 0,71$ nmol/g doku değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $10,30 \pm 0,78$ nmol/g doku, 5. günde $12,03 \pm 1,01$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.15, Şekil 4.23).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $3,89 \pm 0,65$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $2,99 \pm 0,40$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $5,81 \pm 0,49$ nmol/g doku, 21. günde $1,55 \pm 0,19$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $3,95 \pm 0,47$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $1,54 \pm 0,20$ değerine indi (Tablo 4.15, Şekil 4.23).

Y.ruckeri' nin LD₅₀'si oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin oral verildiği grupta dalak MDA düzeyi 3. günde $2,55 \pm 0,31$ nmol/g doku iken 21. günde $1,44 \pm 0,28$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $2,15 \pm 0,26$ nmol/g doku ve $1,88 \pm 0,09$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların dalağındaki MDA düzeyi 3. günde $2,87 \pm 0,24$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,20 \pm 0,06$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.15, Şekil 4.23).

LD₇₅ oranında bakteri ile oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $1,44 \pm 0,17$ nmol/g doku iken 9. günde bu değer $1,42 \pm 0,09$ nmol/g doku değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ve propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $1,77 \pm 0,34$ nmol/g doku iken 9. günde $1,36 \pm 0,21$ nmol/g doku olarak tespit edildi. LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların dalağındaki MDA düzeyi 3. günde $2,97 \pm 0,31$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,47 \pm 0,20$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.15, Şekil 4.23).

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların dalağındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda etanollu yem verilen grupta MDA düzeyi kontrol grubundan yüksek diğer tüm gruplarda ise düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.15, Şekil 4.23).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların dalağındaki MDA düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının dalağında çalışma boyunca MDA düzeyi $6,69 \pm 0,17$ nmol/g doku ile $6,70 \pm 0,56$ nmol/g doku arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $6,95 \pm 0,39$ nmol/g doku ile $7,24 \pm 0,07$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $9,16 \pm 0,15$ nmol/g doku iken 9. günde $10,48 \pm 0,25$ nmol/g doku olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $10,20 \pm 0,18$ nmol/g doku, 9. günde $16,90 \pm 0,71$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.16, Şekil 4.24).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda dalak MDA düzeyi 3. günde $3,61 \pm 0,55$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $2,32 \pm 0,29$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $3,88 \pm 0,36$ nmol/g doku, 21. günde $1,39 \pm 0,06$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $3,07 \pm 0,33$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $1,38 \pm 0,10$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.16, Şekil 4.24).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği gruptaki balıkların dalak MDA düzeyi 3. günde $1,76 \pm 0,14$ nmol/g doku iken 21. günde $1,30 \pm 0,08$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $1,69 \pm 0,11$ nmol/g doku ve $1,21 \pm 0,05$ nmol/g doku olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin enjeksiyonla verildiği balıklarda MDA düzeyi 3. günde $1,52 \pm 0,12$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,19 \pm 0,05$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.16, Şekil 4.24).

Y.ruckeri' nin LD₇₅' i oranında bakteri ile enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $2,71 \pm 0,25$ nmol/g doku iken 9. günde $3,11 \pm 0,16$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $2,18 \pm 0,32$ nmol/g doku iken 15. günde $1,50 \pm 0,11$ nmol/g doku'ya indi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların dalağında MDA düzeyi 3. günde $2,18 \pm 0,15$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $1,40 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.16, Şekil 4.24).

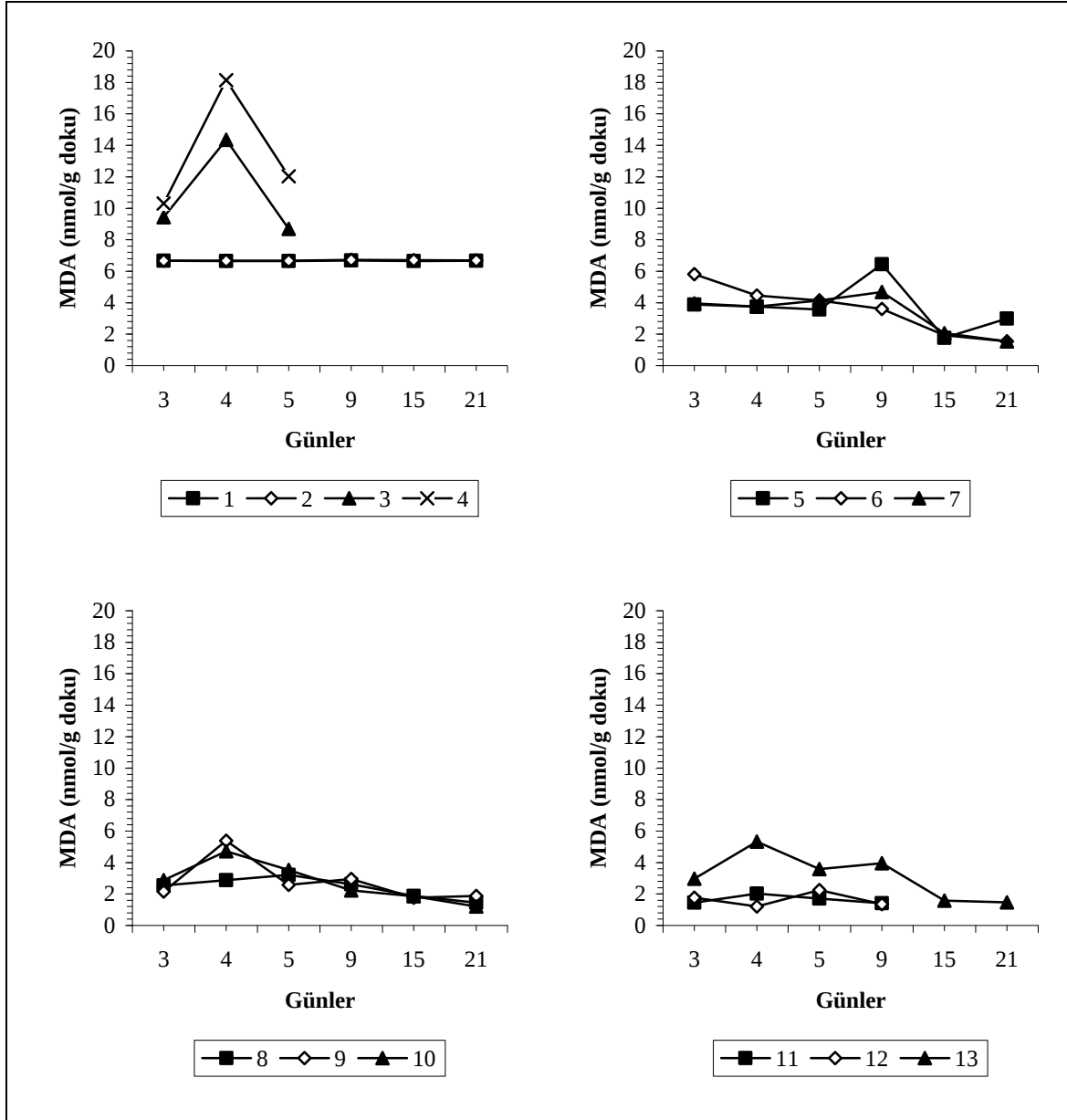
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların dalağındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda etanol enjekte edilen grupta MDA düzeyi kontrol grubundan yüksek diğer tüm gruplarda ise düşük bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.16, Şekil 4.24).

Tablo 4.15. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	6,66 $\pm$ 0,39	6,64 $\pm$ 0,82	6,65 $\pm$ 0,45	6,68 $\pm$ 0,11	6,65 $\pm$ 0,13	6,67 $\pm$ 0,32
2	6,67 $\pm$ 0,11	6,66 $\pm$ 0,56	6,67 $\pm$ 0,09	6,72 $\pm$ 0,14	6,70 $\pm$ 0,27	6,69 $\pm$ 0,69
3	9,44 $\pm$ 0,21 ^{1,2a}	14,36 $\pm$ 1,65 ^{1,2b;3a}	8,69 $\pm$ 0,71 ^{1,2c}	-	-	-
4	10,30 $\pm$ 0,78 ^{1,2a}	18,15 $\pm$ 1,26 ^{1,2,3b;4a}	12,03 $\pm$ 1,01 ^{1,2,3c;4a,b}	-	-	-
5	3,89 $\pm$ 0,65 ^{1,2a}	3,76 $\pm$ 0,28 ^{1,2b}	3,56 $\pm$ 0,19 ^{1,2c}	6,45 $\pm$ 0,40 ^{5a,b,c}	1,76 $\pm$ 0,21 ^{1,2e;5a,b,c,d}	2,99 $\pm$ 0,40 ^{1,2f;5d,e}
6	5,81 $\pm$ 0,49 ^{5a}	4,45 $\pm$ 0,20 ^{1,2b}	4,15 $\pm$ 0,26 ^{1,2c;6a}	3,60 $\pm$ 0,67 ^{1,2,5d;6a}	1,94 $\pm$ 0,29 ^{1,2e;6a,b,c,d}	1,55 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5f;6a,b,c,d}
7	3,95 $\pm$ 0,47 ^{1,2,6a}	3,75 $\pm$ 0,23 ^{1,2b}	4,14 $\pm$ 0,23 ^{1,2c}	4,68 $\pm$ 0,61 ^{1,2,5d}	2,07 $\pm$ 0,16 ^{1,2e;7a,b,c,d}	1,54 $\pm$ 0,20 ^{1,2,5f;7a,b,c,d}
8	2,55 $\pm$ 0,31 ^{1,2,3,5a}	2,87 $\pm$ 0,56 ^{1,2,3,5b}	3,21 $\pm$ 0,30 ^{1,2,3c}	2,61 $\pm$ 0,52 ^{1,2,5d}	1,87 $\pm$ 0,22 ^{1,2e;8c}	1,44 $\pm$ 0,28 ^{1,2,5f;8b,c,d}
9	2,15 $\pm$ 0,26 ^{1,2,3,6a}	5,38 $\pm$ 0,43 ^{3b;9a}	2,58 $\pm$ 0,14 ^{1,2,3,6c;9b}	2,95 $\pm$ 0,20 ^{1,2d,9b}	1,76 $\pm$ 0,19 ^{1,2e;9b,d}	1,88 $\pm$ 0,09 ^{1,2f}
10	2,87 $\pm$ 0,24 ^{1,2,3a}	4,71 $\pm$ 0,25 ^{1,2,3,8b}	3,53 $\pm$ 0,26 ^{1,2,3c;10b}	2,22 $\pm$ 0,34 ^{1,2,7d;10b,c}	1,85 $\pm$ 0,32 ^{1,2e;10b,c}	1,20 $\pm$ 0,06 ^{1,2f;10a,b,c}
11	1,44 $\pm$ 0,17 ^{1,2,4,5a}	2,03 $\pm$ 0,70 ^{1,2,4,5b}	1,71 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,5,8c}	1,42 $\pm$ 0,09 ^{1,2,5,8d}	-	-
12	1,77 $\pm$ 0,34 ^{1,2,4,6a}	1,20 $\pm$ 0,05 ^{1,2,4,6,9b}	2,24 $\pm$ 0,44 ^{1,2,4,6c}	1,36 $\pm$ 0,21 ^{1,2,6,9d}	-	-
13	2,97 $\pm$ 0,31 ^{1,2,4,11,12a}	5,33 $\pm$ 0,71 ^{1,2,4,7,11,12b;13a}	3,58 $\pm$ 0,21 ^{1,2,4,11,12c;13b}	3,95 $\pm$ 0,34 ^{1,2,10,11,12d;13b}	1,57 $\pm$ 0,20 ^{1,2e;13a,b,c,d}	1,47 $\pm$ 0,20 ^{1,2f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



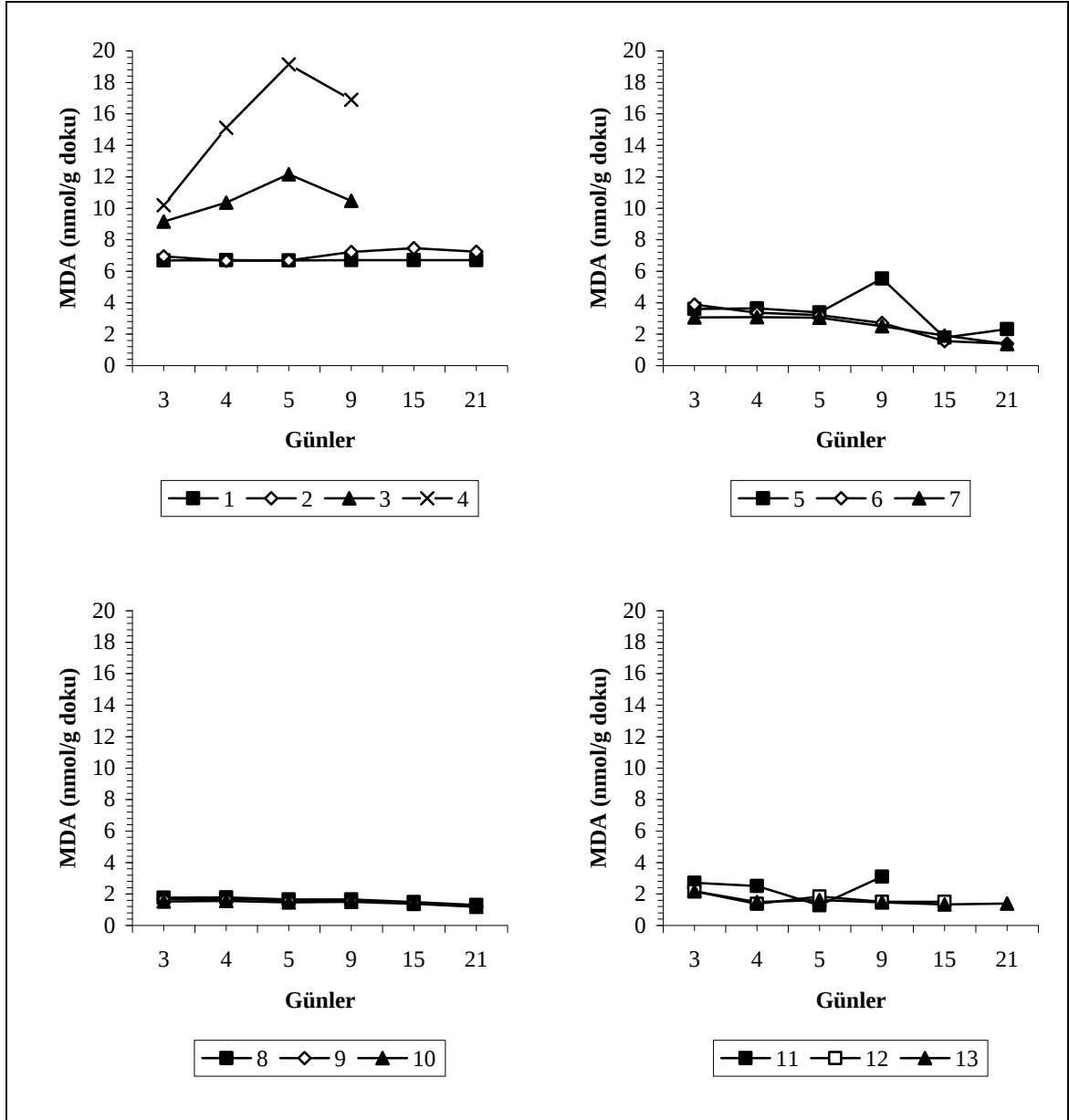
Şekil 4.23. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.16. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	6,69 $\pm$ 0,17	6,70 $\pm$ 0,54	6,68 $\pm$ 0,22	6,70 $\pm$ 0,33	6,71 $\pm$ 0,34	6,70 $\pm$ 0,56
2	6,95 $\pm$ 0,39	6,67 $\pm$ 0,21	6,68 $\pm$ 0,09	7,22 $\pm$ 0,12	7,46 $\pm$ 0,34	7,24 $\pm$ 0,07
3	9,16 $\pm$ 0,15 ^{1,2a}	10,36 $\pm$ 0,11 ^{1,2b;3a}	12,17 $\pm$ 0,26 ^{1,2c;3a,b}	10,48 $\pm$ 0,25 ^{1,2d;3a,c}	-	-
4	10,20 $\pm$ 0,18 ^{1,2,3a}	15,12 $\pm$ 0,49 ^{1,2,3b;4a}	19,15 $\pm$ 0,45 ^{1,2,3c;4a,b}	16,90 $\pm$ 0,71 ^{1,2,3d;4a,b,c}	-	-
5	3,61 $\pm$ 0,55 ^{1,2a}	3,64 $\pm$ 0,29 ^{1,2b}	3,38 $\pm$ 0,13 ^{1,2c}	5,54 $\pm$ 0,25 ^{1,2d;5a,b,c}	1,78 $\pm$ 0,10 ^{1,2e;5a,b,c,d}	2,32 $\pm$ 0,29 ^{1,2f;5a,b,c,d}
6	3,88 $\pm$ 0,36 ^{1,2a}	3,37 $\pm$ 0,28 ^{1,2b}	3,21 $\pm$ 0,17 ^{1,2c}	2,71 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5d;6a}	1,56 $\pm$ 0,04 ^{1,2e;6a,b,c,d}	1,39 $\pm$ 0,06 ^{1,2,5f;6a,b,c,d}
7	3,07 $\pm$ 0,33 ^{1,2a}	3,08 $\pm$ 0,18 ^{1,2b}	3,05 $\pm$ 0,23 ^{1,2c}	2,51 $\pm$ 0,12 ^{1,2,5d}	1,91 $\pm$ 0,03 ^{1,2e;7a,b,c}	1,38 $\pm$ 0,10 ^{1,2,5f;7a,b,c,d}
8	1,76 $\pm$ 0,14 ^{1,2,3,5a}	1,79 $\pm$ 0,21 ^{1,2,3,5b}	1,65 $\pm$ 0,16 ^{1,2,3,5c}	1,66 $\pm$ 0,06 ^{1,2,3,5d}	1,49 $\pm$ 0,12 ^{1,2e}	1,30 $\pm$ 0,08 ^{1,2,5f}
9	1,69 $\pm$ 0,11 ^{1,2,3,6a}	1,69 $\pm$ 0,09 ^{1,2,3,6b}	1,60 $\pm$ 0,09 ^{1,2,3,6c}	1,57 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,6d}	1,43 $\pm$ 0,09 ^{1,2e}	1,21 $\pm$ 0,05 ^{1,2f}
10	1,52 $\pm$ 0,12 ^{1,2,3,7a}	1,56 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3,7b}	1,47 $\pm$ 0,06 ^{1,2,3,7c}	1,51 $\pm$ 0,06 ^{1,2,3,7d}	1,37 $\pm$ 0,02 ^{1,2e}	1,19 $\pm$ 0,05 ^{1,2f}
11	2,71 $\pm$ 0,25 ^{1,2,4,5,8a}	2,51 $\pm$ 0,06 ^{1,2,4,5,8b}	1,29 $\pm$ 0,14 ^{1,2,4,5c;11a,b}	3,11 $\pm$ 0,16 ^{1,2,4,5,8d;11c}	-	-
12	2,18 $\pm$ 0,32 ^{1,2,4,6a}	1,38 $\pm$ 0,17 ^{1,2,4,6,11b;12a}	1,84 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,6c}	1,50 $\pm$ 0,21 ^{1,2,4,11d}	1,50 $\pm$ 0,11 ^{1,2e}	-
13	2,18 $\pm$ 0,15 ^{1,2,4,7,10a}	1,48 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,11b;13a}	1,62 $\pm$ 0,08 ^{1,2,4,7c}	1,47 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,11d;13a}	1,34 $\pm$ 0,10 ^{1,2e,13a}	1,40 $\pm$ 0,10 ^{1,2f;13a}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.24. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı oranlarda oral yolla propolis verilen deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre solungaç dokusundaki MDA düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının solungacında çalışma boyunca MDA düzeyi $5,95 \pm 0,37$ nmol/g doku ile $5,93 \pm 0,55$ nmol/g doku arasında, etanollü yem uygulanan kontrol balıklarında ise $5,96 \pm 0,19$ nmol/g doku ile $5,91 \pm 0,99$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $6,86 \pm 0,29$ nmol/g doku iken 5. günde $6,46 \pm 0,11$ nmol/g doku değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $6,68 \pm 0,10$ nmol/g doku, 5. günde $7,52 \pm 0,15$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.17, Şekil 4.25).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $5,03 \pm 0,14$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $3,76 \pm 0,16$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $4,90 \pm 0,21$ nmol/g doku, 21. günde $4,05 \pm 0,11$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $4,99 \pm 0,12$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $4,04 \pm 0,06$ değerine indi (Tablo 4.17, Şekil 4.25).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin oral verildiği grupta solungaç MDA düzeyi 3. günde $5,03 \pm 0,38$ nmol/g doku iken 21. günde $4,35 \pm 0,12$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $5,37 \pm 0,23$ nmol/g doku ve $4,07 \pm 0,12$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların solungacındaki MDA düzeyi 3. günde $5,57 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $3,92 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.17, Şekil 4.25).

LD₇₅ oranında bakteri ile oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $6,29 \pm 0,10$ nmol/g doku iken 9. günde bu değer $5,31 \pm 0,23$ nmol/g doku değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $6,46 \pm 0,11$ nmol/g doku iken 9. günde $5,48 \pm 0,13$ nmol/g doku olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların solungacındaki MDA düzeyi 3. günde $5,70 \pm 0,68$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $3,84 \pm 0,11$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.17, Şekil 4.25).

Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların solungacındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21.gün sonunda tüm deneme gruplarındaki MDA düzeyi kontrol grubundan düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.17, Şekil 4.25).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların solungacındaki MDA düzeyinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının solungacında çalışma boyunca MDA düzeyi $5,85 \pm 0,35$ nmol/g doku ile $5,83 \pm 0,55$ nmol/g doku arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $5,88 \pm 0,35$ nmol/g doku ile $5,99 \pm 0,59$ nmol/g doku arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $6,94 \pm 0,23$ nmol/g doku iken 9. günde $6,67 \pm 0,19$ nmol/g doku olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $7,20 \pm 0,21$ nmol/g doku, 9. günde $7,66 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak bulundu (Tablo 4.18, Şekil 4.26).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda solungaç MDA düzeyi 3. günde $4,93 \pm 0,14$ nmol/g doku iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $3,61 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise MDA düzeyi 3. günde $4,69 \pm 0,21$ nmol/g doku, 21. günde $3,81 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak bulundu. MDA düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $4,67 \pm 0,11$ nmol/g doku olarak bulunurken 21. günde $3,72 \pm 0,57$ nmol/g doku değerine indi (Tablo 4.18, Şekil 4.26).

LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta solungaç MDA düzeyi 3. günde $4,91 \pm 0,38$ nmol/g doku iken 21. günde $4,24 \pm 0,12$ nmol/g doku değerine indi. LD₅₀ oranında bakteri ve propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $5,13 \pm 0,23$ nmol/g doku ve $3,84 \pm 0,12$ nmol/g doku olarak bulundu. LD₅₀ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık dozunda propolis enjekte edilen balıklarda MDA düzeyi 3. günde $5,25 \pm 0,10$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $3,59 \pm 0,14$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.18, Şekil 4.26).

Y.ruckeri' nin LD₇₅'i oranında bakteri ile enfeksiyon oluşturulduktan sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $6,17 \pm 0,92$ nmol/g doku iken 9. günde $5,20 \pm 0,22$ nmol/g doku olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $6,27 \pm 0,11$ nmol/g doku iken 15. günde $5,31 \pm 0,12$ nmol/g doku'ya indi. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların solungacında MDA düzeyi 3. günde $5,36 \pm 0,68$ nmol/g doku olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $3,52 \pm 0,11$ nmol/g doku olarak saptandı (Tablo 4.18, Şekil 4.26).

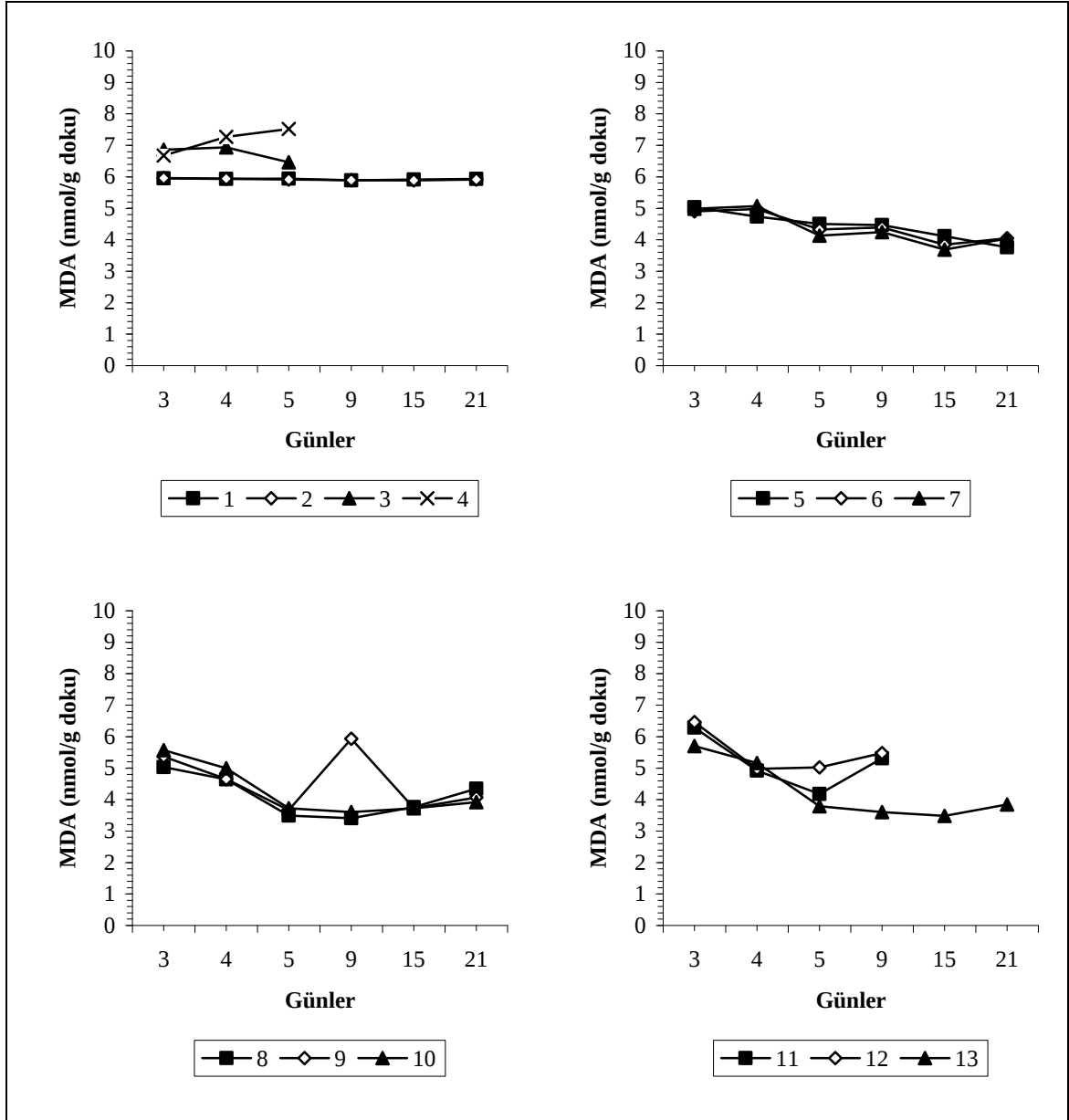
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların solungacındaki MDA düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda etanol enjekte edilen grupta MDA düzeyi kontrol grubundan yüksek diğer tüm gruplarda ise düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.18, Şekil 4.26).

Tablo 4.17. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	5,95 $\pm$ 0,37	5,93 $\pm$ 0,76	5,94 $\pm$ 0,65	5,89 $\pm$ 0,61	5,91 $\pm$ 0,43	5,93 $\pm$ 0,55
2	5,96 $\pm$ 0,19	5,94 $\pm$ 0,23	5,91 $\pm$ 0,42	5,90 $\pm$ 0,41	5,89 $\pm$ 0,55	5,91 $\pm$ 0,99
3	6,86 $\pm$ 0,29	6,94 $\pm$ 0,25	6,46 $\pm$ 0,11	-	-	-
4	6,68 $\pm$ 0,10	7,27 $\pm$ 0,14	7,52 $\pm$ 0,15 ^{1,2c}	-	-	-
5	5,03 $\pm$ 0,14	4,74 $\pm$ 0,27 ^{1,2b}	4,50 $\pm$ 0,11 ^{1,2c}	4,47 $\pm$ 0,14 ^{1,2d}	4,11 $\pm$ 0,10 ^{1,2e}	3,76 $\pm$ 0,16 ^{1,2f;5a}
6	4,90 $\pm$ 0,21 ^{1,2a}	4,98 $\pm$ 0,29 ^{1,2b}	4,33 $\pm$ 0,05 ^{1,2c}	4,39 $\pm$ 0,08 ^{1,2d}	3,84 $\pm$ 0,05 ^{1,2e}	4,05 $\pm$ 0,11 ^{1,2f}
7	4,99 $\pm$ 0,12	5,07 $\pm$ 0,08	4,13 $\pm$ 0,11 ^{1,2c}	4,24 $\pm$ 0,08 ^{1,2d}	3,69 $\pm$ 0,05 ^{1,2e;7a,b}	4,04 $\pm$ 0,06 ^{1,2f}
8	5,03 $\pm$ 0,38 ^{3a}	4,64 $\pm$ 0,15 ^{1,2,3b}	3,49 $\pm$ 0,08 ^{1,2,3c;8a,b}	3,41 $\pm$ 0,23 ^{1,2,3c;8a,b}	3,76 $\pm$ 0,10 ^{1,2e;8a}	4,35 $\pm$ 0,12 ^{1,2f}
9	5,37 $\pm$ 0,23 ^{3a}	4,65 $\pm$ 0,11 ^{1,2,3b}	3,67 $\pm$ 0,06 ^{1,2,3c;9a}	5,93 $\pm$ 2,74 ^{6,8d;9b,c}	3,73 $\pm$ 0,10 ^{1,2e;9a,d}	4,07 $\pm$ 0,12 ^{1,2f;9a,c,d}
10	5,57 $\pm$ 0,10 ^{3a}	5,00 $\pm$ 0,74 ^{3b}	3,72 $\pm$ 0,73 ^{1,2,3c;10a,b}	3,60 $\pm$ 0,68 ^{1,2,9d;10a,b}	3,72 $\pm$ 0,61 ^{1,2e;10a,b}	3,92 $\pm$ 0,14 ^{1,2f;10a,b}
11	6,29 $\pm$ 0,10 ^{5,8a}	4,92 $\pm$ 0,09 ^{4b;11a}	4,18 $\pm$ 0,09 ^{1,2,4c;11a}	5,31 $\pm$ 0,23 ^{8d;11c}	-	-
12	6,46 $\pm$ 0,11 ^{6,9a}	4,98 $\pm$ 0,71 ^{4b;12a}	5,02 $\pm$ 0,19 ^{4,9c;12a}	5,48 $\pm$ 0,13 ^{6d}	-	-
13	5,70 $\pm$ 0,68	5,16 $\pm$ 0,56 ^{4b}	3,79 $\pm$ 0,85 ^{1,2,4,12c;13a,b}	3,60 $\pm$ 0,49 ^{1,2,11,12d;13a,b}	3,48 $\pm$ 0,43 ^{1,2e;13a,b}	3,84 $\pm$ 0,11 ^{1,2f;13a,b}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



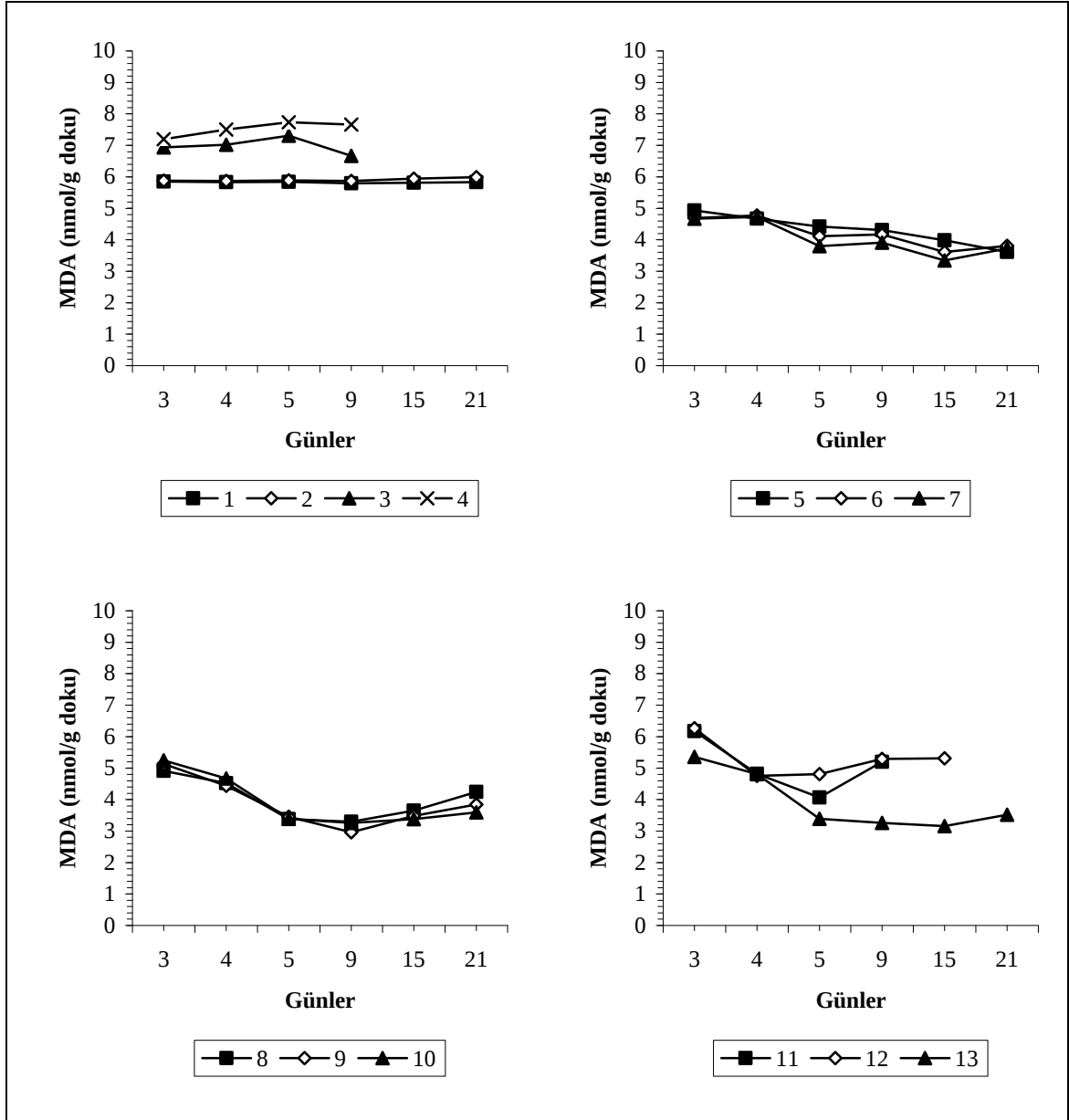
Şekil 4.25. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.18. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi (nmol/g doku, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	5,85 $\pm$ 0,35	5,83 $\pm$ 0,54	5,84 $\pm$ 0,43	5,79 $\pm$ 0,85	5,81 $\pm$ 0,32	5,83 $\pm$ 0,55
2	5,88 $\pm$ 0,35	5,87 $\pm$ 0,52	5,89 $\pm$ 0,71	5,87 $\pm$ 0,40	5,94 $\pm$ 0,27	5,99 $\pm$ 0,59
3	6,94 $\pm$ 0,23 ^{1,2a}	7,02 $\pm$ 0,21 ^{1,2b}	7,31 $\pm$ 0,19 ^{1,2c}	6,67 $\pm$ 0,19 ^{1,2d}	-	-
4	7,20 $\pm$ 0,21 ^{1,2a}	7,50 $\pm$ 0,17 ^{1,2b}	7,73 $\pm$ 0,12 ^{1,2c}	7,66 $\pm$ 0,14 ^{1,2,3d}	-	-
5	4,93 $\pm$ 0,14 ^{1,2a}	4,67 $\pm$ 0,55 ^{1,2b}	4,42 $\pm$ 0,64 ^{1,2c}	4,31 $\pm$ 0,12 ^{1,2d}	3,98 $\pm$ 0,56 ^{1,2e;5a}	3,61 $\pm$ 0,14 ^{1,2f;5a,b,c,d}
6	4,69 $\pm$ 0,21 ^{1,2a}	4,77 $\pm$ 0,97 ^{1,2b}	4,11 $\pm$ 0,45 ^{1,2c}	4,17 $\pm$ 0,86 ^{1,2d}	3,61 $\pm$ 0,53 ^{1,2e;6a,b}	3,81 $\pm$ 0,10 ^{1,2f;6a,b}
7	4,67 $\pm$ 0,11 ^{1,2a}	4,73 $\pm$ 0,73 ^{1,2b}	3,80 $\pm$ 0,99 ^{1,2c}	3,91 $\pm$ 0,84 ^{1,2d}	3,34 $\pm$ 0,45 ^{1,2e;7a,b}	3,72 $\pm$ 0,57 ^{1,2f;7a,b}
8	4,91 $\pm$ 0,38 ^{1,2,3a}	4,52 $\pm$ 0,15 ^{1,2,3b}	3,38 $\pm$ 0,71 ^{1,2,3c;8a,b}	3,30 $\pm$ 0,23 ^{1,2,3,5d;8a,b}	3,65 $\pm$ 0,96 ^{1,2e;8a}	4,24 $\pm$ 0,12 ^{1,2f}
9	5,13 $\pm$ 0,23 ^{3a}	4,44 $\pm$ 0,11 ^{1,2,3b}	3,45 $\pm$ 0,55 ^{1,2,3c;9a,b}	2,96 $\pm$ 0,45 ^{1,2,3,6d;9a,b}	3,48 $\pm$ 0,65 ^{1,2e;9a,b}	3,84 $\pm$ 0,12 ^{1,2f;9a}
10	5,25 $\pm$ 0,10 ^{3a}	4,67 $\pm$ 0,72 ^{1,2,3b}	3,39 $\pm$ 0,74 ^{1,2,3c;10a,b}	3,26 $\pm$ 0,70 ^{1,2,3d;10a,b}	3,38 $\pm$ 0,62 ^{1,2e;10a,b}	3,59 $\pm$ 0,14 ^{1,2f;10a,b}
11	6,17 $\pm$ 0,92 ^{4,5,8a}	4,82 $\pm$ 0,79 ^{1,2,4b;11a}	4,07 $\pm$ 0,89 ^{1,2,4c;11a}	5,20 $\pm$ 0,22 ^{4,8d;11a,c}	-	-
12	6,27 $\pm$ 0,11 ^{4,6,9a}	4,75 $\pm$ 0,73 ^{1,2,4b;12a}	4,81 $\pm$ 0,19 ^{1,2,4,9c;12a}	5,29 $\pm$ 0,13 ^{4,6,9d;12a}	5,31 $\pm$ 0,12 ^{6,9e}	-
13	5,36 $\pm$ 0,68 ^{4,11,12a}	4,81 $\pm$ 0,72 ^{1,2,4b}	3,39 $\pm$ 0,74 ^{1,2,4,12c;13a,b}	3,26 $\pm$ 0,46 ^{1,2,4,11,12d;13a,b}	3,16 $\pm$ 0,45 ^{1,2e;13a,b}	3,52 $\pm$ 0,11 ^{1,2f;13a,b}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.26. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda MDA düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

4.5. Kan ve Dokuda Katalaz Aktivitesi

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre kanlarındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $82,37 \pm 1,96$ k/g hemoglobin ile $83,24 \pm 1,67$ k/g hemoglobin arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $81,65 \pm 1,53$ k/g hemoglobin ile $81,04 \pm 1,33$ k/g hemoglobin arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $43,02 \pm 2,90$ k/g hemoglobin iken 5. günde $38,14 \pm 2,09$ k/g hemoglobin değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $22,65 \pm 1,53$ k/g hemoglobin, 5. günde $32,96 \pm 0,85$ k/g hemoglobin olarak bulundu (Tablo 4.19, Şekil 4.27).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların kanında katalaz aktivitesi 3.ve 21. günde sırasıyla $97,53 \pm 4,84$ k/g hemoglobin ve $113,58 \pm 5,95$ k/g hemoglobin olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $100,21 \pm 3,28$ k/g hemoglobin, 21. günde $120,14 \pm 3,00$ k/g hemoglobin olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $94,95 \pm 2,28$ k/g hemoglobin olarak bulunurken 21. günde $137,51 \pm 3,76$ k/g hemoglobin değerine çıktı (Tablo 4.19, Şekil 4.27).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta kandaki katalaz aktivitesi 3. günde $119,63 \pm 5,07$ k/g hemoglobin iken 21. günde $118,19 \pm 12,33$ k/g hemoglobin değerine indi. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $106,86 \pm 4,10$ k/g hemoglobin ve $151,06 \pm 9,52$ k/g hemoglobin olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $114,24 \pm 4,43$ k/g hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $120,77 \pm 8,15$ k/g hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.19, Şekil 4.27).

