

Balıklarda bağışıklık sistemi, mukozal bağışıklık ve IL-1 β , IL-18 ve TNF- α proenflamatuvar sitokinlerinin işlevleri

Fish immune system, mucosal immunity and functions of IL-1 β , TNF- α and IL-18 proinflammatory cytokines

Serdar Kilercioğlu

Biyoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çukurova Üniversitesi, 01130, Sarıçam, Adana, Turkey

<https://orcid.org/0000-0001-5288-0781>

skilercioglu@cu.edu.tr

Received date: 25.01.2020

Accepted date: 31.05.2020

How to cite this paper:

Kilercioğlu, S. (2021). Fish immune system, mucosal immunity and functions of IL-1 β , TNF- α and IL-18 proinflammatory cytokines. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 38(1), 125-134. DOI: 10.12714/egejfas.38.1.16

Öz: Balık, sucul ortamda türlü tehditler ile karşılaşmakta ve bu tehditlere karşı evrimsel süreçte geliştirdiği bağışıklık yanıtları ile karşılık vermektedir. Balıklarda bağışıklık sistemi doğal ve kazanılmış bağışıklığın sıvısal ve hücrel elemanlarından oluşur. Mukoza ile ilişkili dokular da savunma sisteminin bir parçası olup doğal ve kazanılmış bağışıklığın hücreleri ile donatılmıştır. Bağışıklık sisteminin hücre ve moleküllerinin olduğu, olgunlaştığı ve sisteme dahil edildiği organlar lenfoid organlar olarak adlandırılmaktadır. Sitokinler, canlıda büyüme, farklılaşma ve bağışıklık yanıtı gibi birçok görev üstlenen küçük glikoproteinlerdir. Sitokinlerin, bağışıklık sistemindeki ana rolleri bağışıklık yanıtlarını düzenlemeleri ve hücreler arası iletişimi sağlamalarıdır.

Bu derlemede balık bağışıklık sisteminin ana sıvısal ve hücrel bileşenleri, mukozal bağışıklık sistemi, birincil lenfoid organların işlevleri ve proenflamatuvar etki gösteren IL-1 β , IL-18 ve TNF- α sitokinleri hakkında literatürde yer alan bilgiler ana hatları ile bir araya getirilmiş, bahsi geçen sitokinlerin bağışıklık sistemindeki görevlerinin anlaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Doğal bağışıklık, kazanılmış bağışıklık, mukozal bağışıklık, lenfoid organlar, balık sitokinleri, IL-1 β , IL-18, TNF- α

Abstract: Fish exposed to various threats in the aquatic environment and respond to these with the immune responses which has developed in the evolutionary process. The immune system of teleost fish consists of the fluid and cellular factors of both natural and acquired immunity. Mucosa associated lymphoid tissues are a part of fish immune system and equipped with cells of natural and adaptive immunity. The organs in which all these cells and molecules are formed, matured and included in the system are called lymphoid organs. Cytokines, which are small glycoproteins, play critical roles in immunity. Their main roles in the immune system are to regulate immune responses and to enable communication between cells.

In this review, the literature on the main factors of the fish immune system, mucosal immunity, the functions of the primary lymphoid organs, and proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-18 were collected. Furthermore, the functions of specified cytokines were aimed to clarify.

Keywords: Innate immunity, adaptive immunity, lymphoid organs, mucosal immunity, fish cytokines, IL-1 β , IL-18, TNF- α

GİRİŞ

Balıklarda bağışıklık sistemi

Balık bağışıklık sistemi, memeliler dahil diğer omurgalı canlıların bağışıklık sistemleri ile anatomik ve fonksiyonel olarak benzerlikler göstermektedir. (Randelli vd., 2008). Memeli ile balık bağışıklık sistemlerini farklı kılan ana etmenler balıklarda kemik iliği ve lenf düğümlerinin bulunmaması ve böbreklerin büyük bir lenfoid organ olmasıdır (Press ve Evensen, 1999).

Sucul ortamın fiziksel ve kimyasal özellikleri balık bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etkilidir (Altınterim, 2011). Balık, sucul ortamın mikrobiyal yüküne öncelikle doğal bağışıklık sistem elemanları ile karşı koyar. Eğer patojen savunma sisteminin daha önce karşılaştığı bir mikroorganizma ise kazanılmış bağışıklık sistem elemanları harekete geçer (Tablo 1). Doğal bağışıklık sistemi patojenin özelleşmiş yapısını tanımayacağı için ihtiyaç duymazken (Dönmez, 2016), kazanılmış bağışıklık yanıtı patojen mikroorganizmaların konağın B ve T hücre reseptörleri

tarafından tanınması ile harekete geçer (Toledo-Ibarra vd., 2013).

Tablo 1. Balık bağışıklık sisteminin ana bileşenleri (Kav & Erganis, 2008; Toledo-Ibarra et al., 2013)

Table 1. The main component of fish immune system

	Sıvısal	Hücrel
Doğal Bağışıklık Yanıtı	Antimikrobiyal peptitler Lektinler Lizozim Komplement sistem Transferrin Proteaz Antiproteaz C- Reaktif Protein	Makrofajlar Nötrofiller Eozinofiller
Kazanılmış Bağışıklık Yanıtı	Antikorlar: IgM, IgD, IgT	B-lenfositler T-lenfositler

Doğal bağışıklık sistemi

Doğal bağışıklık sistemi, vücuda bir patojen girdiğinde ilk savunma yanıtı geliştiren sistemdir ve bu yanıt hücrelerin iç işlevsel dengelerinin (homeostaz) korunmasında ve kazanılmış bağışıklık tepkisinin oluşmasında belirleyici rol oynar (Magnadóttir, 2006). Doğal bağışıklık sistemi, patojenleri polisakaritler, lipopolisakaritler (LPS), peptidoglikanlar, bakteriyel DNA ve çift zincirli viral RNA gibi mikroorganizmaların korunmuş moleküler yapılarından ya da toll reseptörleri (TLRs) gibi özelleşmiş reseptörlerin mikroorganizma ile etkileşimleriyle tanıyarak harekete geçer ve bu yönü ile kazanılmış bağışıklıktan ayrılır (Reyes-Cerpa vd., 2012).

Doğal bağışıklığın sıvısal yanıtları

Doğal bağışıklık sisteminin sıvısal (humoral) elemanları inhibitörler (Transferrin, Antiproteaz ve Lektinler) ve lizinler (Antimikrobiyal peptitler, Proteaz, Lizozim, C Reaktif Proteinler ve Komplement)'dir (Kav ve Erganis, 2008).

Transferrin, ökaryot canlılardaki başlıca serum proteinlerinden biri olup demire bağlanması ile demir metabolizmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Transferrin 80 kDa ağırlığında tek bir polipeptid zincirinden meydana gelmiştir ve demirin süperoksit radikal oluşumunda kullanılmasına engel olur (Neves vd., 2009). Karaciğerde üretilip dolaşım sistemine dahil edilen transferrinin bağışıklık sistemindeki görevi serumdaki demirin büyük çoğunluğuna bağlanarak patojen bakterilerin demiri kullanma imkanlarını sınırlaması ve bakteriyostatik bir ortam meydana getirmesidir (Stafford ve Belosevic, 2003).

Antiproteazlar, patojenlere karşı görev alan proteolitik aktiviteyi baskılamakla görevli olan enzimlerdir. Balık serumu başta α 1-antiproteinaz ve α 2-makroglobulin olmak üzere bir dizi proteaz inhibitörü içerir (Sekaran vd., 2017). Birçok bakteri konağın proteinlerini aminoasit kaynağı olarak kullanmak için proteolitik etkili toksinler üretirler. Antiproteazlar bu toksinleri etkisiz hale getirirler. Bazı bakterilerde antiproteaz enzimlerine direnç geliştiği bilinmektedir. Gerçekleştirilen bir çalışmada, *Aeromonas salmonicida* tarafından üretilen bir proteaz enziminin gökkuşuğu alabalığı α 1-antiproteinaz inhibitörüne karşı dirençli olduğu ancak α 2-makroglobulin tarafından etkisiz hale getirilebildiği bildirilmiştir (Ellis, 1999).

Proteazlar da doğal bağışıklık sistemindeki işlevlerini patojenlerin istilasını engelleyerek üstlenirler. Bu görevi, patojenleri doğrudan etkisiz kılarak, mucus tabakasının yoğunluğunda farklılıklar meydana getirip patojenlerin çoğalmalarını engelleyerek ve antibakteriyel peptid ve komplementler gibi diğer doğal bağışıklık bileşenlerinin üretimlerini uyararak yerine getirirler (Guardiola vd., 2014).

Lektin terimi, mikroorganizmalar (virüs, bakteri, mantar), protista, bitkiler ve hayvanlardaki çeşitli karbonhidrat bağlayıcı proteinleri ve glikoproteinleri ifade etmektedir (Vasta vd.,

2011). Lektinler, balığın doğuştan gelen bağışıklık sisteminde önemli role sahiptirler. Hücre dışında ve çözünür durumdaki lektinler, patojen mikroorganizmanın yüzeyindeki özelleşmiş karbonhidrat yapısındaki moleküler kalıpları tanıyarak bağ kurar. Patojenler, kurulan lektin bağının ardından makrofajlar ve kompleman aracılı hücre lizisi ile fagositoza hazırlanırlar (Arasu vd., 2013).

Antimikrobiyal peptidler, konağın mikroorganizma ile karşılaşmasını takiben sentezi ve salınımı uyarılan kısa dizili proteinlerdir. Bu peptidler bakterileri doğrudan öldürerek, membran yapısını bozarak ya da DNA, RNA ve protein sentezi sürecini baskılayarak etki gösterirler (Rakers vd., 2013).

Lizozim, mikrobiyal istilaya karşı korunmada rol alan lökosit kökenli mukolitik (mukusu eritme özelliğine sahip) bir enzimdir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında N-asetmuramik asit ve N-asetilglukozamin arasındaki beta (β) bağlarını parçalayarak çoğalmalarını engeller. Lizozim, gram negatif bakteriler üzerinde ise doğrudan etkiye sahip değildir ancak hücre duvarları kompleman ya da diğer enzimler tarafından zarar gören gram negatif bakteriler üzerinde etkili olurlar (Saurabh ve Sahoo, 2008).

C-reaktif protein, akut enflamasyon döneminde uyarılan bir protein olup memelilerde enfeksiyon ya da yangısal tepkiler sırasında serumdaki miktarı 1000 kata kadar artış gösterir (Pepys vd., 1978). Bu özelliği ile canlıların takibinde önemli bir klinik belirteç kabul edilir. Gökkuşuğu alabalığının karaciğer hücrelerinde, ön böbrek makrofajlarında ve dalak lenfositlerinde tespit edildiği ve 135 kDa ağırlığa sahip olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2004). Balıklarda bulunan C- reaktif proteinin işlevleri tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Balıklarda enfeksiyon gelişiminden sonra C-reaktif protein düzeyinde ılımlı yükselişler raporlanmış olsa da bazı türlerde (Salmonidae üyeleri ve *Ictalurus punctatus* türü) enfeksiyon sırasında düşüş gözlemlendiği ve bu sebeple her balık türünde akut enflamasyon dönemi reaktif proteini olarak isimlendirilemeyeceği bildirilmiştir (Watts vd., 2001).

Komplement sistem, çözünür ve membrana bağlı proteinlerden oluşmuştur. Bu sistem doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olmasının yanında doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında bağ kurarak önemli bir görev üstlenir. Komplement sistemin en iyi bilinen özelliği patojenin yüzey membranlarında küçük açıklıklar meydana getirerek onları etkisiz hale getirmesidir. Ayrıca fagositik hücreleri yaralanma bölgesine taşıyarak enflamatuvar tepkilere dahil olur. Bu sistem, mikroorganizmanın tespit edilmesi ya da antikor-antijen ilişkileri ile aktiveşebilir (Boshra vd., 2006; Holland ve Lambris, 2002).

Doğal bağışıklığın hücresel yanıtları

Doğal bağışıklık sisteminin hücresel bileşenleri olan makrofaj, eozinofil ve nötrofilik granülositler gibi myeloid hücreler mikroorganizmaları fagositoz yoluyla sindirme özelliğine sahiptirler (Verburg-Van Kemenade vd., 2009).

Omurgalılarda bu hücreleri uyaran çok sayıda patojen tanıma reseptörü (PRRs: pathogen recognition receptors) gelişmiştir. Bu reseptörlerin mikroorganizmayı tanımasıyla doğal bağışıklık sistemi harekete geçer (Secombes ve Wang, 2012). Bu reseptörler doğal bağışıklık yanıtının önemli bir kolu olup omurgalı ve omurgasız canlılarda günümüze kadar korunarak gelmişlerdir. PRRs, konaktaki hasarın kaynağının (patojen ya da travma) ayrımını yapabilirler ve patojen ilişkili moleküler motifler (PAMPs, pathogen associated molecular patterns) ya da tehlikeli moleküler motifler (DAMPs, Damage-associated molecular patterns) tarafından aktif hale getirilirler (Eder, 2009). PAMPs, patojenlerde bulunan moleküler motiflerdir. Bağışıklık hücreleri bu motifleri tanıyarak konağın bağışıklık yanıtı başlatılır. Virüsler için glikoprotein, 5'PPP RNA ya da genomik DNA; bakteriler için lipopeptidler, peptidoglikanlar ve flagellinler PAMPs olarak adlandırılan gruba örnek verilebilirler (Rasmussen vd., 2009). Travma sonucu oluşan ve konağın doğal bağışıklık bileşenleri tarafından tanınan motiflere de DAMP adı verilmektedir (Vera-Jimenez ve Nielsen, 2013). Bu grup hasarlı ya da stres etkisindeki konak hücreleri tarafından salgılanan endojen moleküllerdir (Eder, 2009). PRRs, çeşitli alt kollara ayrılmış olup balıklarda en iyi bilenenlerden biri Toll benzeri reseptörler ailesi (Toll-like receptors, TLRs)'dir. TLR ailesi, patojenlerin korunmuş moleküler yapılarını tanıyan transmembran proteinler olup bağışıklık yanıtını uyarırlar (Palti, 2011; Rauta vd., 2014). Balıklarda, toll benzeri reseptörlerin 17 farklı üyesi keşfedilmiştir. TLRs, hücre dışı immünoglobulin benzeri alanları ile tanımlanan interlökin-1 reseptörleri (IL-1R) ile doğrudan ilişkilidirler (Rebl et al., 2010). Ayrıca hücre içi stoplazmik bölgesi IL-1R'nün sitoplazmik bölgesi ile benzerlik gösterir ve bu benzer bölge Toll/IL-1R (TIR) homolog alanı olarak adlandırılır (Mustak ve Esendal, 2007).

Memelilerde doğal bağışıklık yanıtında rol oynayan bir diğer lenfosit hücre tipi doğal öldürücü (NK, natural killer) hücreler olarak bilinen sitotoksik hücrelerdir (Uribe vd., 2011). Bu hücreler, tümör hücrelerini, yabancı hücreleri ve enfekte olmuş hücreleri yok etmekle görevlidirler. Balıklarda iki ayrı NK hücre tipi varlığı tespit edilmiştir; özelleşmemiş sitotoksik hücreler ve NK benzeri hücreler (Fischer et al., 2013). İnsanlardakine benzer şekilde balıklarda da bu hücrelerin etkinliğini artıran NKEF (natural killer cells-enhancing factor, doğal öldürücü hücreler geliştirici faktörü) genleri tanımlanmıştır ve viral ya da bakteriyel hastalıklarla birlikte NKEF mRNA ekspresyon düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Chen et al., 2009).