Y.ruckeri' nin LD₇₅'i oranında bakteri ile oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta kandaki katalaz aktivitesi 3. günde $79,30 \pm 5,19$ k/g hemoglobin iken 9. günde bu değer $94,54 \pm 4,98$ k/g hemoglobin'e çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $87,82 \pm 5,58$ k/g hemoglobin iken 9. günde $128,89 \pm 7,86$ k/g hemoglobin olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $99,03 \pm 2,23$ k/g hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $133,30 \pm 5,97$ k/g hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.19, Şekil 4.27).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların kanlarındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.19, Şekil 4.27).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların kanlarındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $85,95 \pm 2,98$ k/g hemoglobin ile $87,21 \pm 4,05$ k/g hemoglobin arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $84,33 \pm 1,32$ k/g hemoglobin ile $81,43 \pm 4,09$ k/g hemoglobin arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $41,23 \pm 2,79$ k/g hemoglobin iken 9. günde $24,41 \pm 1,58$ k/g hemoglobin olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların kanlarında katalaz aktivitesi 3. günde $21,42 \pm 1,57$ k/g hemoglobin, 9. günde $24,10 \pm 1,64$ k/g hemoglobin olarak bulundu (Tablo 4.20, Şekil 4.28).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda kanda katalaz aktivitesi 3. ve 21. günde sırasıyla $98,42 \pm 4,94$ k/g hemoglobin ve $117,46 \pm 6,03$ k/g hemoglobin olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $101,86 \pm 3,55$ k/g hemoglobin, 21. günde $122,94 \pm 3,21$ k/g hemoglobin olarak bulundu. Kandaki katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $108,62 \pm 6,15$ k/g hemoglobin olarak bulunurken 21. günde $145,16 \pm 3,91$ k/g hemoglobin değerine çıktı (Tablo 4.20, Şekil 4.28).

Y.ruckeri'nin LD₅₀'si ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta kandaki katalaz aktivitesi 3. günde $123,86 \pm 5,37$ k/g hemoglobin iken 21. günde $120,48 \pm 12,64$ k/g hemoglobin değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $109,80 \pm 4,15$ k/g hemoglobin ve $155,68 \pm 9,96$ k/g hemoglobin olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda kandaki katalaz aktivitesi 3. günde $117,09 \pm 4,10$ k/g hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $129,94 \pm 7,02$ k/g hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.20, Şekil 4.28).

LD₇₅ oranında bakteri ile enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta kandaki katalaz aktivitesi 3. günde $81,85 \pm 5,51$ k/g hemoglobin iken 9. günde $96,66 \pm 4,90$ k/g hemoglobin olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $90,80 \pm 5,86$ k/g hemoglobin iken 15. günde $146,77 \pm 8,65$ k/g hemoglobin'e çıktı. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların kanında katalaz aktivitesi 3. günde $102,72 \pm 2,39$ k/g hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $136,21 \pm 6,30$ k/g hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.20, Şekil 4.28).

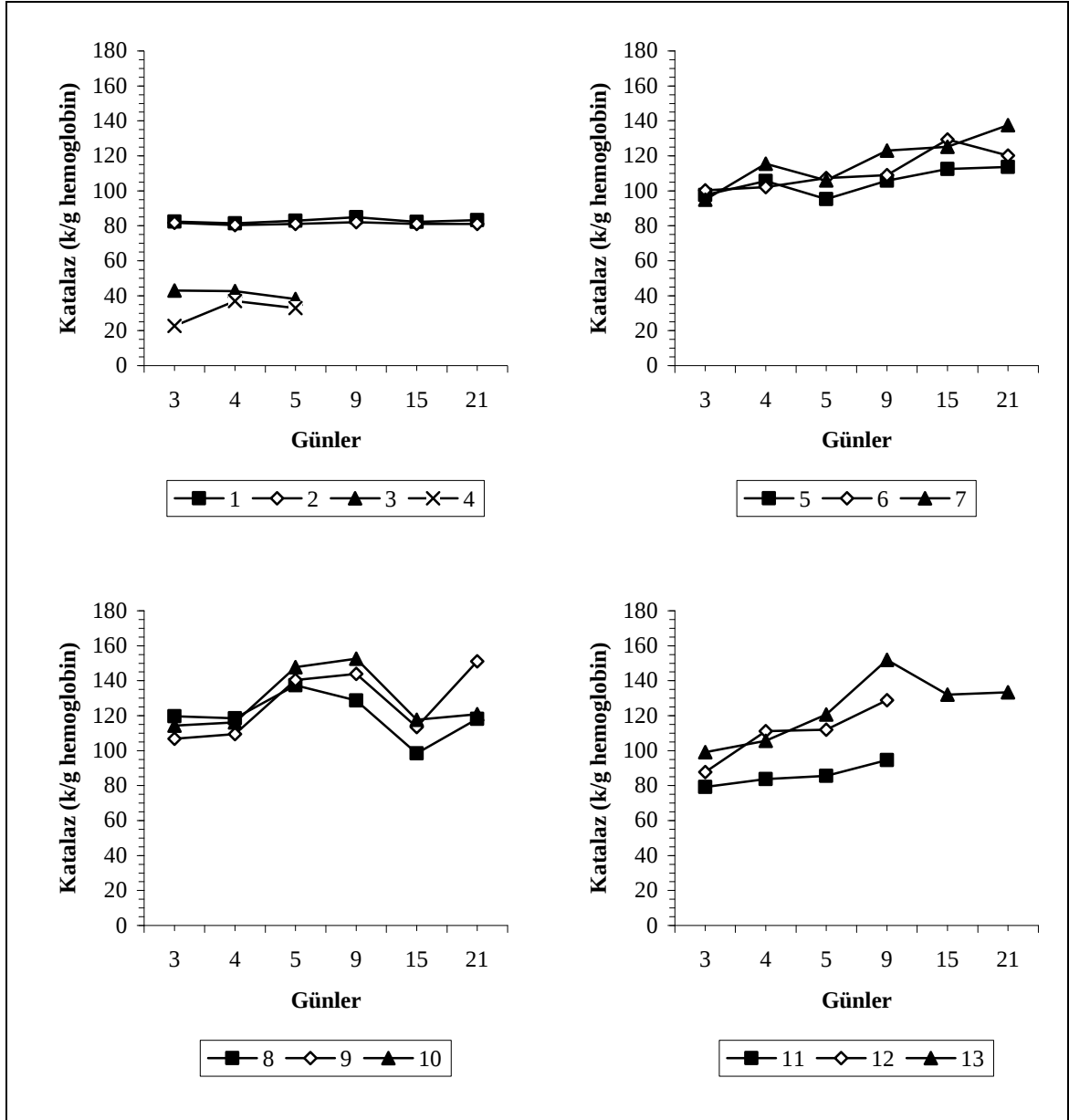
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların kanlarındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.20, Şekil 4.28).

Tablo 4.19. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g hemoglobin, $\pm$ S.H, $p < 0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	82,37 $\pm$ 1,96	81,45 $\pm$ 0,99	82,88 $\pm$ 2,02	84,84 $\pm$ 0,89	82,31 $\pm$ 1,44	83,24 $\pm$ 1,67
2	81,65 $\pm$ 1,53	80,45 $\pm$ 1,00	81,09 $\pm$ 1,32	82,13 $\pm$ 1,54	80,99 $\pm$ 1,71	81,04 $\pm$ 1,33
3	43,02 $\pm$ 2,90 ^{1,2a}	42,69 $\pm$ 0,99 ^{1,2b}	38,14 $\pm$ 2,09 ^{1,2c}	-	-	-
4	22,65 $\pm$ 1,53 ^{1,2,3a}	36,95 $\pm$ 3,66 ^{1,2b;4a}	32,96 $\pm$ 0,85 ^{1,2c}	-	-	-
5	97,53 $\pm$ 4,84 ^{1,2a}	105,65 $\pm$ 4,19 ^{1,2b}	95,27 $\pm$ 3,27 ^{1,2c}	105,77 $\pm$ 3,69 ^{1,2d}	112,54 $\pm$ 3,01 ^{1,2e;5a,c}	113,58 $\pm$ 5,95 ^{1,2f;5a,c}
6	100,21 $\pm$ 3,28 ^{1,2a}	102,16 $\pm$ 2,75 ^{1,2b}	107,36 $\pm$ 4,38 ^{1,2c}	108,89 $\pm$ 4,10 ^{1,2d}	129,37 $\pm$ 4,24 ^{1,2e;6a,b,c,d}	120,14 $\pm$ 3,00 ^{1,2f;6a,b}
7	94,95 $\pm$ 2,28 ^{1,2a}	115,45 $\pm$ 3,39 ^{1,2b;7a}	105,88 $\pm$ 3,07 ^{1,2c}	123,03 $\pm$ 5,42 ^{1,2,5,6d;7a,c}	125,19 $\pm$ 5,19 ^{1,2e;7a,c}	137,51 $\pm$ 3,76 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d}
8	119,63 $\pm$ 5,07 ^{1,2,3,5a}	118,48 $\pm$ 5,12 ^{1,2,3,5b}	137,34 $\pm$ 3,97 ^{1,2,3,5c;8a,b}	128,65 $\pm$ 7,17 ^{1,2,5d}	98,49 $\pm$ 2,53 ^{1,2,5e;8a,b,c,d}	118,19 $\pm$ 12,33 ^{1,2f;8c,e}
9	106,86 $\pm$ 4,10 ^{1,2,3a}	109,52 $\pm$ 6,34 ^{1,2,3b}	140,34 $\pm$ 7,04 ^{1,2,3,6c;9a,b}	143,90 $\pm$ 6,47 ^{1,2,6,8d;9a,b}	113,41 $\pm$ 4,45 ^{1,2,6,8e;9c,d}	151,06 $\pm$ 9,52 ^{1,2,6,8f;9a,b,e}
10	114,24 $\pm$ 4,43 ^{1,2,3,7a}	116,08 $\pm$ 4,39 ^{1,2,3b}	147,69 $\pm$ 4,96 ^{1,2,3,7c;10a,b}	152,62 $\pm$ 6,48 ^{1,2,7,8d;10a,b}	117,67 $\pm$ 5,66 ^{1,2,8e;10c,d}	120,77 $\pm$ 8,15 ^{1,2,7,9f;10c,d}
11	79,30 $\pm$ 5,19 ^{4,5,8a}	83,71 $\pm$ 3,58 ^{4,5,8c}	85,55 $\pm$ 4,17 ^{4,8c}	94,54 $\pm$ 4,98 ^{1,2,5,8d}	-	-
12	87,82 $\pm$ 5,58 ^{4,6,9a}	111,16 $\pm$ 4,40 ^{1,2,4,11b;12a}	111,94 $\pm$ 3,29 ^{1,2,4,9,11c;12a}	128,89 $\pm$ 7,86 ^{1,2,6,9,11d;12a,b,c}	-	-
13	99,03 $\pm$ 2,23 ^{1,2,4,10,11a}	105,57 $\pm$ 1,95 ^{1,2,4b}	120,69 $\pm$ 4,37 ^{1,2,4,7,10,11a;13a,b}	151,89 $\pm$ 3,72 ^{1,2,7,11,12d;13a,b,c}	131,96 $\pm$ 5,35 ^{1,2,10e;13a,b,c}	133,30 $\pm$ 5,97 ^{1,2,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



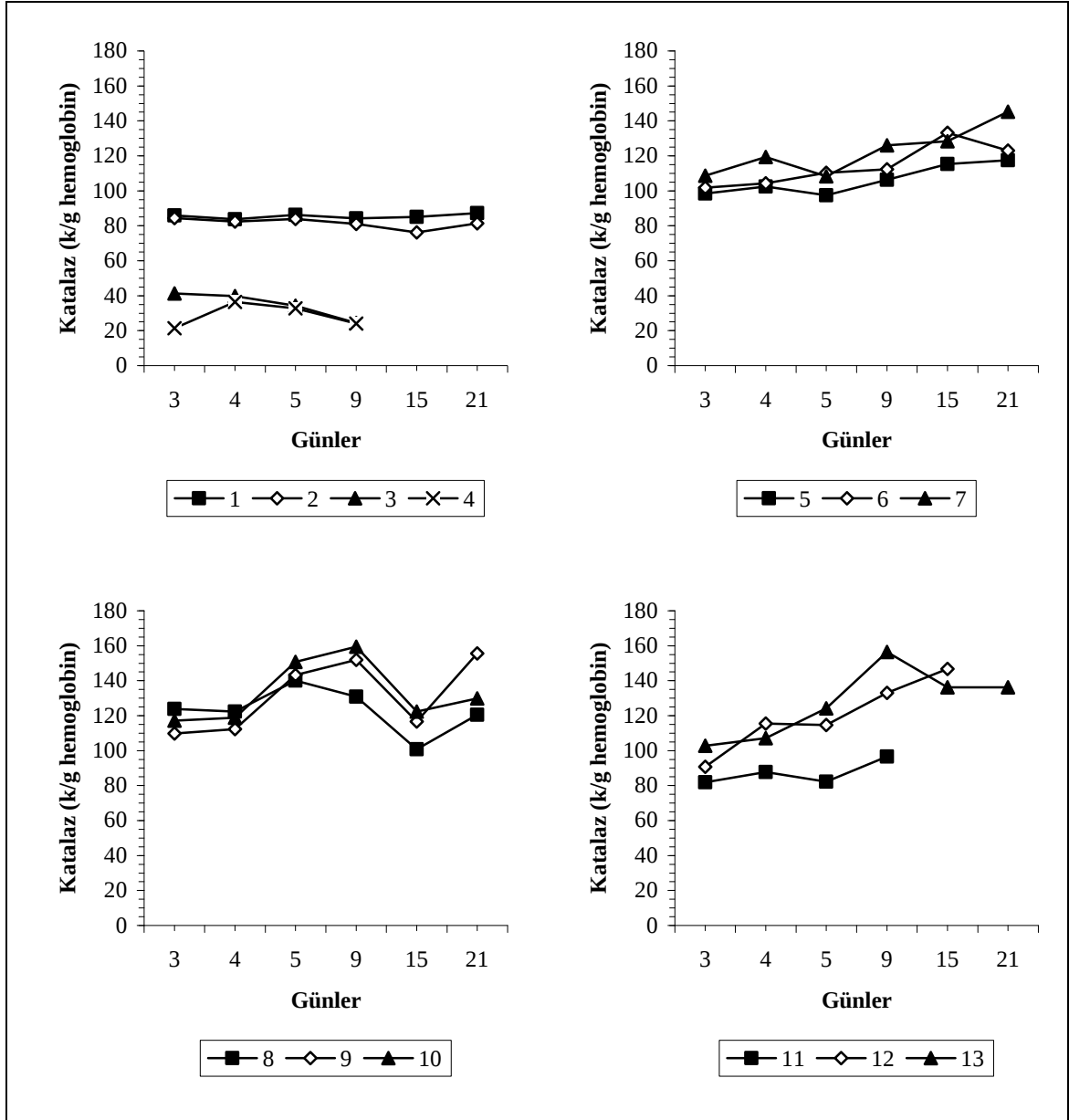
Şekil 4.27. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.20. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g hemoglobin, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	85,95 $\pm$ 2,98	83,72 $\pm$ 1,79	86,26 $\pm$ 3,44	84,27 $\pm$ 2,42	85,08 $\pm$ 3,11	87,21 $\pm$ 4,05
2	84,33 $\pm$ 1,32	82,35 $\pm$ 3,54	83,83 $\pm$ 3,91	81,12 $\pm$ 2,67	76,15 $\pm$ 2,90	81,43 $\pm$ 4,09
3	41,23 $\pm$ 2,79 ^{1,2a}	39,77 $\pm$ 1,20 ^{1,2b}	34,19 $\pm$ 1,50 ^{1,2c}	24,41 $\pm$ 1,58 ^{1,2d;3a,b}	-	-
4	21,42 $\pm$ 1,57 ^{1,2,3a}	36,49 $\pm$ 3,26 ^{1,2b;3a}	32,69 $\pm$ 1,08 ^{1,2c}	24,10 $\pm$ 1,64 ^{1,2d}	-	-
5	98,42 $\pm$ 4,94 ^{1,2a}	102,48 $\pm$ 3,73 ^{1,2b}	97,51 $\pm$ 3,34 ^{1,2c}	106,35 $\pm$ 4,35 ^{1,2d}	115,25 $\pm$ 3,13 ^{1,2e}	117,46 $\pm$ 6,03 ^{1,2f}
6	101,86 $\pm$ 3,55 ^{1,2a}	104,29 $\pm$ 2,61 ^{1,2b}	110,23 $\pm$ 4,90 ^{1,2c}	112,37 $\pm$ 4,32 ^{1,2d;6a}	133,13 $\pm$ 5,40 ^{1,2,3e;6a,b,c,d}	122,94 $\pm$ 3,21 ^{1,2f;6a,b,c,d}
7	108,62 $\pm$ 6,15 ^{1,2a}	119,35 $\pm$ 3,62 ^{1,2,5,6b}	108,31 $\pm$ 3,29 ^{1,2c}	126,00 $\pm$ 5,50 ^{1,2,5,6d;7a,c}	128,35 $\pm$ 5,52 ^{1,2,5e,7a,c}	145,16 $\pm$ 3,91 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	123,86 $\pm$ 5,37 ^{1,2,3,5a}	122,31 $\pm$ 5,35 ^{1,2,3,5b}	140,02 $\pm$ 3,73 ^{1,2,3,5c;8a,b}	130,91 $\pm$ 7,32 ^{1,2,3,5d}	100,78 $\pm$ 2,50 ^{1,2,5e;8a,b,c,d}	120,48 $\pm$ 12,64 ^{1,2f;8c,e}
9	109,80 $\pm$ 4,15 ^{1,2,3,8a}	112,28 $\pm$ 6,11 ^{1,2,3b}	143,20 $\pm$ 6,94 ^{1,2,3,6c;9a,b}	151,84 $\pm$ 4,02 ^{1,2,3,6,8d;9a,b}	116,66 $\pm$ 4,34 ^{1,2,6,8e;9c,d}	155,68 $\pm$ 9,96 ^{1,2,6,8f;9a,b,c,e}
10	117,09 $\pm$ 4,10 ^{1,2,3a}	118,89 $\pm$ 5,24 ^{1,2,3b}	150,73 $\pm$ 4,76 ^{1,2,3,7c;10a,b}	159,40 $\pm$ 6,84 ^{1,2,3,7,8d;10a,b}	122,39 $\pm$ 5,81 ^{1,2,8e;10c,d}	129,94 $\pm$ 7,02 ^{1,2,7,9f;10a,b,c,d}
11	81,85 $\pm$ 5,51 ^{4,5,8a}	87,79 $\pm$ 3,62 ^{4,5,8c}	82,24 $\pm$ 2,71 ^{4,5,8c}	96,66 $\pm$ 4,90 ^{1,2,4,8d;11a,c}	-	-
12	90,80 $\pm$ 5,86 ^{4,9a}	115,55 $\pm$ 5,00 ^{1,2,4,6,11b;12a}	114,58 $\pm$ 3,58 ^{1,2,4,9,11c;12a}	133,06 $\pm$ 8,16 ^{1,2,4,6,9,11d;12a,b,c}	146,77 $\pm$ 8,65 ^{1,2,6,9e;12a,b,c,d}	-
13	102,72 $\pm$ 2,39 ^{1,2,4,10,11,12a}	107,06 $\pm$ 2,40 ^{1,2,4,7,11b}	124,18 $\pm$ 4,75 ^{1,2,4,7,10,11c;13a,b}	156,47 $\pm$ 4,00 ^{1,2,4,7,11,12d;13a,b,c}	136,28 $\pm$ 5,73 ^{1,2,10e,13a,b,c,d}	136,21 $\pm$ 6,30 ^{1,2f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.28. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarında kontrol grubu balıklarına göre karaciğer katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $249,12 \pm 13,77$ k/g protein ile $248,88 \pm 13,13$ k/g protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $247,16 \pm 11,12$ k/g protein ile $245,00 \pm 23,78$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $177,45 \pm 7,23$ k/g protein iken 5. günde $201,67 \pm 19,31$ k/g protein değerine çıktı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $146,35 \pm 8,63$ k/g protein, 5. günde $164,41 \pm 3,10$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.21, Şekil 4.29).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $281,18 \pm 31,80$ k/g protein iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $284,90 \pm 12,96$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $396,83 \pm 15,00$ k/g protein, 21. günde $355,03 \pm 6,33$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $462,53 \pm 31,12$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $486,02 \pm 22,39$ k/g protein değerine çıktı (Tablo 4.21, Şekil 4.29).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta katalaz aktivitesi 3. günde $256,81 \pm 24,38$ k/g protein iken 21. günde $335,17 \pm 24,96$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $260,47 \pm 17,70$ k/g protein ve $432,23 \pm 18,70$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $353,31 \pm 21,13$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $519,60 \pm 50,20$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.21, Şekil 4.29).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta katalaz aktivitesi 3. günde $199,35 \pm 5,47$ k/g protein iken 9. günde bu değer $190,34 \pm 18,85$ k/g protein'e çıktı. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $224,12 \pm 16,27$ k/g protein iken 9. günde $344,02 \pm 14,19$ k/g protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $464,41 \pm 22,52$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $342,63 \pm 26,74$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.21, Şekil 4.29).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.21, Şekil 4.29).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların karaciğerindeki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $167,75 \pm 5,25$ k/g protein ile $164,41 \pm 4,19$ k/g protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $166,11 \pm 8,30$ k/g protein ile $126,41 \pm 10,03$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $121,45 \pm 5,46$ k/g protein iken 9. günde $51,07 \pm 1,84$ k/g protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $67,60 \pm 3,38$ k/g protein, 9. günde $49,44 \pm 3,63$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.22, Şekil 4.30).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. ve 21. günde sırasıyla $225,06 \pm 13,14$ k/g protein ve $232,91 \pm 10,87$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $241,92 \pm 7,88$ k/g protein, 21. günde $276,87 \pm 17,35$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $236,87 \pm 3,44$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $335,06 \pm 36,63$ k/g protein değerine çıktı (Tablo 4.22, Şekil 4.30).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin enjeksiyonla verildiği grupta katalaz aktivitesi 3. günde $123,91 \pm 11,09$ k/g protein iken 21. günde $164,60 \pm 3,34$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $159,93 \pm 15,21$ k/g protein ve $230,84 \pm 12,46$ k/g protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $125,89 \pm 2,84$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $249,29 \pm 13,28$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.22, Şekil 4.30).

Y. ruckeri'nin LD₇₅'ini içeren inökülâtlarla enfeksiyon oluşturulduktan sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta katalaz aktivitesi 3. günde $77,16 \pm 4,84$ k/g protein iken 9. günde $66,07 \pm 5,88$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $82,81 \pm 3,99$ k/g protein iken 15. günde $61,58 \pm 6,21$ k/g protein'e çıktı. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların katalaz aktivitesi 3. günde $108,09 \pm 4,52$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $134,56 \pm 5,02$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.22, Şekil 4.30).

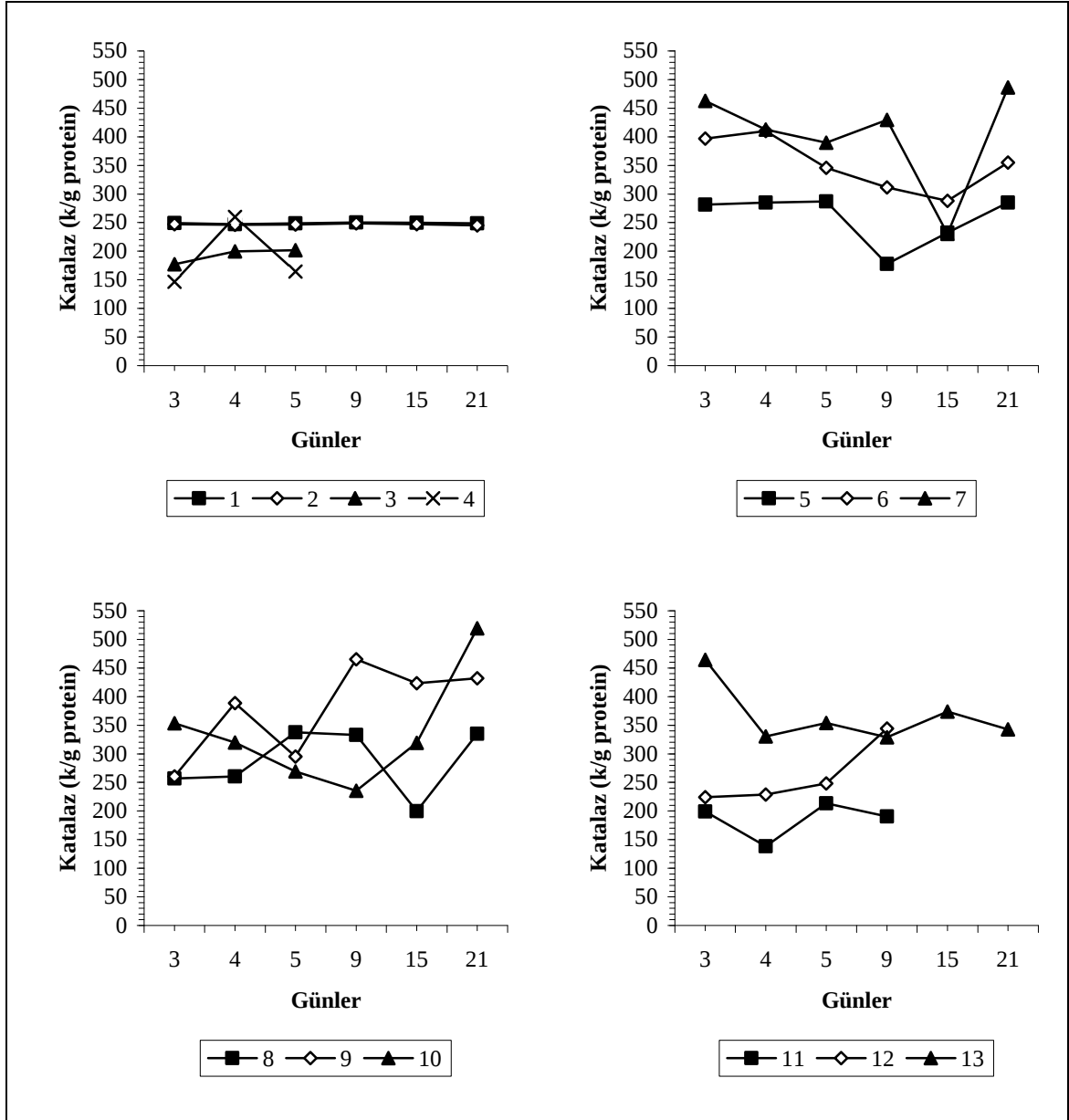
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların karaciğerindeki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen ve LD₇₅ oranında bakteri ile 10 mg/kg balık dozunun verildiği gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.22, Şekil 4.30).

Tablo 4.21. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	249,12 $\pm$ 13,77	247,02 $\pm$ 18,00	248,76 $\pm$ 23,19	250,00 $\pm$ 13,18	249,61 $\pm$ 11,52	248,88 $\pm$ 13,13
2	247,16 $\pm$ 11,12	245,92 $\pm$ 28,16	246,67 $\pm$ 20,29	248,58 $\pm$ 22,49	247,11 $\pm$ 17,55	245,00 $\pm$ 23,78
3	177,45 $\pm$ 7,23 ^{1,2a}	199,68 $\pm$ 14,65 ^{1,2b}	201,67 $\pm$ 19,31 ^{1,2c}	-	-	-
4	146,35 $\pm$ 8,63 ^{1,2a}	259,96 $\pm$ 11,17 ^{3b;4a}	164,41 $\pm$ 3,10 ^{1,2c;4b}	-	-	-
5	281,18 $\pm$ 31,80	285,19 $\pm$ 6,36	287,12 $\pm$ 2,09	177,90 $\pm$ 6,63 ^{1,2d;5a,b,c}	232,34 $\pm$ 12,33 ^{5d}	284,90 $\pm$ 12,96 ^{5e}
6	396,83 $\pm$ 15,00 ^{1,2,5a}	409,88 $\pm$ 32,50 ^{1,25b}	345,69 $\pm$ 16,71 ^{1,2c}	311,48 $\pm$ 20,17 ^{1,2,5d}	288,21 $\pm$ 22,77 ^{6a,b}	355,03 $\pm$ 6,33 ^{1,2,5f;6e}
7	462,53 $\pm$ 31,12 ^{1,2,5,6a}	412,52 $\pm$ 10,02 ^{1,2,5b}	389,64 $\pm$ 15,41 ^{1,2,5c;7a}	429,59 $\pm$ 72,05 ^{1,2,5,6d}	230,40 $\pm$ 9,47 ^{7a,b,c,d}	486,02 $\pm$ 22,39 ^{1,2,5,6f;7b,c,e}
8	256,81 $\pm$ 24,38 ^{3a}	260,38 $\pm$ 10,13	337,55 $\pm$ 16,14 ^{1,2,3c;8a,b}	332,93 $\pm$ 7,88 ^{1,2,5d;8a,b}	199,75 $\pm$ 27,71 ^{1,2e;8c,d}	335,17 $\pm$ 24,96 ^{1,2f;8a,b,e}
9	260,47 $\pm$ 17,70 ^{3,6a}	388,57 $\pm$ 36,83 ^{1,2,3,8b;9a}	294,96 $\pm$ 24,46 ^{3c}	465,47 $\pm$ 25,37 ^{1,2,6,8d;9a,c}	423,56 $\pm$ 25,89 ^{1,2,6,8e;;9a,c}	432,23 $\pm$ 18,70 ^{1,2,6,8f;9a,c}
10	353,31 $\pm$ 21,13 ^{1,2,3,7,8,9a}	319,70 $\pm$ 21,35 ^{1,2,3,7b}	268,91 $\pm$ 11,14 ^{7,8c;10a}	235,47 $\pm$ 7,63 ^{7,8,9d;10a,b}	318,98 $\pm$ 20,51 ^{1,2,7,8,9e;10d}	519,60 $\pm$ 50,20 ^{1,2,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	199,35 $\pm$ 5,47 ^{5a}	138,45 $\pm$ 11,44 ^{1,2,5,8b}	213,48 $\pm$ 20,98 ^{5,8c;11b}	190,34 $\pm$ 18,85 ^{1,8d}	-	-
12	224,12 $\pm$ 16,27 ^{4,6a}	228,62 $\pm$ 11,05 ^{9,11b}	248,15 $\pm$ 17,55 ^{4,6c}	344,02 $\pm$ 14,19 ^{1,2,9,11d;12a,b,c}	-	-
13	464,41 $\pm$ 22,52 ^{1,2,4,10,11,12a}	330,22 $\pm$ 18,14 ^{1,2,4,7,11,12b}	353,74 $\pm$ 17,01 ^{1,2,4,10,11,12c;13a}	328,86 $\pm$ 15,91 ^{1,2,7,10,11d}	373,76 $\pm$ 21,39 ^{1,2,7e}	342,63 $\pm$ 26,74 ^{1,2,7,10f;13a}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



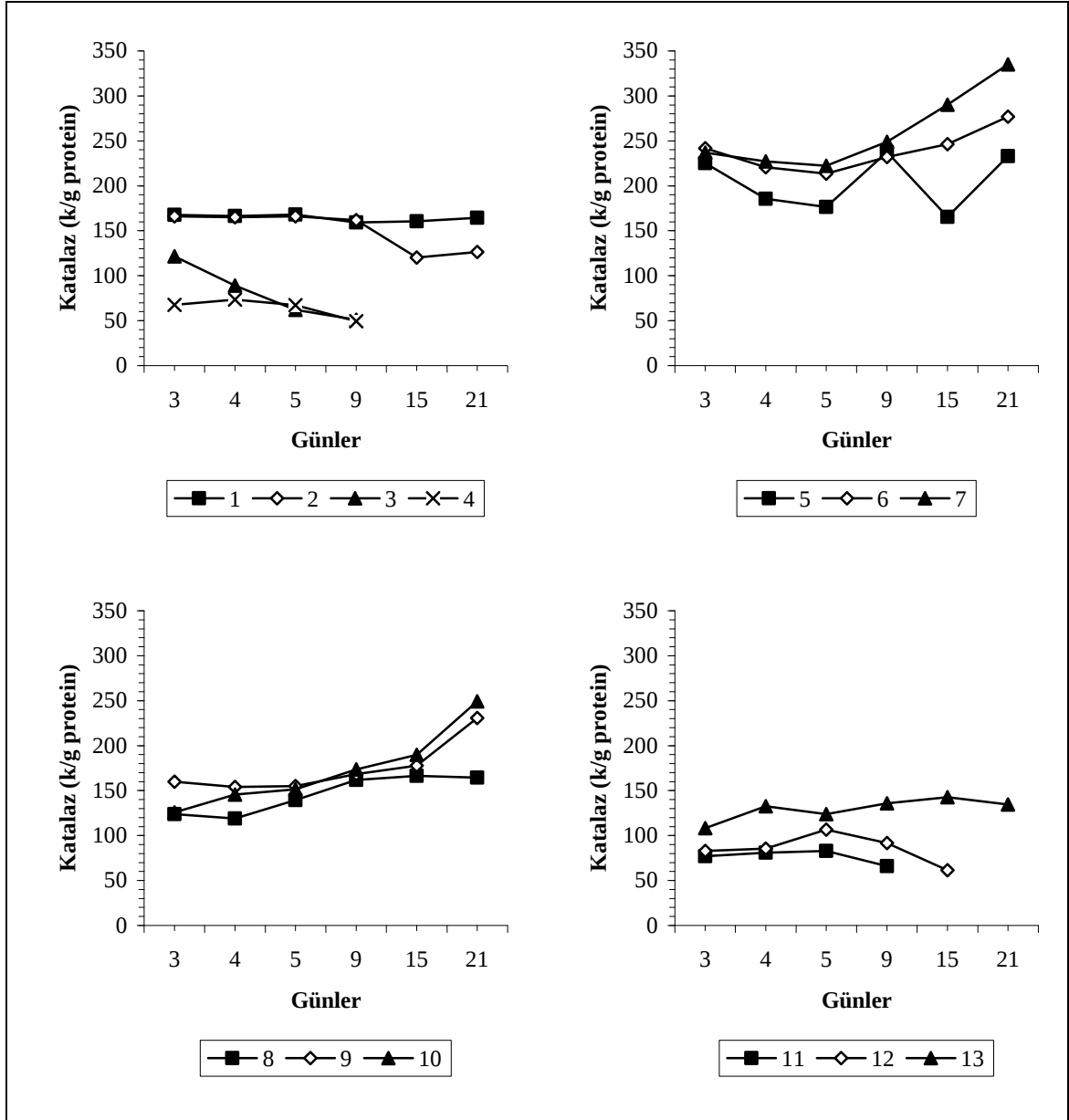
Şekil 4.29. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.22. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p < 0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	167,75 $\pm$ 5,25	166,55 $\pm$ 4,48	168,16 $\pm$ 3,39	159,24 $\pm$ 3,28	160,66 $\pm$ 6,33	164,41 $\pm$ 4,19
2	166,11 $\pm$ 8,30	165,24 $\pm$ 6,36	166,01 $\pm$ 3,08	161,96 $\pm$ 2,57	120,19 $\pm$ 2,81 ^{1e;2a,b,c,d}	126,41 $\pm$ 10,03 ^{1f;2a,b,c,d}
3	121,45 $\pm$ 5,46 ^{1,2a}	88,95 $\pm$ 6,05 ^{1,2b;3a}	62,21 $\pm$ 4,21 ^{1,2c;3a,b}	51,07 $\pm$ 1,84 ^{1,2d;3a,b}	-	-
4	67,60 $\pm$ 3,38 ^{1,2,3a}	73,50 $\pm$ 6,86 ^{1,2,3b}	67,21 $\pm$ 3,87 ^{1,2c}	49,44 $\pm$ 3,63 ^{1,2d}	-	-
5	225,06 $\pm$ 13,14 ^{1,2a}	185,54 $\pm$ 7,81	176,59 $\pm$ 3,37	237,47 $\pm$ 8,26 ^{1,2d}	165,39 $\pm$ 10,41 ^{5a,d}	232,91 $\pm$ 10,87 ^{1,2f;5e}
6	241,92 $\pm$ 7,88 ^{1,2a}	220,54 $\pm$ 7,38 ^{1,2,5b}	213,66 $\pm$ 5,38 ^{1,2,5c}	231,97 $\pm$ 7,65 ^{1,2d}	246,34 $\pm$ 11,57 ^{1,2,5e}	276,87 $\pm$ 17,35 ^{1,2,5f;6a,b,c,d}
7	236,87 $\pm$ 3,44 ^{1,2a}	227,05 $\pm$ 6,20 ^{1,2,5b}	222,16 $\pm$ 9,53 ^{1,2,5c}	248,99 $\pm$ 6,93 ^{1,2d}	290,17 $\pm$ 14,00 ^{1,2,5,6e;7a,b,c,d}	335,06 $\pm$ 36,63 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	123,91 $\pm$ 11,09 ^{1,2,5a}	118,93 $\pm$ 1,71 ^{1,2,3b}	139,38 $\pm$ 1,50 ^{1,2,3c}	161,70 $\pm$ 6,75 ^{3,5d;8a,b}	166,48 $\pm$ 8,47 ^{2e;8a,b,c}	164,60 $\pm$ 3,34 ^{1,2,5f;8a,b}
9	159,93 $\pm$ 15,21 ^{3,6,8a}	153,97 $\pm$ 5,50 ^{3,6,8b}	155,14 $\pm$ 5,18 ^{3,6c}	168,22 $\pm$ 4,34 ^{3,6d}	177,89 $\pm$ 8,33 ^{2,6e}	230,84 $\pm$ 12,46 ^{1,2,6,8f;9a,b,c,d,e}
10	125,89 $\pm$ 2,84 ^{1,2,7,9a}	145,68 $\pm$ 8,16 ^{3,7,8b}	151,53 $\pm$ 4,04 ^{3,7c}	173,62 $\pm$ 5,06 ^{3,7d;10a}	189,90 $\pm$ 9,89 ^{7e;10a,b}	249,29 $\pm$ 13,28 ^{1,2,7,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	77,16 $\pm$ 4,84 ^{1,2,5,8a}	80,83 $\pm$ 1,63 ^{1,2,5,8b}	82,99 $\pm$ 2,43 ^{1,2,5,8c}	66,07 $\pm$ 5,88 ^{1,2,5,8d}	-	-
12	82,81 $\pm$ 3,99 ^{1,2,6,9a}	85,53 $\pm$ 1,88 ^{1,2,6,9b}	106,54 $\pm$ 3,80 ^{1,2,4,6,9c}	91,65 $\pm$ 5,03 ^{1,2,4,6,9d}	61,58 $\pm$ 6,21 ^{1,2,6,9e;12d}	-
13	108,09 $\pm$ 4,52 ^{1,2,4,7,11a}	132,71 $\pm$ 2,34 ^{1,2,4,7,11,12b}	123,80 $\pm$ 1,69 ^{1,2,4,7,10,11c}	135,82 $\pm$ 1,64 ^{1,2,4,7,10,11,12d;13a}	142,72 $\pm$ 7,63 ^{1,2,7,10,12e;13a}	134,56 $\pm$ 5,02 ^{1,2,7,10f;13a}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.30. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıkları ile kontrol grubu balıklarının böbreğindeki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının böbreklerinde çalışma boyunca katalaz aktivitesi $51,88 \pm 1,95$ k/g protein ile $51,09 \pm 0,45$ k/g protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $50,80 \pm 1,05$ k/g protein ile $50,67 \pm 1,23$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $27,14 \pm 3,64$ k/g protein iken 5. günde $33,29 \pm 2,63$ k/g protein değerine çıktı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $37,09 \pm 2,28$ k/g protein, 5. günde $19,05 \pm 2,08$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.23, Şekil 4.31).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $48,77 \pm 3,34$ k/g protein iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $58,36 \pm 3,48$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $75,91 \pm 4,99$ k/g protein, 21. günde $54,98 \pm 3,41$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $54,56 \pm 1,87$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $49,40 \pm 2,02$ k/g protein değerine indi (Tablo 4.23, Şekil 4.31).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta böbrek katalaz aktivitesi 3. günde $30,86 \pm 2,93$ k/g protein iken 21. günde $48,39 \pm 1,54$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $27,77 \pm 2,33$ k/g protein ve $61,57 \pm 4,20$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $36,97 \pm 0,96$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $56,29 \pm 1,45$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.23, Şekil 4.31).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfeksiyondan sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta böbrek katalaz aktivitesi 3. günde $44,85 \pm 3,05$ k/g protein iken 9. günde bu değer $45,51 \pm 2,91$ k/g protein'e çıktı. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $39,15 \pm 4,31$ k/g protein iken 9. günde $47,85 \pm 3,39$ k/g protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $35,81 \pm 1,69$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $55,56 \pm 1,48$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.23, Şekil 4.31).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda etanol, 10 mg/kg propolis ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.23, Şekil 4.31).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların böbreğindeki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca böbrek katalaz aktivitesi $36,30 \pm 0,73$ k/g protein ile $36,53 \pm 0,88$ k/g protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $38,14 \pm 2,10$ k/g protein ile $32,39 \pm 0,90$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $17,90 \pm 1,07$ k/g protein iken 9. günde $13,46 \pm 0,82$ k/g protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $14,24 \pm 1,25$ k/g protein, 9. günde $11,44 \pm 0,66$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.24, Şekil 4.32).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların böbreğinde katalaz aktivitesi 3. ve 21. günde sırasıyla $40,52 \pm 1,13$ k/g protein ve $38,98 \pm 1,45$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $39,21 \pm 1,17$ k/g protein, 21. günde $42,92 \pm 2,02$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $42,69 \pm 1,33$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $47,10 \pm 1,76$ k/g protein değerine çıktı (Tablo 4.24, Şekil 4.32).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta katalaz aktivitesi 3. günde $31,79 \pm 2,22$ k/g protein iken 21. günde $45,54 \pm 1,14$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $35,17 \pm 1,84$ k/g protein ve $48,51 \pm 1,24$ k/g protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $41,67 \pm 2,31$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $44,02 \pm 2,07$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.24, Şekil 4.32).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta böbrek katalaz aktivitesi 3. günde $31,42 \pm 1,27$ k/g protein iken 9. günde $18,75 \pm 0,67$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $33,23 \pm 1,71$ k/g protein iken 15. günde $18,33 \pm 1,24$ k/g protein'e indi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların katalaz aktivitesi 3. günde $36,39 \pm 0,51$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $40,32 \pm 0,71$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.24, Şekil 4.32).

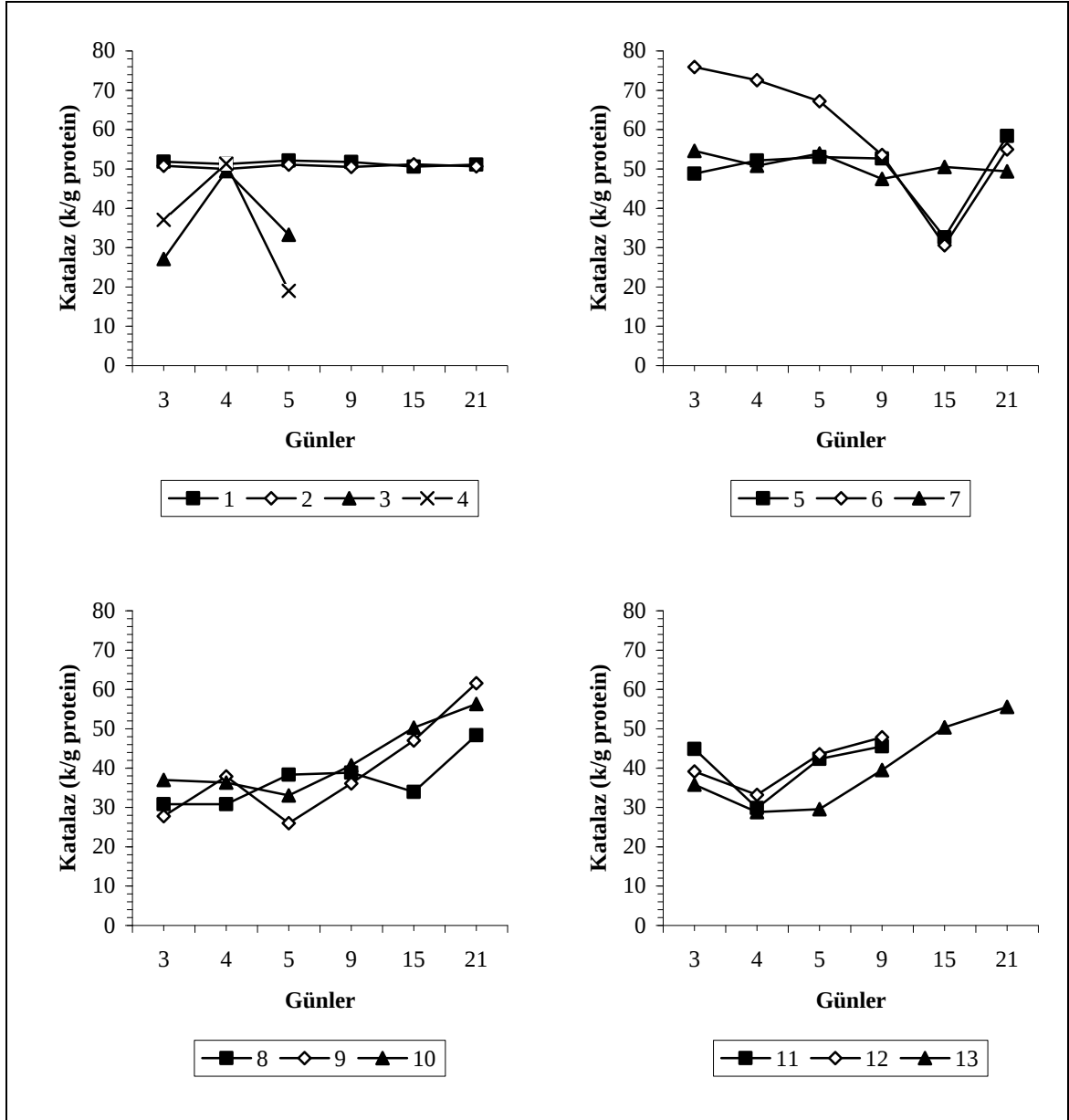
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların böbreğindeki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.24, Şekil 4.32).

Tablo 4.23. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	51,88 $\pm$ 1,95	51,22 $\pm$ 1,37	52,12 $\pm$ 0,99	51,81 $\pm$ 2,03	50,58 $\pm$ 2,95	51,09 $\pm$ 0,45
2	50,80 $\pm$ 1,05	50,02 $\pm$ 1,89	51,14 $\pm$ 1,33	50,51 $\pm$ 1,41	51,19 $\pm$ 1,38	50,67 $\pm$ 1,23
3	27,14 $\pm$ 3,64	49,47 $\pm$ 1,72	33,29 $\pm$ 2,63	-	-	-
4	37,09 $\pm$ 2,28 ^{1,2,3a}	51,35 $\pm$ 2,65 ^{4a}	19,05 $\pm$ 2,08 ^{1,2,3c; 4a,b}	-	-	-
5	48,77 $\pm$ 3,34	52,14 $\pm$ 2,67	53,01 $\pm$ 3,84	52,65 $\pm$ 3,06	32,62 $\pm$ 2,71 ^{5a,b,c,d}	58,36 $\pm$ 3,48 ^{5a}
6	75,91 $\pm$ 4,99 ^{1,2,5a}	72,56 $\pm$ 5,10 ^{1,2b}	67,20 $\pm$ 3,62	53,59 $\pm$ 2,08 ^{6a,b,c}	30,60 $\pm$ 2,04 ^{1,2e; 6a,b,c,d}	54,98 $\pm$ 3,41 ^{6a,b,c,e}
7	54,56 $\pm$ 1,87 ^{6a}	50,78 $\pm$ 0,93 ^{6b}	53,91 $\pm$ 1,95	47,47 $\pm$ 0,67 ^{7a}	50,52 $\pm$ 1,80	49,40 $\pm$ 2,02
8	30,86 $\pm$ 2,93 ^{1,2,5a}	30,86 $\pm$ 2,93 ^{1,2,3,5b}	38,32 $\pm$ 1,26 ^{1,2,5c; 8a,b}	38,84 $\pm$ 1,21 ^{1,2,5d; 8a,b}	33,97 $\pm$ 2,05 ^{1,2e}	48,39 $\pm$ 1,54 ^{5f; 8a,b,c,d,e}
9	27,77 $\pm$ 2,33 ^{1,2,6a}	37,88 $\pm$ 2,62 ^{1,2,3,6b}	26,03 $\pm$ 1,94 ^{1,2,3,6c; 9b}	36,08 $\pm$ 1,94 ^{1,2,6d; 9a,c}	47,05 $\pm$ 2,51 ^{6,8e; 9a,b,c,d}	61,57 $\pm$ 4,20 ^{1,2,8f; 9a,b,c,de}
10	36,97 $\pm$ 0,96 ^{1,2,3,7,9a}	36,33 $\pm$ 0,84 ^{1,2,3,7b}	33,02 $\pm$ 0,93 ^{1,2,7c}	40,71 $\pm$ 1,74 ^{1,2d}	50,29 $\pm$ 2,50 ^{8e; 10a,b,c,d}	56,29 $\pm$ 1,45 ^{8f; 10a,b,c,d}
11	44,85 $\pm$ 3,05 ^{1,2,4,8a}	29,86 $\pm$ 1,01 ^{1,2,4,5b; 11a}	42,33 $\pm$ 1,74 ^{1,2,4,5c; 11b}	45,51 $\pm$ 2,91 ^{1,2d; 11b}	-	-
12	39,15 $\pm$ 4,31 ^{1,2,6,9a}	33,18 $\pm$ 2,98 ^{1,2,4,5b}	43,53 $\pm$ 3,33 ^{1,2,4,6,9c; 12b}	47,85 $\pm$ 3,39 ^{9d; 12b}	-	-
13	35,81 $\pm$ 1,69 ^{1,2,7a}	28,83 $\pm$ 1,96 ^{1,2,4,7b}	29,57 $\pm$ 0,79 ^{1,2,4,7, 11, 12c}	39,53 $\pm$ 2,26 ^{1,2d; 13b,c}	50,36 $\pm$ 2,73 ^{13a,b,c,d}	55,56 $\pm$ 1,48 ^{13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



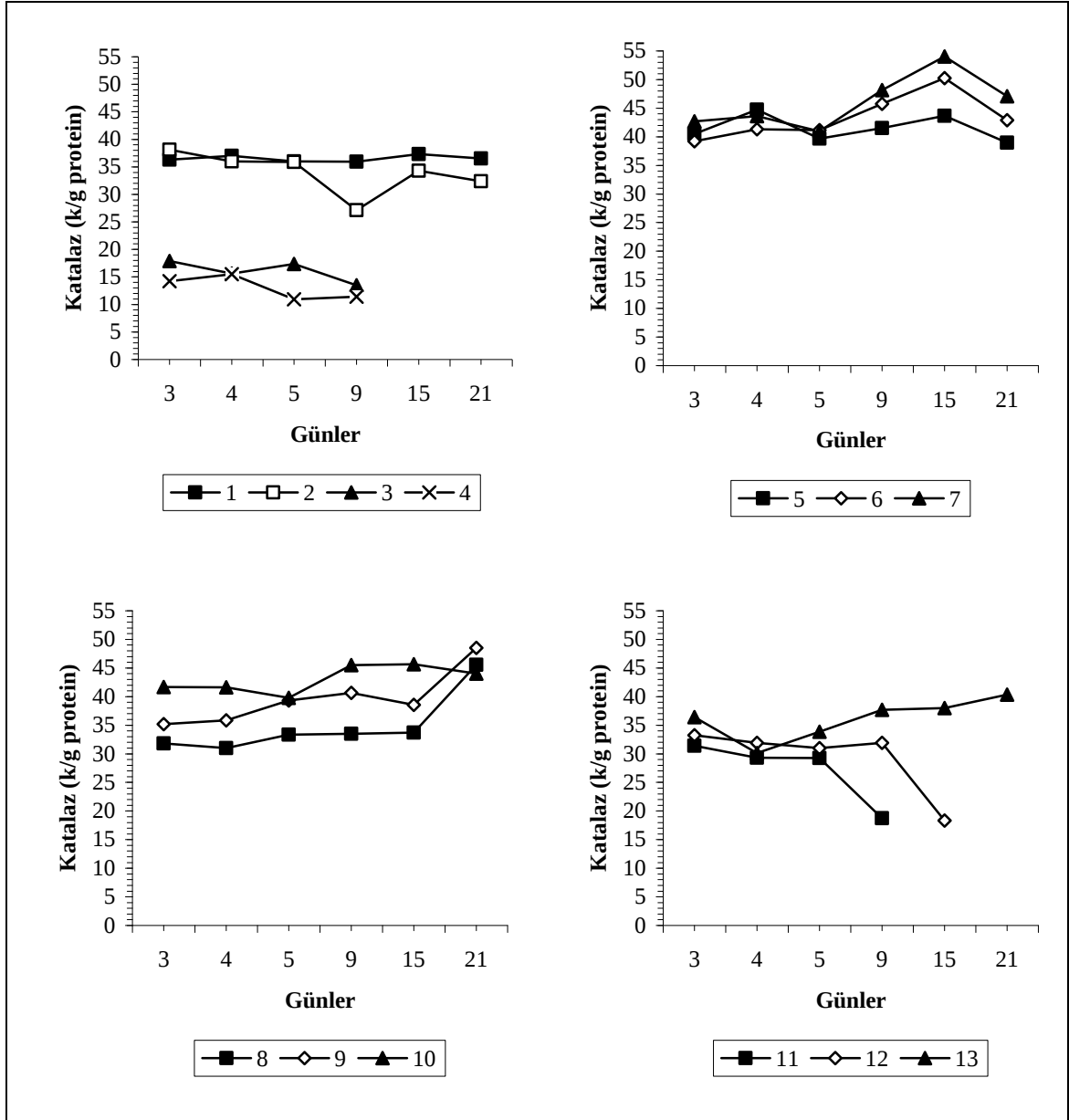
Şekil 4.31. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.24. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	36,30 $\pm$ 0,73	36,99 $\pm$ 1,74	36,00 $\pm$ 2,01	35,93 $\pm$ 1,01	37,30 $\pm$ 1,12	36,53 $\pm$ 0,88
2	38,14 $\pm$ 2,10	36,01 $\pm$ 1,43	35,89 $\pm$ 1,64	27,14 $\pm$ 1,09 ^{1d; 2a,b,c}	34,31 $\pm$ 1,35	32,39 $\pm$ 0,90
3	17,90 $\pm$ 1,07 ^{1,2a}	15,61 $\pm$ 1,20 ^{1,2b}	17,34 $\pm$ 0,99 ^{1,2c}	13,46 $\pm$ 0,82 ^{1,2d}	-	-
4	14,24 $\pm$ 1,25	15,49 $\pm$ 1,21	10,95 $\pm$ 0,78 ^{1,2,3c; 4b}	11,44 $\pm$ 0,66	-	-
5	40,52 $\pm$ 1,13	44,72 $\pm$ 1,37 ^{1,2b}	39,68 $\pm$ 0,76	41,51 $\pm$ 1,78 ^{1,2d}	43,64 $\pm$ 3,06 ^{2e}	38,98 $\pm$ 1,45
6	39,21 $\pm$ 1,17	41,29 $\pm$ 1,28 ^{1,2b}	41,17 $\pm$ 1,23 ^{1,2,c}	45,74 $\pm$ 2,66 ^{1,2d; 6a}	50,27 $\pm$ 2,45 ^{1,2,5e; 6a,b,c}	42,92 $\pm$ 2,02 ^{1f; 6e}
7	42,69 $\pm$ 1,33 ^{1a}	43,62 $\pm$ 0,99 ^{1,2b}	40,98 $\pm$ 1,38	48,18 $\pm$ 1,70 ^{1,2d; 7a,c}	54,02 $\pm$ 4,33 ^{1,2,5e; 7a,b,c,d}	47,10 $\pm$ 1,76 ^{1,2,5f; 7e}
8	31,79 $\pm$ 2,22 ^{1,2,3a}	31,00 $\pm$ 0,40 ^{1,2,3b}	33,33 $\pm$ 0,50 ^{1,2,3c}	33,50 $\pm$ 0,88 ^{2,3d}	33,71 $\pm$ 1,33	45,54 $\pm$ 1,14 ^{1,2f; 8a,b,c,d,e}
9	35,17 $\pm$ 1,84 ^{3a}	35,87 $\pm$ 0,82 ^{3b}	39,31 $\pm$ 0,55 ^{3c}	40,67 $\pm$ 2,77 ^{3,6d;}	38,54 $\pm$ 0,57 ^{6e}	48,51 $\pm$ 1,24 ^{1,2f; 9a,b,c,d,e,f}
10	41,67 $\pm$ 2,31 ^{1,3,8,9a}	41,64 $\pm$ 1,58 ^{1,2,3,8,9b}	39,76 $\pm$ 1,09 ^{3c}	45,48 $\pm$ 0,97 ^{1,2,3,8d;10c}	45,64 $\pm$ 2,02 ^{1,2,8e;10c}	44,02 $\pm$ 2,07 ^{1,2f}
11	31,42 $\pm$ 1,27 ^{1,2,4,5a}	29,30 $\pm$ 1,50 ^{1,2,4,5b}	29,28 $\pm$ 1,43 ^{1,2,4,5c}	18,75 $\pm$ 0,67 ^{1,2,4,5,6d;11a,b,c}	-	-
12	33,23 $\pm$ 1,71 ^{1,2,4a}	31,90 $\pm$ 1,46 ^{1,2,4,6b}	31,00 $\pm$ 0,18 ^{1,2,4,6c}	31,92 $\pm$ 0,61 ^{4,5,9,11d}	18,33 $\pm$ 1,24 ^{1,2,6,9e;12a,b,c,d}	-
13	36,39 $\pm$ 0,51	30,12 $\pm$ 0,27 ^{1,2,4,7b}	33,88 $\pm$ 0,98	37,70 $\pm$ 0,80 ^{2,4,7,11d}	37,98 $\pm$ 2,17 ^{7,10,12e}	40,32 $\pm$ 0,71 ^{1,2,7f;13b,c}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.32. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıkları ile kontrol grubu balıklarının dalağındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının dalağında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $27,62 \pm 1,08$ k/g protein ile $27,13 \pm 0,69$ k/g protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $26,33 \pm 0,78$ k/g protein ile $27,08 \pm 0,54$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $10,34 \pm 0,72$ k/g protein iken 5. günde $14,28 \pm 0,92$ k/g protein değerine çıktı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $10,72 \pm 1,69$ k/g protein, 5. günde $8,80 \pm 0,69$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.25, Şekil 4.33).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların dalağında katalaz aktivitesi 3. günde $31,44 \pm 2,54$ k/g protein iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $28,93 \pm 0,73$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $24,68 \pm 1,05$ k/g protein, 21. günde $29,18 \pm 1,33$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $29,92 \pm 1,17$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $32,59 \pm 1,13$ k/g protein değerine çıktı (Tablo 4.25, Şekil 4.33).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin oral verildiği grupta dalak katalaz aktivitesi 3. günde $15,44 \pm 1,29$ k/g protein iken 21. günde $19,72 \pm 0,90$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $16,13 \pm 1,13$ k/g protein ve $22,86 \pm 1,21$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $19,54 \pm 0,72$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $29,98 \pm 0,68$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.25, Şekil 4.33).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen gruptaki balıklarda dalak katalaz aktivitesi 3. günde $22,45 \pm 0,98$ k/g protein iken 9. günde bu değer $12,40 \pm 0,35$ k/g protein'e çıktı. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $15,03 \pm 1,00$ k/g protein iken 9. günde $14,72 \pm 1,01$ k/g protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $12,46 \pm 0,67$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $30,98 \pm 0,84$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.25, Şekil 4.33).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların dalağındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda etanol ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.25, Şekil 4.33).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların dalağındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca dalak katalaz aktivitesi $35,03 \pm 0,10$ k/g protein ile $36,12 \pm 0,23$ k/g protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $31,34 \pm 0,79$ k/g protein ile $31,11 \pm 0,47$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $13,36 \pm 0,10$ k/g protein iken 9. günde $11,81 \pm 0,47$ k/g protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $9,13 \pm 0,56$ k/g protein, 9. günde $8,80 \pm 0,40$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.26, Şekil 4.34).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların dalağında katalaz aktivitesi 3. ve 21. günde sırasıyla $36,58 \pm 0,88$ k/g protein ve $48,01 \pm 0,62$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $38,81 \pm 0,83$ k/g protein, 21. günde $47,09 \pm 1,18$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $44,71 \pm 1,68$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $52,45 \pm 0,95$ k/g protein değerine çıktı (Tablo 4.26, Şekil 4.34).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta katalaz aktivitesi 3. günde $28,39 \pm 1,86$ k/g protein iken 21. günde $40,68 \pm 1,66$ k/g protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $34,29 \pm 1,72$ k/g protein ve $43,20 \pm 1,68$ k/g protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $33,29 \pm 0,79$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $47,97 \pm 1,18$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.26, Şekil 4.34).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta katalaz aktivitesi 3. günde $23,07 \pm 0,44$ k/g protein iken 9. günde $15,32 \pm 0,59$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $25,35 \pm 1,35$ k/g protein iken 15. günde $23,67 \pm 1,11$ k/g protein'e indi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların katalaz aktivitesi 3. günde $30,00 \pm 0,83$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $33,88 \pm 1,10$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.26, Şekil 4.34).

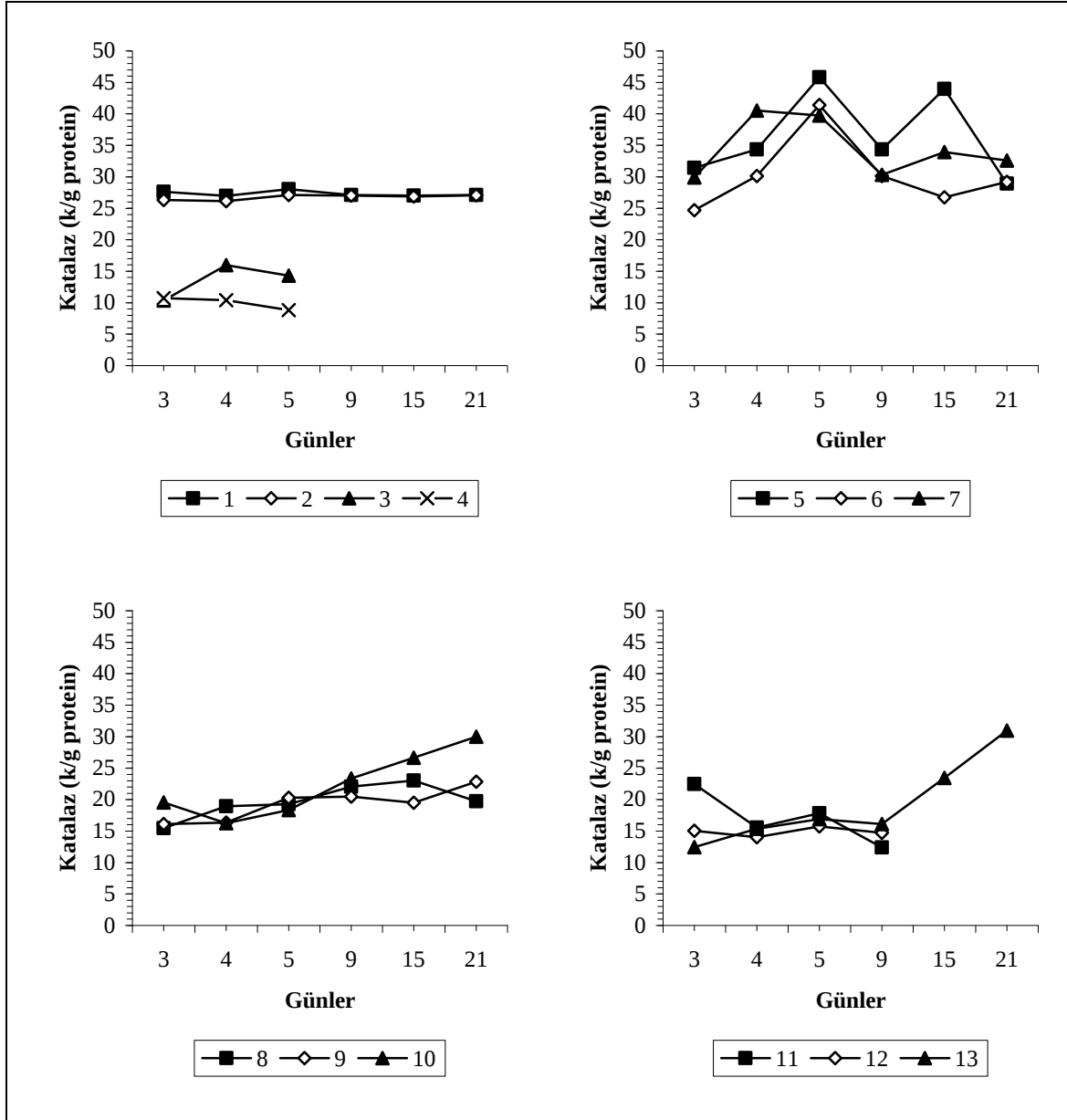
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların dalağındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol ile LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıkların katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.26, Şekil 4.34).

Tablo 4.25. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p < 0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	27,62 $\pm$ 1,08	26,95 $\pm$ 0,78	28,06 $\pm$ 1,08	27,11 $\pm$ 0,93	27,00 $\pm$ 0,55	27,13 $\pm$ 0,69
2	26,33 $\pm$ 0,78	26,14 $\pm$ 0,65	27,11 $\pm$ 0,49	27,04 $\pm$ 0,33	26,89 $\pm$ 0,66	27,08 $\pm$ 0,54
3	10,34 $\pm$ 0,72 ^{1,2a}	15,99 $\pm$ 0,82 ^{1,2b;3a}	14,28 $\pm$ 0,92 ^{1,2c;3a}	-	-	-
4	10,72 $\pm$ 1,69 ^{1,2a}	10,39 $\pm$ 0,25 ^{1,2,3b}	8,80 $\pm$ 0,69 ^{1,2,3c}	-	-	-
5	31,44 $\pm$ 2,54 ^{1,2a}	34,35 $\pm$ 1,86 ^{1,2b}	45,84 $\pm$ 1,55 ^{1,2c;5a,b}	34,35 $\pm$ 1,86 ^{1,2d;5c}	43,98 $\pm$ 1,22 ^{1,2e;5a,b,d}	28,93 $\pm$ 0,73 ^{5c,e}
6	24,68 $\pm$ 1,05 ^{1,2,5a}	30,11 $\pm$ 1,01 ^{1,2b;6a}	41,42 $\pm$ 0,96 ^{1,2,5c;6a,b}	30,11 $\pm$ 1,01	26,74 $\pm$ 0,88	29,18 $\pm$ 1,33
7	29,92 $\pm$ 1,17 ^{6a}	40,55 $\pm$ 0,62 ^{1,2,5,6b;7a}	39,72 $\pm$ 1,23 ^{1,2,5c;7a}	30,33 $\pm$ 1,74 ^{1,2,5d;7b,c}	33,93 $\pm$ 1,121 ^{1,2e;7a,b,c}	32,59 $\pm$ 1,13 ^{1,2f;7b,c}
8	15,44 $\pm$ 1,29 ^{1,2,3,5a}	18,94 $\pm$ 1,25 ^{1,2,3,5b}	19,26 $\pm$ 1,00 ^{1,2,3,5c;8a}	22,05 $\pm$ 1,25 ^{1,2,5d;8a,b}	23,02 $\pm$ 0,61 ^{1,2,5e;8a,b,c}	19,72 $\pm$ 0,90 ^{1,2,5f;8a,e}
9	16,13 $\pm$ 1,13 ^{1,2,3,6a}	16,35 $\pm$ 0,93 ^{1,2,6b}	20,30 $\pm$ 0,84 ^{1,2,3,6c;9a,b}	20,47 $\pm$ 0,49 ^{1,2,6d;9a,b}	19,49 $\pm$ 1,37 ^{1,2,6e}	22,86 $\pm$ 1,21 ^{1,2f;9a,b}
10	19,54 $\pm$ 0,72 ^{1,2,3,7,8,9a}	16,25 $\pm$ 1,10 ^{1,2,7a}	18,32 $\pm$ 0,82 ^{1,2,3,7c}	23,37 $\pm$ 0,70 ^{1,2,7d;10a,b,c}	26,67 $\pm$ 0,90 ^{7,8,9e;10a,b,c,d}	29,98 $\pm$ 0,68 ^{8,9f;10a,b,c,d,e}
11	22,45 $\pm$ 0,98 ^{1,2,4,5,8a}	15,54 $\pm$ 1,25 ^{1,2,4,5,8b;11a}	17,82 $\pm$ 0,69 ^{1,2,4,5c;11a}	12,40 $\pm$ 0,35 ^{1,2,5,8c;11a,b,c}	-	-
12	15,03 $\pm$ 1,00 ^{1,2,4,6,11a}	14,03 $\pm$ 1,65 ^{1,2,4,6b}	15,72 $\pm$ 0,57 ^{1,2,4,6,9c}	14,72 $\pm$ 1,01 ^{1,2,6,9d}	-	-
13	12,46 $\pm$ 0,67 ^{1,2,7,10,11a}	15,37 $\pm$ 1,21 ^{1,2,4,7b}	16,89 $\pm$ 0,53 ^{1,2,4,7c}	16,12 $\pm$ 0,66 ^{1,2,7,10,11d;13a}	23,44 $\pm$ 1,45 ^{1,2,7,10e;13a,b,c,d}	30,98 $\pm$ 0,84 ^{1,2f;13a,b,c,d,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



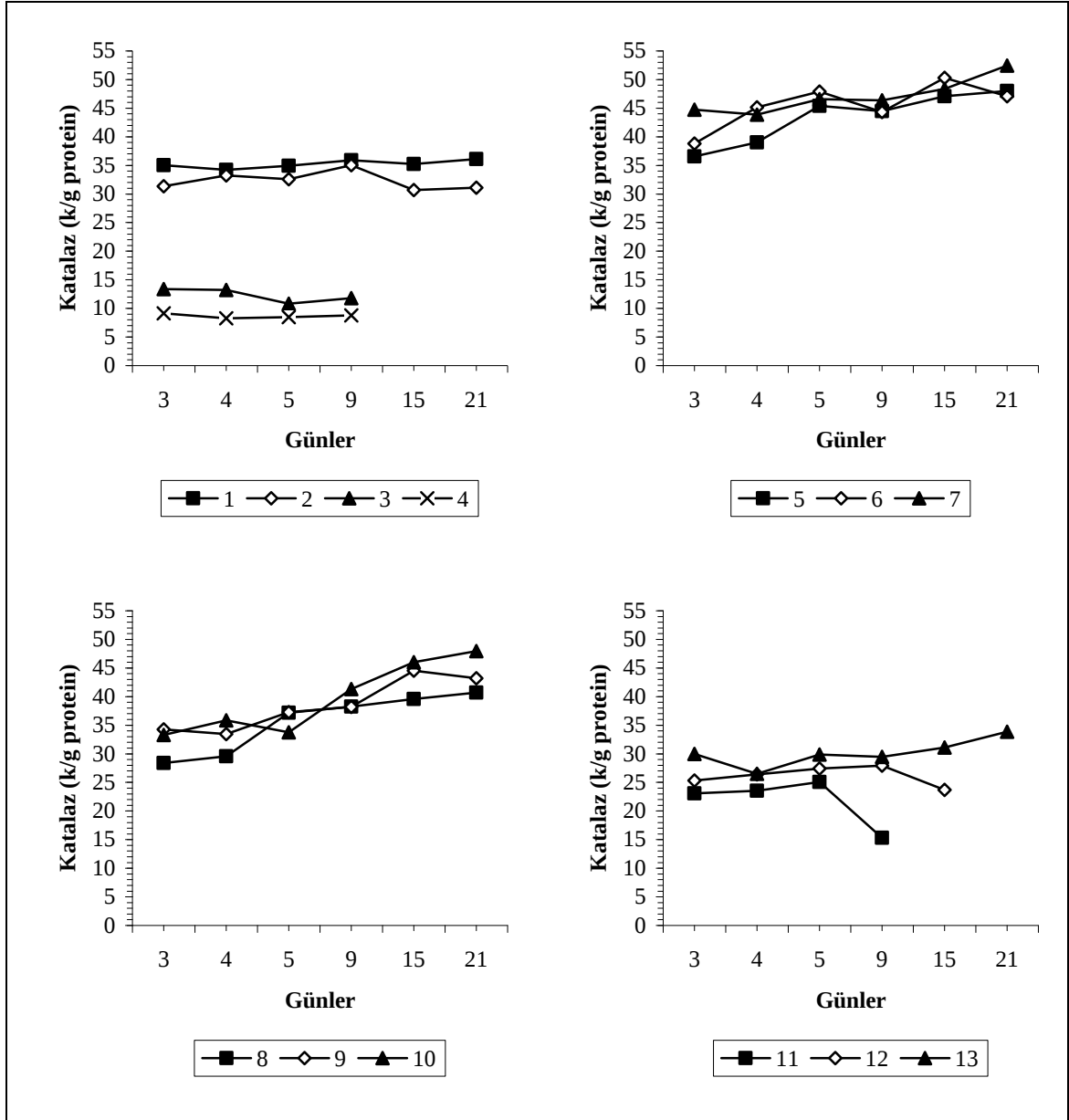
Şekil 4.33. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.26. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	35,03 $\pm$ 0,10	34,22 $\pm$ 0,19	34,93 $\pm$ 0,71	35,88 $\pm$ 0,23	35,26 $\pm$ 0,17	36,12 $\pm$ 0,23
2	31,34 $\pm$ 0,79	33,25 $\pm$ 0,86	32,56 $\pm$ 0,71	35,04 $\pm$ 0,90	30,67 $\pm$ 0,57	31,11 $\pm$ 0,47
3	13,36 $\pm$ 0,10 ^{1,2a}	13,25 $\pm$ 0,75 ^{1,2b}	10,84 $\pm$ 0,38 ^{1,2c}	11,81 $\pm$ 0,47 ^{1,2d}	-	-
4	9,13 $\pm$ 0,56 ^{1,2,3a}	8,27 $\pm$ 0,63 ^{1,2,3b}	8,46 $\pm$ 0,43 ^{1,2c}	8,80 $\pm$ 0,40 ^{1,2d}	-	-
5	36,58 $\pm$ 0,88	39,03 $\pm$ 0,81 ^{1,2b}	45,42 $\pm$ 1,10 ^{1,2c;5a,b}	44,48 $\pm$ 0,71 ^{1,2d;5a,b}	47,09 $\pm$ 0,76 ^{1,2e;5a,b,d}	48,01 $\pm$ 0,62 ^{1,2f;5a,b,c,d,e}
6	38,81 $\pm$ 0,83 ^{1,2a}	45,16 $\pm$ 0,60 ^{1,2,5b;6a}	47,91 $\pm$ 1,66 ^{1,2c;6a}	44,32 $\pm$ 1,10 ^{1,2d;6a}	50,28 $\pm$ 1,14 ^{1,2e;6a,b,d}	47,09 $\pm$ 1,18 ^{1,2f;6a}
7	44,71 $\pm$ 1,68 ^{1,2,5,6a}	43,89 $\pm$ 0,91 ^{1,2,5b}	46,57 $\pm$ 1,49 ^{1,2c}	46,35 $\pm$ 1,68 ^{1,2d}	48,34 $\pm$ 1,54 ^{1,2e}	52,45 $\pm$ 0,95 ^{1,2f;7a,b,c,d,e}
8	28,39 $\pm$ 1,86 ^{1,3,5a}	29,59 $\pm$ 1,60 ^{1,2,3,5b}	37,18 $\pm$ 1,85 ^{2,3,5c;8a,b}	38,26 $\pm$ 1,23 ^{1,2,3,5d;8a,b}	39,56 $\pm$ 1,57 ^{1,2,5e;8a,b}	40,68 $\pm$ 1,66 ^{1,2,5f;8a,b}
9	34,29 $\pm$ 1,72 ^{3,6,8a}	33,44 $\pm$ 0,75 ^{3,6,8b}	37,30 $\pm$ 1,07 ^{2,3,6c}	38,22 $\pm$ 1,16 ^{1,2,3,6d;9b}	44,54 $\pm$ 1,27 ^{1,2,6e;9a,b}	43,20 $\pm$ 1,68 ^{1,2,6e;9a,b,c,d}
10	33,29 $\pm$ 0,79 ^{3,7,8a}	35,86 $\pm$ 1,91 ^{3,7,8b}	33,78 $\pm$ 1,12 ^{3,7,8c}	41,29 $\pm$ 2,05 ^{1,2,3,7d;10a,b,c}	46,02 $\pm$ 1,18 ^{1,2,8e;10a,b,c,d}	47,97 $\pm$ 1,18 ^{1,2,7,8,9f;10a,b,c,d}
11	23,07 $\pm$ 0,44 ^{1,2,4,5,8a}	23,55 $\pm$ 0,72 ^{1,2,4,5,8b}	25,06 $\pm$ 0,55 ^{1,2,4,5,8c}	15,32 $\pm$ 0,59 ^{1,2,4,5,8d;11a,b,c}	-	-
12	25,35 $\pm$ 1,35 ^{1,2,4,6,9a}	26,38 $\pm$ 0,83 ^{1,2,4,6,9b}	27,42 $\pm$ 0,85 ^{1,2,4,6,9c}	27,93 $\pm$ 1,35 ^{1,2,4,6,9,11d}	23,67 $\pm$ 1,11 ^{1,2,6,9e}	-
13	30,00 $\pm$ 0,83 ^{1,4,7,11,12a}	26,52 $\pm$ 1,15 ^{1,2,4,7,10b;13a}	29,90 $\pm$ 0,48 ^{1,2,4,7,10,11c}	29,46 $\pm$ 0,62 ^{1,2,4,7,10,11d}	31,08 $\pm$ 0,62 ^{1,7,10,12e;13b}	33,88 $\pm$ 1,10 ^{7,10f;13b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.34. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıkları ile kontrol grubu balıklarının solungacındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarının solungacında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $9,46 \pm 0,85$ k/g protein ile $9,45 \pm 0,44$ k/g protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $9,45 \pm 0,22$ k/g protein ile $9,43 \pm 0,99$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $5,48 \pm 0,86$ k/g protein iken 5. günde $3,74 \pm 0,23$ k/g protein değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $6,24 \pm 0,53$ k/g protein, 5. günde $2,80 \pm 0,42$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.27, Şekil 4.35).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların solungacında katalaz aktivitesi 3. günde $8,46 \pm 1,62$ k/g protein iken araştırmanın sonu olan 21. günde bu değer $9,26 \pm 0,47$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $8,94 \pm 0,22$ k/g protein, 21. günde $9,90 \pm 0,64$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $10,32 \pm 0,92$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $10,04 \pm 0,26$ k/g protein değerine indi (Tablo 4.27, Şekil 4.35).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolisin oral verildiği grupta solungaç katalaz aktivitesi 3. günde $9,64 \pm 1,17$ k/g protein iken 21. günde $6,38 \pm 0,49$ k/g protein değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $9,98 \pm 1,09$ k/g protein ve $9,42 \pm 0,44$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $9,82 \pm 0,54$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $9,38 \pm 0,69$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.27, Şekil 4.35).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta solungaç katalaz aktivitesi 3. günde $6,48 \pm 0,61$ k/g protein iken 9. günde bu değer $3,94 \pm 0,51$ k/g protein'e indi. 5 mg/kg balık dozunda propolis verilen balıklarda ise bu değer 3. günde $7,32 \pm 0,50$ k/g protein iken 9. günde $6,10 \pm 0,57$ k/g protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $5,14 \pm 0,55$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $9,36 \pm 0,24$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.27, Şekil 4.35).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların solungacındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda 5 mg/kg ve 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan gruptaki katalaz aktivitesi kontrol grubundan yüksek, diğer tüm gruplarda ise düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.27, Şekil 4.35).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların solungacındaki katalaz aktivitelerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca katalaz aktivitesi $9,38 \pm 0,74$ k/g protein ile $9,36 \pm 0,86$ k/g protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $9,57 \pm 0,45$ k/g protein ile $9,22 \pm 0,49$ k/g protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $5,04 \pm 0,64$ k/g protein iken 9. günde $3,47 \pm 0,48$ k/g protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $5,06 \pm 0,66$ k/g protein, 9. günde $2,16 \pm 0,21$ k/g protein olarak bulundu (Tablo 4.28, Şekil 4.36).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların solungacında katalaz aktivitesi 3. ve 21. günde sırasıyla $10,10 \pm 1,63$ k/g protein ve $11,74 \pm 0,57$ k/g protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise katalaz aktivitesi 3. günde $12,51 \pm 0,18$ k/g protein, 21. günde $13,90 \pm 0,67$ k/g protein olarak bulundu. Katalaz aktivitesi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $15,92 \pm 1,00$ k/g protein olarak bulunurken 21. günde $15,80 \pm 0,21$ k/g protein değerine indi (Tablo 4.28, Şekil 4.36).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfeksiyondan sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta katalaz aktivitesi 3. günde $11,80 \pm 1,26$ k/g protein iken 21. günde $8,68 \pm 0,40$ k/g protein değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $13,44 \pm 0,46$ k/g protein ve $13,21 \pm 0,62$ k/g protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıklarda katalaz aktivitesi 3. günde $14,88 \pm 0,79$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $15,53 \pm 0,84$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.28, Şekil 4.36).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta katalaz aktivitesi 3. günde $8,06 \pm 0,68$ k/g protein iken 9. günde $5,74 \pm 0,69$ k/g protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $11,44 \pm 0,58$ k/g protein iken 15. günde $7,24 \pm 0,54$ k/g protein'e indi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıkların katalaz aktivitesi 3. günde $10,00 \pm 0,58$ k/g protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $14,18 \pm 0,36$ k/g protein olarak saptandı (Tablo 4.28, Şekil 4.36).