Kazanılmış bağışıklık sistemi

Kazanılmış bağışıklık sistemi, canlının patojene karşı bağışıklık yanıtı geliştirerek sonraki karşılaşmalar için koruma sağladığı bir sistemdir. Bağışıklık yanıtı mikroorganizmaya özel olarak gelişir. Lenfositler kazanılmış bağışıklığın en önemli hücreleridir. Bu hücreler antijeni tanımasının yanı sıra hafızanın özgülüğünden de sorumludur. Kazanılmış

bağışıklık sisteminin temeli B ve T hücreleri ile onların reseptörlerine (BCRs, B hücre reseptörleri; TCRs, T hücre reseptörleri) dayanmaktadır (Parra vd., 2016). Agnatha (Çenesiz balıklar) üstsınıfı dışındaki balıkların T ve B lenfositler, MHC, T hücre reseptörü (TCR), B hücre reseptörleri (BCR), rekombinasyon aktive edici genler (RAG) immunoglobulinler ve sitokinler gibi kazanılmış bağışıklığın tüm ana bileşenlerine sahip oldukları ve antikor cevabı oluşturdukları bildirilmiştir. (Boschi vd., 2011; Kav ve Erganis, 2008).

Kazanılmış bağışıklığın sıvısal yanıtları

Kazanılmış bağışıklığın sıvısal yanıtları immünoglobulinler (antikorlar) ile sağlanır. Omurgalı canlılardaki B lenfositler, antijenlere yanıt olarak özelleşmiş antikor salgılayan hücrelerdir (ASC, antibody secreting cells) ve kazanılmış bağışıklıkta çok önemli rol oynarlar (Wu et al., 2020). Immunoglobulinler, B hücreleri tarafından üretilerek sistemik dolaşıma salınırlar (Mashoof & Criscitiello, 2016). B hücreleri aktif hale geldiğinde antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücreleri, antikor üretimi ve antijen sunumunda görev alırlar. B lenfositler tarafından üretilen antikorlar protein, karbonhidrat ve lipid içeren yabancı molekül tiplerini tanırlar (Durmaz, 2016). Kemikli balıklarda şimdiye kadar üç sınıf immünoglobulin izotipi (IgM, IgD ve IgT) tespit edilmiştir. Sistemik dolaşımda en bol bulunan IgM'dir. IgD balıklarda tanımlanan ikinci immünoglobulin izotipidir (Uribe vd., 2011). IgT, sadece kemikli balıklar tarafından üretilmektedir ve ilk olarak *Oncorhynchus mykiss* (IgT) ve *Danio rerio* (IgZ) türlerinde tanımlanmıştır (Mashoof ve Criscitiello, 2016). IgM izotipinin ana üreticileri, baş böbrekte bulunan plazma hücreleri ve plazmablastlardır. IgM ve IgT izotiplerinin antijen uyarımında güçlü yanıt oluşturdıkları bilinmektedir. IgM sistemik olarak en baskın antikor olsa da bağırsak mukozası ve deride IgT antikorunun daha fazla sayıyla temsil edildiği düşünülmektedir (Mutoloki vd., 2014). IgM ve IgT antikorlarının kemikli balıklarda larval dönemlerde artış gösterdiği, IgT'nin IgM'ye kıyasla daha hızlı çoğaldığı bildirilmiştir. Bu sonuç ile IgT'nin larval dönemdeki balıkların korunmasında daha aktif rol aldığı düşünülmektedir. Balıklarda paraziter enfeksiyon gelişimini takiben mukozal dokularda IgT antikorunun IgM'ye oranla daha fazla arttığı bildirilmiştir (Secombes ve Wang, 2012). Balıklarda çevreyle ilk temas yerleri olduklarından dolayı deri ve solungaçlardaki tepkiler farklılık gösterebilmektedir. Özelleşmiş antikorlar sistemik tepki oluşmadan da deri, solungaç ve bağırsakta üretilmektedirler (Uribe vd., 2011). IgD antikorunun balık bağışıklık sistemindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır. IgD, IgM ile birlikte B hücreleri tarafından üretilmektedir ve enflamasyon sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (Magadan vd., 2015).

Kazanılmış bağışıklığın hücresel yanıtları

Kazanılmış bağışıklıkta hücresel yanıtın temelini T hücreleri oluşturur (Lieschke & Trede, 2009). T hücreleri, T hücre reseptörü (TCR) ve yüzey farklılaşma antijenleri (CD

ile T lenfositlere dönüşürler. Olgunlaşma süreçleri timusta tamamlanan T lenfositleri, hücre aracılı bağışıklık yanıtlarında görev alırlar (Mutoloki vd., 2014). Balıklarda T hücreleri, oluşturulacak savunma yanıtına göre yardımcı T hücreleri (Th) ve sitotoksik T hücrelerine dönüşme yeteneğine sahiptirler (Reyes-Cerpa vd., 2012). Sitotoksik T lenfositleri (CD8⁺), enfekte ya da anormal hücrelerin yok edilmesinde görev alırken, yardımcı T hücreleri (CD4⁺) bağışıklık yanıtı oluşturarak hücreleri aktif hale getiren sitokinlerin salınımı uyurarak bağışıklıkta rol oynarlar (Mutoloki vd., 2014). Canlıda enfeksiyon geliştiğinde, T hücrelerinde harekete geçen en önemli moleküller CD3, TCR, CD4 ve CD8'dir. (Fischer vd., 2013).

T hücrelerinin antijen reseptörleri daima hücre yüzeylerine bağlı bulunurlar. T hücreleri için biri αβ-TCR'ü, diğeri ise γδ-TCR'ü eksprese eden iki farklı fonksiyonel yolak bulunur (Boehm, 2011). Timosit farklılaşması sürecinde αβ- ve γδ-hücreleri farklı gelişim yollarında devam ederler. Ancak rolleri filogenetik olarak korunan bu alt gruplar, yollarını ayıran yüzey markörleri bulunmadığı için T hücre reseptörleri ile nitelendirilirler (Taghon ve Rothenberg, 2008). Yapılan filogenetik çalışmalar, canlılarda antijen tanıma işlevinin ilkel bir özellik olduğunu göstermiştir. (Boehm, 2011). T hücreleri, membrana bağlanan CD4 ve CD8 glikoproteinlerinin ekspresyonundaki farklılığa bağlı olarak ayırt edilir. Bu moleküller (CD4 ve CD8), bağışıklık sisteminde CD3 tirozin fosforilasyon yolağında, artan T hücre reseptör etkinliği ile MHC ekileşimini dengeleyerek T reseptörleri için eş reseptörler olarak hareket ederler (Castro vd., 2011).

MHC (Major Histocompatibility Complex, Majör Doku Uygunluk Kompleksi), antijen sunumunda rol alan hücre yüzey molekülleridir. Antijenleri T hücrelerine sunarak T hücre aracılı bağışıklık yanıtında rol oynarlar (Yalçın, 2013). MHC genleri, bağışıklık sisteminin patojenleri tanımasında merkezi rol oynarlar. MHC'ler, özellikle antijenlerin peptid bağlayıcı bölgelerini (PBR) tanıyarak işlev görürler (Ottová vd., 2007). MHC 1 molekülleri neredeyse tüm çekirdek içeren hücrelerde tespit edilmişlerdir. MHC 1'in ana işlevi, enfeksiyon ya da tümör hücresi oluşumu sırasında meydana gelen proteinlere karşı sitotoksik T lenfositlerini harekete geçirmektir. MHC 2 molekülleri ise, dentrik hücreler, makrofajlar, B hücreleri gibi antijen sunma özelliği gösteren hücre tiplerinde bulunurlar. Fagositoz yoluyla alınan antijenlerin küçük yıkıntı ürünleri MHC 2 aracılığıyla yardımcı T hücrelerine (CD4⁺) sunulur. Bu süreç sonucunda yardımcı T hücreleri bağışıklık sistemini düzenlemek ve harekete geçirmek için sitokin üretimini uyarırlar (Beck ve Peatman, 2015).

Mukozal bağışıklık mekanizması

Mukozal yüzeyler, besin emilimi ve osmoregülasyon gibi fizyolojik görevlerinin yanında, bağışıklık sistemi içerisinde vücudun ilk savunma hattını meydana getirir (Beck ve Peatman, 2015). Balıkların mukozal örtüsü sürekli yenilenen bir yapıdadır ve bu döngü patojenlerin uzaklaştırılması açısından önemlidir. Bu mukozal yapı, doğal ve kazanılmış bağışıklığın savunma bileşenleriyle donatılmıştır. Mukus,

güçlü yapışma yeteneği olan mürin ile birlikte bağışıklık sisteminin sıvısal bileşenlerini içerir (Ángeles Esteban, 2012). Patojenler, tüm bu savunma bileşenlerine rağmen epitel dokuyu geçmeyi başarsa bağışıklık sisteminin tüm mekanizmaları harekete geçer. Bu kapsamlı savunmanın ilk hattını doğal savunmanın bir parçası olan ve patojen ilişkili moleküler motifleri (PAMPs) tanıyarak savunmayı başlatan motif tanıma reseptörleri (PRRs) oluşturur. Takip eden süreçte proenflamatuvar sitokinlerin salınımı, MHC moleküllerinin T hücreleri ile etkileşimi gibi savunma yanıtları ile çeşitlilik kazanır (Beck ve Peatman, 2015).

Balıklarda mukozal dokular bağışıklık sistemi içindeki görevleri sebebiyle lenfoid doku olarak sınıflandırılmış ve genel isimleri ile mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (MALTs: Mucosa-associated lymphoid tissues) olarak adlandırılmışlardır (Lazado ve Caipang, 2014). MALTs, sahip oldukları B hücreleri ve immünglobulinler ile mukozal homeostazın (mukozal dokulardaki hücrelerin iç dengeleşimi) sürekliliğini sağlarlar. Kemikli balıklarda mukozal savunmada görev alan üç farklı bölge tanımlanmıştır; GALT (gut-associated lymphoid tissue, bağırsakla ilişkili lenfoid doku), SALT (skin-associated lymphoid tissue, deri ile ilişkili lenfoid doku) ve GIALT (gill-associated lymphoid tissue, solungaç ile ilişkili lenfoid doku). GALT tüm omurgalılarda bulunurken, SALT balıklarda ve amfibilerde, GIALT ise sadece balıklarda bulunmaktadır (Salinas vd., 2011). Kemikli balıklarda GALT, lenfositler, plazma hücreleri, granülositler ve makrofajlar yönünden zengindir ancak memelilerden farklı olarak IgA antikor gibi balıklarda yer almayan moleküllerden yoksundur (Rombout vd., 2011). SALT, deride bölgesel olarak antijenlerin tanınması ve özelleşmiş T hücrelerinin bölgeye aktarılması olayları ile öne çıkmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IgT'nin bağırsak mukozasında olduğu gibi deri mukozasında da baskın rol üstlendiği gösterilmiştir. GIALT ise lenfositler, makrofajlar, eozinofilik granülositler, nötrofiller ve antikor salgılayan hücrelerden (ASC) meydana gelmiştir (Lazado ve Caipang, 2014).

Balık bağışıklık sisteminde görev alan birincil lenfoid organlar

Yüksek omurgalılarda bulunan kemik iliği ve lenf düğümlerinin yerini kemikli balıklarda timus, ön böbrek ve dalak almıştır. Bu organlar kemikli balıkların birincil lenfoid organları kabul edilir. Miyelopoez (kan hücrelerinin üretimi) ön böbrek ve dalakta gerçekleşir (Workenhe vd., 2010).

Timus, balıklarda T-lenfositlerin geliştiği bir merkez konumundadır ve bu özelliği memelilerle ortaktır (Verburg-Van Kemenade vd., 2009). Timus, memelilerde iki bölümden oluşur ancak bazı kemikli balıklar, köpekbalıkları, amfibiler ve kuşlarda ikiden fazla bölümden meydana gelir. Çoğu kemikli balıkta solungaç boşluğuna yakın konumlanmıştır ve kapladığı alan yaş ve cinsel olgunlukla ters orantılı olarak azalır (Nakanishi vd., 2015). Timusun stroması, medullada yer alan epitelyal retiküler hücreler ile kortekste yerleşmiş timosit adı verilen lenfositlerle birlikte iki bölümden meydana gelir (Karaman ve Dorucu, 2017). Timus, T hücrelerinin üretiminden sorumludur. Bu yönü ile lenfoid hücreler ile diğer

hücreler arasındaki etkileşimi düzenler (Bowden vd., 2005). Bu organ, T-lenfositlerin olgunlaşma, T hücrelerinin çoğalmalarını destekleyen makrofajların ise toplanma yeridir (Bozkurt ve Eren, 2009; Uribe vd., 2011).

Böbrek, kemikli balıklarda öncelikle ozmotik dengeyi sağlamakla görevlidir. Bunun yanında hematopoetik, bağışıklık, endokrin ve boşaltım gibi sistemsel görevlere sahiptir (Mumford vd., 2007). Balığın ön böbreği önemli bir lenfoid organ olup, hematopoetik özelliğe de sahiptir. Ön böbrek antijenlerin dolaşım sisteminden uzaklaştırılmasında ve antikör üretiminde görev alır (Press ve Evensen, 1999). B lenfositlerin böbrekten köken aldığı ve yine böbrekte farklılaştığı öne sürülmüştür (Petrie-Hanson ve Ainsworth, 2000; Zapata vd., 2006). Ön böbreğin stroması balığın doğal bağışıklık sisteminin yıktığı hücrelerin temizlenmesinde görevlidir. Ayrıca kan ile taşınan yabancı maddelerin giderilmesi için de filtre görevi görür (Brattgjerd ve Evensen, 1996). Böbrekte sinüzoidal endotelial hücreler ve makrofajlar vücuda giren yabancı maddeleri endositoz ile alırlar ve bu antijenik maddeler işlenerek T hücrelerine sunulur (Karaman ve Dorucu, 2017).

Dalak, balıklarda kan hücrelerinin meydana geldiği ve eritrositlerin depolanıp sistemik dolaşıma girdiği yerdir (Franklin vd., 1993). Dalak, dalak elipsoitleri, melanomakrofaj merkezleri (MMC, pigmentli makrofajların toplanma bölgesi (Dönmez, 2016)) ve lenfoid doku sistemlerinden meydana gelir. Dalağın beyaz pulpa olarak adlandırılan bölgesi lenfoid doku olarak görev yapar. Balıklarda T hücrelerinin bu bölgedeki dağılımları memeliler ile benzerlik gösterir (Koppang vd., 2010). Dalak arteriollerinden oluşan, kalın duvarlara sahip kılcalar elipsoid olarak adlandırılır ve bu elipsoidler antijenlerin yakalanmasında aktif görev alırlar (Uribe vd., 2011). Antijenler, elipsoidlerde immünoglobulin M (IgM) ve komplement faktör 3 (C3) ile yakalanırlar (Bozkurt ve Eren, 2009). Özel işlevi katabolik ürünlerin ve yabancı maddelerin fagositozu olan, yüzeylerinde immünoglobulin bulunan melanomakrofajlar (Kranz ve Peters, 1984),

omurgalı canlıların organlarında yaygın olarak bulunurlar (Dönmez, 2016; Fänge ve Nilsson, 1985).

Balık Sitokinleri

Sitokinler, düşük moleküler ağırlıklı glikoproteinler olup (Savan ve Sakai, 2006), canlılarda büyüme, farklılaşma ve diğer hücreleri aktive etme görevleri ile salgılanırlar (Reyes-Cerpa vd., 2012). Sitokinler, bağışıklık tepkisinden sorumlu hücrelerin iletişimlerine aracılık ederek bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde görev alırlar (Savan ve Sakai, 2006). Ayrıca bağışıklık yanıtı için önemli olan hücre farklılaşması olaylarında (örneğin yardımcı T (Th) hücrelerinin Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşmesi) uyarıcı ve dengeleyici rol üstlenirler (Tanekhy & Sakai, 2019). Kemikli balıklarda önemli sayıda sitokin aktif görev almaktadır (Tort vd., 2003). Sitokinler, özelleşmiş olan çekim gücü yüksek hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girer (Scapigliati vd., 2006) ve patojeni etkisiz hale getirecek fagositlerin kapasitelerini düzenleyen uyarıları başlatırlar (Wang ve Secombes, 2013). Bu küçük proteinler temel ekspresyon düzeylerine sahiptirler, üretimleri geçici ve çoğunlukla bölgeseldir. Enfeksiyon ya da fiziksel yaralanmalara karşı vücudun verdiği tepki enflamasyon (yangı, iltihap) ile olur. Sitokinler, enflamasyonu desteklediği gibi, hücrelerin bu enflamasyondan zarar görmesini de engellerler (Verburg-Van Kemenade vd., 2009). Savunma sisteminde enflamasyonu destekleyen sitokinler proenflamatuvar, enflamasyonu baskılayan sitokinler ise anti-enflamatuvar olarak adlandırılırlar. Sitokinler, kendi içlerinde sinerjistik ya da antagonistik etkileşime girebilirler (Zhang ve An, 2007). Balıklarda birçok sitokin memelilerdekine benzer olarak homologları ile birlikte mevcuttur. Balıklarda tanımlanmış olan sitokin grupları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2'de yer alan IL-1 β , IL-18, TNF- α , IL-6, IL-12 ve CXCa-b proenflamatuvar; IL-4, IL-10 ve IL-1Ra ise anti-enflamatuvar sitokinlerdir. (Verburg-Van Kemenade vd., 2009).