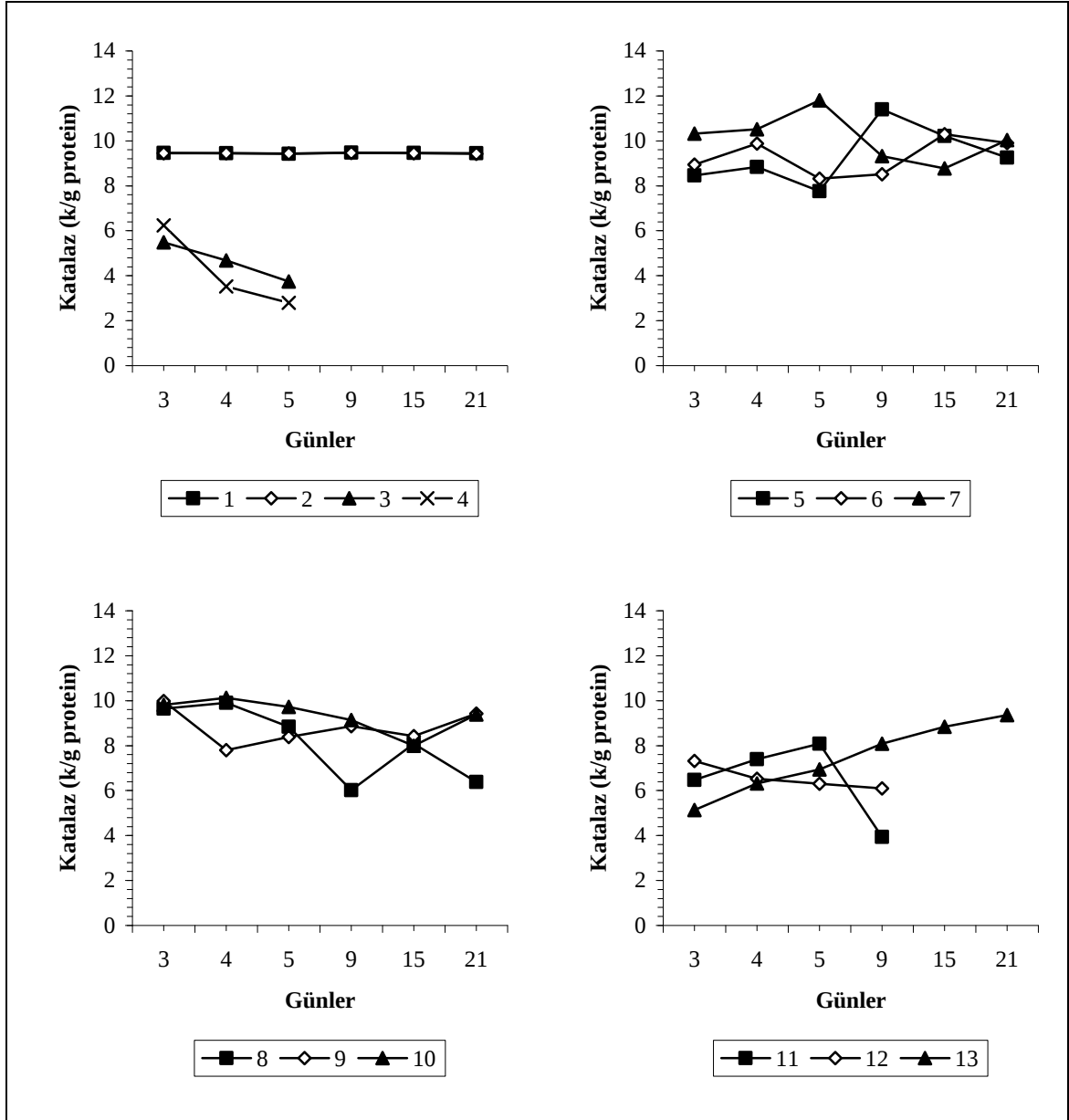
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların solungacındaki katalaz aktiviteleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolisin verildiği balıkların katalaz aktivitesi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.28, Şekil 4.36).

Tablo 4.27. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	9,46 $\pm$ 0,85	9,45 $\pm$ 0,13	9,43 $\pm$ 0,78	9,47 $\pm$ 0,10	9,46 $\pm$ 0,45	9,45 $\pm$ 0,44
2	9,45 $\pm$ 0,22	9,45 $\pm$ 0,54	9,44 $\pm$ 0,37	9,46 $\pm$ 0,51	9,45 $\pm$ 0,75	9,43 $\pm$ 0,99
3	5,48 $\pm$ 0,86 ^{1,2a}	4,68 $\pm$ 0,63 ^{1,2b}	3,74 $\pm$ 0,23 ^{1,2c}	-	-	-
4	6,24 $\pm$ 0,53 ^{1,2a}	3,52 $\pm$ 0,52 ^{1,2b;4a}	2,80 $\pm$ 0,42 ^{1,2c;4a}	-	-	-
5	8,46 $\pm$ 1,62	8,84 $\pm$ 1,23	7,76 $\pm$ 0,99	11,40 $\pm$ 0,94 ^{5b}	10,22 $\pm$ 0,46 ^{5c}	9,26 $\pm$ 0,47 ^{5d}
6	8,94 $\pm$ 0,22	9,88 $\pm$ 0,97	8,32 $\pm$ 0,72	8,52 $\pm$ 0,83 ^{5d}	10,30 $\pm$ 0,22	9,90 $\pm$ 0,64
7	10,32 $\pm$ 0,92	10,52 $\pm$ 1,04	11,80 $\pm$ 0,89 ^{5,6c}	9,32 $\pm$ 0,88 ^{5d;7c}	8,78 $\pm$ 0,33 ^{7c}	10,04 $\pm$ 0,26
8	9,64 $\pm$ 1,17 ^{3a}	9,90 $\pm$ 0,94 ^{3b}	8,84 $\pm$ 0,97 ^{3c}	6,02 $\pm$ 1,02 ^{1,2,5d;8a,b,c}	8,08 $\pm$ 1,00 ^{5e;8d}	6,38 $\pm$ 0,49 ^{1,2,5f;8a,b,c}
9	9,98 $\pm$ 1,09 ^{3a}	7,80 $\pm$ 0,80 ^{3b}	8,38 $\pm$ 0,37 ^{3c}	8,86 $\pm$ 0,36 ^{8d}	8,42 $\pm$ 0,78	9,42 $\pm$ 0,44 ^{8f}
10	9,82 $\pm$ 0,54 ^{3a}	10,12 $\pm$ 1,14 ^{3b}	9,72 $\pm$ 1,19 ^{3c}	9,14 $\pm$ 0,44	8,00 $\pm$ 0,10	9,38 $\pm$ 0,69
11	6,48 $\pm$ 0,61 ^{1,2,5,8a}	7,40 $\pm$ 0,34 ^{1,2,4,8b}	8,08 $\pm$ 0,23 ^{4c}	3,94 $\pm$ 0,51 ^{1,2,5,8d;11a,b,c,d}	-	-
12	7,32 $\pm$ 0,50 ^{1,2a}	6,52 $\pm$ 0,68 ^{1,2,4,6b}	6,30 $\pm$ 0,23 ^{1,2,4,6,9c}	6,10 $\pm$ 0,57 ^{1,2,6,9,11d}	-	-
13	5,14 $\pm$ 0,55 ^{1,2,7,10,12a}	6,32 $\pm$ 0,46 ^{1,2,4,7,10b}	6,94 $\pm$ 0,56 ^{1,2,4,7,10c}	8,08 $\pm$ 0,22 ^{11d;13a}	8,84 $\pm$ 0,41 ^{13a,b}	9,36 $\pm$ 0,24 ^{13a,b,c}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



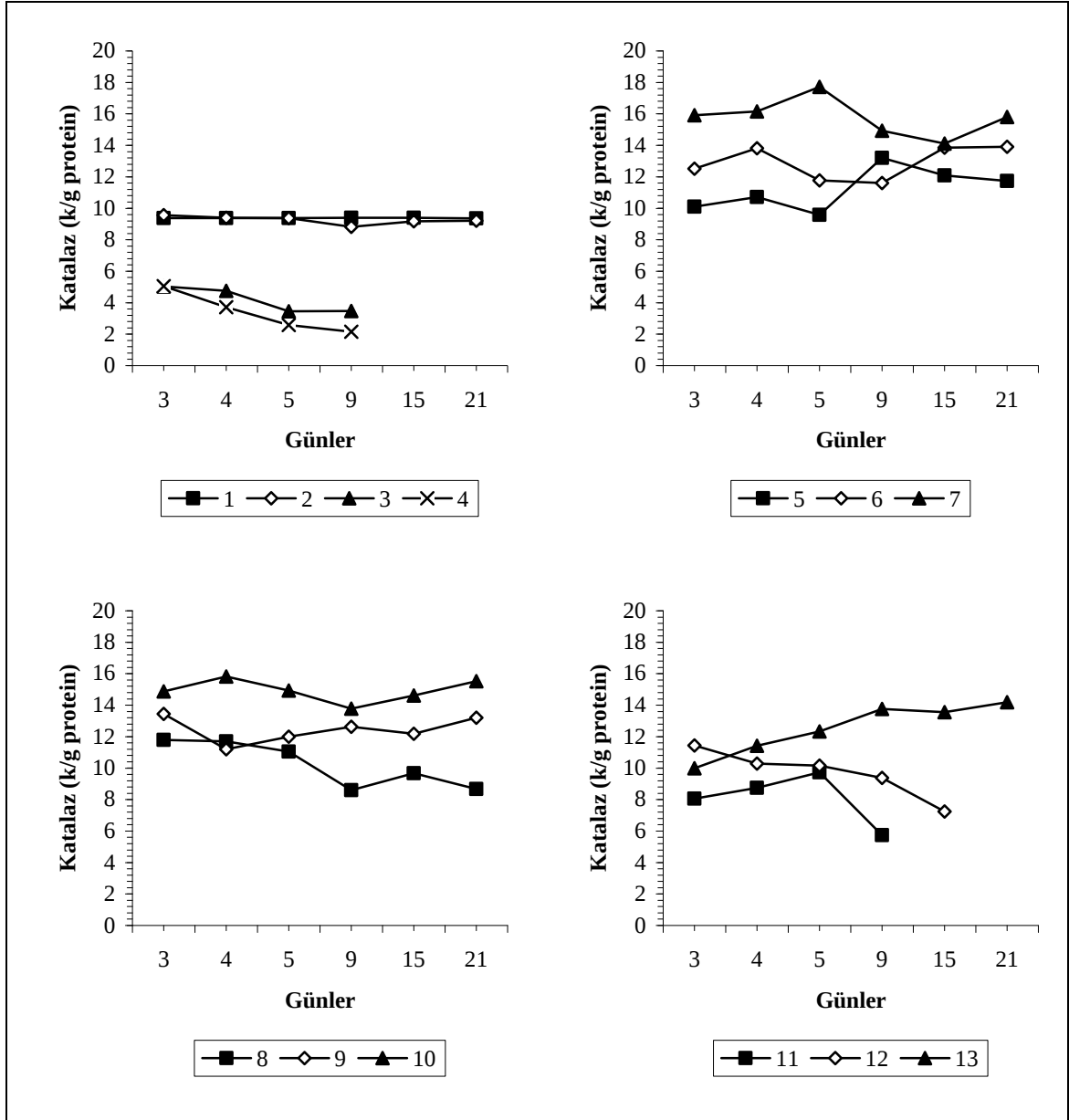
Şekil 4.35. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.28. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi (k/g protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	9,38 $\pm$ 0,74	9,37 $\pm$ 0,47	9,37 $\pm$ 0,85	9,39 $\pm$ 0,22	9,39 $\pm$ 0,74	9,36 $\pm$ 0,86
2	9,57 $\pm$ 0,45	9,40 $\pm$ 1,22	9,38 $\pm$ 0,36	8,83 $\pm$ 0,35	9,18 $\pm$ 0,24	9,22 $\pm$ 0,49
3	5,04 $\pm$ 0,64 ^{1,2a}	4,76 $\pm$ 0,47 ^{1,2b}	3,46 $\pm$ 0,31 ^{1,2c}	3,47 $\pm$ 0,48 ^{1,2d}	-	-
4	5,06 $\pm$ 0,66 ^{1,2a}	3,72 $\pm$ 0,47 ^{1,2b}	2,59 $\pm$ 0,46 ^{1,2c;4a}	2,16 $\pm$ 0,21 ^{1,2d;4a}	-	-
5	10,10 $\pm$ 1,63	10,72 $\pm$ 1,25	9,59 $\pm$ 1,05	13,21 $\pm$ 1,01 ^{1,2d;5a,b,c}	12,08 $\pm$ 0,53 ^{1,2e;5c}	11,74 $\pm$ 0,57 ^{1,2f}
6	12,51 $\pm$ 0,18 ^{1,2,5a}	13,82 $\pm$ 0,85 ^{1,2,5b}	11,78 $\pm$ 0,52 ^{1,2c}	11,60 $\pm$ 0,95 ^{1,2d}	13,86 $\pm$ 0,29 ^{1,2e;6c,d}	13,90 $\pm$ 0,67 ^{1,2,5f;6c,d}
7	15,92 $\pm$ 1,00 ^{1,2,5,6a}	16,16 $\pm$ 0,81 ^{1,2,5,6b}	17,72 $\pm$ 0,87 ^{1,2,5,6c}	14,93 $\pm$ 1,30 ^{1,2,6d}	14,11 $\pm$ 0,82 ^{1,2e;7c}	15,80 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5f}
8	11,80 $\pm$ 1,26 ^{1,2,3a}	11,70 $\pm$ 0,98 ^{1,2,3b}	11,05 $\pm$ 0,99 ^{3c}	8,60 $\pm$ 1,04 ^{3,5d;8a,b,c}	9,68 $\pm$ 1,22 ^{5e;8a}	8,68 $\pm$ 0,40 ^{5f;8a,b,c}
9	13,44 $\pm$ 0,46 ^{1,2,3a}	11,20 $\pm$ 0,96 ^{3,6b}	11,99 $\pm$ 0,64 ^{1,2,3c}	12,63 $\pm$ 0,28 ^{1,2,3,8d}	12,18 $\pm$ 0,89 ^{1,2,8e}	13,21 $\pm$ 0,62 ^{1,2,8f}
10	14,88 $\pm$ 0,79 ^{1,2,3,8a}	15,82 $\pm$ 1,65 ^{1,2,3,8,9b}	14,93 $\pm$ 1,50 ^{1,2,3,7,8,9c}	13,77 $\pm$ 0,61 ^{1,2,3,8d}	14,62 $\pm$ 0,54 ^{1,2,8,9e}	15,53 $\pm$ 0,84 ^{1,2,8,9f}
11	8,06 $\pm$ 0,68 ^{4,8a}	8,75 $\pm$ 0,51 ^{4,8b}	9,74 $\pm$ 0,35 ^{4c}	5,74 $\pm$ 0,69 ^{1,2,4,5,8d;11a,b,c}	-	-
12	11,44 $\pm$ 0,58 ^{1,2,4,11a}	10,28 $\pm$ 1,04 ^{4,6b}	10,16 $\pm$ 0,39 ^{4c}	9,37 $\pm$ 0,56 ^{4,6,9,11d;12a}	7,24 $\pm$ 0,54 ^{1,2,6,9e;12a,b,c,d}	-
13	10,00 $\pm$ 0,58 ^{4,7,10a}	11,42 $\pm$ 0,60 ^{4,7,10,11b}	12,33 $\pm$ 0,65 ^{1,2,4,7,10,11,12c;13a}	13,76 $\pm$ 0,43 ^{1,2,4,11,12d;13a,b}	13,56 $\pm$ 0,60 ^{1,2,12e;13a,b}	14,18 $\pm$ 0,36 ^{1,2f;13a,b}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.36. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda katalaz aktivitesinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

4.6.Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyi

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre kanlarındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $1,45\pm0,05$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ile $1,47\pm0,09$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin arasında, etanol yem uygulanan kontrol balıklarında ise $1,46\pm0,11$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ile $1,46\pm0,13$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,01\pm0,03$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 5. günde $0,70\pm0,03$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin değerine indi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda GSH düzeyi 3. günde $0,62\pm0,05$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 5. günde $0,31\pm0,09$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu (Tablo 4.29, Şekil 4.37).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların kanında GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $1,65\pm0,08$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ve $2,17\pm0,21$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $1,66\pm0,07$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 21. günde $2,76\pm0,18$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $2,11\pm0,11$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulunurken 21. günde $3,71\pm0,16$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin değerine çıktı (Tablo 4.29, Şekil 4.37).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis oral verildiği grupta kandaki GSH düzeyi 3. günde $6,08\pm0,19$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 21. günde $2,85\pm0,15$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin değerine indi. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $1,52\pm0,19$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ve $2,07\pm0,19$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $1,98\pm0,13$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 21. günde $2,45\pm0,08$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.29, Şekil 4.37).

LD₇₅ oranında bakteri ile oluşturulan enfeksiyondan sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta GSH düzeyi 3. günde $3,07\pm0,13$, 9. günde $2,71\pm0,36$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $2,19\pm0,76$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin 9. günde $2,33\pm0,84$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $2,18\pm0,07$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 21. günde $1,24\pm0,08$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.29, Şekil 4.37).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların kanlarındaki GSH düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol ile LD₇₅ oranında bakteri ve 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo 4.29, Şekil 4.37).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların kanlarındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $1,34 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ile $1,36 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $1,37 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ile $1,26 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $0,88 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 9. günde $0,33 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların kanlarında GSH düzeyi 3. günde $0,63 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 9. günde $0,13 \pm 0,01$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu (Tablo 4.30, Şekil 4.38).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda kanda GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $1,86 \pm 0,08$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ve $3,03 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $2,13 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, 21. günde $4,11 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. Kandaki GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $2,81 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulunurken 21. günde $4,17 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin değerine çıktı (Tablo 4.30, Şekil 4.38).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta kandaki GSH düzeyi 3. günde $1,29 \pm 0,08$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 21. günde $3,13 \pm 0,14$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $1,26 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin ve $3,11 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda kandaki GSH düzeyi 3. günde $1,62 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $3,62 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.30, Şekil 4.38).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta kandaki GSH düzeyi 3. günde $0,86 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 9. günde $0,86 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $1,04 \pm 0,04$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin iken 15. günde $0,74 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin'e indi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların GSH düzeyi 3. günde $2,03 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $2,00 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/g}$ hemoglobin olarak saptandı (Tablo 4.30, Şekil 4.38).

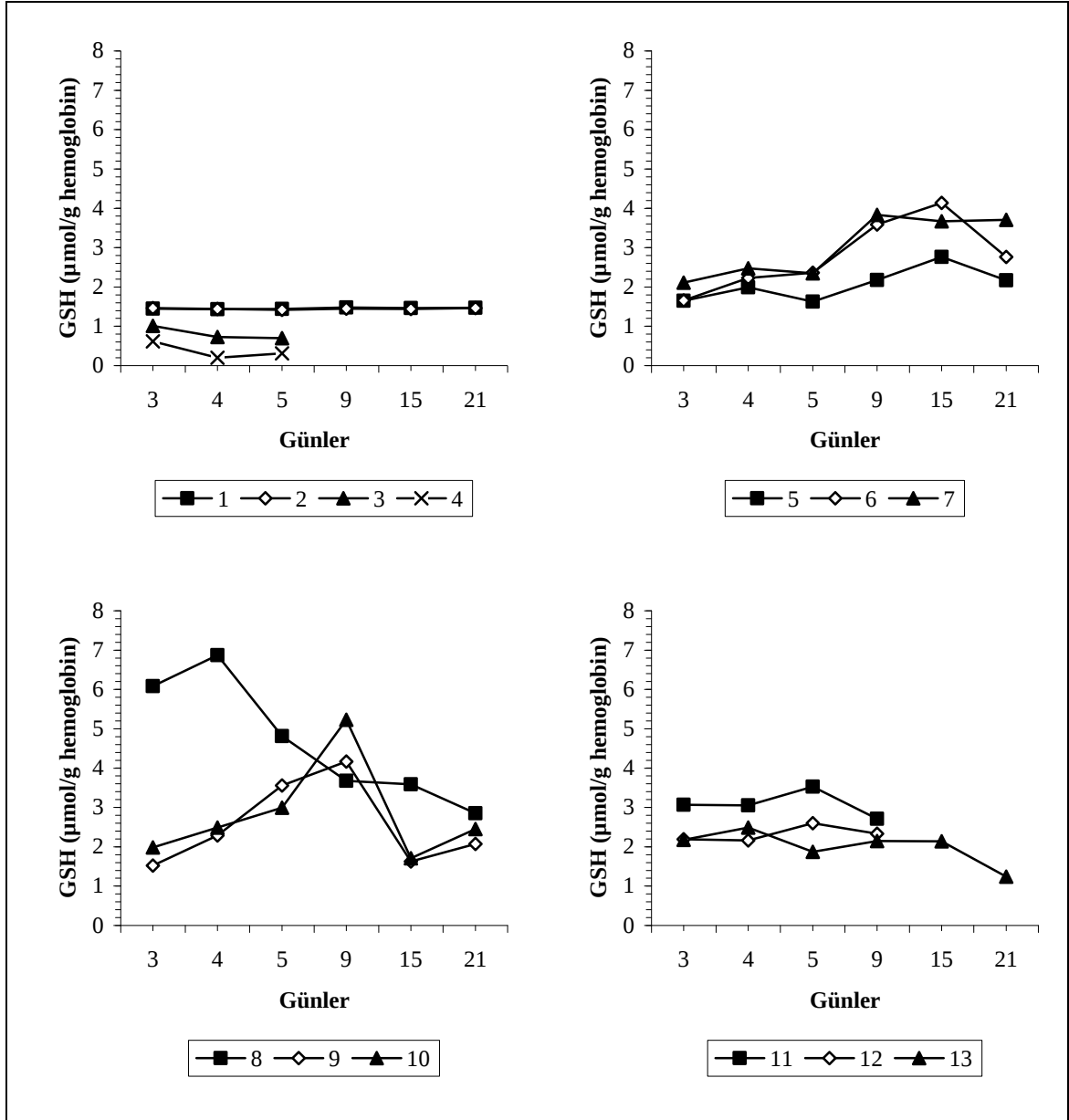
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların kanlarındaki GSH düzeyi arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.30, Şekil 4.38).

Tablo 4.29. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	1,45 $\pm$ 0,05	1,43 $\pm$ 0,11	1,44 $\pm$ 0,23	1,48 $\pm$ 0,22	1,46 $\pm$ 0,09	1,47 $\pm$ 0,09
2	1,46 $\pm$ 0,11	1,44 $\pm$ 0,09	1,42 $\pm$ 0,12	1,45 $\pm$ 0,14	1,44 $\pm$ 0,13	1,46 $\pm$ 0,13
3	1,01 $\pm$ 0,03 ^{1,2a}	0,73 $\pm$ 0,05 ^{1,2b}	0,70 $\pm$ 0,03 ^{1,2c}	-	-	-
4	0,62 $\pm$ 0,05 ^{1,2a}	0,20 $\pm$ 0,05 ^{1,2,3b}	0,31 $\pm$ 0,09 ^{1,2c}	-	-	-
5	1,65 $\pm$ 0,08	1,99 $\pm$ 0,09 ^{1,2b}	1,63 $\pm$ 0,20	2,18 $\pm$ 0,17 ^{1,2c;5a,c}	2,76 $\pm$ 0,15 ^{1,2e;5a,b,c,d}	2,17 $\pm$ 0,21 ^{1,2f;5a,c,e}
6	1,66 $\pm$ 0,07	2,23 $\pm$ 0,58 ^{1,2b;6a}	2,36 $\pm$ 0,59 ^{1,2,5c;6a}	3,59 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5d;6a,b,c}	4,14 $\pm$ 0,18 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	2,76 $\pm$ 0,18 ^{1,2f;6a,b,d,e}
7	2,11 $\pm$ 0,11 ^{1,2,5,6a}	2,47 $\pm$ 0,59 ^{1,2,5b}	2,35 $\pm$ 0,57 ^{1,2,5c}	3,83 $\pm$ 0,12 ^{1,2,5d;7a,b,c}	3,67 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5,6e;7a,b,c}	3,71 $\pm$ 0,16 ^{1,2,5,6f;7a,b,c}
8	6,08 $\pm$ 0,19 ^{1,2,3,5a}	6,87 $\pm$ 0,23 ^{1,2,3,5b}	4,81 $\pm$ 0,19 ^{1,2,3,5c;8a,b}	3,68 $\pm$ 0,20 ^{1,2,5d;8a,b,c}	3,59 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5e;8a,b,c}	2,85 $\pm$ 0,15 ^{1,2,5f;8a,b,c,d,e}
9	1,52 $\pm$ 0,19 ^{3,8a}	2,29 $\pm$ 0,09 ^{1,2,3,8b;9a}	3,56 $\pm$ 0,39 ^{1,2,3,6,8c;9a,b}	4,17 $\pm$ 0,29 ^{1,2,6,8d;9a,b,c}	1,63 $\pm$ 0,08 ^{6,8e,9b,c,d}	2,07 $\pm$ 0,19 ^{1,2,6,8f;9a,c,d,e}
10	1,98 $\pm$ 0,13 ^{1,2,3,8,9a}	2,49 $\pm$ 0,10 ^{1,2,3,8b;10a}	2,99 $\pm$ 0,15 ^{1,2,3,7,8,9c;10a,b}	5,23 $\pm$ 0,45 ^{1,2,7,8,9d;10a,b,c}	1,71 $\pm$ 0,09 ^{7,8e;10b,c,d}	2,45 $\pm$ 0,08 ^{1,2,7f;10a,c,d,e}
11	3,07 $\pm$ 0,13 ^{1,2,4,5,8a}	3,05 $\pm$ 0,50 ^{1,2,4,5,8b}	3,53 $\pm$ 0,73 ^{1,2,4,5,8c;11a,b}	2,71 $\pm$ 0,36 ^{1,2,5,8d;11c}	-	-
12	2,19 $\pm$ 0,76 ^{1,2,4,6,9,11a}	2,16 $\pm$ 0,09 ^{1,2,4,11b}	2,60 $\pm$ 0,20 ^{1,2,4,9,11c}	2,33 $\pm$ 0,84 ^{1,2,6,9d}	-	-
13	2,18 $\pm$ 0,07 ^{1,2,4,11a}	2,49 $\pm$ 0,07 ^{1,2,4,11b}	1,87 $\pm$ 0,07 ^{4,7,10,11,12c,13b}	2,15 $\pm$ 0,10 ^{1,2,7,10,11d}	2,14 $\pm$ 0,13 ^{1,2,7e}	1,24 $\pm$ 0,08 ^{7,10f;13a,b,c,d,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



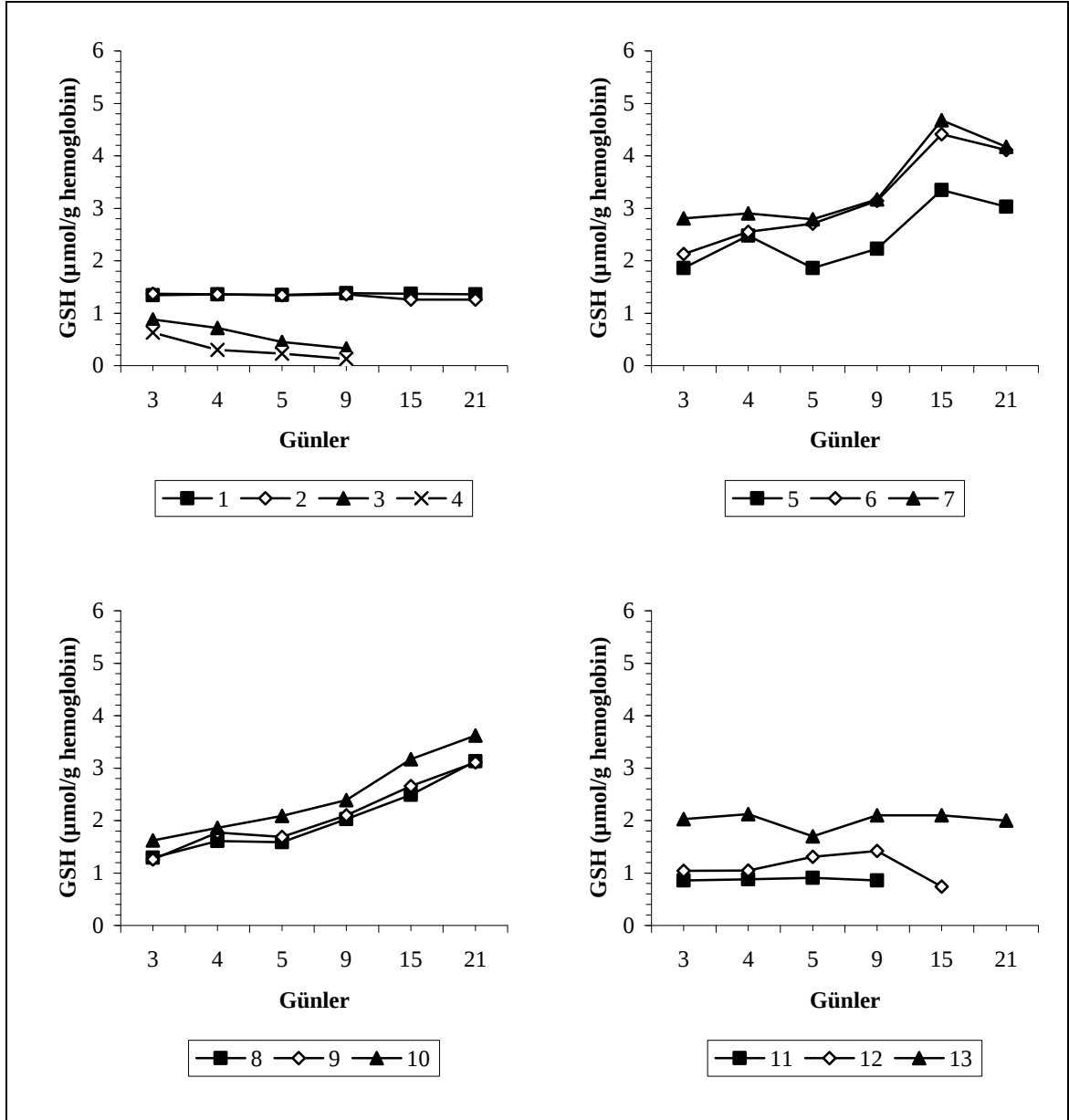
Şekil 4.37. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.30. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ hemoglobin, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	1,34 $\pm$ 0,19	1,36 $\pm$ 0,31	1,35 $\pm$ 0,09	1,38 $\pm$ 0,11	1,37 $\pm$ 0,08	1,36 $\pm$ 0,17
2	1,37 $\pm$ 0,16	1,36 $\pm$ 0,11	1,34 $\pm$ 0,19	1,36 $\pm$ 0,04	1,26 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,04
3	0,88 $\pm$ 0,33 ^{1,2a}	0,72 $\pm$ 0,26 ^{1,2b}	0,45 $\pm$ 0,03 ^{1,2c;3a}	0,33 $\pm$ 0,02 ^{1,2d;3a,b}	-	-
4	0,63 $\pm$ 0,04 ^{1,2a}	0,30 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3b}	0,23 $\pm$ 1,01 ^{1,2c;4a}	0,13 $\pm$ 0,01 ^{1,2d;4a}	-	-
5	1,86 $\pm$ 0,08 ^{1,2a}	2,48 $\pm$ 0,13 ^{1,2b;5a}	1,86 $\pm$ 0,05 ^{1,2c;5b}	2,23 $\pm$ 0,12 ^{1,2d;5a,c}	3,35 $\pm$ 0,22 ^{1,2e;5a,b,c,d}	3,03 $\pm$ 0,19 ^{1,2f;5a,b,c,d}
6	2,13 $\pm$ 0,10 ^{1,2a}	2,55 $\pm$ 0,54 ^{1,2b}	2,71 $\pm$ 0,44 ^{1,2,5c;6a}	3,14 $\pm$ 0,14 ^{1,2,5d,6a,b,c}	4,41 $\pm$ 0,29 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	4,11 $\pm$ 0,25 ^{1,2,5f}
7	2,81 $\pm$ 0,11 ^{1,2,5,6a}	2,90 $\pm$ 0,73 ^{1,2,5,6b}	2,79 $\pm$ 0,50 ^{1,2,5c}	3,17 $\pm$ 0,08 ^{1,2,5d}	4,68 $\pm$ 0,33 ^{1,2,5e;7a,b,c,d}	4,17 $\pm$ 0,14 ^{1,2,5f;7a,b,c,d,e}
8	1,29 $\pm$ 0,08 ^{3,5a}	1,61 $\pm$ 0,06 ^{3,5b}	1,59 $\pm$ 0,09 ^{3c}	2,03 $\pm$ 0,12 ^{1,2,3d;8a,b,c}	2,49 $\pm$ 0,13 ^{1,2,5e;8a,b,c}	3,13 $\pm$ 0,14 ^{1,2f;8a,b,c,d,e}
9	1,26 $\pm$ 0,06 ^{6a}	1,77 $\pm$ 0,28 ^{3,6b;9a}	1,69 $\pm$ 0,14 ^{3,6c;9a}	2,10 $\pm$ 0,21 ^{1,2,3,6d;9a,b,c}	2,66 $\pm$ 0,13 ^{1,2,6e,9a,b,c,d}	3,11 $\pm$ 0,15 ^{1,2,6f;9a,b,c,d,e}
10	1,62 $\pm$ 0,11 ^{3,7a}	1,86 $\pm$ 0,08 ^{1,2,3,7b}	2,09 $\pm$ 0,07 ^{1,2,3,7,8,9c;10a}	2,39 $\pm$ 0,12 ^{1,2,4,7d;10a,b}	3,17 $\pm$ 0,20 ^{1,2,7,8,9e;10a,b,c,d}	3,62 $\pm$ 0,24 ^{1,2,7,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	0,86 $\pm$ 0,04 ^{1,2,5,8a}	0,88 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,5,8b}	0,91 $\pm$ 0,04 ^{1,2,4,5,8c}	0,86 $\pm$ 0,06 ^{1,2,4,5,8d}	-	-
12	1,04 $\pm$ 0,04 ^{4,6a}	1,05 $\pm$ 0,25 ^{4,6,9b}	1,31 $\pm$ 0,10 ^{4,6,11c}	1,42 $\pm$ 0,10 ^{4,6,9,11d}	0,74 $\pm$ 0,03 ^{1,2,6,9e;12c,d}	-
13	2,03 $\pm$ 0,09 ^{1,2,4,7,10,11,12a}	2,12 $\pm$ 0,56 ^{1,2,4,7,11,12b}	1,70 $\pm$ 0,07 ^{4,7,10,11,12c;13a}	2,10 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,7,11,12d;13c}	2,10 $\pm$ 0,21 ^{1,2,7,10,12e;13c}	2,00 $\pm$ 0,05 ^{1,2,7,10f}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.38. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının kanında GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre karaciğerindeki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $2,81 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $2,82 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $2,80 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $2,80 \pm 0,56$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $2,41 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 5. günde $3,60 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine yükseldi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda GSH düzeyi 3. günde $2,01 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 5. günde $3,96 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.31, Şekil 4.39).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların karaciğerinde GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $4,27 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $6,17 \pm 0,37$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $11,99 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $7,06 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $7,17 \pm 0,75$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $9,81 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı (Tablo 4.31, Şekil 4.39).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolisin oral verildiği grupta karaciğer GSH düzeyi 3. günde $5,80 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $4,77 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $8,44 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $9,72 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $8,55 \pm 0,48$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $9,72 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.31, Şekil 4.39).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta karaciğer GSH düzeyi 3. günde $4,91 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $5,70 \pm 0,42$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $5,72 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $7,69 \pm 0,39$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $11,82 \pm 0,63$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $13,24 \pm 0,76$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.31, Şekil 4.39).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıkların karaciğerindeki GSH düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan balıklarda GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.31, Şekil 4.39).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların karaciğerindeki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $4,18 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $4,19 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $4,13 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $3,39 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $2,79 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $1,20 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların karaciğerinde GSH düzeyi 3. günde $2,21 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $1,24 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.32, Şekil 4.40).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıklarda karaciğer GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $4,97 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $10,47 \pm 0,67$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $7,14 \pm 0,42$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $10,90 \pm 0,43$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Karaciğerdeki GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $6,29 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $14,05 \pm 0,67$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine ulaştı (Tablo 4.32, Şekil 4.40).

LD₅₀ oranında bakteri ile oluşturulan enfeksiyondan sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta karaciğer GSH düzeyi 3. günde $8,43 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $9,77 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $10,13 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $16,26 \pm 0,37$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis enjeksiyonla verildiği balıklarda karaciğerdeki GSH düzeyi 3. günde $10,17 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $19,94 \pm 1,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.32, Şekil 4.40).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta karaciğer GSH düzeyi 3. günde $3,90 \pm 0,30$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $6,66 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $7,03 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 15. günde $6,34 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/g}$ protein'e indi. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların GSH düzeyi 3. günde $7,41 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $8,57 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.32, Şekil 4.40).

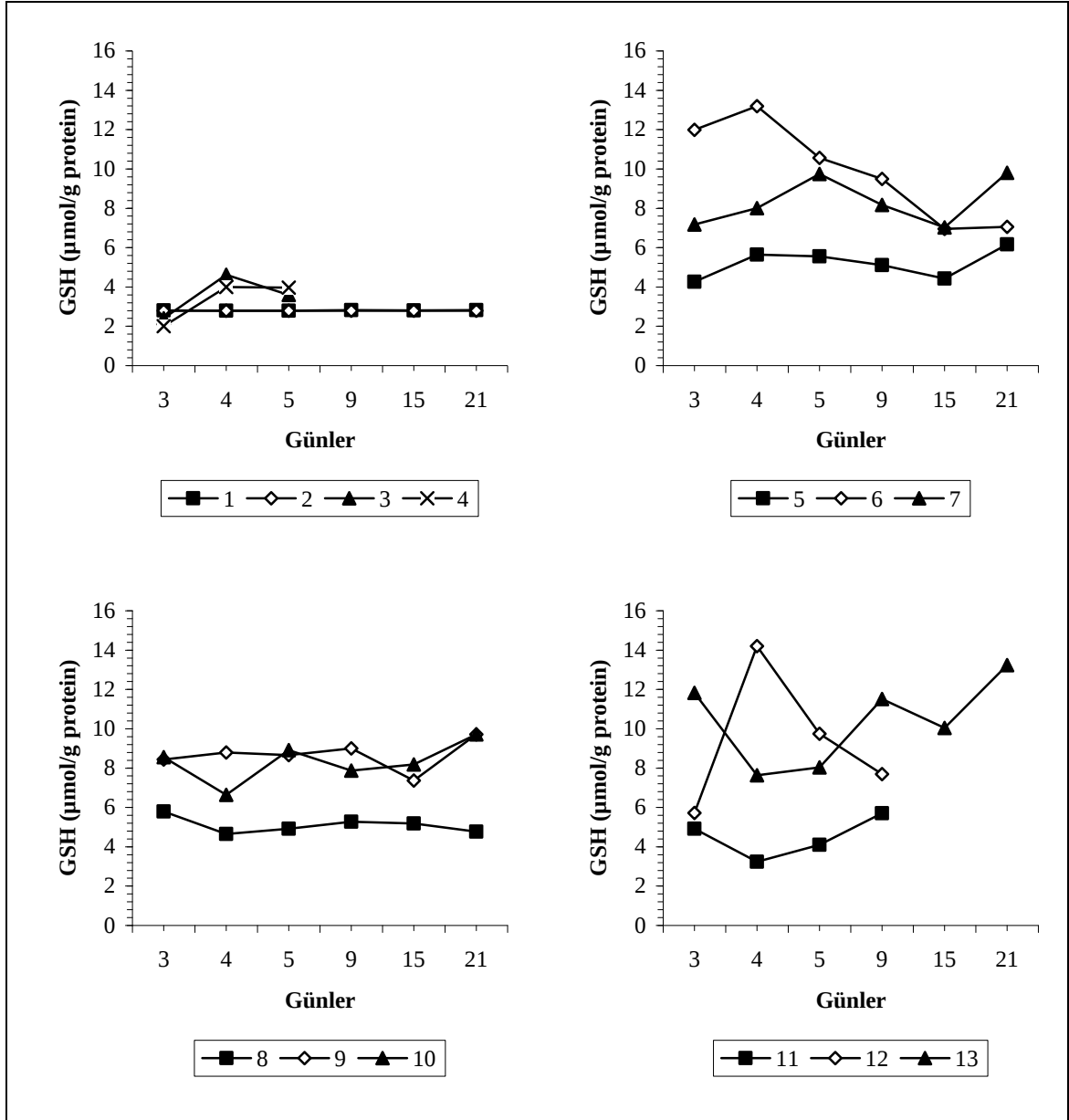
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların karaciğer GSH düzeyi arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.32, Şekil 4.40).