Tablo 2. Kemikli balıklarda tanımlanmış sitokin grupları (Verburg-Van Kemenade vd., 2009)

Table 2. Cytokine groups identified in teleost species

Sitokinler							
Tip 1 Sitokin Ailesi		Tip 2 Sarmal Sitokinler		IL-1 Ailesi	TNF Ailesi	Kemokinler	
Kısa zincir sitokinler	Uzun zincir sitokinler	İnterlökinler	İnterferonlar			CC	CXC
GH	IL-2	IL-10	IFN tip 1	IL-1 β	TNF- α	CCL19	CXCa-b
PRL	IL-3	IL-22	IFN tip 2	IL-18	LT- β	CCL20	CXCL12
EPO	IL-4	IL-26		IL-1Ra		CCL25	CXCL14
Leptin	IL-6						IL-8
	IL-12						

İnterlökin-1

İnterlökin 1 ailesi, β -Trefoil Sitokin ailesi olarak da bilinir. Bu aile memelilerde 11 üye ile temsil edilir. Bağışıklık

sistemindeki kilit rolleri enflamasyonun düzenlenmesidir. IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33 ve IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ proenflamatuvar; IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37 ve IL-38 ise anti-enflamatuvar özelliktedir (Zou ve Secombes, 2016).

İnterlökin-1 β (IL-1 β)

IL-1 β güçlü bir proenflamatuvar sitokindir ve enfeksiyon ya da yaralanma durumlarında konağın doğal bağışıklık yanıtını başlatır (Eder, 2009). Bu sitokin, interlökin 1 ailesinin en iyi tanımlanan ve üzerinde en çok çalışılan üyesidir (Lopez-Castejon ve Brough, 2011). IL-1 β , kemikli balıklarda çoklu kopyalar halinde bulunur ve temel olarak ikiye (IL-1 β 1 ve IL-1 β 2) ayrılmıştır (Zou ve Secombes, 2016). *Cyprinus carpio* türü IL-1 β geni memelilerdekine benzer olarak 7 ekzon içerirken, salmonidae ailesi IL-1 β 1 ve 2 genlerinin 6 ekzona sahip olduğu bildirilmiştir (Engelsma vd., 2001). Kodlama yapan DNA bölgeleri ekzon, kodlama yapmayan ara diziler ise intron olarak isimlendirilir.

IL-1 β , esas olarak monositler ve aktif hale gelmiş makrofajlar gibi çeşitli hücre türleri tarafından üretilir ve neredeyse tüm hücreleri etkilerler (Lopez-Castejon ve Brough, 2011; Reis vd., 2012). IL-1 β aktivitesi, hedef hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanma ile başlar ve bu durum yeni genlerin aktivasyonunu ve protein modifikasyonunu tetikler (Scapigliati vd., 2004). Konak motif tanıma reseptörlerinin (PRRs), PAMP'ler ve apoptotik ya da yaralı hücrelerden salınan DAMP'lar tarafından uyarılmasından sonra IL-1 β üretimi farklı hücrelerde başlatılır (Ingerslev vd., 2010)

IL-1 β pasif (öncül) bir formda üretilir ve biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için IL-1 β dönüştürücü enzim (ICE) olarak da adlandırılan kaspaz 1 enzimi ile kesilmesi gerekir (Engelsma vd., 2002). *Oncorhynchus mykiss*, *Danio rerio* ve *Cyprinus carpio* türlerinde IL-1 β 'da çeşitli ICE kesme alanları olduğu bildirilmiştir (Secombes vd., 2011). Ayrıca nötrofil elastaz ve bazı katepsinlerin, insanda olduğu gibi balıklarda da pasif IL-1 β 'yı parçalayabileceği ve IL-1 β 'nın olgunlaşmasını ve salınımını düzenlemede rol oynayabileceği düşünülmektedir (Zou ve Secombes, 2016).

IL-1 β 'nın salınım yolu ile ilgili farklı mekanizmalar öne sürülmüştür; (I) lizozomların ekzositozu, (II) plazma zarı mikrotanecikleri aracılığı, (III) eksozom ekzositozu ve (IV) plazma zarının özel taşıyıcılar aracılığıyla dışa aktarımı (Eder, 2009). IL-1 β , salınım mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da doğal bağışıklık hücreleri tarafından üretilen güçlü bir proenflamatuvar sitokindir.

İnterlökin-18 (IL-18)

IL-18, interlökin ailesinin bir üyesi olup tıpkı IL-1 β gibi pasif (öncül) bir formda üretilir ve hücre içinde depolanır. IL-18'in aktif formu, öncül peptidin kaspaz 1 enzimi ile kesilmesinde sonra salınır. Bu salınım, IL-18 aktivitesinin birincil mekanizması olarak değerlendirilir. (Plouffe vd., 2005). Bu sitokin balıklarda *Oryzias latipes* ve *Lagocephalus sceleratus* türlerinin genom analizleri ile keşfedilmiştir. (Secombes vd., 2011). IL-18, memelilerde bir proenflamatuvar sitokin olarak kabul edilir ve üretim koşullarına bağlı olarak Th1 ve Th2 hücrelerinin (yardımcı T hücreleri) enflamasyonunu artırma yeteneğine sahiptir (Pérez-

Cordón et al., 2014). IL-18, makrofajlar, dendritik hücreler, keratinositler ve osteoblast hücrelerini de içeren oldukça farklı hücre tiplerinde gen ifade (gen ekspresyonu) artışı gösterirler (Kono vd., 2013).

IL-18, memelilerde IL-12 ile etkileşime girerek Th1 ve NK (natural killer, doğal öldürücü hücreler) hücrelerinde interferon- γ üretimini uyarır. IL-18'in balıklardaki mekanizması tüm yönleriyle anlaşılamamıştır ancak proenflamatuvar görev üstlendiği bildirilmiştir. (Pérez-Cordón vd., 2014). Alabalıklarda IL-18 benzeri bir sekans tanımlanmıştır. Tanımlanan bu alabalık IL-18 geni insandakine benzer bir organizasyona sahiptir. İlk olarak gökkuşuğu alabalığında rapor edilen bu gen memeli IL-18'ine %41 ile 45 arası bir benzerlik gösterir (Savan ve Sakai, 2006). Balıklardaki IL-18 geni 6 ekzon ve 5 intron içerir ve Salmonidae ailesi üyeleri, *Lagocephalus sceleratus* ve *Sparus aurata* gibi türlerde varlığı bildirilmiştir (Huisin, 2004; Pérez-Cordón vd., 2014). IL-18 gen ekspresyonu alabalığın beyin, solungaç, bağırsak, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, kas ve deri gibi organ ve dokularında temel düzeyde gözlenmiştir ancak özellikle dalak ve böbrekte diğer organlara göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (Plouffe vd., 2005). IL-18'in deri ve bağırsak gibi mukozal dokularda da enflamasyonu düzenleyici rol üstlendiği düşünülmektedir. Aktif IL-18'in bağlandığı iki reseptör (IL-18R1 ve IL-18R2) keşfedilmiştir. Kemikli balıklarda IL-18R1 tanımlanmıştır (Zou ve Secombes, 2016).

Tümör nekroz faktör üst ailesi (b-jellyroll sitokinleri)

Tümör nekroz faktör üst ailesi üyeleri tip 2 membran proteinleridir (Locksley et al., 2001). Bu sitokin ailesi insanlarda 19 ligand (bir biyomoleküle bağlanarak kompleks oluşturan bir bileşik) ve 29 reseptörden meydana gelir. Bu sitokin ailesinin üç ana üyesi TNF- α , TNF- β ve lenfotoksin- β 'dir. Balıklarda en iyi bilineni ve en çok çalışılanı TNF- α 'dır (Zou ve Secombes, 2016). LT- α , bir sinyal peptidine sahiptir, salınımı klasik şekilde gerçekleşir ve balıklarda bulunmamaktadır (Goetz, 2004).

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)

TNF- α , pasif formda üretilir ve bir dizi işlemde sonra işlevlik kazanır. Aktif TNF- α 'nın salınımı, 26 kDa ağırlığındaki pasif TNF- α 'nın hücre dışı kısmının TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) ile kesilerek 17 kDa ağırlığındaki olgun formun oluşturulmasından sonra gerçekleşir (Goetz, 2004; Secombes et al., 2001).

TNF- α 'nın balıklarda lökositlerin enfekte bölgelere toplanmasında rol oynadığı ve antiviral genlerin ekspresyonlarını uyardığı belirtilmiştir (Roca vd., 2008).

Pleiotropik bir sitokin olan TNF- α , bakteriyel patojenlere yanıt olarak ortaya çıkar ve erken enflamasyon sürecinde kritik rol oynar (Kinoshita vd., 2014). Ayrıca, hücrelerin apoptotik ve nekrotik hücre lizislerine aracılık eder (Larrick ve Wright, 1990). TNF- α , iltihaplı dokularda NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B) aracılı apoptoz sinyalleme antagonizması yoluyla makrofaj yoğunluğunu devam ettirir (Hong vd., 2013).

NF-Kb, bağışıklık ve enflamasyon yanıtlarını da içeren birçok gen için düzenleyici rol oynar. Bu sebeple NF-kB'nin doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında birincil düzenleyici faktör olabileceği düşünülmektedir (Qiu et al., 2020). Tümör nekroz faktör ailesinin üyeleri enfeksiyon, apoptoz, hücre çoğalması ve bağışıklık sisteminin uyarılması gibi farklı görevler üstlenmişlerdir.

TNF- α 'nın, salmonidae ailesi üyelerinde ön böbrek ve solungaçlarda yapısal olarak eksprese edildiği ve izole edilmiş ön böbrek lökositlerinde lipopolisakkarit ile uyarıldığı bulunmuştur (Secombes vd., 2001). TNF- α , balıklarda IL-1 β ile birlikte görev yapar ve bu yönü memelilerdeki davranışına benzerdir. (Zou ve Secombes, 2016). Balıktan klonlanan TNF genleri, memelilerdeki gibi, iyi tanımlanmış bir transmembran alanına sahiptir. TNF- α , *Oncorhynchus mykiss* ve *Danio rerio* türlerinde 2 ve 3 kopya (TNF1- α , TNF2- α ve TNF3- α) ile temsil edilirler (Savan vd., 2005).

Tıpkı IL-1 β gibi, TNF- α 'nın da sucul canlılarda çevresel kirliliğin yarattığı strese karşı ekspresyonunun arttığı raporlanmıştır (Duzguner & Erdogan, 2012; Özdemir et al., 2018; Yildirim & Danabas, 2014). Ancak proenflamatuvar genlerin üretiminin uyarılmasında streste önemli bir faktördür ve yükselen serum kortizol seviyesinin TNF- α mRNA ekspresyonunu baskılayabileceği bildirilmiştir (Saeji vd., 2002; L Tort vd., 2004). Bu bilgiyi destekleyen bir çalışmada, parazitlere karşı kullanılan bir nörotoksin olan emamektin benzoatın etkisiyle TNF- α gen ekspresyonunun *Oncorhynchus mykiss* türünde önce artış sonra düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Kilercioglu vd., 2020). TNF- α , IL-1 ile birlikte mukozal hücreleri uyarır ve daha fazla mukus salgılanmasına sebep olur (Buchmann, 1999). Aynı zamanda fagositlerin uyarılması yoluyla da fagositoza aracılık eder (Castro ve Tafalla, 2015). Bu süreçte yoğun oksijen tüketimine bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin salınmasıyla sonuçlanan oksijen patlaması olayı gerçekleşir (Jang vd., 1995; Tung vd., 2009). TNF, makrofaj aktivasyon faktörü (MAF) ile etkileşime girerek balığın lehine olacak şekilde makrofaj solunum patlaması olayını olumlu yönde etkiler (Buchmann, 1999).

KAYNAKÇA

- Altinterim, B. (2011). Balık immünolojisi, bitkisel ve kimyasal immünoestimulantlar. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(4), 69–76.
- Ángeles Esteban, M. (2012). An Overview of the Immunological Defenses in Fish Skin. *ISRN Immunology*, 2012, 1–29. DOI:10.5402/2012/853470
- Arasu, A., Kumaresan, V., Sathyamoorthi, A., Palanisamy, R., Prabha, N., Bhatt, P., Roy, A., Thirumalai, M K., Gnanam, A.J., Pasupuleti, M., Marimuthu, K. & Arockiaraj, J. (2013). Fish lily type lectin-1 contains β -

SONUÇ

Balık bağışıklık sistemi memelilerle benzer olarak doğal ve kazanılmış bağışıklığın sıvısal ve hücrel etmenlerine sahiptir. Ayrıca, deriyi, solungaçları ve bağırsağı çevreleyen mukozal doku yaşamın devamlılığı için önemli yer tutmaktadır. Günümüzde balık bağışıklık sisteminin sıvısal yanıtları, hücrel yanıtlara göre daha iyi anlaşılmiştir. Memelilerden farklı olarak balıklarda IgA bulunmaz, IgT ise sadece balıklarda bulunur. Balıklarda timus, ön böbrek ve dalak bağışıklıktan sorumlu birincil organlardır ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (GALT, SALT ve GIALT) savunma sisteminde bir organ gibi görev almaktadırlar.

Bu sistem içinde sitokinler, patojenlere karşı bağışıklık tepkilerini düzenleyen ve hatta savunma tepkisinin dozunu belirleyen önemli proteinlerdir. Balıklarda farklı görevlere sahip birçok sitokin tanımlanmıştır ve her geçen gün yeni çalışmalar literatüre eklenmektedir. İnsanlarda sitokin aracı aşırı bağışıklık tepkisi 'Sitokin fırtınası' olarak tanımlanmıştır. Sitokin fırtınası, sağlıklı bir bağışıklık sistemi tarafından oluşturulur ve proenflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması ile meydana gelir. Sitokin fırtınasının birincil hücreleri T hücreleri, makrofajlar ve NK hücreleri; birincil sitokinleri ise TNF- α , IL-6 ve interferon- γ (IFN- γ)'dır (Us, 2008).

Sitokin fırtınasının rol oynadığı düşünülen hastalıklardan biri de 2019 yılının sonuna doğru ortaya çıkan ve dünyada salgına dönüşen koronavirüs hastalığıdır (COVID-19, Coronavirus Disease 2019). (Ayhancı ve Altındış, 2020). COVID-19 bulaşan ve durumu ağır seyreden hastaların başlıca ölüm sebepleri akut solunum sıkıntısı ve çoklu organ yetmezliğidir. Bu tablonun ortaya çıkmasında sitokinlerin aşırı uyarılmasının etkili olduğu düşünülmektedir (Liu et al., 2020). Sitokin fırtınası, insanların dışında fare ve köpek gibi hayvanlarda da çalışılmıştır (Hod et al., 2008; Rosinsk et al., 2015) ancak balıklarda benzeri çalışmalara rastlanmamıştır.