Tablo 4.31. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	2,81 $\pm$ 0,19	2,80 $\pm$ 0,22	2,80 $\pm$ 0,63	2,82 $\pm$ 0,44	2,81 $\pm$ 0,52	2,82 $\pm$ 0,10
2	2,80 $\pm$ 0,23	2,79 $\pm$ 0,72	2,79 $\pm$ 0,31	2,80 $\pm$ 0,65	2,79 $\pm$ 0,51	2,80 $\pm$ 0,56
3	2,41 $\pm$ 0,12	4,62 $\pm$ 0,28 ^{1,2b;3a}	3,60 $\pm$ 0,33	-	-	-
4	2,01 $\pm$ 0,13	4,00 $\pm$ 0,21 ^{4a}	3,96 $\pm$ 0,19 ^{4a}	-	-	-
5	4,27 $\pm$ 0,15 ^{1,2a}	5,64 $\pm$ 0,83 ^{1,2b;5a}	5,56 $\pm$ 0,26 ^{1,2c;5a}	5,11 $\pm$ 0,16 ^{1,2d}	4,43 $\pm$ 0,43 ^{1,2e}	6,17 $\pm$ 0,37 ^{1,2f;5a,e}
6	11,99 $\pm$ 0,29 ^{1,2,5a}	13,19 $\pm$ 0,77 ^{1,2,5b}	10,57 $\pm$ 0,63 ^{1,2,5c;6b}	9,49 $\pm$ 0,59 ^{1,2,5d; 6a,b}	6,96 $\pm$ 0,47 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	7,06 $\pm$ 0,23 ^{1,2f;6a,b,c,d}
7	7,17 $\pm$ 0,75 ^{1,25,6a}	8,01 $\pm$ 0,15 ^{1,2,5,6b}	9,75 $\pm$ 0,35 ^{1,2,5c;7a,b}	8,17 $\pm$ 1,45 ^{1,2,5,6d;7c}	7,03 $\pm$ 0,29 ^{1,2,5e;7c}	9,81 $\pm$ 0,32 ^{1,2,5,6f;7a,b,d,e}
8	5,80 $\pm$ 0,35 ^{1,2,3,5a}	4,65 $\pm$ 0,96 ^{1,2b}	4,91 $\pm$ 0,17 ^{1,2,3c}	5,28 $\pm$ 0,19	5,19 $\pm$ 0,42	4,77 $\pm$ 0,31
9	8,44 $\pm$ 0,58 ^{1,2,3,6,8a}	8,80 $\pm$ 0,51 ^{1,2,3,6,8b}	8,66 $\pm$ 0,62 ^{1,2,3,6,8c}	9,00 $\pm$ 0,19 ^{1,2,8d}	7,37 $\pm$ 0,31 ^{1,2,8e;9b,c,d}	9,72 $\pm$ 0,22 ^{1,2,6,8f; 9e}
10	8,55 $\pm$ 0,48 ^{1,2,3,7,8a}	6,64 $\pm$ 0,65 ^{1,2,3,8,9b;10a}	8,92 $\pm$ 0,45 ^{1,2,3,8c;10b}	7,88 $\pm$ 0,27 ^{1,2,8d}	8,18 $\pm$ 0,60 ^{1,2,8e;10b}	9,72 $\pm$ 0,31 ^{1,2,8f;10a,d,e}
11	4,91 $\pm$ 0,15 ^{1,2,4a}	3,24 $\pm$ 0,17 ^{5b;11a}	4,10 $\pm$ 0,21 ^{1,2,5c}	5,70 $\pm$ 0,42 ^{1,2d;11b,c}	-	-
12	5,72 $\pm$ 0,36 ^{1,2,4,6,9a}	14,20 $\pm$ 0,55 ^{1,2,4,9,11b;12a}	9,74 $\pm$ 0,51 ^{1,2,4,11c;12a,b}	7,69 $\pm$ 0,39 ^{1,2,6,9,11d;12a,b,c}	-	-
13	11,82 $\pm$ 0,63 ^{1,2,4,7,10,11,12a}	7,64 $\pm$ 0,54 ^{1,2,4,11,12b;13a}	8,04 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4,11,12c;13a}	11,52 $\pm$ 0,77 ^{1,2,7,10,11,12d;13b,c}	10,04 $\pm$ 0,31 ^{1,2,7,10e;13b,c}	13,24 $\pm$ 0,76 ^{1,2,7,10f;13a,b,c,d,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



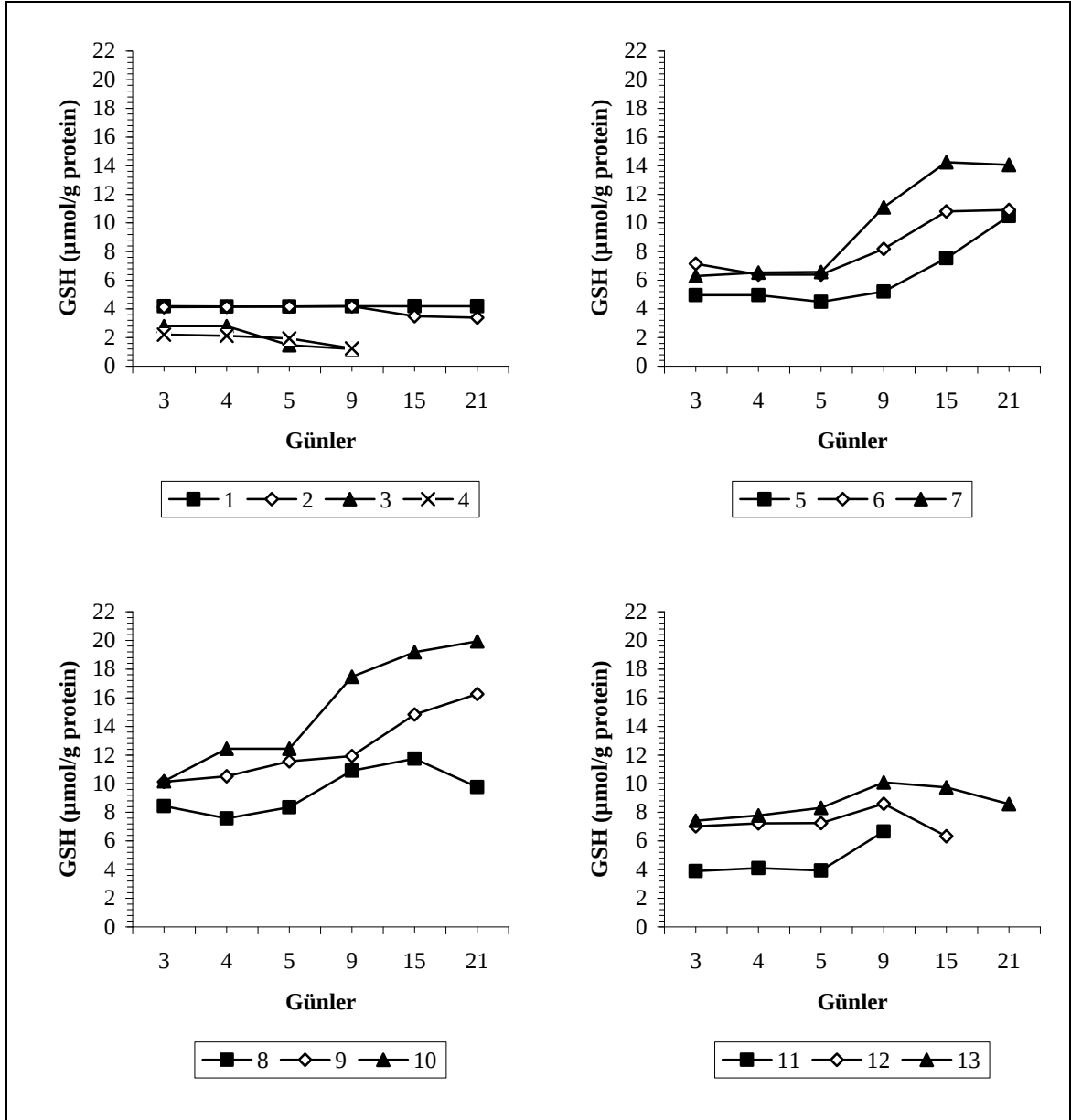
Şekil 4.39. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.32. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	4,18 $\pm$ 0,17	4,17 $\pm$ 0,21	4,17 $\pm$ 0,54	4,19 $\pm$ 0,31	4,18 $\pm$ 0,41	4,19 $\pm$ 0,11
2	4,13 $\pm$ 0,25	4,14 $\pm$ 0,16	4,16 $\pm$ 0,32	4,18 $\pm$ 0,24	3,50 $\pm$ 0,14	3,39 $\pm$ 0,25
3	2,79 $\pm$ 0,16 ^{1,2a}	2,79 $\pm$ 0,23 ^{1,2b}	1,47 $\pm$ 0,08 ^{1,2c;3a,b}	1,20 $\pm$ 0,07 ^{1,2d;3a,b}	-	-
4	2,21 $\pm$ 0,09 ^{1,2a}	2,13 $\pm$ 0,11 ^{1,2b}	1,95 $\pm$ 0,10 ^{1,2c}	1,24 $\pm$ 0,07 ^{1,2d}	-	-
5	4,97 $\pm$ 0,21	4,97 $\pm$ 0,12	4,49 $\pm$ 0,05	5,21 $\pm$ 0,17	7,54 $\pm$ 0,61 ^{1,2e;5a,b,c,d}	10,47 $\pm$ 0,67 ^{1,2f;5a,b,c,d,e}
6	7,14 $\pm$ 0,42 ^{1,2,5a}	6,39 $\pm$ 0,30 ^{1,2b}	6,39 $\pm$ 0,27 ^{1,2c}	8,20 $\pm$ 0,32 ^{1,2,5d}	10,80 $\pm$ 1,17 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	10,90 $\pm$ 0,43 ^{1,2f;6a,b,c,d}
7	6,29 $\pm$ 0,33 ^{1,2,5a}	6,54 $\pm$ 0,20 ^{1,2,5b}	6,58 $\pm$ 0,26 ^{1,2,5c}	11,09 $\pm$ 0,65 ^{1,2,5,6d;7a,b,c}	14,23 $\pm$ 1,03 ^{1,2,5,6e;7a,b,c,d}	14,05 $\pm$ 0,67 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d}
8	8,43 $\pm$ 0,29 ^{1,2,3,5a}	7,57 $\pm$ 0,08 ^{1,2,3,5b}	8,35 $\pm$ 0,06 ^{1,2,3,5c}	10,91 $\pm$ 0,39 ^{1,2,3,5d;8a,b,c}	11,74 $\pm$ 0,91 ^{1,2,5e;8a,b,c}	9,77 $\pm$ 0,58 ^{1,2f;8a,b,c,e}
9	10,13 $\pm$ 0,28 ^{1,2,3,6,8a}	10,51 $\pm$ 0,16 ^{1,2,3,6,8b}	11,57 $\pm$ 0,14 ^{1,2,3,6,8c;9a}	11,93 $\pm$ 0,48 ^{1,2,3,6d;9a}	14,82 $\pm$ 0,31 ^{1,2,6,8e;9a,b,c,d}	16,26 $\pm$ 0,37 ^{1,2,6,8f;9a,b,c,d,e}
10	10,17 $\pm$ 0,41 ^{1,2,3,7,8a}	12,45 $\pm$ 0,36 ^{1,2,3,7,8b}	12,45 $\pm$ 0,34 ^{1,2,3,7,8c}	17,46 $\pm$ 0,89 ^{1,2,3,7,8,9d;10a,b,c}	19,18 $\pm$ 0,27 ^{1,2,7,8,9e;10a,b,c}	19,94 $\pm$ 1,18 ^{1,2,7,8,9f;10a,b,c}
11	3,90 $\pm$ 0,30 ^{4,8a}	4,11 $\pm$ 0,18 ^{8b}	3,95 $\pm$ 0,13 ^{4,8c}	6,66 $\pm$ 0,18 ^{1,2,4,5,8d;11a,b,c}	-	-
12	7,03 $\pm$ 0,35 ^{1,2,4,9,11a}	7,24 $\pm$ 0,17 ^{1,2,4,9,11b}	7,25 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,9,11c}	8,61 $\pm$ 0,38 ^{1,2,4,9,11d;12a,b}	6,34 $\pm$ 0,27 ^{1,2,6,9e}	-
13	7,41 $\pm$ 0,28 ^{1,2,4,10,11,a}	7,78 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,10,11b}	8,32 $\pm$ 0,12 ^{1,2,4,10,11c}	10,09 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4,10,11d;13a,b}	9,75 $\pm$ 0,18 ^{1,2,7,10,12e;13a,b}	8,57 $\pm$ 0,19 ^{1,2,7,10f}

11: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.40. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının karaciğer dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre böbreğindeki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $5,83 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $5,84 \pm 0,51$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $5,81 \pm 0,46$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $5,80 \pm 0,55$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $4,22 \pm 0,42$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 5. günde $5,81 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine yükseldi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda GSH düzeyi 3. günde $4,90 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 5. günde $4,45 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.33, Şekil 4.41).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların böbreğinde GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $8,86 \pm 1,05$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $6,81 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $6,52 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $6,78 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $5,01 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $7,06 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı (Tablo 4.33, Şekil 4.41).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta böbrekteki GSH düzeyi 3. günde $6,08 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $4,94 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine indi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $4,36 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $6,11 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $4,84 \pm 0,57$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $6,74 \pm 0,41$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.33, Şekil 4.41).

Y. ruckeri'nin LD₇₅'ini içeren inökülâtlarla oluşturulan enfeksiyondan sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta böbrekteki GSH düzeyi 3. günde $5,14 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $3,91 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $6,43 \pm 0,47$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $7,21 \pm 0,43$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $9,08 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $9,08 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.33, Şekil 4.41).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıklarda böbrekteki GSH düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol ile LD₅₀ oranında bakteri ve 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği balıklarda GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.33, Şekil 4.41).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların böbreğindeki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $6,78 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $6,77 \pm 0,92$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $7,38 \pm 0,51$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $6,03 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $5,17 \pm 0,30$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $3,38 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların böbreğinde GSH düzeyi 3. günde $3,82 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $2,79 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.34, Şekil 4.42).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların böbreğinde GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $6,78 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $9,31 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $8,01 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $11,63 \pm 0,40$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Böbrekteki GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $8,72 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $14,85 \pm 0,74$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine ulaştı (Tablo 4.34, Şekil 4.42).

LD₅₀ oranında bakteri ile oluşturulan enfeksiyondan sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolisin enjeksiyonla verildiği grupta böbrekteki GSH düzeyi 3. günde $11,82 \pm 0,88$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $16,69 \pm 1,23$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $13,75 \pm 0,91$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $24,52 \pm 0,83$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda böbrekteki GSH düzeyi 3. günde $14,53 \pm 1,04$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $22,37 \pm 0,97$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.34, Şekil 4.42).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta böbrekteki GSH düzeyi 3. günde $9,48 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $8,72 \pm 0,33$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $10,59 \pm 0,52$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 15. günde $11,77 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/g}$ protein'e ulaştı. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların GSH düzeyi 3. günde $13,35 \pm 0,43$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $19,57 \pm 0,87$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.34, Şekil 4.42).

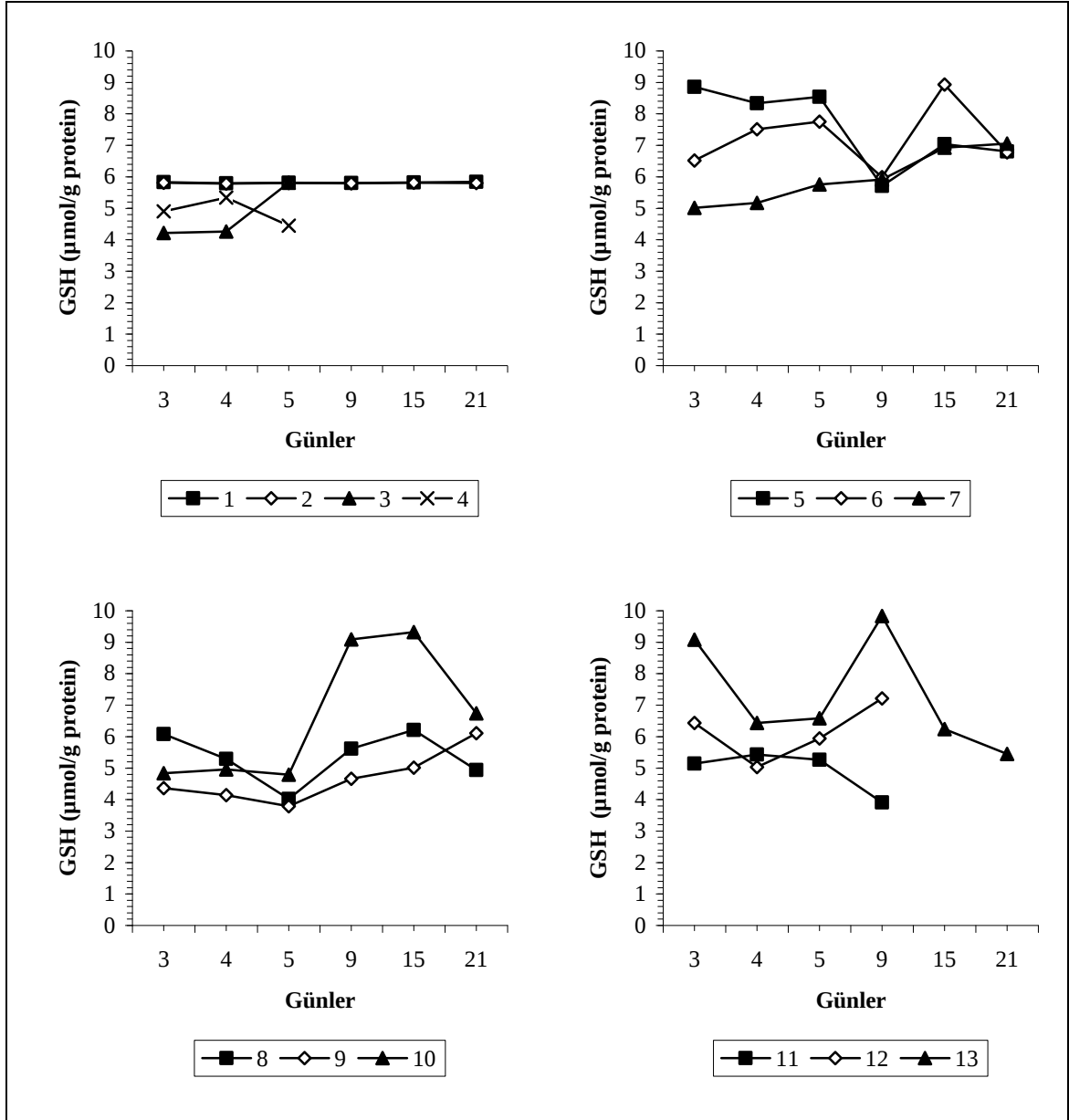
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolisin enjeksiyonla uygulandığı balıkların böbreğindeki GSH düzeyi arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.34, Şekil 4.42).

Tablo 4.33. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	5,83 $\pm$ 0,25	5,79 $\pm$ 0,33	5,81 $\pm$ 0,24	5,80 $\pm$ 0,42	5,82 $\pm$ 0,36	5,84 $\pm$ 0,51
2	5,81 $\pm$ 0,46	5,78 $\pm$ 0,47	5,80 $\pm$ 0,41	5,79 $\pm$ 0,38	5,81 $\pm$ 0,59	5,80 $\pm$ 0,55
3	4,22 $\pm$ 0,42 ^{1,2a}	4,26 $\pm$ 0,25 ^{1,2b}	5,81 $\pm$ 0,26 ^{3a,b}	-	-	-
4	4,90 $\pm$ 0,25	5,34 $\pm$ 0,29	4,45 $\pm$ 0,34 ^{1,2,3b}	-	-	-
5	8,86 $\pm$ 1,05 ^{1,2a}	8,34 $\pm$ 0,67 ^{1,2b}	8,54 $\pm$ 1,14 ^{1,2c}	5,71 $\pm$ 0,29 ^{5a,b,c}	7,04 $\pm$ 0,28 ^{1,2e;5a,b,c,d}	6,81 $\pm$ 0,17 ^{5a,b,c}
6	6,52 $\pm$ 0,41	7,51 $\pm$ 0,51 ^{1,2b}	7,75 $\pm$ 0,62 ^{1,2c}	5,99 $\pm$ 0,16 ^{6b,c}	8,93 $\pm$ 0,47 ^{1,2,5e;6d}	6,78 $\pm$ 0,24 ^{6e}
7	5,01 $\pm$ 0,11 ^{5,6a}	5,17 $\pm$ 0,24 ^{5,6b}	5,76 $\pm$ 0,28 ^{5,6c}	5,91 $\pm$ 0,23	6,93 $\pm$ 0,42 ^{1,2,6e;7a,b}	7,06 $\pm$ 0,29 ^{1,2f;7a,b,c}
8	6,08 $\pm$ 0,21 ^{3,5a}	5,29 $\pm$ 0,32 ^{5b}	4,02 $\pm$ 0,18 ^{1,2,3,5c; 8a}	5,62 $\pm$ 0,27 ^{8c}	6,21 $\pm$ 0,15 ^{8c}	4,94 $\pm$ 0,15 ^{5f; 7e}
9	4,36 $\pm$ 0,28 ^{1,2,6,8a}	4,14 $\pm$ 0,19 ^{1,2,6,8b}	3,79 $\pm$ 0,27 ^{1,2,3,6c}	4,66 $\pm$ 0,26 ^{1,2,6d}	5,01 $\pm$ 0,23 ^{6e}	6,11 $\pm$ 0,33 ^{9a,b,c,d}
10	4,84 $\pm$ 0,57	4,96 $\pm$ 0,18	4,79 $\pm$ 0,23	9,09 $\pm$ 0,12 ^{1,2,7,8,9d;10a,b,c}	9,32 $\pm$ 0,73 ^{1,2,7,8,9e;10a,b,c}	6,74 $\pm$ 0,41 ^{8f;10a,b,c,d,e}
11	5,14 $\pm$ 0,10 ^{5a}	5,43 $\pm$ 0,23 ^{5b}	5,26 $\pm$ 0,19 ^{5c}	3,91 $\pm$ 0,16 ^{1,2,5,8d; 11b,c}	-	-
12	6,43 $\pm$ 0,47 ^{4,9,11a}	5,03 $\pm$ 0,46 ^{6a}	5,94 $\pm$ 0,33 ^{4,6,9a}	7,21 $\pm$ 0,43 ^{1,2,9d;12b,c}	-	-
13	9,08 $\pm$ 0,26 ^{1,2,4,7,10,11,12,a}	6,43 $\pm$ 0,90 ^{1,2,4,10b}	6,58 $\pm$ 0,60 ^{4,10,11c;13a}	9,83 $\pm$ 0,83 ^{1,2,7,11,12d;13b,c}	6,24 $\pm$ 0,41 ^{10e;13a,d}	5,45 $\pm$ 0,28 ^{7,10f;13a,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



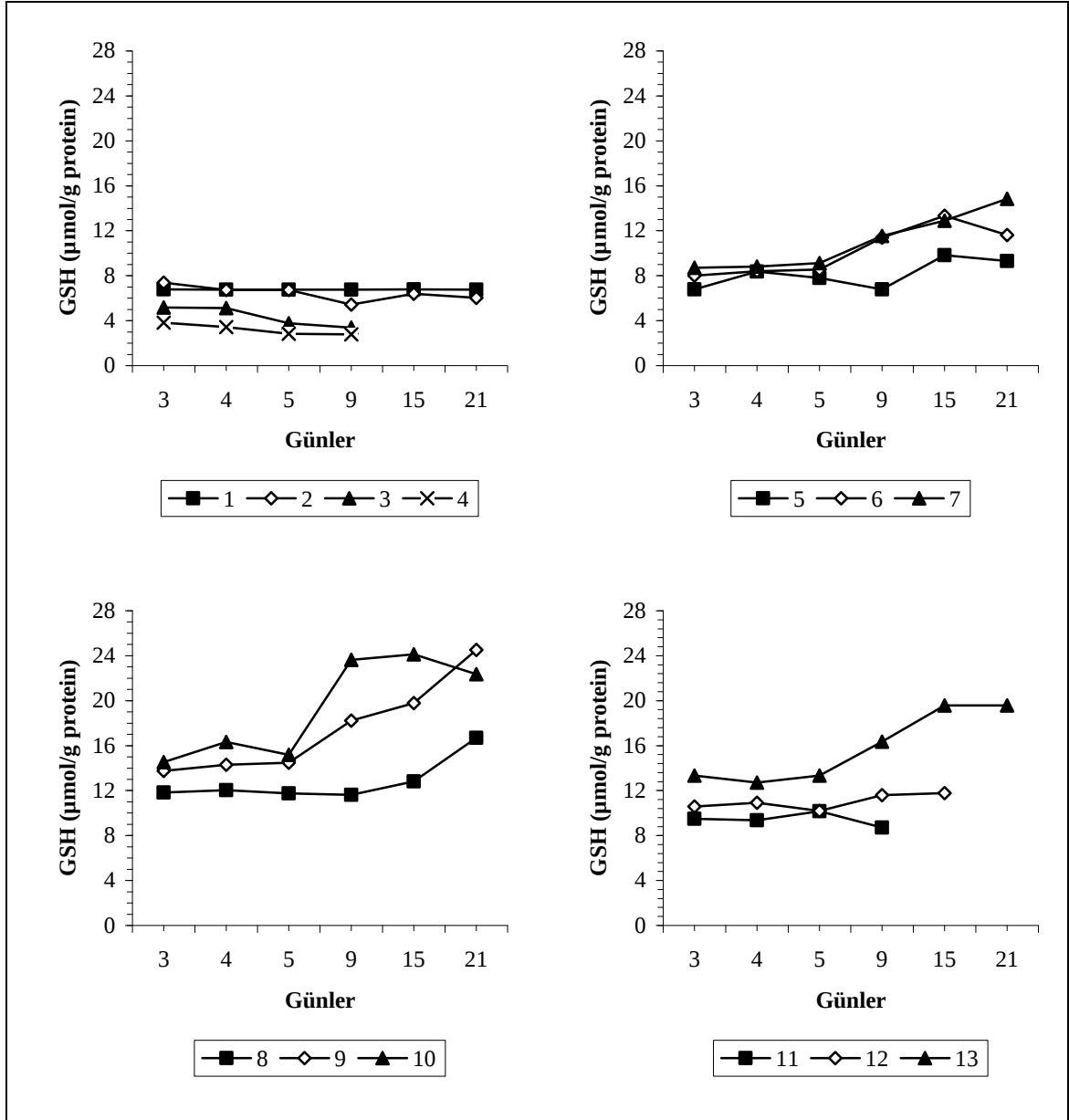
Şekil 4.41. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.34. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	6,78 $\pm$ 0,34	6,76 $\pm$ 0,28	6,77 $\pm$ 0,12	6,75 $\pm$ 0,43	6,78 $\pm$ 0,22	6,77 $\pm$ 0,92
2	7,38 $\pm$ 0,51	6,73 $\pm$ 0,15	6,74 $\pm$ 0,19	5,44 $\pm$ 0,27	6,39 $\pm$ 0,39	6,03 $\pm$ 0,17
3	5,17 $\pm$ 0,30 ^{1,2a}	5,11 $\pm$ 0,35 ^{1,2b}	3,78 $\pm$ 0,22 ^{1,2c}	3,38 $\pm$ 0,26 ^{1,2d}	-	-
4	3,82 $\pm$ 0,27 ^{1,2a}	3,43 $\pm$ 0,28 ^{1,2b}	2,83 $\pm$ 0,19 ^{1,2c}	2,79 $\pm$ 0,09 ^{1,2d}	-	-
5	6,78 $\pm$ 0,26	8,37 $\pm$ 0,21 ^{1,2b}	7,81 $\pm$ 0,28	6,78 $\pm$ 0,26 ^{2d}	9,82 $\pm$ 0,97 ^{1,2e;5a,d}	9,31 $\pm$ 0,58 ^{1,2e;5a,d}
6	8,01 $\pm$ 0,33 ^{5a}	8,39 $\pm$ 0,25 ^{1,2b}	8,55 $\pm$ 0,29 ^{1,2b}	11,40 $\pm$ 0,48 ^{1,2,5d; 6a,b,c}	13,33 $\pm$ 0,88 ^{1,2,5e;6a,b,c,d}	11,63 $\pm$ 0,40 ^{1,2,5f;6a,b,c}
7	8,72 $\pm$ 0,33 ^{1,2,5a}	8,82 $\pm$ 0,34 ^{1,2b}	9,13 $\pm$ 0,26 ^{1,2c}	11,55 $\pm$ 0,50 ^{1,2,5d;7a,b,c}	12,89 $\pm$ 0,47 ^{1,2,5e;7a,b,c}	14,85 $\pm$ 0,74 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	11,82 $\pm$ 0,88 ^{1,2,3,5a}	12,04 $\pm$ 0,33 ^{1,2,3,5a}	11,75 $\pm$ 0,13 ^{1,2,3,5c}	11,63 $\pm$ 0,43 ^{1,2,3,5d}	12,81 $\pm$ 0,45 ^{1,2,5e}	16,69 $\pm$ 1,23 ^{1,2,5e;8a,b,c,d,e}
9	13,75 $\pm$ 0,91 ^{1,2,3,6,8a}	14,31 $\pm$ 0,39 ^{1,2,3,6,8b}	14,49 $\pm$ 0,28 ^{1,2,3,6,8c}	18,22 $\pm$ 1,98 ^{1,2,3,6,8d;9a,b,c}	19,79 $\pm$ 0,57 ^{1,2,6,8e;9a,b,c}	24,52 $\pm$ 0,83 ^{1,2,6,8f;9a,b,c,d,e}
10	14,53 $\pm$ 1,04 ^{1,2,3,7,8a}	16,33 $\pm$ 0,85 ^{1,2,3,7,8b}	15,18 $\pm$ 0,56 ^{1,2,3,7,8c}	23,63 $\pm$ 1,06 ^{1,2,3,7,8,9d;10a,b,c}	24,12 $\pm$ 1,07 ^{1,2,7,8,9e;10a,b,c}	22,37 $\pm$ 0,97 ^{1,2,7,8,9f;10a,b,c}
11	9,48 $\pm$ 0,24 ^{1,2,4,5,8a}	9,36 $\pm$ 0,39 ^{1,2,4,8b}	10,17 $\pm$ 0,45 ^{1,2,4,5c}	8,72 $\pm$ 0,33 ^{1,2,4,8d}	-	-
12	10,59 $\pm$ 0,52 ^{1,2,4,6,9a}	10,92 $\pm$ 0,54 ^{1,2,4,6,9b}	10,20 $\pm$ 0,18 ^{1,2,4,9c}	11,60 $\pm$ 0,49 ^{1,2,4,9,11d}	11,77 $\pm$ 0,31 ^{1,2,9e}	-
13	13,35 $\pm$ 0,43 ^{1,2,4,7,11,12a}	12,71 $\pm$ 0,37 ^{1,2,4,7,10,11b}	13,34 $\pm$ 0,32 ^{1,2,4,7,11,12c}	16,34 $\pm$ 0,60 ^{1,2,4,7,10,11,12d;13b}	19,58 $\pm$ 1,45 ^{1,2,7,10,12e;13a,b,c}	19,57 $\pm$ 0,87 ^{1,2,7,10f;13a,b,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.42. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının böbrek dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre dalağındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $3,42 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $3,41 \pm 0,71$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $3,41 \pm 0,57$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $3,40 \pm 0,39$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,85 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 5. günde $2,34 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine yükseldi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda GSH düzeyi 3. günde $1,65 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 5. günde $1,68 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.35, Şekil 4.43).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların dalağında GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $5,12 \pm 0,44$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $11,00 \pm 1,02$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $3,54 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $10,44 \pm 0,52$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $3,91 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $9,59 \pm 0,75$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı (Tablo 4.35, Şekil 4.43).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis oral verildiği grupta dalaktaki GSH düzeyi 3. günde $9,23 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $7,97 \pm 0,76$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine indi. 5 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $3,68 \pm 0,52$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $8,03 \pm 0,60$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $4,01 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $9,54 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.35, Şekil 4.43).

LD₇₅ oranında bakteri ile oluşturulan enfeksiyondan sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta dalaktaki GSH düzeyi 3. günde $4,89 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $5,95 \pm 0,54$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $6,93 \pm 0,45$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $6,03 \pm 0,86$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak tespit edildi. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $4,51 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $8,36 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.35, Şekil 4.43).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıklarda dalaktaki GSH düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan balıklarda GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0,05$, Tablo 4.35, Şekil 4.43).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların dalağındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $4,56 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $4,60 \pm 1,00$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $4,20 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $4,15 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $1,93 \pm 0,08$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $1,56 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların dalağında GSH düzeyi 3. günde $1,42 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $1,18 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.36, Şekil 4.44).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların dalağında GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $5,50 \pm 0,39$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $15,87 \pm 0,56$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $5,11 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $16,79 \pm 0,47$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Dalaktaki GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $6,56 \pm 0,62$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $17,72 \pm 0,88$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine ulaştı (Tablo 4.36, Şekil 4.44).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis enjeksiyonla verildiği grupta dalaktaki GSH düzeyi 3. günde $16,04 \pm 0,78$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $16,16 \pm 1,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $8,53 \pm 0,71$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $17,42 \pm 0,84$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda dalaktaki GSH düzeyi 3. günde $9,70 \pm 0,45$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $17,81 \pm 0,58$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.36, Şekil 4.44).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta dalaktaki GSH düzeyi 3. günde $6,13 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $7,84 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 5 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $8,25 \pm 0,38$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 15. günde $9,75 \pm 0,61$ $\mu\text{mol/g}$ protein'e ulaştı. Propolisin 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıkların GSH düzeyi 3. günde $7,83 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $10,85 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.36, Şekil 4.44).

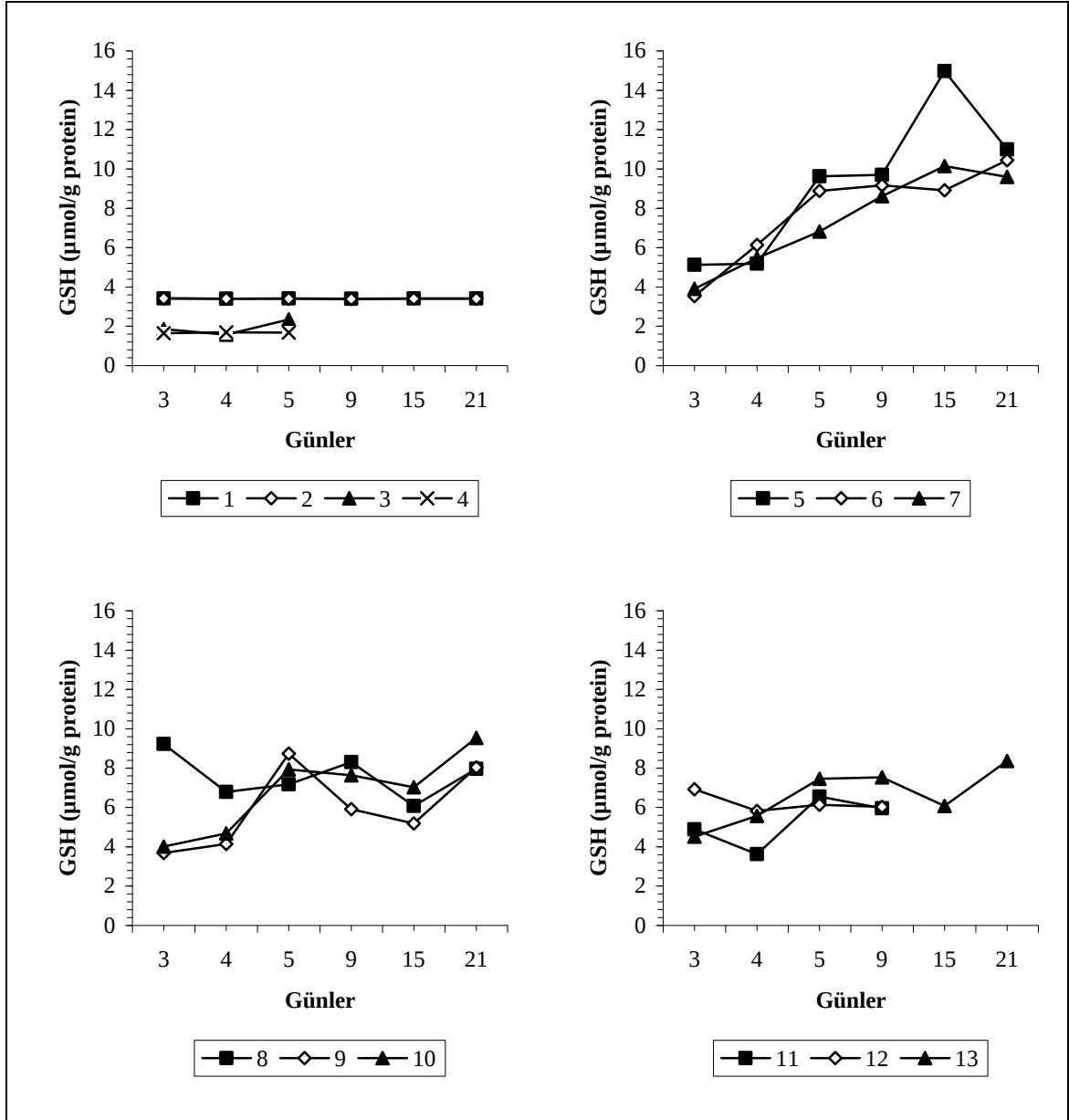
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların böbreğindeki GSH düzeyi arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.36, Şekil 4.44).