Günümüzde balık çiftliklerinde yoğun yetiştiricilik yapılmakta ve hastalıkları ile mücadelede kimyasal ajanlar kullanılmaktadır. Balık bağışıklık sisteminin bu küçük düzenleyici proteinlerinin iyi anlaşılması ve çalışılması hastalıklarla mücadelede katkı sağlayacaktır.

- prism architecture: Immunological characterization. *Molecular Immunology*, 56(4), 497–506. DOI:10.1016/j.molimm.2013.06.020
- Ayhancı, T. & Altındış, M. (2020). COVID-19 İmmünopatogenezi ve Sitokin Fırtınası. *Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research*, 65–69. DOI:10.34084/bshr.726976
- Beck, B. H. & Peatman, E. (2015). *Mucosal Health in Aquaculture. Mucosal Health in Aquaculture*. Elsevier, 397 p. DOI:10.1016/C2013-0-06826-0
- Boehm, T. (2011). Design principles of adaptive immune systems. *Nature Reviews Immunology*, 11(5), 307–317. DOI:10.1038/nri2944

- Boschi, I., Randelli, E., Buonocore, F., Casani, D., Bernini, C., Fausto, A.M., & Scapigliati, G. (2011). Transcription of T cell-related genes in teleost fish, and the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) as a model. *Fish & Shellfish Immunology*, 31(5), 655–662. DOI: [10.1016/j.fsi.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.10.001)
- Boshra, H., Li, J. & Sunyer, J.O. (2006). Recent advances on the complement system of teleost fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 20(2), 239–262. DOI: [10.1016/j.fsi.2005.04.004](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.04.004)
- Bowden, T., Cook, P. & Rombout, J. (2005). Development and function of the thymus in teleosts. *Fish & Shellfish Immunology*, 19(5), 413–427. DOI: [10.1016/j.fsi.2005.02.003](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.02.003)
- Bozkurt, M. & Eren, U. (2009). Balıklarda lenfoid organlar. *Veteriner Hekimler Demeği Dergisi*, 80(2), 13–18.
- Brattgjerd, S. & Evensen, Ø. (1996). A sequential light microscopic and ultrastructural study on the uptake and handling of *Vibrio salmonicida* in phagocytes of the head kidney in experimentally infected Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.). *Veterinary Pathology*, 33(1), 55–65. DOI: [10.1177/030098589603300106](https://doi.org/10.1177/030098589603300106)
- Buchmann, K. (1999). Immune mechanisms in fish skin against monogeneans—a model. *Folia Parasitologica*, 46(1), 1–9. DOI: [10.3147/jfsfp.36.21](https://doi.org/10.3147/jfsfp.36.21)
- Castro, R., Bernard, D., Lefranc, M.P., Six, A., Benmansour, A. & Boudinot, P. (2011). T cell diversity and TcR repertoires in teleost fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 31(5), 644–654. DOI: [10.1016/j.fsi.2010.08.016](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.08.016)
- Castro, R. & Tafalla, C. (2015). Overview of fish immunity. *Mucosal Health in Aquaculture Elsevier*. 3–54 pp. DOI: [10.1016/B978-0-12-417186-2.00002-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417186-2.00002-9)
- Chen, J., Wu, H. Q., Niu, H., Shi, Y. H. & Li, M.Y. (2009). Increased liver protein and mRNA expression of natural killer cell-enhancing factor B (NKEF-B) in ayu (*Plecoglossus altivelis*) after *Aeromonas hydrophila* infection. *Fish & Shellfish Immunology*, 26(3), 567–571. DOI: [10.1016/j.fsi.2009.02.004](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2009.02.004)
- Dönmez, A. E. (2016). Balıklarda melanomakrofaj merkezleri. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 33(1), 81–87. DOI: [10.12714/egjfas.2016.33.1.12](https://doi.org/10.12714/egjfas.2016.33.1.12)
- Durmaz, Y. (2016). Balıklarda Viral Enfeksiyonlara Karşı İmmun Sistemin İşleyişi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11(3), 355–355. DOI: [10.17094/ataunivbd.282995](https://doi.org/10.17094/ataunivbd.282995)
- Duzguner, V. & Erdogan, S. (2012). Chronic exposure to imidacloprid induces inflammation and oxidative stress in the liver & central nervous system of rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(1), 58–64. DOI: [10.1016/j.pestbp.2012.06.011](https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.06.011)
- Eder, C. (2009). Mechanisms of interleukin-1 β release. *Immunobiology*, 214(7), 543–553. DOI: [10.1016/j.imbio.2008.11.007](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.007)
- Ellis, A. E. (1999). Immunity to bacteria in fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 9(4), 291–308. DOI: [10.1006/fsim.1998.0192](https://doi.org/10.1006/fsim.1998.0192)
- Engelsma, M.Y., Stet, R.J.M., Schipper, H. & Verburg-van Kemenade, B.M.L. (2001). Regulation of interleukin 1 beta RNA expression in the common carp, *Cyprinus carpio* L. *Developmental & Comparative Immunology*, 25(3), 195–203. DOI: [10.1016/S0145-305X\(00\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S0145-305X(00)00059-8)
- Engelsma, M.Y., Huising, M.O., van Muiswinkel, W.B., Flik, G., Kwang, J., Savelkoul, H.F.J. & Verburg-van Kemenade, B.M.L. (2002). Neuroendocrine-immune interactions in fish: a role for interleukin-1. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 87(3–4), 467–479. DOI: [10.1016/S0165-2427\(02\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(02)00077-6)
- Fänge, R. & Nilsson, S. (1985). The fish spleen: structure and function. *Experientia*, 41(2), 152–158.
- Fischer, U., Koppang, E.O. & Nakanishi, T. (2013). Teleost T and NK cell immunity. *Fish & Shellfish Immunology*, 35(2), 197–206. DOI: [10.1016/j.fsi.2013.04.018](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.04.018)
- Franklin, C.E., Davison, W. & McKenzie, J.C. (1993). The Role of the Spleen During Exercise in the Antarctic Teleost, Pagothenia Borchgrevinkii. *Journal of Experimental Biology*, 174(1), 381–386.
- Goetz, F. (2004). Tumor necrosis factors. *Developmental & Comparative Immunology*, 28(5), 487–497. DOI: [10.1016/j.dci.2003.09.008](https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.008)
- Guardiola, F.A., Cuesta, A., Abellán, E., Meseguer, J. & Esteban, M.A. (2014). Comparative analysis of the humoral immunity of skin mucus from several marine teleost fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 40(1), 24–31. DOI: [10.1016/j.fsi.2014.06.018](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.06.018)
- Hod, E.A., Cadwell, C.M., Liepkalns, J.S., Zimring, J.C., Sokol, S.A., Schirmer, D.A., Jhang, J. & Spitalnik, S. L. (2008). Cytokine storm in a mouse model of IgG-mediated hemolytic transfusion reactions. *Blood*, 112(3), 891–894. DOI: [10.1182/blood-2008-01-132092](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-132092)
- Holland, M.C. H. & Lambris, J.D. (2002). The complement system in teleosts. *Fish & Shellfish Immunology*, 12(5), 399–420. DOI: [10.1006/fsim.2001.0408](https://doi.org/10.1006/fsim.2001.0408)
- Hong, S., Li, R., Xu, Q., Secombes, C.J. & Wang, T. (2013). Two Types of TNF- α Exist in Teleost Fish: Phylogeny, Expression, and Bioactivity Analysis of Type-II TNF- α 3 in Rainbow Trout *Oncorhynchus mykiss*. *The Journal of Immunology*, 191(12), 5959–5972. DOI: [10.4049/jimmunol.1301584](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301584)
- Huising, M. (2004). The molecular evolution of the interleukin-1 family of cytokines; IL-18 in teleost fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 28(5), 395–413. DOI: [10.1016/j.dci.2003.09.005](https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.005)
- Ingerslev, H.C., Lunder, T. & Nielsen, M.E. (2010). Inflammatory and regenerative responses in salmonids following mechanical tissue damage and natural infection. *Fish & Shellfish Immunology*, 29(3), 440–450. DOI: [10.1016/j.fsi.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.05.002)
- Jang, S. I., Hardie, L.J. & Secombes, C.J. (1995). Elevation of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* macrophage respiratory burst activity with macrophage-derived supernatants. *Journal of Leukocyte Biology*, 57(6), 943–947. DOI: [10.1002/jlb.57.6.943](https://doi.org/10.1002/jlb.57.6.943)
- Karaman, Z. & Dorucu, M. (2017). Balıklarda Bağışıklık Sistemi Organları ve Histolojisi. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 3(1), 65–74.
- Kav, K., & Erganis, O. (2008). Balıklarda Bağışıklık Sistemi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 24(1), 97–106.
- Kilercioğlu, S., Ay, O., Oksuz, H. & Yılmaz, M.B. (2020). The effects of the neurotoxic agent emamectin benzoate on the expression of immune and stress-related genes and blood serum profiles in the Rainbow trout. *Molecular Biology Reports*, 47, 5243–5251. DOI: [10.1007/s11033-020-05599-w](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05599-w)
- Kinoshita, S., Biswas, G., Kono, T., Hikima, J. & Sakai, M. (2014). Presence of two tumor necrosis factor (tnf)- α homologs on different chromosomes of zebrafish (*Danio rerio*) and medaka (*Oryzias latipes*). *Marine Genomics*, 13, 1–9. DOI: [10.1016/j.margen.2013.10.004](https://doi.org/10.1016/j.margen.2013.10.004)
- Kono, T., Takayama, H., Nagamine, R., Korenaga, H. & Sakai, M. (2013). Establishment of a multiplex RT-PCR assay for the rapid detection of fish cytokines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 151(1–2), 90–101. DOI: [10.1016/j.vetimm.2012.10.012](https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.10.012)
- Koppang, E. O., Fischer, U., Moore, L., Tranulis, M. A., Dijkstra, J. M., Köllner, B., Aune, L., Jirillo, E. & Hordvik, I. (2010). Salmonid T cells assemble in the thymus, spleen and in novel interbranchial lymphoid tissue. *Journal of Anatomy*, 217(6), 728–739. DOI: [10.1111/j.1469-7580.2010.01305.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01305.x)
- Kranz, H. & Peters, N. (1984). Melano-macrophage centres in liver and spleen of ruffe (*Gymnocephalus cernua*) from the Elbe Estuary. *Helgoländer Meeresuntersuchungen*, 37(1–4), 415–424. DOI: [10.1007/BF01989320](https://doi.org/10.1007/BF01989320)
- Larrick, J.W. & Wright, S.C. (1990). Cytotoxic mechanism of tumor necrosis factor- α . *The FASEB Journal*, 4(14), 3215–3223. DOI: [10.1096/fasebj.4.14.2172061](https://doi.org/10.1096/fasebj.4.14.2172061)
- Lazado, C.C. & Caipang, C.M.A. (2014). Mucosal immunity and probiotics in fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 39(1), 78–89. DOI: [10.1016/j.fsi.2014.04.015](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.04.015)
- Lieschke, G.J. & Trede, N.S. (2009). Fish immunology. *Current Biology*, 19(16), R678–R682. DOI: [10.1016/j.cub.2009.06.068](https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.06.068)
- Liu, Y., Iwasaki, T., Watarai, S. & Kodama, H. (2004). Effect of turpentine oil on C-reactive protein (CRP) production in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish & Shellfish Immunology*, 17(3), 203–210. DOI: [10.1016/j.fsi.2004.03.003](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2004.03.003)
- Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X. & Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS) *Journal of Autoimmunity*, 111, 2–8.
- Locksley, R. M., Killeen, N. & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF Receptor Superfamilies. *Cell*, 104(4), 487–501. DOI: [10.1016/S0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9)