Tablo 4.35. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	3,42 $\pm$ 0,28	3,40 $\pm$ 0,52	3,41 $\pm$ 0,19	3,40 $\pm$ 0,95	3,41 $\pm$ 0,39	3,41 $\pm$ 0,71
2	3,41 $\pm$ 0,57	3,40 $\pm$ 0,11	3,40 $\pm$ 0,33	3,39 $\pm$ 0,89	3,40 $\pm$ 0,66	3,40 $\pm$ 0,39
3	1,85 $\pm$ 0,10 ^{1,2a}	1,58 $\pm$ 0,22 ^{1,2b}	2,34 $\pm$ 0,27	-	-	-
4	1,65 $\pm$ 0,15 ^{1,2a}	1,69 $\pm$ 0,21 ^{1,2b}	1,68 $\pm$ 0,13 ^{1,2c}	-	-	-
5	5,12 $\pm$ 0,44 ^{1,2a}	5,18 $\pm$ 0,22 ^{1,2b}	9,62 $\pm$ 0,28 ^{1,2c;5a,b}	9,70 $\pm$ 0,50 ^{1,2d;5a,b}	14,97 $\pm$ 0,60 ^{1,2e;5a,b,c,d}	11,00 $\pm$ 1,02 ^{1,2f;5a,b,e}
6	3,54 $\pm$ 0,29 ^{5a}	6,14 $\pm$ 0,18 ^{1,2b;6a}	8,88 $\pm$ 0,25 ^{1,2c;6a,b}	9,17 $\pm$ 0,49 ^{1,2d;6a,b}	8,91 $\pm$ 0,39 ^{1,2,5e;6a,b}	10,44 $\pm$ 0,52 ^{1,2f;6a,b,c,e}
7	3,91 $\pm$ 0,21	5,47 $\pm$ 0,38 ^{1,2b;7a}	6,82 $\pm$ 0,46 ^{1,2,5,6c;7a}	8,61 $\pm$ 0,44 ^{1,2d;7a,b,c}	10,15 $\pm$ 0,36 ^{1,2,5e;7a,b,c,d}	9,59 $\pm$ 0,75 ^{1,2f;7a,b,c}
8	9,23 $\pm$ 0,36 ^{1,2,3,5a}	6,79 $\pm$ 0,53 ^{1,2,3,5b;8a}	7,17 $\pm$ 0,64 ^{1,2,3,5c;8a}	8,31 $\pm$ 0,31 ^{1,2d}	6,07 $\pm$ 0,82 ^{1,2,5e;8a,d}	7,97 $\pm$ 0,76 ^{1,2,5f;8e}
9	3,68 $\pm$ 0,52 ^{3,8a}	4,14 $\pm$ 0,41 ^{3,8b}	8,74 $\pm$ 0,94 ^{1,2,3,8c;9a,b}	5,91 $\pm$ 0,73 ^{1,2,6,8d;9a,b,c}	5,19 $\pm$ 0,67 ^{1,2,6e;9a,c}	8,03 $\pm$ 0,60 ^{1,2,6f;9a,b,d,e}
10	4,01 $\pm$ 0,49 ^{3,8a}	4,68 $\pm$ 0,77 ^{3,8b}	7,93 $\pm$ 0,68 ^{1,2,3c;10a,b}	7,64 $\pm$ 0,17 ^{1,2,9d;10a,b}	7,03 $\pm$ 0,48 ^{1,2,7,9e;10a,b}	9,54 $\pm$ 0,32 ^{1,2,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	4,89 $\pm$ 0,28 ^{1,2,4,8a}	3,63 $\pm$ 0,43 ^{4,5,8b}	6,55 $\pm$ 0,52 ^{1,2,4,5c;11a,b}	5,95 $\pm$ 0,54 ^{1,2,5,8d;11b}	-	-
12	6,93 $\pm$ 0,45 ^{1,2,4,6,9,11a}	5,83 $\pm$ 0,53 ^{1,2,4,5,11b}	6,14 $\pm$ 0,70 ^{1,2,4,6,9c}	6,03 $\pm$ 0,86 ^{1,2,6d}	-	-
13	4,51 $\pm$ 0,58 ^{4,12a}	5,57 $\pm$ 0,33 ^{1,2,4,11b}	7,46 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4c;13a}	7,53 $\pm$ 0,53 ^{1,2d;13a}	6,07 $\pm$ 0,23 ^{1,2,7e;13a}	8,36 $\pm$ 0,27 ^{1,2f;13a,b,e}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



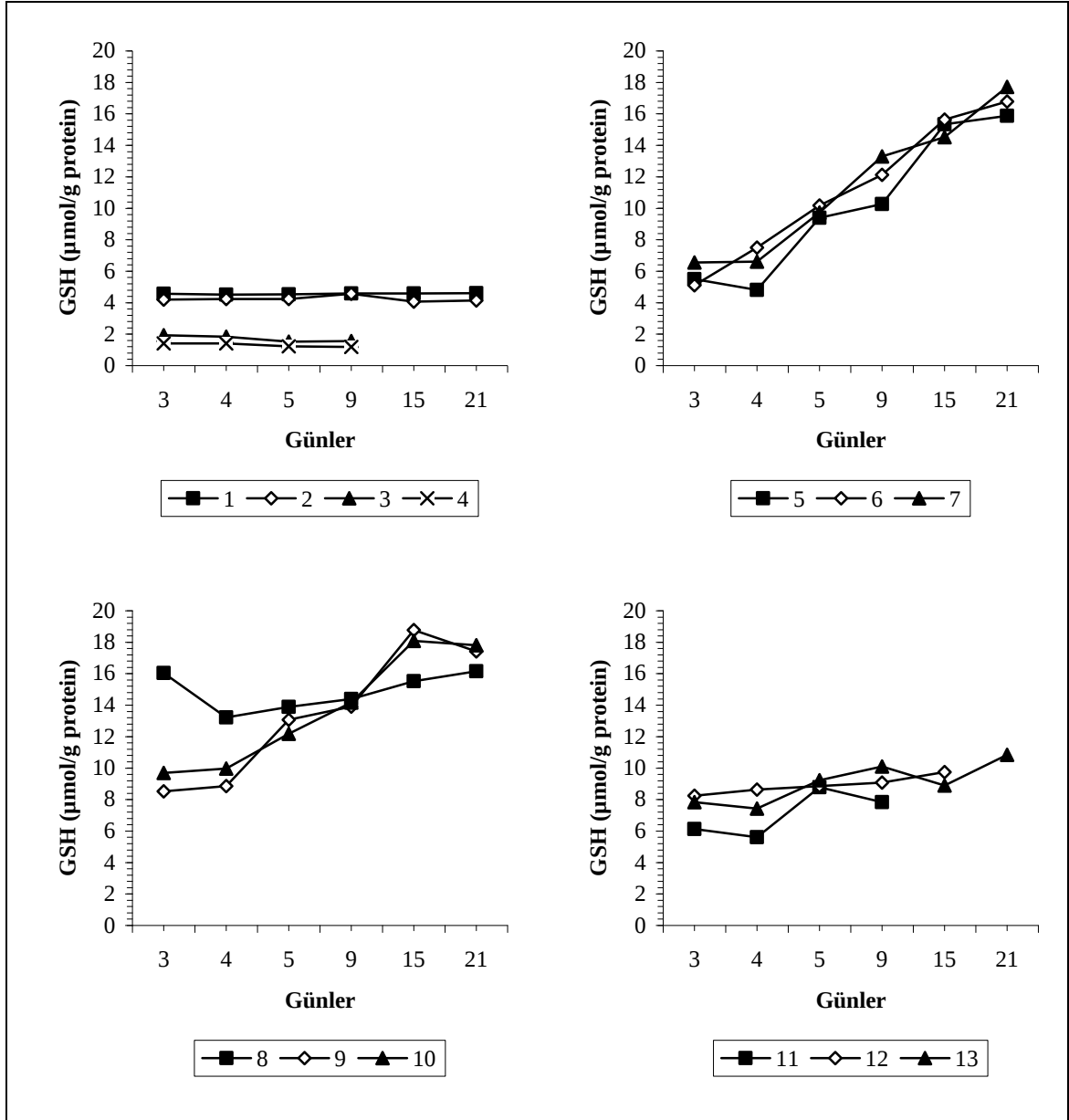
Şekil 4.43. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.36. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	4,56 $\pm$ 0,22	4,51 $\pm$ 0,76	4,53 $\pm$ 0,65	4,59 $\pm$ 0,81	4,58 $\pm$ 0,74	4,60 $\pm$ 1,00
2	4,20 $\pm$ 0,18	4,24 $\pm$ 0,69	4,23 $\pm$ 0,34	4,56 $\pm$ 0,21	4,06 $\pm$ 0,09	4,15 $\pm$ 0,09
3	1,93 $\pm$ 0,08 ^{1,2a}	1,83 $\pm$ 0,10 ^{1,2b}	1,52 $\pm$ 0,08 ^{1,2c}	1,56 $\pm$ 0,19 ^{1,2d}	-	-
4	1,42 $\pm$ 0,10 ^{1,2a}	1,41 $\pm$ 0,09 ^{1,2b}	1,23 $\pm$ 0,04 ^{1,2c}	1,18 $\pm$ 0,05 ^{1,2d}	-	-
5	5,50 $\pm$ 0,39	4,81 $\pm$ 0,09	9,40 $\pm$ 0,37 ^{1,2c;5a,b}	10,26 $\pm$ 0,15 ^{1,2d;5a,b}	15,33 $\pm$ 0,35 ^{1,2e;5a,b,c,d}	15,87 $\pm$ 0,56 ^{1,2f;5a,b,c,d}
6	5,11 $\pm$ 0,29	7,51 $\pm$ 0,36 ^{1,2,5b}	10,17 $\pm$ 0,32 ^{1,2c;6a,b}	12,12 $\pm$ 0,58 ^{1,2,5d;6a,b,c}	15,64 $\pm$ 0,50 ^{1,2e;6a,b,c,d}	16,79 $\pm$ 0,47 ^{1,2f;6a,b,c,d}
7	6,56 $\pm$ 0,62 ^{1,2a}	6,61 $\pm$ 0,24 ^{1,2,5b}	9,73 $\pm$ 0,38 ^{1,2c;7a,b}	13,30 $\pm$ 0,99 ^{1,2,5d;7a,b,c}	14,52 $\pm$ 0,43 ^{1,2e;7a,b,c}	17,72 $\pm$ 0,88 ^{1,2,5f;7a,b,c,d,e}
8	16,04 $\pm$ 0,78 ^{1,2,3,5a}	13,23 $\pm$ 0,81 ^{1,2,3,5b;8a}	13,89 $\pm$ 1,06 ^{1,2,3,5c;8a}	14,39 $\pm$ 0,68 ^{1,2,3,5d}	15,52 $\pm$ 1,07 ^{1,2e}	16,16 $\pm$ 1,29 ^{1,2f;8b,c,d}
9	8,53 $\pm$ 0,71 ^{1,2,3,6,8a}	8,86 $\pm$ 0,59 ^{1,2,3,8b}	13,08 $\pm$ 1,06 ^{1,2,3,6c;9a,b}	13,91 $\pm$ 0,73 ^{1,2,3d;9a,b}	18,78 $\pm$ 0,53 ^{1,2,6,8e;9a,b,c,d}	17,42 $\pm$ 0,84 ^{1,2f;9a,b,c,d}
10	9,70 $\pm$ 0,45 ^{1,2,3,7,8a}	9,97 $\pm$ 1,26 ^{1,2,3,7,8b}	12,18 $\pm$ 0,84 ^{1,2,3,7c;10a,b}	14,16 $\pm$ 1,28 ^{1,2,3d;10a,b,c}	18,09 $\pm$ 1,44 ^{1,2,7,8e;10a,b,c,d}	17,81 $\pm$ 0,58 ^{1,2f;10a,b,c,d}
11	6,13 $\pm$ 0,34 ^{2,4,8a}	5,60 $\pm$ 0,42 ^{4,8b}	8,78 $\pm$ 0,63 ^{1,2,4,8c}	7,84 $\pm$ 0,32 ^{1,2,4,5,8d}	-	-
12	8,25 $\pm$ 0,38 ^{1,2,4,6,11a}	8,63 $\pm$ 0,55 ^{1,2,4,11b}	8,86 $\pm$ 0,71 ^{1,2,4,9c}	9,09 $\pm$ 0,53 ^{1,2,4,6,9d}	9,75 $\pm$ 0,61 ^{1,2,6,9e}	-
13	7,83 $\pm$ 0,35 ^{1,2,4,10a}	7,42 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4,10b}	9,23 $\pm$ 0,47 ^{1,2,4,10c}	10,10 $\pm$ 0,26 ^{1,2,4,7,10,11d;13a,b}	8,89 $\pm$ 0,39 ^{1,2,7,10d}	10,85 $\pm$ 0,34 ^{1,2,7,10f;13a,b}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.44. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının dalak dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Farklı dozlarda propolisin yemle verildiği deneme grubu balıklarının kontrol grubu balıklarına göre solungacındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $6,69 \pm 0,43$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $6,71 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanollu yem uygulanan kontrol balıklarında ise $6,68 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $6,67 \pm 0,44$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $5,34 \pm 0,34$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 5. günde $4,80 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine geriledi. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıklarda GSH düzeyi 3. günde $5,97 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 5. günde $3,71 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.37, Şekil 4.45).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun yemle verildiği balıkların solungacında GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $7,91 \pm 0,40$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $7,49 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $8,48 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $9,05 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $8,98 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $9,99 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı (Tablo 4.37, Şekil 4.45).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolisin oral verildiği grupta solungaçtaki GSH düzeyi 3. günde $7,49 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $7,83 \pm 0,49$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine yükseldi. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $7,10 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $8,24 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $7,76 \pm 0,27$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $9,39 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.37, Şekil 4.45).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra oral yolla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta solungaçtaki GSH düzeyi 3. günde $5,94 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $5,98 \pm 0,46$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $6,88 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $5,82 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak tespit edildi. 10 mg/kg balık dozunda propolisin verildiği balıklarda GSH düzeyi 3. günde $6,91 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $7,88 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.37, Şekil 4.45).

Kontrol grubu ile farklı dozlarda propolis içeren yemlerle beslenen balıklarda solungaçtaki GSH düzeyleri arasında farkın önemli olduğu belirlendi. 21. gün sonunda sadece etanol uygulanan balıklarda GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.37, Şekil 4.45).

Enjeksiyon yoluyla farklı dozlarda propolis içeren çözeltilerin uygulandığı balıklar ile kontrol grubu balıkların solungacındaki GSH düzeylerinde aşağıdaki değişimler tespit edildi.

Kontrol grubu balıklarında çalışma boyunca GSH düzeyi $7,14 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $7,12 \pm 0,62$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında, etanol enjekte edilen kontrol balıklarında ise $7,05 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein ile $6,60 \pm 0,21$ $\mu\text{mol/g}$ protein arasında belirlendi. LD₅₀ oranında bakteri verilen enfekte balıklarda bu değer 3. günde $5,10 \pm 0,25$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $3,32 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte balıkların solungacında GSH düzeyi 3. günde $4,43 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 9. günde $2,33 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu (Tablo 4.38, Şekil 4.46).

Propolisin 2,5 mg/kg balık dozunun enjeksiyonla verildiği balıkların solungacında GSH düzeyi 3. ve 21. günde sırasıyla $9,85 \pm 0,47$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $9,28 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı. 5 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta ise GSH düzeyi 3. günde $12,70 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein, 21. günde $12,95 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Solungaçtaki GSH düzeyi 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis uygulanan grupta 3. günde $15,05 \pm 0,28$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulunurken 21. günde $16,39 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine ulaştı (Tablo 4.38, Şekil 4.46).

LD₅₀ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra 2,5 mg/kg balık oranında propolis enjeksiyonla verildiği grupta solungaçtaki GSH düzeyi 3. günde $9,17 \pm 0,19$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 21. günde $9,71 \pm 0,51$ $\mu\text{mol/g}$ protein değerine çıktı. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. ve 21. günde sırasıyla $11,44 \pm 0,36$ $\mu\text{mol/g}$ protein ve $13,01 \pm 0,47$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıklarda solungaçtaki GSH düzeyi 3. günde $13,42 \pm 0,42$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $15,94 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.38, Şekil 4.46).

LD₇₅ oranında bakteri ile enfekte edildikten sonra enjeksiyonla 2,5 mg/kg balık oranında propolis verilen grupta solungaçtaki GSH düzeyi 3. günde $7,57 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 9. günde $7,21 \pm 0,48$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak bulundu. Propolisin 5 mg/kg balık dozunun verildiği balıklarda ise bu değer 3. günde $11,00 \pm 0,10$ $\mu\text{mol/g}$ protein iken 15. günde $8,69 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/g}$ protein'e indi. 10 mg/kg balık dozunda propolis verildiği balıkların GSH düzeyi 3. günde $12,36 \pm 0,38$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak belirlenirken, bu değer 21. günde $13,14 \pm 0,44$ $\mu\text{mol/g}$ protein olarak saptandı (Tablo 4.38, Şekil 4.46).

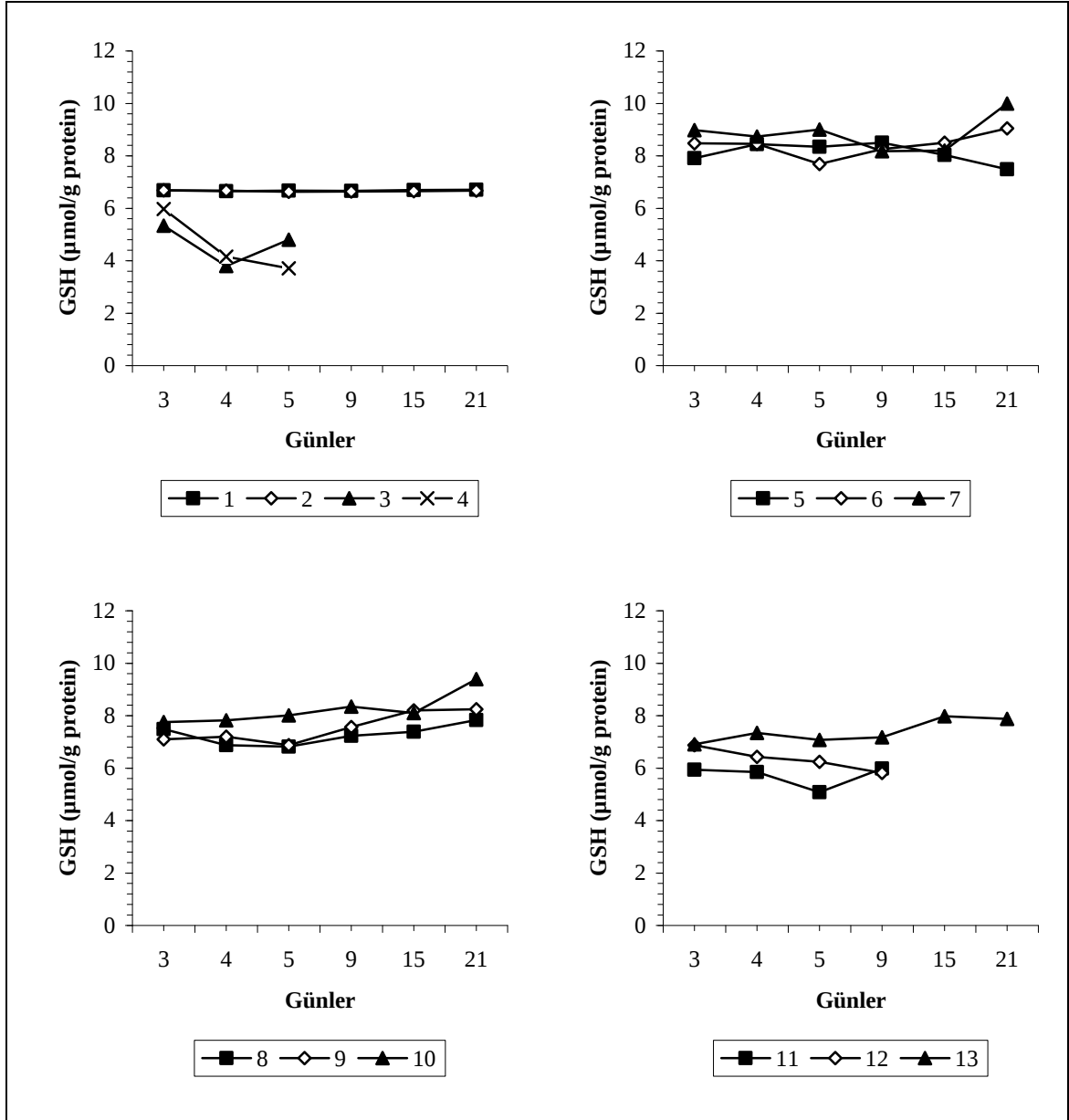
Kontrol grubu balıklar ile farklı dozlarda propolis enjeksiyonla uygulandığı balıkların solungacındaki GSH düzeyi arasında farkın önemli olduğu belirlendi. Deneme sonunda sadece etanol enjekte edilen gruptaki GSH düzeyi kontrol grubundan düşük, diğer tüm gruplarda ise yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4.38, Şekil 4.46).

Tablo 4.37. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	6,69 $\pm$ 0,43	6,65 $\pm$ 0,30	6,67 $\pm$ 0,12	6,66 $\pm$ 0,56	6,70 $\pm$ 0,11	6,71 $\pm$ 0,24
2	6,68 $\pm$ 0,22	6,67 $\pm$ 0,19	6,63 $\pm$ 0,54	6,64 $\pm$ 0,23	6,65 $\pm$ 0,41	6,67 $\pm$ 0,44
3	5,34 $\pm$ 0,34 ^{1,2a}	3,80 $\pm$ 0,13 ^{1,2b;3a}	4,80 $\pm$ 0,17 ^{1,2c}	-	-	-
4	5,97 $\pm$ 0,35	4,16 $\pm$ 0,10 ^{1,2b;4a}	3,71 $\pm$ 0,18 ^{1,2,3c;4a}	-	-	-
5	7,91 $\pm$ 0,40 ^{1,2a}	8,45 $\pm$ 0,35 ^{1,2b}	8,34 $\pm$ 0,30 ^{1,2c}	8,50 $\pm$ 0,24 ^{1,2d}	8,03 $\pm$ 0,20 ^{1,2e}	7,49 $\pm$ 0,24 ^{1,2f;5b,c,d}
6	8,48 $\pm$ 0,18 ^{1,2a}	8,46 $\pm$ 0,27 ^{1,2b}	7,69 $\pm$ 0,23 ^{1,2c;6a,b}	8,26 $\pm$ 0,28 ^{1,2d}	8,50 $\pm$ 0,34 ^{1,2e}	9,05 $\pm$ 0,18 ^{1,2,5f;6c,d}
7	8,98 $\pm$ 0,29 ^{1,2,5a}	8,73 $\pm$ 0,21 ^{1,2b}	9,00 $\pm$ 0,12 ^{1,2,6c}	8,18 $\pm$ 0,27 ^{1,2d;7a,c}	8,20 $\pm$ 0,25 ^{1,2e;7a,c}	9,99 $\pm$ 0,16 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	7,49 $\pm$ 0,25 ^{1,2,3a}	6,87 $\pm$ 0,27 ^{3,5b}	6,82 $\pm$ 0,30 ^{3,5c}	7,23 $\pm$ 0,27 ^{5d}	7,39 $\pm$ 0,16	7,83 $\pm$ 0,49 ^{1,2f}
9	7,10 $\pm$ 0,26 ^{3,6a}	7,20 $\pm$ 0,29 ^{3,6b}	6,87 $\pm$ 0,22 ^{3,6c}	7,56 $\pm$ 0,34 ^{1,2d}	8,20 $\pm$ 0,28 ^{1,2,8e;9a,b,c}	8,24 $\pm$ 0,18 ^{1,2,6f;9a,b,c}
10	7,76 $\pm$ 0,27 ^{1,2,3,7a}	7,82 $\pm$ 0,25 ^{1,2,3,7,8b}	8,01 $\pm$ 0,33 ^{1,2,3,7,8,9c}	8,34 $\pm$ 0,36 ^{1,2,8d}	8,10 $\pm$ 0,22 ^{1,2e}	9,39 $\pm$ 0,25 ^{1,2,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	5,94 $\pm$ 0,22 ^{5,8a}	5,85 $\pm$ 0,32 ^{1,2,4,5,8b}	5,08 $\pm$ 0,19 ^{1,2,4,5,8c}	5,98 $\pm$ 0,46 ^{5,8d}	-	-
12	6,88 $\pm$ 0,24 ^{4,6,11a}	6,43 $\pm$ 0,30 ^{4,6b}	6,24 $\pm$ 0,20 ^{4,6,11c}	5,82 $\pm$ 0,17 ^{1,2,6,9d;12a}	-	-
13	6,91 $\pm$ 0,22 ^{4,7,10,11a}	7,34 $\pm$ 0,26 ^{4,7,11b}	7,08 $\pm$ 0,24 ^{4,7,10,11,12c}	7,18 $\pm$ 0,29 ^{7,10,11,12d}	7,98 $\pm$ 0,16 ^{1,2e;13a,c,d}	7,88 $\pm$ 0,32 ^{1,2,7,10f;13a,c,d}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



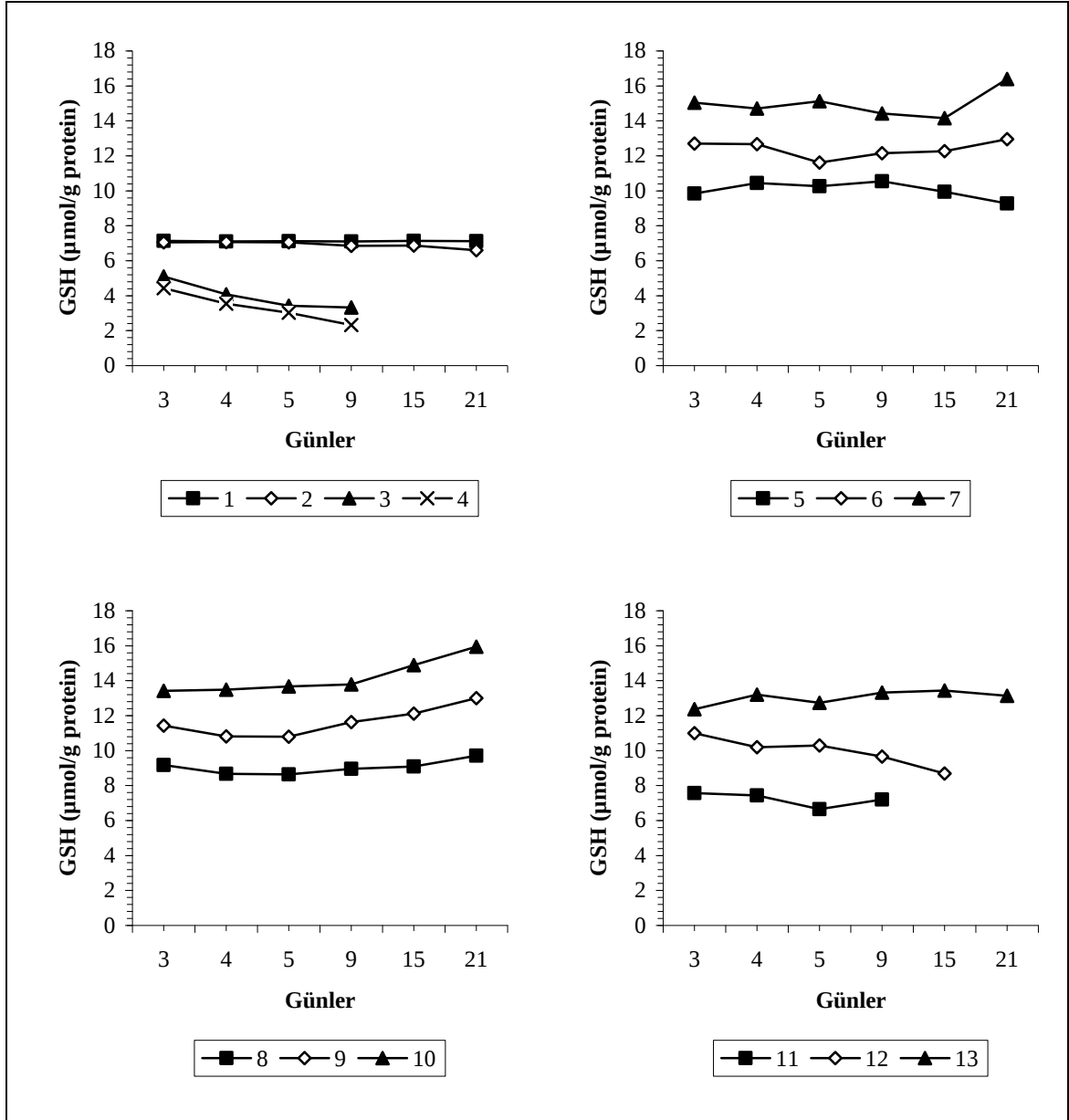
Şekil 4.45. Oral yolla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

Tablo 4.38. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusundaki GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi ($\mu\text{mol/g}$ protein, $\pm$ S.H, $p<0.05$).

Gruplar	3. gün	4. gün	5. gün	9. gün	15. gün	21. gün
1	7,14 $\pm$ 0,19	7,11 $\pm$ 0,23	7,12 $\pm$ 0,89	7,10 $\pm$ 0,54	7,13 $\pm$ 0,67	7,12 $\pm$ 0,62
2	7,05 $\pm$ 0,19	7,07 $\pm$ 0,54	7,05 $\pm$ 0,33	6,85 $\pm$ 0,27	6,87 $\pm$ 0,31	6,60 $\pm$ 0,21
3	5,10 $\pm$ 0,25 ^{1,2a}	4,08 $\pm$ 0,12 ^{1,2b;3a}	3,42 $\pm$ 0,09 ^{1,2c;3a}	3,32 $\pm$ 0,24 ^{1,2d;3a}	-	-
4	4,43 $\pm$ 0,10 ^{1,2a}	3,54 $\pm$ 0,11 ^{1,2b}	3,03 $\pm$ 0,20 ^{1,2c;4a}	2,33 $\pm$ 0,13 ^{1,2,3d;4a,b}	-	-
5	9,85 $\pm$ 0,47 ^{1,2a}	10,44 $\pm$ 0,39 ^{1,2b}	10,26 $\pm$ 0,35 ^{1,2c}	10,54 $\pm$ 0,30 ^{1,2d}	9,95 $\pm$ 0,24 ^{1,2e}	9,28 $\pm$ 0,23 ^{1,2f;5d}
6	12,70 $\pm$ 0,24 ^{1,2,5a}	12,67 $\pm$ 0,35 ^{1,2,5b}	11,61 $\pm$ 0,33 ^{1,2,5c;6a,b}	12,15 $\pm$ 0,37 ^{1,2,5d}	12,27 $\pm$ 0,44 ^{1,2,5e}	12,95 $\pm$ 0,24 ^{1,2,5f;6c}
7	15,05 $\pm$ 0,28 ^{1,2,5,6a}	14,71 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5,6b}	15,12 $\pm$ 0,13 ^{1,2,5,6c}	14,42 $\pm$ 0,56 ^{1,2,5,6d}	14,15 $\pm$ 0,39 ^{1,2,5,6e}	16,39 $\pm$ 0,19 ^{1,2,5,6f;7a,b,c,d,e}
8	9,17 $\pm$ 0,19 ^{1,2,3a}	8,67 $\pm$ 0,33 ^{1,2,3,5b}	8,64 $\pm$ 0,35 ^{1,2,3,5c}	8,95 $\pm$ 0,31 ^{1,2,3,5d}	9,09 $\pm$ 0,20 ^{1,2e}	9,71 $\pm$ 0,51 ^{1,2f}
9	11,44 $\pm$ 0,36 ^{1,2,3,6,8a}	10,81 $\pm$ 0,44 ^{1,2,3,6,8b}	10,79 $\pm$ 0,34 ^{1,2,3,8c}	11,63 $\pm$ 0,45 ^{1,2,3,8d}	12,12 $\pm$ 0,39 ^{1,2,8e;9b,c}	13,01 $\pm$ 0,47 ^{1,2,8f;9a,b,c,d}
10	13,42 $\pm$ 0,42 ^{1,2,3,7,8,9a}	13,48 $\pm$ 0,39 ^{1,2,3,7,8,9b}	13,67 $\pm$ 0,48 ^{1,2,3,7,8,9c}	13,79 $\pm$ 0,51 ^{1,2,3,8,9d}	14,89 $\pm$ 0,36 ^{1,2,8,9e;10a,b,c,d}	15,94 $\pm$ 0,32 ^{1,2,8,9f;10a,b,c,d,e}
11	7,57 $\pm$ 0,20 ^{4,5,8a}	7,44 $\pm$ 0,37 ^{4,5,8b}	6,66 $\pm$ 0,23 ^{4,5,8c}	7,21 $\pm$ 0,48 ^{4,5,8d}	-	-
12	11,00 $\pm$ 0,10 ^{1,2,4,6,11a}	10,19 $\pm$ 0,38 ^{1,2,4,6,11b}	10,29 $\pm$ 0,37 ^{1,2,4,6,11c}	9,66 $\pm$ 0,23 ^{1,2,4,6,9,11d}	8,69 $\pm$ 0,29 ^{1,2,6,9e;12a,b,c}	-
13	12,36 $\pm$ 0,38 ^{1,2,4,7,11,12a}	13,20 $\pm$ 0,38 ^{1,2,4,7,11,12b}	12,73 $\pm$ 0,40 ^{1,2,4,7,11,12c}	13,32 $\pm$ 0,47 ^{1,2,4,7,11,12d}	13,43 $\pm$ 0,32 ^{1,2,10,12e}	13,14 $\pm$ 0,44 ^{1,2,7,10f}

1: Kontrol, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık.

a; 3. gün b; 4. gün c; 5. gün d; 9. gün e; 15. gün f; 21. gün, S.H: Standart Hata



Şekil 4.46. Enjeksiyon yoluyla propolis uygulanmış deneme ve kontrol grubu balıklarının solungaç dokusunda GSH düzeyinin zamana bağlı değişimi. 1: Kontrol grubu, 2: Etanol uygulanan kontrol, 3: LD₅₀ düzeyinde bakteri verilen, 4: LD₇₅ düzeyinde bakteri verilen, 5: 2,5 mg propolis/kg balık, 6: 5 mg propolis/kg balık, 7: 10 mg propolis/kg balık, 8: LD₅₀ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 9: LD₅₀ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 10: LD₅₀ bakteri + 10 mg propolis/kg balık, 11: LD₇₅ bakteri + 2,5 mg propolis/kg balık, 12: LD₇₅ bakteri + 5 mg propolis/kg balık, 13: LD₇₅ bakteri + 10 mg propolis/kg balık

5. TARTIŞMA

Balık hastalıklarının kontrolü, balıkların büyük populasyonlar halinde bulunmasından ve hastalığın su ortamında kolay yayılma riski taşımasından dolayı son derece önemlidir. Ülkemizde ilk defa 1991 yılında gökkuşağı alabalığından izole edilen *Y. ruckeri*, balık nakilleri, taşıyıcı canlılar ve koruyucu önlemlerin alınmaması nedeniyle işletmelere hızla yayılarak işletmelerde görülen hastalıklar içinde en önemlilerinden biri haline gelmiştir. Balık yetiştiriciliğinde özellikle de gökkuşağı alabalıklarında önemli kayıplara yol açan Yersiniosis'in tedavisi kimyasal yollarla yapılmaktadır. Ancak, zamanla bu maddelerin suda kirliliğe ve balıkların vücudunda birikerek kalıntılara neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca bakterilerin kimyasallara direnç oluşturması enfeksiyonun tekrar tekrar görülmesine neden olmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süreli kullanımları ise mikrobiyal flora bozukluklarına, vitamin noksanlıklarına ve immunosupresyona yol açmaktadır. Bu yüzden Yersiniosis'in bazı klinik vakalarından sonra kimyasal yöntemler kullanarak kontrol altına alınmasında önemli problemlerle karşılaşmıştır. Bu nedenle son zamanlarda hastalığın çıkmasını engelleyecek korunma önlemlerinin alınması, aşılama, doğal ya da sentetik immunostimulanlar ile balıkların direncini azaltarak hastalıkların oluşumuna neden olan stres faktörlerine karşı antioksidanların kullanılabilirliği konusu bir hayli önem kazanmıştır.

Bugüne kadar *Y. ruckeri*'nin virulensinin belirlenmesinde herhangi bir model teklif edilmemiştir (Horne ve Barnes, 1999; Altun 2001). Bu nedenle araştırmalarda kullanılacak patojen suşların virulenslerinin belirlenmesinde deneysel enfeksiyonlara başvurulmaktadır. Deneysel enfeksiyonlarda kullanılmak üzere LD₅₀, LD₆₀, LD₇₀, LD₇₅ gibi belirli oranlarda dozlar saptanmaktadır. Letal doz oranının belirlenmesi için mililitredeki canlı bakteri sayısı belirli olan inokülatlar hazırlanmaktadır (Ellis, 1988; Altun, 2001). Bu çalışmada da yukarıdaki metoda uygun olarak bakteri inokülatları hazırlanmış ve bu bakteri yoğunluğunun spektrofotometrede O.D. değerleri belirlenerek LD₅₀ ve LD₇₅ için standart dozları tespit edilmiştir.

Y. ruckeri ile enfekte balıklarda görüldüğü bildirilen (Bullock ve Snieszko, 1975; Busch, 1978; Bragg ve Henton, 1986; Austin ve Austin, 1993; Altun, 2001; Arda ve diğ., 2005) klinik bulgulardan halsizlik, durgunluk, rengin koyulaşması, bu çalışma sırasında balıklarda görülmüştür. Bunun yanı sıra baş ve karın bölgesinde hemorajiler ile yüzgeç tabanı ve anüs civarında kızarıklıklara rastlanmış, fakat gözlerin çevresinde hemorajiler, ekzoftalmus gibi klinik belirtiler ise şekillenmemiştir. Yersiniosis vakalarında ağız etrafında ve dil üzerinde subkutan hemorajilerin olabileceği bildirilmiştir (Bullock, 1989; Busch, 1982; Bullock ve Anderson, 1984). Bu çalışmada LD₅₀ ve LD₇₅ oranında bakteri verilen kontrol grubu balıklarının yanı sıra LD₇₅ oranında bakteri ile oral ve enjeksiyon yoluyla 2,5 mg ve 5 mg propolisin

uygulandığı balıklarda bu bulgulara rastlanmıştır. Otopside; böbrek ve dalakta hafif büyüme, karaciğer ve iç organlarda hemorajik odaklar, yine karaciğerde solgunluk görülmüştür.

Doğal olarak elde edilen ve yan etkisi bulunmayan güçlü antimikrobiyal ve antioksidan özelliklere sahip olan propolisin kimyasal yapısı botanik orjinine göre değişebilmektedir. Ülkemizde üretilen propolisin tiplendirme ve standardizasyon çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Kestane, kavak ve okaliptus propolislerinin kimyasal yapısı aydınlatılmıştır. Rengi, tadı ve kokusu toplandığı alandaki vejetasyona, coğrafik bölgelere ve ortamın sıcaklığına bağlıdır. Avrupa, Amerika ve Asya’ daki propolis örnekleri farklı kimyasal kompozisyonlara sahiptir. Ayrıca sıcakta yumuşak ve yapışkan, soğukta ise sert ve kırılgan olmaktadır (Silici ve Kutluca; 2005; Silici ve diğ., 2007).

Katırcıoğlu ve Mercan (2006), Trabzon, Tekirdağ ve Erzurum illerinden topladıkları propolis örneklerini GC-MS ile analiz etmişlerdir. Her ilden toplanan örneklerde tespit edilen flavonoid, ester, terpen, flavan gibi bileşenlerin farklı oranlarda bulunduğunu saptamışlardır. Kanada’ da iki farklı bölgeden toplanan propolis örneklerinin kimyasal kompozisyonu incelenmiş aromatik asitler, aromatik alkoller, yağ asitleri, flavonoidler ve esterler farklı düzeylerde belirlenmiştir (Christov ve diğ; 2005). Eraslan ve diğ. (2007), kavak tipi Türk propolisinin örneğinin kimyasal analizini GC-MS ile yapmışlardır. Sonuçta bütün örneklerin yapısında farklı oranlarda flavonoidler, alifatik ve aromatik asitler ile esterler, terpenler, aldehytler ve ketonların varlığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada da kullanılan kavak tipi Türk propolisin yapılan GC-MS analizi sonucunda yapısında flavonoidler ile fenolik, alifatik, aromatik bileşenler, yağ asitleri, esterler, terpenler, aldehytler ve ketonların tespit edilmesi diğer sonuçlarla paralellik göstermektedir.

NBT aktivitesi, balıklarda bakteriler, virüsler, ve parazitler gibi patojenik etkenlere karşı oluşan, spesifik olmayan immun yanıtın en önemli mekanizmasıdır. Bu mekanizma kemotaksis, opzonizasyon, adezyon, absorbsiyon, intrasellüler yıkım ve sindirme aşamalarından oluşmaktadır. NBT testi, nötrofillerin fagositik aktivitesinin veya oksidatif radikal üretiminin belirlenmesinde kullanılan önemli testlerden biridir (Siwicki ve Studnicka, 1987). İspir ve diğ. (2004), *Y.ruckeri* ile enfekte gökkuşağı alabalığında immunolojik değişimleri araştırmışlardır. 1×10^4 , 1×10^8 , 4×10^4 , 4×10^8 oranında bakteri verilen balıkların tamamında NBT aktivitesinin veya nötrofillerin oksidatif radikal üretiminin kontrol grubuna göre önemli oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Moyner ve diğ. (1993), yaptıkları testlerle *Aeromonas salmonicida* ile enfekte Atlantik salmonların bağışıklık sisteminde önemli derecede supresyon veya azalmalar ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada da LD₅₀ ve LD₇₅ oranında *Y.ruckeri* verilen enfekte balıkların NBT aktivitesinde, total protein ve immunoglobulin düzeyinde azalmanın belirlenmesi araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Oksidatif radikal üretimindeki bu azalma

diğer bakterilerde olduğu gibi *Y.ruckeri*' nin de bağışıklık sisteminde supresyona neden olduğunun açık bir göstergesidir.

Altun ve Diler (1999), *Y.ruckeri* ile enfekte ettikleri alabalıklarda bazı hematolojik parametrelerdeki değişimleri araştırdıkları çalışmalarında balıklarda lökopeni şekillendiğini tespit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak bakteriyel etkenin hemapoetik dokularda meydana getirdiği nekrozları göstermişlerdir. Bu çalışmada da hasta balıkların immunolojik parametrelerindeki azalmanın nedeni karaciğer, böbrek ve dalak gibi hemapoetik ve immun sisteminden sorumlu organlardaki patolojik bozukluklar olabilir.

Antibiyotik ve sulfonamidlerin balıkların immun sisteminde supresif etkili oldukları bilinmektedir (Rijkers ve diğ., 1980; Grondel ve Boesten, 1982; Anderson ve diğ., 1984; Grondel ve diğ., 1985; Grondel ve diğ., 1987; Wishkovsky ve diğ., 1987; Lunden ve diğ., 1998, 1999; Lunden ve Bylund, 2000). Sulfamerazinin farklı dozlarda yeme karıştırarak oral yolla balıklara verildiği bir çalışmada, ilacın balıklarda nötrofillerin oksidatif radikal üretimini azalttığı, immun sistemi baskıladığı saptanmıştır (Yonar, 2002). Lunden ve diğ. (1998) gökkuşağı alabalığında fagositik aktivitenin oksolinik asit ile arttığını, oksitetrasiklin ile düşük düzeyde azaldığını, Siwicki ve diğ. (1989) ise oksolinik asitin non-spesifik ve spesifik immun sistemi supresif olarak etkilemediğini, oksitetrasiklinin hem non-spesifik hem de spesifik immunitiyi baskıladığını belirlemişlerdir. Tafalla ve diğ. (1999) oksitetrasiklin ile yaptıkları *İn vivo* ve *İn vitro* çalışmada fagositik aktivitede bir azalma tespit etmişlerdir. Sulfadiazin/Trimetoprim (SDZ/TMP)'in 30 mg/kg balık dozunun yemle verildiği bir çalışmada *Aeromonas salmonicida* ve *Vibrio anguillarum* bakterilerine karşı fagositik aktivitenin ilk haftalarda zayıf bir şekilde arttığı ve daha sonra 15. haftaya kadar inişli çıkışlı bir dalgalanma gösterdiği bildirilmiştir (Lunden ve Bylund, 2002). Bu çalışmada ise propolis uygulanan tüm gruplardaki balıkların fagositik aktivitesinde bir artış görülmüştür. Bu sonuç propolisin antibiyotik ve sulfonamidlere karşı alternatif bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Acinetobacter lwoffii bakterisine karşı *Clarias fuscus* balıklarında levamisolün koruyucu etkisi ve immun sistem üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Li ve diğ., 2006). Sonuçta 150 ve 300 mg levamisol/kg yem uygulanan balıklarda immun cevabın arttığı, 600 mg levamisol/kg/yem uygulanan grupta ise azaldığı saptanmış, levamisol uygulanmış grupların tamamında kontrol balıklarına oranla daha düşük bir mortalite gözlemlenmiştir. Levamisolun non-spesifik immunitiyi stimule ettiği fakat spesifik immunitiyi baskıladığı belirlenmiştir (Siwicki ve diğ., 1989). Yine Siwicki ve diğ. (1994), farklı immunostimulantlarla beslenen gökkuşağı alabalıklarının kanında nötrofillerin oksidatif radikal üretiminin tutarlı olarak arttığını saptamışlardır. İspir (2001), levamisol enjekte ettiği gökkuşağı alabalıklarının NBT aktivitesinde uygulamanın ilk gününden itibaren bir artış tespit etmiştir. Selvaraj ve diğ. (2006),

sentetik bir immunostimulan olan β -glucan ile beraber lipopolysaccharide'i oral, enjeksiyon ve banyo yöntemiyle sazanlara uygulamışlardır. Enjeksiyon ve oral uygulamanın yapıldığı gruplardaki balıkların NBT aktivitesinde anlamlı bir artış tespit edilirken banyo uygulamasında herhangi bir değişim tespit edilememiştir. Bu çalışmada NBT aktivitesinin hem oral hemde enjeksiyon uygulaması ile artması propolisin sentetik immunostimulanlara karşı doğal bir immunostimulan olarak balıklarda kullanılabilirliği konusunda ipuçları vermektedir.

Ortuno ve diğ. (2000), oral yolla E vitamininin üç farklı dozunun verildiği çipura balıklarının non-spesifik immun sistemindeki değişimleri araştırdıkları çalışmalarında 1200 mg vitamin E/kg yem verilen gruptaki fagositik aktiviteyi kontrol grubundan yüksek 600 ve 1800 mg vitamin E/kg yem verilen gruptaki aktiviteyi ise kontrol grubuna benzer bulmuşlardır. Bunun nedenini de düşük ve yüksek orandaki E vitamininin diğer antioksidanlarla arasındaki dengesizliğe bağlamışlardır. Aynı araştırmacılar E vitamininin balıkların immun sisteminde meydana getirebileceği situmulasyonu ancak C vitamini ile beraber gerçekleştirebileceğini belirtmişlerdir. Tewary ve Patra (2007), *Aeromonas hydrophila* etkenine karşı C vitamini içeren diyetlerle beslenen balıklardaki mortalitenin normal diyetlerle beslenen balıklara göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Ayrıca C vitamininin balıkların canlılığı üzerine pozitif etki gösterdiğini, yüksek dozlarda C vitamini uygulaması ile balıkların hastalığa karşı dirençlerinin arttığını, patojen bakterilere karşı balıkların korunduğunu, lökosit fonksiyonu ve bakterisidal aktivitenin arttığını belirlemiştir. 100 ve 1000 mg E vitamininin balıklardaki immun sisteme etkisinin araştırıldığı çalışmada 9. hafta sonunda kontrol balıklarına göre bütün deneme gruplarında fagositik aktivitenin düştüğü, E vitamininin yüksek miktarını içeren yemlerle beslenen balıklarda ise komplement ve lizozim aktivitesi ile ön böbrek lökositlerinin süperoksit anyon (O_2^-) üretiminin arttığı tespit edilmiştir (Kiron ve diğ., 2004). Fakat bu değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Bu araştırma sonuçlarına göre ise propolisin verildiği hem pozitif kontrol hemde hasta balıkların hücrel ve humoral bağışıklığında istatistiksel açıdan önemli artış tespit edilmiştir. Yapısında E ve C vitamini gibi maddeleri ihtiva eden propolisin rasyonlarda bu vitaminlerin yerine kullanılabileceği görülmektedir.

Gökkuşaklı alabalıklarının yemlerine ökseotu, ısırgan otu ve zencefilden elde edilen üç farklı bitkisel ekstrakt ilave edilip balıkların immun sisteminde meydana gelen değişimler araştırılarak bu maddelerin immunostimulan etkisi incelenmiştir (Düğenci ve diğ., 2003). Sonuçta bütün bitkisel maddelerin uygulandığı deneme balıklarının non-spesifik immun sisteminde, lökositlerin fagositozunda ve respiratory burst aktivitesinde kontrol balıklarına göre istatistiksel açıdan önemli bir artış belirlenmiştir. Bitkisel kaynaklı bir karbonhidrat olan levanın 5 farklı dozunun oral yolla verildiği sazan yavrularında bazı hematolojik ve immunolojik parametreler araştırılmıştır (Rairakhwada ve diğ., 2007). Balıklarda nötrofillerin fagositik

aktivitesinin ve total protein düzeyinin levanın artan konsantrasyonu ile arttığı saptanmıştır. *Pseudoscianea crocea* balıklarında geven otu ile melek otunun non-spesifik immün sisteme etkisinin araştırıldığı çalışmada da NBT pozitif hücre aktivasyonunun kontrol balıklarına oranla anlamlı bir şekilde arttığı ifade edilmiştir (Jian ve Wu, 2003). Araştırmacıların elde ettiği bulgular propolis kullanılarak yapılan bu araştırma sonuçları ile benzer bulunmuştur.

In vivo olarak enjeksiyonla 5 mg, yemle 0.1 ve 10 g kg⁻¹ propolis su ve etanolik ekstraktının verildiği çipura balıklarının hücresel ve humoral immün cevabındaki değişimler araştırılmıştır (Cuesta ve diğ. 2005). Araştırmacılar enjeksiyon uygulamasından 1 gün sonraki fagosit yüzdesi hariç bu parametrenin propolisten etkilenmediğini, propolis su ekstraktının respiratory burst aktivitesini azalttığını fakat diğer lökosit aktivitelerini etkilemediğini, propolis etanolik ekstraktının lökosit peroksidaz ve fagositozu anlamlı bir şekilde arttırdığını buna karşılık respiratory burst aktivitesini azalttığını, su ve etanolik ekstraktın birlikte enjekte edildiği gruptaki immunolojik değişimlerin ise yalnızca etanolik ekstraktın enjekte edildiği grupla benzer olduğunu ifade etmişlerdir. Propolis yemle verildiği grupta ise komplement aktivitesinin düşük düzeyde arttığını, serum peroksidaz aktivitesinin azaldığını, fagositozun etkilenmediğini belirtmişlerdir. Sonuçta balıklar üzerine propolis immunostimulator etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Fakat enjeksiyon uygulamasının immün sistemde meydana getirdiği etkinin propolis yemle uygulanmasından fazla olduğunu saptamışlardır. 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık ağırlığı hesabı ile propolis verildiği gökkuşağı alabalıklarında nötrofillerin fagositik aktivitesi ve total immunoglobulin düzeyi gibi immün parametrelerde meydana gelen istatistiksel olarak önemli artışlar araştırmacının bulgularıyla tezat oluştururken, kontrol balıklarına göre enjeksiyonla uygulamadaki artışın yemle verilen gruptan fazla olması paralellik göstermiştir.

İnaktif edilmiş *Aeromonas hydrophila* ile immunize edilen sazanlarda propolis adjuvant etkisi araştırılmıştır (Chu, 2006). Araştırmayla propolis adjuvant olarak uygulandığı balıklarda lökositlerin fagositik aktivitesi kontrol balıklarından yüksek bulunması ve propolis bir immunostimulan veya adjuvant olarak kullanılabileceği sonucuna varılmış olması üç farklı dozda propolis uygulanarak yürütülen bu çalışma sonuçları ile uyum içindedir.

Toplam plazma proteini non spesifik immün sistemin humoral unsuru olarak kabul edilmektedir (Jeney ve diğ., 1997). Altun ve Diler (1999) *Y.ruckeri* ile enfekte balıklarda deneme süresince total plazma düzeyini kontrol balıklarından düşük bulmuşlardır. Wobeser (1973), gökkuşağı alabalıklarında görülen Yersiniosis enfeksiyonunda total plazma protein düzeyinin önemli ölçüde azaldığını saptamıştır. Bruno ve Munro (1986), *Renibacterium salmoninarum* ile enfekte alabalıklarda plazma albumini ve total plazma proteininin azaldığını, yine Waagbo ve diğ. (1988) soğuksu vibriosis (Hitra hastalığı) görülen balıklarda protein

düzeyinin azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada kullanılan *Y.ruckeri*'nin LD₅₀ ve LD₇₅ ile enfekte edilmiş hasta balıkların protein düzeyindeki azalma araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Tafalla ve diğ (1999), oksitetrasiklinin kalkan balıklarının (*Scophthalmus maximus*) immun sistemine etkisini *in vivo* ve *in vitro* incelemiş, balıklarının plazma proteininde önemli bir azalma gözlemiştir. Yonar (2002), sulfamerazinin 100, 200 ve 400 mg/kg balık dozunu oral yolla 21 gün süreyle uyguladığı çalışmasında gökkuşağı alabalıklarının protein düzeylerinin çalışmanın ilk günlerinde azaldığını çalışmanın son günlerine doğru ise arttığını ancak yinede kontrol balıklarından düşük olduğunu tespit etmiştir. Araştırmada bu değişimin istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada propolis uygulanan balıkların protein düzeyindeki artış antibiyotik ve diğer kemoterapötiklerle yapılan çalışmalarla zıtlık oluşturmaktadır.

Sentetik bir immunostimulan olan β -glucan 100, 250 ve 500 mg/kg yem dozunda sazan balıklarına oral yolla uygulanmıştır. Her üç dozun uygulandığı balıkların serum protein düzeyi kontrol balıklarına göre 28. günden itibaren artmış fakat bu artış dozdan bağımsız bulunmuştur. Ayrıca humoral ve hücrel bağışıklıkta bir yükselme belirlenmiştir (Misra ve diğ., 2006). Doğal bir immunostimulan kullanılarak elde edilen bu çalışmadaki sonuçlar propolisin sentetik immunostimulanların yerine kullanılabileceğini göstermektedir.

Tatlı su balığı *Arapaima gigas*'nin yemine ilave edilen vitamin E ve C'nin bazı kan parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. 500, 800, 1200 mg/kg vitamin E ve C ile beslenen balıkların total plazma protein düzeyinin 8. haftadan itibaren tüm gruplarda önemli miktarda arttığı saptanmıştır (Alves de Andrade ve diğ., 2007). Aynı balıkta 1 kg yeme katılan farklı oranlardaki vitamin E ve C'nin fizyolojik olarak etkisi incelenmiş hem vitamin C hem de her iki vitamini içeren yemlerle beslenen balıklarda total protein düzeyi kontrol balıklarından yüksek, vitamin E verilenlerde ise düşük bulunmuştur (Menezes ve diğ., 2006). 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık dozunda yapısında farklı vitaminler ihtiva eden propolisin uygulandığı bu çalışmada da hem kontrol hem de enfekte balıkların protein düzeyinde istatistiksel olarak önemli artışlar belirlenmiştir.

Düğenci ve diğ., (2003) ökseotu, ısırgan otu ve zencefilden elde edilen üç farklı bitkisel ekstraktı gökkuşağı alabalıklarının yemlerine ilave ederek bu maddelerin immunostimulan etkisini incelemiştir. Yine *Achyranthes aspera* bitkisinin besin bileşeni olarak sazanların yemine katılmasıyla total protein düzeyinde meydana gelen değişimler araştırılmıştır (Rao ve Chakrabarti, 2005). Her iki çalışmada da bitkisel maddelerin uygulandığı balıklarda plazma protein düzeyi kontrol balıklarından yüksek çıkmıştır. *Aeromonas hydrophila*'nın LD₅₀' si ile enfekte edilen ve daha sonra neem ağacı (*Azadirachta indica*)' nın yapraklarından elde edilmiş

saf ekstrakla tedavi edilen sazan balıklarının bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerindeki değişimler ile bitkinin potansiyel iyileştirici gücü 30 gün boyunca araştırılmıştır (Harikrishnan ve diğ., 2003). Sonuçta kontrol balıklarına göre enfekte balıkların total serum protein düzeyi 10., 20. ve 30. günlerde düşük bulunmuş tedavi edilmiş balıklarda ise bu değerin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca tedaviden sonra balıkların tam olarak iyileştiği gözlemlenmiştir. Fakat banyo yönteminin uygulandığı bu çalışmada balıkların strese girmesi, zaman ve maliyet problemleri nedeniyle sadece akvaryum balıklarında kullanılabileceği ifade edilmiştir. *Y.ruckeri* ile enfekte edilip propolisle tedavi edilen balıklarda propolisin protein düzeyinde meydana getirdiği artış ve iyileştirici gücü balıklarda bitkisel tedavi uygulayan araştırmacıların sonuçları ile benzer bulunmuştur.

Balıklarda spesifik savunma mekanizmalarının en önemli elemanlarını immunoglobülinler oluşturmaktadır. Bilindiği gibi antikorlar; vücudun antijenik uyarımları sonucu plazma hücreleri tarafından sentezlenen ve antijenlerle birleşerek reaksiyon verebilen glikoprotein karakterindeki moleküller olup B lenfositlerin başkalaşması ile ortaya çıkar (Tizard 1992; Arda ve diğ, 1994; Dalmo ve diğ., 1997; Diker, 1998).

İlaçlar immun sistemde yer alan farklı hücrelerin fonksiyonlarını etkileyerek bağışıklıkta supresyon oluşturmaktadır (Leeder ve diğ, 1991; Rieder ve diğ, 1992a; 1992b). Oksitetrasiklinin oral yolla verildiği bir çalışmada antikor düzeyinin azaldığı görülmüştür (Rijkers ve diğ; 1980). Lunden ve diğ (2002), ise *Aeromonas salmonicida* ve *Vibrio anguillarum* bakterilerine karşı sulfadiazin ile trimetoprim kombinasyonunun gökkuşağı alabalıklarında antikor düzeyine etkisini belirleyememişlerdir. Yonar (2002), kontrol grubuna göre 100, 200 ve 400 mg/kg balık hesabı ile sulfamerazin verilen balıklardan elde edilen toplam immunoglobulin düzeylerinin azaldığını saptamıştır. Bu çalışmada immun sistemi artırdığı gözlenmiş olan propolisin Yersiniosis'in tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin yerine güvenilir bir şekilde tercih edilebileceğini göstermektedir.

İspir (2001), intraperitoneal enjeksiyonla levamisol uyguladığı gökkuşağı alabalıklarında antikor düzeyini kontrol balıklarından yüksek bulmuştur. Yine Siwicki ve diğ. (1994) farklı immunostimulanları yemle oral olarak uyguladığı alabalıklardaki antikor düzeyini kontrol grubundan yüksek belirlemişlerdir. Çipura balıklarının immunoglobulin M düzeyinin vitamin A, kitin, levamisol gibi immunostimulanların uygulanması ve aşırı stoklama, hipoksia ile anestezikler (2-fenoksietanol, trikain, kuinaldin sülfat, benzokain) kullanılarak oluşturulan stres durumundaki değişimi araştırılmıştır (Cuesta ve diğ., 2004). Sonuçta immunostimulanların dozu ve uygulama süresine bağlı olarak Ig M düzeyinin kontrol balıklarına göre önemli oranda arttığını, aşırı stoklama ve hipoksia ile oluşturulan stres sonucunda balıkların Ig M düzeyinin

fazla değişmediğini, benzokain ve 2- fenoksietanol ile oluşturulan stres içindeki balıklarda bu düzeyin kontrol balıklarına göre oldukça azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmada ise hem oral hem de enjeksiyonla propolisin immunostimulan olarak verildiği balıklar ile hastalık oluşturularak strese sokulmuş balıkların total immunoglobulin düzeyinde artış belirlenmiştir.

Puangkaew ve diğ. (2004), doymamış yağ asitleri ve farklı E vitamini düzeylerinin gökkuşağı alabağının immun sistemine etkisini araştıran çalışmalarında diyetteki lipid kaynaklarının eksikliğinde immun sistemin baskılandığını fakat E vitamini ile beraber uygulandığında bu kaynakların stimulas-yona neden olduğunu tespit etmiştir. Yine bu çalışmada antikor düzeyinin E vitamini ve lipid kaynakları ile arttığını saptamıştır. Kiron ve diğ. (2004), üç farklı lipid kaynağı ile E vitamininin iki farklı düzeyinin alabalıkların total immunoglobulin miktarını nasıl etkilediğini 9 hafta boyunca araştırmıştır. Sonuçta düşük oranda vitamin E ile birlikte verilen lipid kaynaklarının immunoglobulin düzeyini yüksek oranda verilen E vitaminine göre daha fazla arttırdığını belirlemiştir. Aşın stoklanarak stres oluşturulmuş ipura balıklarında kg yeme 250 mg oranında ilave edilmiş E ve C vitamininin bazı immunolojik parametreler ile strese karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır (Montero ve diğ., 1999). Sonuçta stoklama ile total immunoglobulin düzeyinin değişmediğini ve stres içindeki balıklara vitamin uygulamasının da total immunoglobulin düzeyini etkilemediğini saptamışlardır. Nayak ve diğ. (2007) sazanlarda (*Labeo rohita*) C vitamini ve probiotiklerin immunostimulan etkisini araştırmış total serum protein ve globulin miktarının probiotiklerle beslenen balıklarda, nötrofillerin fagositik aktivitesinin C vitamini ile beslenen balıklarda, antikor düzeyinin ise probiotik ve C vitamininin her ikisini içeren yemle beslenen balıklarda kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Propolisin farklı oranlarda oral ve enjeksiyon yoluyla verildiği bu araştırmada dozun artmasıyla bütün gruplarda immunoglobulin düzeyi artmış yine hastalık oluşturularak strese sokulmuş alabalıkların total immunoglobulin düzeyi yükselmiştir.

Farklı bitkisel ekstarktlar kullanılarak nötrofillerin fagositik aktivitesi ile protein ve total immunoglobulin düzeyleri incelenmiştir. Bir bileşen olarak sazan yemlerine katılan *Achyranthes aspera* bitkisinin % 0.5'lik ekstraktının antikor üretimine etkisi 28 gün boyunca araştırılmıştır (Rao ve diğ., 2004). Sonuçta ELISA yöntemi ile belirlenen antikor titresi deneme süresi boyunca kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ard ve diğ. (2008) geven otu (*Astragalus membranaceus*), hanımeli bitkisi (*Lonicera japonica*) ve bor kullanarak yaptıkları çalışmalarında *Aeromonas hydrophila* bakterisine karşı tilapia balıklarının direncini ve bazı immunolojik parametrelerindeki değişimlerini araştırmışlardır. Dört haftalık deneme sonunda respiratory burst, lizozim aktivitesi, fagositik aktivite, total protein ve immunoglobulin düzeyleri haftalık olarak ölçülmüştür. İlk haftadan itibaren respiratory burst, lizozim aktivitesi, fagositik aktivitede istatistiksel açıdan anlamlı bir artış tespit edilmiş, total protein ve

immunoglobulin düzeylerinde ise herhangi bir değişim saptanmamıştır. Ayrıca bakteriye karşı dirençte artış, mortalite oranında önemli bir azalma belirlenmiştir. İki çenekli bitkilerden Anacardiaceae familyasına ait *Mangifera indica* (mango kernel) türünün sazangillerden *Labeo rohita* türüne etkisi araştırılmış ve bu bitkinin immunostimulator etkisi ortaya konulmuştur (Sahu ve diğ., 2007). 1, 5 ve 10 g/kg yem oranıyla yeme katılarak 60 gün boyunca verilen bu bitki türünün serum protein, albumin ve globulin miktarını, süperoksit anyon üretimini ve bakterisidal aktiviteyi arttırdığını saptamışlardır. Propolis oral ve enjeksiyon yoluyla uygulandığı bu çalışmada da nötrofillerin fagositik aktivitesi ile protein ve total immunoglobulin düzeyleri kontrol balıklarına göre tüm gruplarda artmıştır

Amar ve diğ. (2004), doğal olarak *Dunaliella salina* alglerinden ve *Phaffia rhodozyma* mayasından elde edilen ve vitamin A içeren karotenoidleri 100 ve 200 mg/kg yem oranında oral yolla alabalıklara uygulayarak total immunoglobulin düzeyindeki değişimleri araştırmışlardır. Bu ürünlerin tek olarak ilave edildiği yemlerin uygulandığı gruplarda total immunoglobulin düzeyinin değişmediğini kombinasyon şeklinde uygulandığı gruplarda ise arttığını belirledikleri çalışma sonuçları propolis uygulanan bu araştırma sonuçları ile uyum içindedir.

Aeromonas hydrophila ile immunize edilen sazanlarda propolis balıklarda total immunoglobulin düzeyini kontrol balıklarına göre arttırdığı sonucuna ulaşılması (Chu, 2006) üç farklı dozda propolis uygulanarak yürütölen bu çalışma sonuçları ile uyum içindedir.

Propolis makrofaj fagositözu ile antikor üretimini ve antikor üreten hücre sayısını arttırdığı, komplement aktivasyonunu hızlandırdığı, lenfosit stimulasyonunu ve bazı sitokinlerin salınımını arttırdığı vurgulanmıştır. Ancak bütün çalışmalarda propolis özellikle makrofaj aktivasyonunu arttırarak non-spesifik immuniteyi stimule ettiği ifade edilmektedir (Dimov ve diğ., 1991; İvanovska ve diğ., 1995; Orsi ve diğ., 2000; Cuesta ve diğ., 2005). Bu çalışmada araştırılan immunolojik parametrelerden elde edilen sonuçlara göre propolis balıklarda da makrofaj aktivasyonu ile fagositözu ve antikor üretimini arttırarak balıkları koruduğu ve bu şekilde hastalığın elimine edildiği sonucuna varılabilir.

Oksijenden tek elektron indirgenmesi sonucu oluşun serbest radikaller değişik birçok reaksiyonla hücre ve dokularda oluşur. Bu radikaller proteinler, lipitler, karbohidratlar ve nükleik asitleri yıkıma uğratabilir. Ayrıca DNA' ya zarar verirler, enzimlerin aktivasyonunu bozarlar ve membran geçirgenliğini olumsuz etkilerler. Poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipid peroksidasyon serbest radikallerin uyardığı hücre yıkımında önemli bir mekanizmadır. Birçok hastalıkta doku yıkımı serbest radikaller ve lipid peroksidasyon sonucu oluşur. Organizmada serbest radikal reaksiyonları birçok antioksidan sistemi ile kontrol edilir. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyen, temizleyen veya zincir kıran yapılar olarak işlev görürler (Bragadottir, 2001; Benzer, 2001; Fontagné ve diğ., 2006).

Diğer yüksek omurgalı canlılarda olduğu gibi balıklarda da lipid peroksidasyon veya MDA düzeyi hücresel bileşenlerde meydana gelen oksidatif zararın en önemli göstergesidir (Morales ve diğ., 2004). Bu araştırmada da organ ve dokularda meydana gelen oksidatif stresin belirlenmesi için MDA düzeyindeki değişimler incelenmiştir.

Balıkların antioksidan savunma mekanizmaları; konakçı dokusunda hasara neden olan etkenleri ortadan kaldıran veya yayılmasını sınırlayan, enfeksiyonun meydana gelmesini engelleyen ya da enfeksiyona karşı vücudun cevap vermesini sağlayan faktörlerin birçoğunu içine almaktadır. (McDowell 1989; Blazer 1992). Yüksek omurgalılardaki gibi balıklarda da antioksidan sistem non-enzimatik ve enzimatik olarak sınıflandırılırlar. Balıklarda en önemli antioksidan enzimler, aktiviteleri ve diğer antioksidanlarla ilişkileri hakkındaki bilgilerin sınırlı olduğu H_2O_2 'yi temizleyen katalaz, O_2^- yi yok eden süperoksit dismutaz, H_2O_2 ve lipid hidroperoksitleri temizleyen glutatyon peroksidaz ile glutatyonla bağlı diğer enzimlerdir (Belló ve diğ., 2000; Mourente ve diğ., 2002; Puangkaew ve diğ., 2005).

Katalaz, çeşitli hastalıklar ve beslenme bozuklukları gibi pek çok patolojik şartlarla ilgili olarak ortaya çıkan oksidatif strese karşı savunmada antioksidan sistemin öncelikli bir komponentidir. Glutatyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan çok önemli bir antioksidandır. Glutatyon, genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir (Benzer, 2001; Piner, 2005; Gökhan, 2007).

Propolis ise bir antioksidan veya özel hücre fonksiyon düzenleyicisi olarak işlev görür ve bazı oksidatif reaksiyonları inhibe ederek antioksidan özellik gösterir (Nagai ve diğ., 2003; Volpert ve Elstner, 1993a, b; Strehl ve diğ., 1993).

Balıklarda oksidatif stres üzerine yapılan araştırmaların çoğu ağır metaller ve pestisitlerin vücutta oluşturduğu lipid peroksidasyon ile bu strese karşı antioksidan enzimlerin gösterdiği tepki üzerine yoğunlaşmıştır. Diğer bazı araştırmalarda ise farklı balık türlerinin antioksidan enzim aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca çevresel şartların balıklarda oluşturduğu stres birçok araştırmacı için çalışma konusu olmuştur (Lushchak ve diğ., 2001; Lushchak ve Bagnyukova, 2006).

Ritola ve diğ. (2000) ozona maruz bırakarak oksidatif stres oluşturdukları *Salvelinus alpinus* balıklarının kan ve karaciğerindeki glutatyon düzeyini araştırmış ve bu organların önemli antioksidan aktiviteye sahip olmaları nedeniyle seçildiklerini ifade etmişlerdir. Yine balıklarda karaciğer, solungaç, sindirim kanalı, deri, kalp, kas ve kanda yüksek antioksidan aktivite belirlenmiştir (Trenzado ve diğ., 2006). Bu çalışmada da karaciğer, böbrek, dalak, solungaç, plazma ve kanın seçilmesinin nedeni bu organların balıklarda immun sistemin düzenlenmesinden sorumlu olmaları, güçlü antioksidan aktivite göstermeleri ve Yersiniosis hastalığından en fazla bu organların etkilenmesidir.

Hastalık sırasında vücuttaki oksidatif stres dolayısıyla MDA düzeyi artmaktadır. Ayrıca birçok hastalığın oluşma nedeni de MDA'dır (Benzer, 2001; Mourente ve diğ., 2002; Piner, 2005; Gökhan, 2007). Bir trematod türü olan *Clinostomum detrunctum* ile enfekte yayın balıklarının kaslarındaki lipid peroksidasyonun önemli miktarda arttığı süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinin ise azaldığı tespit edilmiştir (Belló ve diğ., 2000). Bir sesto d türü olan *Ptychobothrium* sp. ile enfekte olmuş sazanlarda ise karaciğer ve ön böbrekteki antioksidan enzim aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Dautremepuits ve diğ., 2003). Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre enfeksiyon sırasında tüm dokularda belirlenen MDA düzeyindeki artış, Dautremepuits ve diğ. (2003) hariç diğer araştırmacıların bulgularıyla paraleldir.

Antibiyotiklerin serbest radikal hasarı üzerine etkileri çeşitli çalışmalarla araştırılmış ve bu çalışmalar sonucunda antibiyotiklerin serbest radikal hasarının göstergesi olan MDA'yı artırdığı ve antioksidan sistemi ise zayıflattığı ortaya koyulmuştur (Gürbay ve diğ., 2001; Parlakpınar ve diğ., 2005; Pari ve Gnanasoundari, 2006; Öz ve İlhan 2006).

Gökkuşığı alabalıklarında sulfamerazinin oksidatif stres üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sulfamerazin uygulamasının 3. gününde plazma MDA düzeyi kontrol gruplarına göre önemli derecede azalmış, daha sonra zamana bağlı olarak artmaya başlamıştır. Katalaz aktivitesi ise 7. günde artmış 14 ve 21. günde ise kontrol değerine yaklaşmıştır. Sonuç olarak kısa süreli sulfamerazin uygulamasının oksidatif stresi engelleyebileceği, fakat uzun süreli uygulamalarda tekrar stresin oluşabileceği belirtilmiştir (Yılmaz ve diğ., 2003). Erdoğan ve diğ. (2004) gökkuşığı alabalıklarının eritrositlerindeki glikoz 6-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivitesi üzerine tiamfenikol, amikasin, gentamisin ve netilmisin antibiyotiklerinin etkisini incelediği araştırmasında bütün antibiyotiklerin enzim aktivitesini inhibe ettiğini saptamıştır. Araştırmacıların elde ettikleri bu sonuçlar balık hastalıklarının tedavisinde uygulanan antibiyotiklerin de uzun süreli kullanımlarının balıklarda oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Fakat 21 gün süreyle propolis verilerek yapılmış bu çalışma sonuçları kemoterapötik uygulanarak yapılan araştırma sonuçları ile tezat oluşturmaktadır.

Bobadilla ve diğ. (2005), çipura balıklarının yemlerine dört farklı bitkisel protein kaynağını ilave ederek altı ay süreyle antioksidan sistemdeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında kan, karaciğer ve kastaki glutatyon düzeyleri ile karaciğer ve kastaki glutatyon redüktaz ve γ -glutamyl transferase düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Doğal antioksidan olarak propolis verilen bu çalışmada da dokulardaki lipid peroksidasyonda düşme, katalaz aktivitesi ve glutatyon düzeylerinde artış belirlenmiştir.

Neem ağacı (*Azadirachta indica*) yapraklarının banyo şeklinde uygulandığı *Prochilodus lineatus* balıklarının karaciğerindeki katalaz aktivitesinin kontrol balıklarına göre azaldığı glutatyon-S-transferaz aktivitesinin ise arttığı belirlenmiştir (Winkaler ve diğ., 2007). Propolisin

uygulandığı balıkların dokularındaki katalaz aktivitesindeki artış araştırmacının sonuçları ile zıtlık, glutayon düzeyindeki artış ise benzerlik oluşturmaktadır. Ayrıca bu ekstraktın balıkların solungaç ve böbreklerini olumsuz etkilediği ve balıklar için toksik olduğu histolojik olarak saptanmıştır. Propolisin banyo yöntemi ile verildiği balıkların solungaç ve vücut yüzeyinde oluşan bozukluklar araştırmacının bulgularıyla benzerdir.

Tocher ve diğ., (2002) *Sparus aurata* ve *Hippoglossus hippoglossus* balıklarının diyetlerine katılan vitamin E'nin antioksidan sistemde meydana getirdiği değişimleri araştırdıkları çalışmalarında, karaciğerdeki katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin vitamin E'nin artan miktarı ile arttığını, lipid peroksidasyonun ise azaldığını belirlemişlerdir. Diğer bir araştırmada ise vitamin E ve doymamış yağ asitlerinin alabalıkların antioksidan sisteminde meydana getirdiği değişimler incelenmiştir (Puangkaew ve diğ., 2005). Sonuçta yağ asitleri ve vitamin E ile beslenen balıklarda stres indikatörü lipid hidroperoksit düzeyi azalmış, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri ise artmıştır. Yine Kiron ve diğ. (2004) lipid kaynakları ile beraber iki farklı vitamin E düzeyinin alabalıkların plazmasındaki süperoksit dismutaz aktivitesi üzerine etkisini araştırmış ve 1000 mg/kg yem oranında vitamin E verilen balıklardaki süperoksit dismutaz aktivitesini 100 mg/kg yem oranında uygulanan düzeyden yüksek bulmuşlardır. Andersen ve diğ. (1998), Atlantik salmonlarının böbreklerindeki katalaz aktivitesine askorbik asit ve demirin etkisini araştırmışlar ve denemenin 20. haftasından sonra bu aktivitenin arttığını belirlemişlerdir. Alves de Andrade ve diğ. (2007)' de vitamin C'nin strese karşı balıkları koruyacağını ifade etmişlerdir. Sadece 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık ağırlığıyla 21 gün boyunca propolis verilen gruplardaki balıkların karaciğer, böbrek, dalak, solungaç ve kanındaki katalaz aktivitesinin ve glutatyon düzeyinin artması ve MDA düzeyindeki azalma araştırmacıların bulgularıyla paralel bulunmuştur. Bu sonuç propolisin balık rasyonlarına antioksidan olarak katılabileceğini göstermektedir.

Hyperoxia durumunda ve ozona maruz bırakılarak oluşturulan strese karşı gökkuşağı alabalıklarında lipid peroksidasyon, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon düzeyleri araştırılmıştır (Ritola ve diğ., 2002). Stresle beraber kandaki lipid peroksidasyon düzeyinin arttığı, enzim aktiviteleri ile glutatyon düzeyinin ilk dönemlerinde azaldığı fakat daha sonra arttığı, hyperoxia durumunda balığın antioksidan savunma sistemini aktive ederek bir direnç gösterebildiği fakat ozon uygulaması ile bu direnci gösteremediği belirlenmiştir. Bu araştırmada da *Y. ruckeri* ile enfekte edilmiş alabalıklarda incelenen bütün dokulardaki lipid peroksidasyon düzeyleri artmış, katalaz ve GSH düzeyleri azalmıştır. Fakat propolis uygulaması ile lipid peroksidasyon düzeyi azalmış, katalaz aktivitesi ve glutatyon düzeyleri artmıştır. Bu sonuç propolisin stres durumunda antioksidan sistemi aktive ederek koruyucu bir etkiye sahip olduğunun bir göstergesidir.

Düşük sıcaklığa bırakılarak strese sokulmuş salmonların karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki lipid peroksidasyon düzeyleri araştırılmıştır. 48. saatten itibaren MDA düzeyindeki artış en yüksek böbrekte en az karaciğerde belirlenmiştir. Bu nedenini de karaciğerde vitamin E düzeyinin yüksek, böbrekte ise düşük olmasına bağlamışlardır (Welker ve Congleton, 2004). Bakteri verilerek strese sokulmuş alabalıklardaki doku örneklerinin incelendiği bu çalışmada da stresten en fazla etkilenen organ olarak böbreğin tespit edilmesi ve MDA düzeyinde en fazla değişikliğin bu organda saptanması çalışmacının sonuçları ile uyumludur.

Propolisin balıklarda antioksidan sistem üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat farklı organizmalar üzerine yapılan çalışmalarda propolisin kuvvetli bir antioksidan özelliğe sahip olduğu, bu özelliğinin ise yapısındaki flavonoidlerden kaynaklandığı belirtilmiştir. Propoliste bulunan flavonoidler lipid peroksidasyonun oluşumunu engelleyen bileşenlerdir ve etkilerini iki şekilde gösterirler. İlki serbest radikalleri bağlayarak bu radikallerin etkisini ortadan kaldırır, ikincisi ise lipid peroksidasyonun gelişmesine neden olan süperoksit radikalının oluşumunda direkt bir rol oynayan ksantin oksidazın aktivitesini engeller (Volpert ve Elstner, 1993a; Eraslan ve diğ., 2007). Bu çalışmada incelenen biyokimyasal parametrelerden elde edilen sonuçlara göre diğer canlılarda olduğu gibi propolisin yapısındaki flavonoidler sayesinde süperoksit radikallerini temizleyerek balıkları reaktif oksijen türlerinden dolayısıyla stresten koruduğu sonucuna varılabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışma sonuçlarına göre, propolisin balıkların immun ve antioksidan sistemini olumlu yönde etkilediği, immun ve antioksidan sistemi güçlendirerek balıkları hastalıktan ve stresten koruduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç propolisin immunostimulan ve antioksidan olarak balık rasyonlarına katılabileceğini, yine denemenin sonuna kadar oral ve enjeksiyonla propolis uygulanan balıklarda propolisten kaynaklanan herhangi bir ölümün gözlenmemiş olması bu maddenin Yersiniosis'in tedavisinde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Y. ruckeri'nin LD₅₀ ve LD₇₅' ini içeren inökülasyonlarla enfekte edilmiş balıklarda propolisin oral ve enjeksiyon yöntemleriyle uygulanması sonucunda Yersiniosis'e karşı tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır. Ayrıca intraperitoneal tedavideki etkinlik oral uygulamadan daha yüksek ve hızlı bulunmuştur. Fakat banyo yöntemi ile aynı başarı elde edilememiştir. Bu bulgu Yersiniosis'e karşı koruyucu olarak propolisin başarılı ve güvenilir bir şekilde oral ve enjeksiyon yöntemiyle uygulanabileceğinin, banyo yönteminin ise uygun olmadığını bir kanıttır.

Yersiniosis'in tedavisinde sulfamerazin 66 mg/kg balık, oksitetrasiklin veya kloramfenikol 50 mg/kg balık, furazolidon 44 mg/kg balık oranında kullanılmaktadır. Propolisin 10 mg/kg balık oranındaki dozu ile tedavide başarılı sonuç alındığı ve ilaçlara göre daha ucuz olduğu düşünülürse tedavi masraflarını oldukça düşüreceği görülmektedir.

Arıcılığın büyük bir sektör olduğu ülkemizde yan etkisi olmayan, kolay ve ucuz bir şekilde elde edilebilen propolisin önemli yan etkilere sahip ve bütün enfeksiyonlara karşı kullanılamayan pahalı ilaçlar ile immunostimulanların ve antioksidanların yerine kullanılabileceği, propolisin antibiyotik ve sulfonamidlere karşı alternatif bir ürün olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu sonuç balık farmakolojisi açısından oldukça önemlidir.

Buna göre elde edilen sonuçları bir kez daha aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür.

1. Propolisin 2,5 mg/kg balık ve 5 mg/kg balık oranındaki dozları Yersiniosis'in tedavisinde tam etkili bulunmamış ancak ölümleri azalttığı tespit edilmiştir.
2. Propolisin 10 mg/kg balık oranındaki dozu Yersiniosis'in tedavisinde oral ve enjeksiyon yöntemi ile başarılı ve güvenli bir şekilde uygulanmıştır.
3. 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg/kg balık oranında propolisin immun sistemin aktivasyonunu artırdığından balıklarda özellikle yavrularda hastalıklara karşı direncin artırılmasında immunostimulan olarak kullanılabileceği belirlenmiştir.
4. Propolisin uygulanan dozları strese neden olmadığı ve hastalık sırasında oluşan stresi önlediği için balıklarda antioksidan olarak kullanılabilir.
5. Propolis balıklara banyo tarzında uygulanmamalıdır. Çünkü sudaki çözünürlüğünün az ve gökkuşağı alabalığı içinde öldürücü olduğu görülmüştür.

6. Elde edilen sonuçlara bakılarak başka balık türlerinde farklı doz ve sürelerde propolis uygulaması ile diğer bakteriyel, fungal ve protozoal balık hastalıklarına karşı tedavide de başarılı sonuçlar alınabileceği görüşü hasıl olmuştur.

KAYNAKLAR

- Aceto, D. and Puntarulo, S., 2004, Formation of reactive species and induction of antioxidant defense systems in polar and temperate marine invertebrates and fish, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 138A, 405-415.
- Aebi, H., 1984, Catalase. *In vitro*, *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Akkuş, İ., 1999, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yay., Konya, 38s.
- Altinok, I., Grizzle, J.M. and Liu, Z., 2001, Detection of *Yersinia ruckeri* in rainbow trout blood by use of the polymerase chain reaction, *Diseases of Aquatic Organisms*, 44, 29-34.
- Altun, S. ve Diler, Ö., 1999, *Yersinia ruckeri* ile infekte edilmiş gökkuşağı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) hematolojik incelemeler, *Tr. J. of Vet. Anim. Sci.*, 23, 301 – 309.
- Altun, S., 2001, *Yersinia ruckeri* suşlarının bazı antijenik ve fenotipik özelliklerinin belirlenmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, 105s.
- Alves de Andrade, J.I., Ono, E.A., Cruz de Menezes, G., Brasil, E.M., Roubach, R., Urbinati, E.C., Tavares-Dias, M., Marcon, J.L. and Affonso, E.G., 2007, Influence of diets supplemented with vitamins C and E on pirarucu (*Arapaima gigas*) blood parameters, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, 146, 576-580.
- Amar, E.C., Kiron, V., Satoh, S. and Watanabe, T., 2004, Enhancement of innate immunity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) associated with dietary intake of carotenoids from natural products, *Fish and Shellfish Immunology*, 16, 527-537.
- Andersen, F., Lygren, B., Maage, A. and Waagbø, R., 1998, Interaction between two dietary levels of iron and two forms of ascorbic acid and the effect on growth, antioxidant status and some non-specific immune parameters in Atlantic salmon (*Salmo salar*) smolts, *Aquaculture*, 161, 437-451.
- Anderson, D.P., Muiswinkel van, W.B. and Roberson, B.S., 1984, Effect of chemically induced immune modulation on infectious diseases of fish. In: M. Kende, J. Gainer and M. Chirigos (eds.). *Chemical regulation of immunity in Veterinary Medicine*, A.R. Lisse Inc., New York, 187-211 pp.
- Anderson, M.E., 1998, Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation, *Chemico-Biological Interactions*, 111-112, 1-14.
- 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, 519-529pp.

- Arda, M., 1985. Genel Bakteriyoloji. A.Ü. Vet. Fak. Yayınları No: 402, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 531s.
- Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M. ve Diker, K.S., 1994, İmmunoloji. Medisan Yayınevi. Ankara, 394s.
- Arda, M., Seçer, S. ve Sarıeyyüpoğlu, M., 2005, Balık Hastalıkları. Medisan Yayınevi, Ankara, 230s.
- Ardó, L., Yin, G., Xu, P., Vårådi, L., Szigeti, G., Jeney, Z. and Jeney, G., 2008, Chinese herbs (*Astragalus membranaceus* and *Lonicera japonica*) and boron enhance the non-specific immune response of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) and resistance against *Aeromonas hydrophila*, *Aquaculture*, 275, 26-33.
- Atif, F., Kaur, M., Yousuf, S. and Raisuddin, S., 2006, In vitro free radical scavenging activity of hepatic metallothionein induced in an Indian fresh-water fish, *Channa punctata* Bloch, *Chemico-Biological Interactions*, 162, 172-180.
- Austin B., Green, M. and Rodgers, C.J., 1982, Morphological diversity among strains of *Yersinia ruckeri*, *Aquaculture*, 27, 73-78.
- Austin B. and Austin D.A., 1993, Bacterial Fish Pathogens Disease in farmed and wild fish. Second Edition. Ellis Norwood Ltd. Kingland, 208-227pp.
- Austin, B. and Austin, D.A., 1999, Bacterial fish pathogens disease in farmed and wild fish. Third edition. Praxis Publishing. Chichester, UK. P. 457.
- Babior, B. M., 1978, Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes, *The New England Journal of Medical*, 298, 659-667.
- Balık, E., 1986, Doku İncinmesi ve Yangısal Olaylarda Oksijen Serbest Radikallerinin Önemi, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25, 2, 809-815.
- Bankova, V.S., Castro De L.S. and Marcucci, M.C., 2000, Propolis: recent advances in chemistry and plant origin, *Apidologie*, 31, 3-15.
- Basnet, P., Matsuno, T. and Neidlein, R., 1997, Potent free radical scavenging activity of propolis isolated from Brazilian propolis, *Zeitschrift Naturforschung*, 52c, 712-718.
- Beckman, J. and Tsai, J.H., 1994, Reactions and Diffusion of Nitric Oxide and Peroxynitrite, *The Biochemistry*, 16,5, 8-10.
- Belló, A.R.R., Fortes, E., Belló-Klein, A., Belló, A.A., Llesuy, S.F., Robaldo, R.B. and Bianchini, A., 2000, Lipid Peroxidation induced by *Clinostomum detrunctum* in muscle of the freshwater fish *Rhamdia quelen*, *Diseases of Aquatic Organisms*, 42, 233-236.
- 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, 110s.
- Beutler, E., Deron, O. and Kelly, B.M., 1963, Improved method for the determination of blood glutathione, *Journal Laboratory and Clinical Medicine*, 61,5, 882-888.
- Bharath, S., Hsu, M., Kaur, D., Rajagopalan, S. and Andersen, J.K. 2002, Glutathione, iron and Parkinson's disease, *Biochemical Pharmacology*, 64, 1037–1048.
- Björklund, H., Rabergh, C.M.L. and Bylund. G., 1991, Residues of oxolinic acid and oxytetracycline in fish and sediment from fish farms, *Aquaculture*, 84, 85-96.
- Blazer, V.S., 1992, Nutrition and disease resistance in fish. *Annal. Review Fish Diseases*, 2, 309 –323.
- Bobadilla-Sitjá, A., Pena-Llopis, S., Requeni, P.G., Médale, F., Kaushik, S. and Pérez-Sánchez, J., 2005, Effect of fish meal replacement by plant protein sources on non-specific defence mechanisms and oxidative stress in gilthead sea bream (*Sparus aurata*), *Aquaculture*, 249, 387-400.
- Bragadottir, M., 2001, Endogenous antioxidants in fish, master of science in food science, Department of Food Science University of Iceland
- Bragg, R.R. and Henton, M.M., 1986, Isolation of *Yersinia ruckeri* From Rainbow Trout in South Africa, *Bulletin European Associated Fish Pathology*, 6,1, 5-6.
- Bruno, D.W. and Munro, A.L.S., 1986, Haematological Assessment of Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*, Richardson, and Atlantic salmon, *Salmo salar*, L., infected with *Renibacterium salmoninarum*, *Journal of Fish Diseases*, 9, 195-204.
- Buchman, K. and Lindstrom, T., 2002, Interactions between monogenean parasites and their fish hosts, *International Journal for Parasitology*, 32, 309-319.
- Bullock, G. L. and Anderson, D. P., 1984, Immunisation against *Yersinia ruckeri*, cause of enteric red mouth disease. In: (ed. De Kinkelin, P.) *Symposium of Fish Vaccination*. OIE, Paris, 1-5p.
- Bullock, G.L., 1989, Laboratory Methods. In: (ed. Roberts, R. S.) *Fish Pathology*. Bailarire Tindal, London, 374-407 pp.
- Bullock, G.L., and Snieszko, S. 1975, Enteric Redmouth Disease of Salmonids, *Fish Disease Leaflet*, 42, 1-7p.
- Bullock, G.L. and Cipriano, R.C., 1990, Enteric Redmouth Disease in Salmonids. United States Department of the Interior Fish and Wild Life Service, *Fish Disease Leaflet*, 67, 4.
- Bullock, G.L., Stuckey, H.M. and Shotts, E.B., 1977, Early Records of North American and Australian Outbreaks of Enteric Redmouth Bacterium, *Fish Health News*, 6, 96-7.

- Burdock, G. A., 1998, Review of the Biological Properties and Toxicity of Bee Propolis (Propolis), Food and Chemical Toxicology, 36, 347-363.
- Busch, R. A., 1982, Enteric redmouth disease (*Yersinia ruckeri*). In: Antigens of fish pathogens. Development and production of vaccines and serodiagnostics. Symposium International de Tallories. (ed. D. P. Anderson, et al.),. Fondation Marcel Merieux, Lyon, 202 – 223 pp.
- Busch, R.A. 1978, Enteric Redmouth Disease (Hagerman starin), Marine Fisher. Rev., 40, 42-51.
- Busch, R.A. and Lingg, A.J., 1975, Establishment of an asymptomatic carrier state infection of enteric edmouth disease in rainbow trout (*Salmo gairdneri*), Journal of the Fisheries Research Board of Canada, 32, 2429–2432.
- Cheeseman, K.H. and Slater, T.F., 1993, An Indroduction to Free Radical Biochemistry, British Medical Bulletin, 49, 481-493.
- Christov, R., Trusheva, B., Popova, M., Bankova, V. and Brandi, M., 2005, Chemical composition of propolis from Canada, its antiradical activity and plant origin, Natural Product Research, 19,7, 673-678.
- Chu, W.H., 2006, Adjuvant effect of propolis on immunisation by inactivated *Aeromonas hydrophila* in carp (*Carassius auratus gibelio*), Fish and Shellfish Immunology, 21, 113-117.
- Cuesta, A., Meseguer, J. and Esteban, M.A., 2004, Total serum immunoglobulin M levels are affected by immunomodulators in seabream (*Sparus aurata* L.), Veterinary Immunology and Immunopathology, 101, 203-210.
- Cuesta, A., Rodriguez, A., Esteban, M.A. and Meseguer, J., 2005, *In vivo* effects of propolis, a honeybee product, on gilthead seabream innate immun responses, Fish and Shellfish Immunology 18, 71-80.
- Çağırhan, H. ve Yüreklitürk O., 1991, First isolation of *Yersinia ruckeri* from rainbow trout farm in Turkey. In: The Fifth Conference of EAAP, Disease of Fish and Shellfish, 24-29 August, Book of Abstracts, 131p.
- Dafre, A.L. and Reischl, E., 1990, High hemoglobin mixed disulfide content in hemolysates from stressed shark, Comparative Biochemistry and Phsiology, 96B, 215-219.
- Dalmo, R.A., Ingebrigtsen, K., 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.

- Dautremepuits, C., Betoulle, S. and Vernet, G., 2003, Stimulation of antioxidant enzymes levels in carp (*Cyprinus carpio* L.) infected by *Ptychobothrium* sp. (Cestoda), Fish and Shellfish Immunology, 15, 467-471.
- Davies, R. L. and Frerichs, G. N., 1989, Morphological and biochemical differences among isolates of *Yersinia ruckeri* obtained from wide geographical areas, Journal of Fish Diseases, 12, 357 – 365.
- Delibaş, N. ve Özcankaya, R., 1995, Serbest Radikaller, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2,3, 11-17.
- Demir, N., 1992, İhtiyoloji. İ.Ü.Yayınları, İnönü Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 390s.
- Diker, S., 1998, İmmunoloji. Medisan Yayınevi, Ankara, 304s.
- 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, 73s.
- Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N. and Popov, S., 1991, Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function, Apidologie, 22, 155-162.
- Düğenci, S.K., Arda, N. and Candan, A., 2003, Some medicinal as immunostimulant for fish, Journal of Ethnopharmacology, 88, 99-106.
- Ellis A.E., 1999, Immunity to bacteria in fish, Fish and Shellfish Immunology 9, 291–308.
- Ellis, A. E., 1976, Leucocytes and related cells in the plaice (*Pleuronectes platessa*), Journal of Fish Biology, 8, 143-156.
- 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.
- Elman, G.L., 1959, Tissue sulphydryl groups, Arch. Biochem. Biophys., 82, 70-77.
- Eraslan, G., Kanbur, M. and Silici, S., 2007, Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride, Pesticide Biochemistry and Physiology, 88, 273-283.
- Erdoğan, E., Çiftçi, M., Çiltaş, A. and Hisar, O., 2004, Inhibition Effects of Some Antibiotics on the Activity of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Enzyme from Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) Erythrocytes, Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 28, 675-681.

- Erer, H., 1995, Balık Hastalıkları. S.Ü. Vet. Fak. Yay. Ünit., Konya, 118s.
- Ewing, E. W., Ross, A.J., Brenner, D. J. and Fanning, G. R., 1978, *Yersinia ruckeri* sp. Nov., the redmouth (RM) bacterium. International Journal of Bacteriology, 28, 37 – 44.
- Finn, J. P. and Nielson, N.O., 1971, Effect of temperature on inflammatory response in rainbow trout, Journal of Pathology and Bacteriology, 105, 257-268.
- Fontagné, S., Bazin, D., Brèque, J., Vachot, C., Bernarde, C., Rouault, T. and Bergot, P., 2006, Effects of dietary oxidized lipid and vitamin A on the early development and antioxidant status of Siberian sturgeon (*Acipenser baeri*) larvae, Aquaculture, 257, 400-411.
- Frerichs G.N. and Roberts R.J., 1989, The bacteriology of Teleosts. In: Fish pathology (ROBERTS, R.J. ed.) Second Edition. Bailliere Tindall, London, 289-320pp.
- Fuhrman, N., Böhm, K.H. and Schlotfeldt, H.J., 1983, An Outbreak of Enteric Redmouth Disease in West Germany, Journal of Fish Diseases, 6, 309-11.
- Fuliang, H.U., Hepburn, H.R., Hongzhuan, X., Minli, C., Daya, S. and Radloff, S., 2005, Effect of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabet mellitus, Pharmacological Research 51, 147-152.
- Gabryelak, T., Piatrowska, M., Leyko, W. and Peres, G., 1983, Seasonal variation in the activities of peroxide metabolism enzymes in erythrocytes of freshwater fish species, Comparative Biochemistry and Phsiology, 75C, 383-385.
- Garcia, J.A., Dominguez, L., Larsen, J.L. and Pedersen, K., 1998, Ribotyping and plasmid profiling of *Yersinia ruckeri*, Journal of Applied Microbiology, 85, 949–955.
- Ghisalberti, E.L., 1979, Propolis: a review, Bee World, 60, 59-84.
- Gibello, A., Blanco, M.M., Moreno, M.A., Cutuli, M.T., Domenech, A., Dominguez, L. and Fernandez-Garayzabal, J.F., 1999, Development of a PCR assay for detection of *Yersinia ruckeri* in tissues of inoculated and naturally infected trout, Applied and Environmental Microbiology, 65, 346–350.
- Gökhan, H.B., 2007, Balıklarda Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi, Doktora Semineri, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı, Elazığ, 53s.
- 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. L., Nouws., J. F. M. and Van Muiswinkel W. B., 1987, The influence of antibiotics on the immun system: immunopharmakokinetic investigations on the primary anti-SRBC response in carp *Cyprinus carpio* L., after oxytetracycline injection, Journal Fish Diseases, 10, 35-43.

- Grondel, J.L., Gloudemans, A.G.M. and Muiswinkel van, W.B., 1985, The influence of antibiotics on the immun system. II. Modulation of fish leukocyte responses in culture, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 9, 251-260.
- Grondel, J. L and Boesten H. J. A. M., 1982, The influence of antibiotics on the immun system. I. Inhibition of the mitogenic leukocyte responses in culture, *Development and Comparative Immunology*, 2, 211-216.
- Gürbay, A., Gonthier, B., Daveloose, D., Favier, A. and Hincal, F. 2001, Microsomal metabolism of ciprofloxacin generates free radicals, *Free Radic Biol Med.*, 30, 10, 1118-1121.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J.M.C. 1999, *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford University Press. Inc, London.
- Hardig, J. and Höglund, L.B., 1983, Seasonal and ontogenetic effect on methaemoglobin and reduced glutathione content in the blood of reared baltic salmon, *Comparative Biochemistry and Phsiology*, 75A, 27-34.
- Harikrishnan, R., Rani, M.N. and Balasundaram, C., 2003, Hematological and biochemical parameters in common carp, *Cyprinus carpio*, following herbal treatment for *Aeromonas hydrophila* infection, *Aquaculture*, 221, 41-50.
- Harish, Z., Rubinstein A., Golodner, M., Emlailah, M. and Mizrachi, Y., 1997, Suppression of HIV-I replication by propolis and its immunoregulatory effect, *Drugs Experimental Clinical Research*, 23, 89-96.
- Hegazi, A.G., 1997, Propolis an overview. *International Symposium On Apiterapy*.
- Hoffman, G. L., 1977, *Methods for the diagnosis of fish diseases*. Franklin Book Programs Inc., Cairo., 140p.
- Holt, J. G., Krieg, N. R., Sueath, P. H. A., Satley, J. T. and Williams S. T., 1994, *Bargey's Manual of Determinative Bacteriology*. Ninth Edition. Williams and Witkins, A, Waverly Company, 787 p.
- Horne, M.T. and Barnes, A.C., 1999, Enteric redmouth disease (*Yersinia ruckeri*) , In: Woo PTK, Bruno DW (eds) *Fish diseases and disorders*, Vol. 3. Viral, bacterial and fungal infections. CABI Publishing, Wallingford., 455-477 pp.
- Hsieh, R.J. and Kinsella, J.E., 1989, Oxidation of polyunsaturated fatty acids: mechanisms, products and inhibition with emphasis on fish. In: Kinsella, J.E.(ed). *Advances in Food and Nutrition Research*. 33 Academic Press, San Diego, CA, 341p.
- Hunter, V.A., Knittel. M.D. and Fryer, J.L., 1980, Stres Induced Transmission of *Yersinia ruckeri* Infection From Carriers to Recipient Steelhead Trout *Salmo gairdneri* Richardson, *Journal of Fish Diseases.*, 3, 467-472.

- Inglis, V., Robertson, D., Miller, K., Thompson, K. D. and Richards, R. H., 1996, Antibiotic protection against recrudescence of latent *Aeromonas salmonicida* during furunculosis vaccination, *Journal Fish Diseases*, 19, 341-348.
- Isla, M.I., Moreno Nieva, M.I., Sampietro, A.R. and Vattuone, M.A., 2001, Antioxidant activity of Argentine propolis extracts, *Journal of Ethnopharmacology*, 76, 165-170.
- Ivanovska, N., Dimov, V.B., Pavlova, S., Bankova, V.S. and Popov, S., 1995, Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivative, *Journal of Ethnopharmacology*, 47, 135-143.
- İspir, Ü., 2001, Levamisol'ün Gökkuşığı Alabalığının (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) İmmun Sistemine Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri yetiştiriciliği Anabilim Dalı, Elazığ, 44s.
- İspir, Ü., Seker, E. ve Sarıyüzoğlu, M., 2004, *Yersinia ruckeri* ile infekte gökkuşığı alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*, W. 1792) oluşan immunolojik değişimlerin araştırılması, F. Ü. Fen ve Müh. Bil. Derg., 16, 2, 393 – 400.
- Jencic, V., Broez, I. and Vidmar, M., 1990, Enteric Redmouth Disease in Solevenia. In: the Fifth Conference of EAEP, Diseases of Fish and Shellfish 25-29. August, Book of Abstracts, 167p.
- Jeney, G., Galeotti, M., Volpatti, D., Jeney, Z. and Anderson, D. P., 1997, Prevention of stress in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed diets containing different doses of glucan, *Aquaculture*, 154, 1-15
- Jian, J. and Wu, Z., 2003, Effects of traditional Chinese medicine on nonspecific immunity and disease resistance of large yellow croaker, *Pseudosciaena crocea* (Richardson), *Aquaculture*, 218, 1-9.
- 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.
- 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.
- Katircioğlu, H. and Mercan, N., 2006, Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different region, *African Journal of Biotechnology*, 5, 11, 1151-1153.
- Kılıç, A., Şeker, E., Özcan, M. ve İspir, Ü., 2007, Elazığ'daki gökkuşığı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) işletmelerinin bakteriyel yönden incelenmesi, F. Ü. Fen ve Müh. Bil. Derg., 19, 2, 129-132.

- Kılınç, K., 1985, Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları, Toksik Etkileri, Biyokimya Dergisi, 10, 60-89.
- Kırşan, İ., 2002, Serbest radikalleri ve antioksidanlar, Bitirme Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Elazığ, 17s.
- Kiron, V., Puangkaew, J., Ishizaka, K., Satoh, S. and Watanabe, T., 2004, Antioxidant status and nonspecific immune responses in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed two levels of vitamin E along with three lipid sources, Aquaculture, 234, 361-379.
- Knight, J.A., 1995, Diseases Related to Oxygen-Derived Free Radical, Ann. Clin. Lab. Sci., 25, 111-121.
- Koç, A.N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A. and Cankaya, S., 2005, Comparasion of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. Mentagrophytes* by using a microdilution assay, Mycoses, 48, 205-210.
- Koo, M.H., Gomes, B.P.F.A. and Rosalen, P.L., 2000, In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens, Archives of Oral Biology, 45, 141-148.
- Köse, K. and Doğan, P., 1992, Lipid Peroksidasyonu. Erciyes Tıp Dergisi, Ek-1, 340-350.
- Kubilay, A. ve Diler, Ö., 1999. Gökkuşığı Alabalıklarından İzole Edilen *Yersinia ruckeri* Suşlarının Serotiplerinin Lam Aglutinasyon Testi ile Tespiti, Süleyman Demirel Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Dergisi, 6, 40-47.
- Kubilay, A., 1997, Gökkuşığı Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) Patojen Bakteri *Yersinia ruckeri*' ye Karşı Antikor Üretimi ve Tespiti Üzerinde Bir Araştırma, Doktora Tezi Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 118s.
- Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Yu., Bankova, V., Christov, R. and Popov, S., 1999, Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin, Journal of Ethnopharmacology, 64, 235-240.
- Kwapinski, J. B., 1965, Methods of Serological Research. John Wiley & Sons Inc., New York, 526 p.
- 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 Magnadotti, B., 2004b, The ontogeny of complement component C3 in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) an immunohistochemical study, Fish and Shellfish Immunology;16, 359-367.

- Leeder, N. S., Nakhoda, A., Spielberg, S.P. and Dosch, H.M., 1991, Cellular toxicity of sulfomethoxazole reactive metabolites-II- inhibition of natural killer cell activity in human peripheral blood mononuclear cells, *Biochemical Pharmacology*, 41, 575-583.
- Lesel, R., Lesel, M., Gavini, F. and Vuillaume, A., 1983, Outbreak of Enteric Red Mouth Disease in Rainbow Trout, *Salmo gairdneri* Richardson, in France, *Bulletin European Associated Fish Pathology*, 6, 385-387.
- Li, G., Guo, Y., Zhao, D., Qian, P., Sun, J., Xiao, C., Liang, L. and Wang, H., 2006, Effects of levamisole on the immun response and disease resistance of *Clarias fuscus*, *Aquaculture*, 253, 212-217.
- 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.
- Lucangeli, C., Morabito, A., Caprioli, A., Achene, L., Busani, L., Mazzolini, E., Fabris, A. and Macri, A., 2000, Molecular Fingerprinting of Strains of *Yersinia ruckeri* Serovar O1 and *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* Isolated in Italy, *Veterinary Microbiology*, 76, 273-281.
- Lunden, T. and Bylund, G., 2000, The influence of in vitro and in vivo exposure to antibiotics on mitogen- induced proliferation of lymphoid cells in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Fish and Shellfish Immunology*, 10, 395-404.
- Lunden, T. and Bylund, G., 2002, Effect of sulfadiazine and trimethoprim on the immun e response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Vetarinary Immunology and Immunopathology*, 85, 99-108.
- Lunden, T., Lilius, E.M. and Bylund, G., 2002, Respiratory burst activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) phagocytes is modulated by antimicrobial drugs, *Aquaculture*, 207, 203-212.
- Lunden, T., Miettinen, S., Lönnström, L.G., Liius, E.M. and 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.
- Lunden, T., Miettinen, S., Lönnström, L.G., Liius, E.M. and Bylund, G., 1999, Influence of florfenicol on the immun response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 67, 317-325.
- Lushchak, V.I. and Bagnyukova, T.V., 2006, Effects of different environmental oxygen levels on free radical in fish, *Comporative Biochemistry and Physiology Part B*, 144, 283-289.

- Lushchak, V.I., Lushchak, L.P., Mota, A.A. and Hermes-Lima, M., 2001, Oxidative stress and antioxidant defenses in goldfish *Carassius auratus* during anoxia and reoxygenation, *Am. J. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 280, 100-107.
- 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.
- Marcucci, M.C., 1995, Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity, *Apidologie*, 26, 83-99.
- Marcucci, M.C., Ferreres, F., Garcia-Viguera C., Bankova, V.S., De Castro S.L. and Dantas, A.P., 2001, Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities, *Journal of Ethnopharmacology*, 74, 105-112.
- Martinez, R.M., Morales, A.E. and Sanz, A., 2005, Antioxidant defenses in fish: Biotic and abiotic factors, *Fish Biology and Fisheries*, 15, 75-88.
- Menezes de Cruz, G., Tavares-Dias, M., Ono, E.A., Andrade de Alves, J.I., Brasil, E.M., Roubach, R., Urbinati, E.C., Marcon, J.L. and Affonso, E.G., 2006, The influence of dietary vitamin C and E supplementation on the physiological response of pirarucu, *Arapaima gigas*, in net culture, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, 145, 274-279.
- Mc Cord, J.M., 1983, The Superoxide Free Radical: Its Biochemistry and Pathophysiology, *Surgey*, 94, 3, 412-414.
- McDowell, L.R. 1989, Vitamins in animal nutrition-comparative aspects to human nutrition: Vitamin E. In McDowell, L.R. Academic Press, London., 93-131 pp.
- McL Pres, C. and Evensen, Q., 1999, The morphology of the immune system in teleost fishes, *Fish and Shellfish Immunology*, 9, 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.
- Misra, C.K., Das, B.K., Mukherjee, S.C. and Pattnaik, P., 2006, Effect of long term administration of dietary β -glucan on immunity, growth and survival of *Labeo rohita* fingerlings, *Aquaculture*, 255, 82-94.
- Montero, D., Marrero, M., Izquierdo, M.S., Robaina, L., Vergara, J.M. and Tort, L., 1999, Effect of vitamin E and C dietary supplementation on some immune parameters of gilthead seabream (*Sparus aurata*) juveniles subjected to crowding stress, *Aquaculture*, 171, 269-278.

- Morales, A.E., Pèrez-Jiménez, 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, Part C*, 139, 153-161.
- Moreau, R., Dabrowski, K., Czesny, S. and Chila, F., 1999, Vitamin C-vitamin E interaction in juvenile lake sturgeon (*Acipenser fulvescens* R.) a fish able to synthesize ascorbic acid, *Journal of Applied Ichthyology*, 15, 250-257.
- Moreira, T.F., 1986, Chemical composition of propolis: Vitamins and amino acids, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 1,1, 12-19.
- Moreno, M.I.Y., Isla, M.I., Cudmani, N.G., Vattuone, M.A. and Sampietro, A.R., 1999, Screening of antibacterial activity of Amaiche del Valle (Tucuman, Argentina) propolis, *Journal of Ethnopharmacology*, 68, 97-102.
- Moreno, M.I.Y., Isla, M.I., Sampietro, A.R. and Vattuone, M.A., 2000, Comparison of the free radical scavenging activity of propolis from several regions Argentina, *Journal of Ethnopharmacology* 71, 109-114.
- Mourente, G., Diaz-Salvago, E., Bell, J.G. and Tocher, D.R., 2002, Increased activities of hepatic antioxidant defence enzymes in juvenile gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) fed dietary oxidised oil: attenuation by dietary vitamin E, *Aquaculture*, 214, 343-361.
- Moyner, K., Roed, K.H., Sevetdal, S. and Heum, M., 1993, Changes in non-specific immune parameters in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., induced by *Aeromonas salmonicida*, *Fish and shellfish Immunology*, 3, 4, 253-265.
- Murai, T., Kodama, H., Naiki, M., Mikami, T. and Izawa, H., 1990, Isolation and characterization of rainbow trout C-reactive protein, *Developmental and Comparative Immunology*, 14, 49-58.
- Münstedt, K. and Zygmunt, M., 2001, Propolis – Current and Future Medical Uses, *American Bee Journal*, July, 507-510.
- Nagai, T., Inoue, R., Inoue, H. and Suzuki, N., 2003, Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis, *Food Chemistry*, 80, 29-33.
- 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.
- Nayak, S.K., Swain, P. and Mukherjee, S.C., 2007, Effect of dietary supplementation of probiotic and vitamin C on the immune response of Indian major carp, *Labeo rohita* (Ham.), *Fish and Shellfish Immunology*, 23, 892-896.

- Nikolaev, A.B., 1978, Defending the bee town. In remarkable hive product: Propolis. Scientific data and suggestions concerning its composition, properties and possible use in therapeutics. AIMONDIA standing Commission on Beekeeping technology and Equipment, Bucharest.
- O'Leary, P.J., Rohovec, J. S. and Fryer, J.L., 1979, A further characterisation of *Yersinia ruckeri*, Fish Pathology, 14, 71-78.
- Orsi, R.O., Funari, S.R.C., Soares, A.M.V.C., Calvi, S.A., Oliveira, S.L., Sforcin, J.M. and Bankova, V., 2000, Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation, Journal of Venomous Animals and Toxins, 6, 205-219.
- Ortuno, J., Esteban, M.A. and Mesequer, J., 2000, High Dietary intake of α -tocopherol acetate enhances the non-specific immun response of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.), Fish and Shellfish Immunology, 10, 203-207.
- Öz, E. and İlhan, M.N., 2006, Effects of melatonin in reducing the toxic effects of doxorubicin, Mol Cell Biochem. 286, 1-2, 11-15.
- Özkul, Y., Silici, S. and Eroğlu, E., 2005, The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture, Phytomedicine, 12, 10, 742-747.
- Pari, L. and Gnanasoundari, M., 2006, Influence of naringenin on oxytetracycline mediated oxidative damage in rat liver, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 98, 5, 456-461.
- Park, Y.K., Koo, M.H., Abreu, J.A.S., Ikegaki, M., Cury, J.A. and Rosalen, P.L., 1998, Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms, Current Microbiology, 36, 24-28.
- Parlakpınar, H., Tasdemir, S., Polat, A., Bay-Karabulut, A., Vardi, N., Ucar, M. and Acet, A., 2005, Protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats, Toxicology, 207, 2, 169-177.
- Pascual, C., Gonzalez, R. and Torricella, R.G., 1994, Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals, Journal of Ethnopharmacology, 41, 9-13.
- Peleteiro, M.C. and Richards, R.H., 1990, Phagocytic cells in the epidermis of rainbow trout, *Salmo gairdneri*, Journal of Fish Diseases, 13, 225-232.
- Pena-Llopis, S., Pena, J.B., Sancho, E., Fernandez-Vega, C. and Ferrando, M.D., 2001, Glutathione-dependent resistance of the European eel *Anguilla anguilla* to the herbicide molinate, Chemosphere, 45, 671-681.
- Piner, P., 2005, Fenthion içeren ortamda BSO ve NAC'nin *Oreochromis niloticus*'da beyin dokusunda glutatyon metabolizması, lipid peroksidasyonu ve asetilkolinesteraz aktivitesine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana. 112 s.

- Placer, Z.A., Cushman, L. and Johnson, B.C., 1966, Estimation of products of lipid peroxidation (Malonyl dialdehyde) in biological fluids, *Anal. Biochem.*, 16, 359-364.
- Plump, J. A. and Bowser, P. R., 1983, *Microbial fish disease laboratory manual*. Brown Printing Company Montgomery, Alabama, USA, 95 p.
- Popova, M., Silici, S., Kaftanoğlu, O. and Bankova, V., 2005, Antibacteriyel activity of Turkish propolis and its qualitative and quatitative chemical composition, *Phytomedicine*, 12, 3, 221-228.
- Post, G. 1987, Enteric redmouth disease (Yersiniosis). In: *Textbook of Fish Health* (ed. by G. Post), THF Publications, Neptune City, NJ, 47–51 pp.
- Puangkaew, J., Kiron, V., Satoh, S. and Watanabe, T., 2005, Antioxidant defense of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in relation to dietary n-3 highly unsaturated fatty acids and vitamin E contents, *Comparative Biochemistry and Phsiology, PartC* 140, 187-196.
- Puangkaew, J., Kiron, V., Somamoto, T., Okamoto, N., Satoh, S., Takeuchi, T. and Watanabe, T., 2004, Nonspecific immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) in relation to different status of vitamin E and highly unsaturated fatty acids, *Fish and Shellfish Immunology*, 16, 25-39.
- Radi, A.A.R., Hay, D.Q., Matokovics, B. and Gabrielak, T., 1985, Comparative antioxidant enzyme study in freshwater fish with different types of feeding behaviour, *Comparative Biochemistry and Phsiology*, 81 C, 395-399.
- Rairakhwada, D., Pal, A.K., Bhathena, Z.P., Sahu, N.P., Jha, A. and Mukherjec, S.C., 2007, Dietary microbial levan enhances cellular non-specific immunity and survival of common carp (*Cyprinus carpio*) juveniles, *Fish and Shellfish Immunology*, 22, 477-486.
- Rao, V. and Chakrabarti, R., 2005, Stimulation of immunity in Indian major carp *Catla catla* with herbal feed ingredients, *Fish and Shellfish Immunology*, 18, 327-334.
- Rao, Y.V., Romesh, M., Singh, A. and Chakrabarti, R., 2004, Potentiation of antibody production in Indian major carp *Labeo rohita*, rohu, by *Achyranthes aspera* as a herbal feed ingredient, *Aquaculture*, 238, 67-73.
- Rieder, M. J., Mask, M. and Bird, I.A., 1992a, Production of tumour necrosis factor by cells exposed to sulphonamide reactive metabolites, *Canadian Journol of Physiology and Pharmacology*, 70, 719-722.
- Rieder, M. J., Sisson, E., Bird, I.A. and Almawi, Y., 1992b, Supression of T lymphocyte proliferetion by sulphonamide hydroxylamines, *International Journal of Immunopharmacology*, 14, 1175-1180.

- Rijkers G. T., Teunissen A. G., Van Oosterom R. and van Muiswinkel W.B., 1980, The immune system of cyprinid fish. The immunosuppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp, *Aquaculture*, 19, 177-189.
- Ritola, O., Lyytikäinen, T., Pylkkö, P., Mölsä, H. and Lindström-Seppä, P., 2000., Glutathione-dependent defence system and monooxygenase enzyme activities in Arctic charr *Salvelinus alpinus* (L.) exposed to ozone, *Aquaculture*, 185, 219-233.
- Roberts, M.S., 1983, A Report of an Epizootic in Hatchery Reared Rainbow Trout, *Salmo gairdneri* Richardson at an English Trout Farm, Caused by *Yersinia ruckeri*, *Journal of Fish Diseases*, 6, 551-552.
- Roberts, R. J., 1978, *Fish Pathology*, Bailliere Tindal, London, 368 p.
- Rodgers, C.J., 1991, The Usage of Vaccination and Antimicrobial Agents for Control of *Yersinia ruckeri*, *Journal of Fish Diseases* 14, 291-301.
- Rodgers, C.J., 1992, Development of a selective-differential medium for the isolation of *Yersinia ruckeri* and its application in epidemiological studies, *Journal of Fish Diseases*, 15, 243–254.
- Ross, A.J., Rucker, R.R. and Ewing, W.N., 1966, Description of a bacterium associated with remouth disease of rainbow trout, *Canadian Journal of Microbiology*, 12, 763-770.
- Rucker, R., 1966, Redmouth disease of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Bulletin de L'Office International des Epizooties*, 65, 825–830.
- Rudneva, I.I., 1999, Antioxidant System of Black Sea animals in early development, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 122, 265-271.
- Rudneva, I.I., 1997, Blood Antioxidant System of Black Sea Elasmobranch and Teleosts. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 118C, 2, 255-260.
- Ruedo-Jasso, R., Conceição, I.E.C., Dias, J., De Coen, W., Gomes, E., Rees, J.F., Soares, F., Dinis, M.T. and Sargeloos, P., 2004, Effect of dietary non-protein energy levels on condition and oxidative status of Senegal sole (*Solea senegalensis*) juveniles, *Aquaculture*, 231, 417-433.
- Sahu, S., Das, B.K., Pradhan, J., Mohapatra, B.C., Mishra, B.K. and Sarangi, N., 2007, Effect of *Magnifera indica* kernel as a feed additive on immunity and resistance to *Aeromonas hydrophila* in *Labeo rohita* fingerlings, *Fish and Shellfish Immunology*, 23, 109-118.
- Sakai, M., 1999, Current research status of fish immunostimulants, *Aquaculture*, 172, 63-92.
- Sanders, E. and Fryer, J.L. 1988, *Bacteria of Fish*. In: *Methods in Aquatic Bacteriology*, (AUSTIN, B., ed.) John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 115-170p.

- Savvidis G.K., 1990, First Isolation of *Yersinia ruckeri* from Rainbow Trout, *Onchorhynchus mykiss*, in Greece, Bulletin European Associated Fish Pathology, 10, 131-2.
- Selveraj, V., Sampath, K. and Sekar, V., 2006, Adjuvant and immunostimulatory effects of β -glucan administration in combination with lipopolysaccharide enhances survival and some immune parameters in carp challenged with *Aeromonas hydrophila*, Veterinary Immunology and Immunopathology, 114, 15-24.
- Sforcin, J.M., 2007, Propolis and the immun system: a review, Journal of Ethnopharmacology, 113, 1-14.
- Silici, S., Koç, A.N. and Mısıık, S., 2007, Comparison of *in vitro* activities of antifungal drugs and propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses, Annals of Microbiology, 57 (2), 269-272.
- Silici, S. and Kutluca, S., 2005, Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region, Journal of Ethnopharmacology, 99, 69-73.
- Siwicki, A. K. and Anderson, D. P., 1993, Immunostimulation in fish: measuring the effects of stimulants by serological and immunological methods. Abstract Symposium on Fish Immunology, Lysekil, Sweden.
- Siwicki, A. K., Anderson, D. P. and Dixon O. W., 1989, Comparison of non-specific 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 Dixon, O. W., 1994, Dietary intake of immunostimulants by rainbow trout affects nonspecific immunity and protection against furunculosis, Veterinary Immunology and Immunopathology, 41, 125 – 139.
- Siwicki, A. and Studnicka, M., 1987, The phagocytic ability of neutrophils and serum lysozyme activity in experimentally infected carp *Cyprinus carpio* L, Journal of Fish Biology, 31 (Supplement A), 57-60.
- Starboe, O., Koren, C., Hastein, T., Poppe, T. and Stenwing, H., 1986, The First Isolation of *Yersinia ruckeri* from Farmed Norwegian Salmon, Bulletin European Associated Fish Pathology, 6, 41-2.
- Stevenson, R.M.W. and Daly, J.G., 1982, Biochemical and Serological Characteristic of Ontario Isolates of *Yersinia ruckeri*. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 39, 870-876.
- Strehl, E., Volpert, R. and Elstner, E.F., 1993, Biochemical Activities of Propolis-Extracts III. Inhibition of Dihydrofolate Reductase, Zeitschrift Naturforschung, 49c, 39-43.

- Şahan, A., Kurutaş, E. ve Dikel, S. 2003, Tatlı Suya Adapte Edilmiş Levrek (*Dicentrarchus labrax*)’lerde Karaciğer Antioksidan Sistemler ve Lipid Peroksidasyonu, Turkish Journal of Veterinary and Animal Science, 27, 1261–1267.
- Şeker, E., Çetinkaya, B., İspir, Ü., Karahan, M., Sağlam, N., ve Sarıeyyüpoğlu, M., 2006, Elazığ ve Malatya Yörelerindeki Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) İşletmelerinde *Yersinia ruckeri*’nin Polimeriz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Araştırılması, TÜBİTAK Projesi, No: VHAG-1993, 60s.
- Şeker, E., Kılıç, A., Özcan, M. ve İspir, Ü., 2006, Malatya’daki bazı gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) işletmelerinin bakteriyel florası, Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları (DAUM), 5, 1, 15-18.
- Tafalla, C., Novoa, B., Alvarez, J. M., and 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.
- Takasi, N.B., Kikuni, N.B. and Schilr, H., 1994, Electronik microscobic and microcalorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of propolis, Povenance Planta Med., 60, 3, 222-227.
- Tanrıkul, T., Çağırkan, H. ve Tokşen, E., 1996, Bakteriyel Balık Hastalıkları, Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Dergisi, 20, 105-127.
- Tekkes, Y., 2006, Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, 66s.
- Tewary, A. and Patra, B.C., 2007, Use of vitamin C as an immunostimulant. Effect on growth, nutritional quality, and immun response of *Labeo rohita* (Ham.), Fish Physiology and Biochemistry, (Online published).
- Timur, G. and Timur, M., 1991, An outbreak of enteric redmouth disease in farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in Turkey, Bulletin of the European Association of Fish Pathologists, 11, 182-183.
- Tizard, I., 1992, Veterinary Immunology an Introduction. W.B.Saunders Company, Pennsylvania, 498 p.
- Tocher, D.R., Mourente, G., Van Der Eecken, A., Evjemo, E., Diaz, E., Bell, J.G., Geurden, J., Lavens, P. and Olsen, Y., 2002b, Effect of dietary vitamin E on antioxidant defence mechanisms of juvenile turbot (*Hippoglossus hippoglossus* L.) and sea bream (*Sparus aurata* L.), Aquaculture Nutrition, 195-207.

- Toker, N.K., 1990, Oksijen Toksisitesi ve Serbest Radikaller, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 53, 2, 157-161.
- Trenzado, C., Carmen H.M., Gallego, M.G., Morales, A.E., Furne, M., Domezain, A., Domezain, J. And Sanz, A., 2006, Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in sturgeon *Acipenser naccarii* and trout *Oncorhynchus mykiss*. A comparative study, Aquaculture, 254, 758-767.
- Uno, K., Aoki, T. and Ueno, R., 1993, Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), Aquaculture, 115, 209-219.
- Van Muiswinkel, W.B., 1992, Fish immunology and fish health, Netherlands Journal of Zoology, 42, 494-499.
- Velikova, M., Bankova, V. and Sorkun, K., 2000, Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity, Zeitschrift für Naturforschung, c55, 790-793.
- Volpert, R. and Elstner, E.F., 1993a, Biochemical Activities of Propolis Extracts I. Standardization and Antioxidative Properties of Ethanolic and Aqueous Derivates, Zeitschrift Naturforschung, 48c, 851-857.
- Volpert, R. and Elstner, E.F., 1993b, Biochemical Activities of Propolis Extracts II. Photodynamic Activities, Zeitschrift Naturforschung, 48c, 858-862..
- Waagbo, R., Sandnes, K., Epelid, S. and Lie, O., 1988, Haematological and Biochemical Analyses of Atlantic Salmon, *Salmo salar*, L., Suffering from Coldwater Vibriosis (Hitra Disease), Journal of Fish Disease, 5, 417-423.
- Waltman, W. D. and Shotts, E. B., 1984., A medium for the isolation and differentiation of *Yersinia ruckeri*, Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 41, 804-808.
- Wang, L., Mineshita, S. and Ga, L., 1993, Antiflamatory effects of propolis, Japanese Journal of Pharmacological Therapeutics, 24, 223-226.
- Wdzieczak, J., Zalesna, G., Wujec, E. and Peres, G., 1982, Comparative studies on superoxide dismutase, catalase, and peroxidase levels in erythrocytes and livers of different freshwater and marine fish species, Comparative Biochemistry and Physiology, 73B, 361-365.
- Welker, T.L. and Congleton, J.L., 2004, Oxidative stres in Juvenile chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha* (Walbaum), Aquaculture Research, 35, 881-887.

- Winkaler, E.U., Santos, T.R.M., Machado-Neto, J.G. and Martinez, C.B.R., 2007, Acute lethal and sublethal effects of neem leaf extract on the neotropical freshwater fish *Prochilodus lineatus*, Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, 145, 236–244.
- Wishkowsky A., Roberson B. S and Hetrick F. M., 1987, In vitro suppression of the phagocytic response of fish macrophages by tetracyclines, Journal of Fish Biology 31(A), 61-65.
- Wobeser, G., 1973, An Outbreak of Redmouth Disease in Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*), in Saskatchewan, J. Fish. Res. Bd. Canada, 30, 571-573.
- 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, Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, 88s.
- Yıldız, M., 2001, Serbest radikaller oksidatif hasar ve antioksidan savunma, Yüksek Lisans Semineri, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Elazığ, 42s.
- Yılmaz, S., Yonar, M.E. and Sağlam, N., 2003, Gökkuşluğu Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) Sulfamerazinin Oksidatif Stres Üzerine Etkileri, XII. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, 2-5 Eylül, Elazığ, 199s.
- Yonar, M.E., 2002, Sulfamerazinin Gökkuşluğu Alabalığının (*Oncorhynchus mykiss*, W.) İmmun Sistemine Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı, Elazığ, 38s.

ÖZGEÇMİŞ

Elazığ'da 01.04.1978 tarihinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi'ni 1996 yılında kazandım. Bu fakülteden 2000 yılında mezun oldum. Aynı yılın güz döneminde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım. 2002 yılında yüksek lisans eğitimimi tamamladıktan sonra 2002-2003 eğitim yılının bahar döneminde Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı'nın Hastalıklar Bilim Dalı'nda doktora yapmaya başladım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi'nde Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Halen bu görevime devam etmekteyim.

Muhammet Enis YONAR