- Lopez-Castejon, G. & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(4), 189–195. DOI:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
- Magadan, S., Sunyer, O.J. & Boudinot, P. (2015). Unique Features of Fish Immune Repertoires: Particularities of Adaptive Immunity Within the Largest Group of Vertebrates. In *Results and Problems in Cell Differentiation* (pp. 235–264). DOI:10.1007/978-3-319-20819-0_10
- Magnadóttir, B. (2006). Innate immunity of fish (overview). *Fish & Shellfish Immunology*, 20(2), 137–151. DOI:10.1016/j.fsi.2004.09.006
- Mashoof, S. & Criscitiello, M. (2016). Fish Immunoglobulins. *Biology*, 5(4), 45–47. DOI:10.3390/biology5040045
- Mumford, S., Heidel, J., Smith, C., Morrison, J., Macconnell, B. & Blazer, V. (2007). Chapter 2: Normal Histology. In *Fish Histology and Histopathology* (p. 357).
- Mustak, H. K. & Esendal, O. M. (2007). Toll benzeri reseptörler. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 18, 33–37.
- Mutoloki, S., Jørgensen, J. B. & Evensen, Ø. (2014). The Adaptive Immune Response in Fish. In *Fish Vaccination* (pp. 104–115). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. DOI:10.1002/9781118806913.ch9
- Nakanishi, T., Shibasaki, Y. & Matsuura, Y. (2015). T Cells in Fish. *Biology*, 4(4), 640–663. DOI:10.3390/biology4040640
- Neves, J. V., Wilson, J. M. & Rodrigues, P. N. S. (2009). Transferrin and ferritin response to bacterial infection: The role of the liver and brain in fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 33(7), 848–857. DOI:10.1016/j.dci.2009.02.001
- Ottová, E., Šimková, A. & Morand, S. (2007). The role of major histocompatibility complex diversity in vigour of fish males (*Abramis brama* L.) and parasite selection. *Biological Journal of the Linnean Society*, 90(3), 525–538. DOI:10.1111/j.1095-8312.2007.00743.x
- Özdemir, S., Altun, S. & Arslan, H. (2018). Imidacloprid exposure cause the histopathological changes, activation of TNF- α , iNOS, 8-OHdG biomarkers, and alteration of caspase 3, iNOS, CYP1A, MT1 gene expression levels in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Toxicology Reports*, 5, 125–133. DOI:10.1016/j.toxrep.2017.12.019
- Palti, Y. (2011). Toll-like receptors in bony fish: From genomics to function. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(12), 1263–1272. DOI:10.1016/j.dci.2011.03.006
- Parra, D., Korytář, T., Takizawa, F. & Sunyer, J.O. (2016). B cells and their role in the teleost gut. *Developmental & Comparative Immunology*, 64, 150–166. DOI:10.1016/j.dci.2016.03.013
- Pepys, M.B., Dash, A.C., Fletcher, T.C., Richardson, N., Munn, E.A. & Feinstein, A. (1978). Analogues in other mammals and in fish of human plasma proteins, C-reactive protein and amyloid P component. *Nature*, 273(5658), 168–170. DOI:10.1038/273168a0
- Pérez-Cordón, G., Estensoro, I., Benedito-Palos, L., Caldach-Giner, J.A., Sitjà-Bobadilla, A. & Pérez-Sánchez, J. (2014). Interleukin gene expression is strongly modulated at the local level in a fish-parasite model. *Fish & Shellfish Immunology*, 37(2), 201–208. DOI:10.1016/j.fsi.2014.01.022
- Petrie-Hanson, L. & Ainsworth, A. J. (2000). Differential cytochemical staining characteristics of channel catfish leukocytes identify cell populations in lymphoid organs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73(2), 129–144. DOI:10.1016/S0165-2427(99)00155-5
- Plouffe, D. A., Hanington, P.C., Walsh, J. G., Wilson, E.C. & Belosevic, M. (2005). Comparison of select innate immune mechanisms of fish and mammals. *Xenotransplantation*, 12(4), 266–277. DOI:10.1111/j.1399-3089.2005.00227.x
- Press, C. M. & Evensen, Ø. (1999). The morphology of the immune system in teleost fishes. *Fish & Shellfish Immunology*, 9(4), 309–318. DOI:10.1006/fsim.1998.0181
- Qiu, W., Hu, J., Magnuson, J. T., Greer, J., Yang, M., Chen, Q., Fang, M., Zheng, C. & Schlenk, D. (2020). Evidence linking exposure of fish primary macrophages to antibiotics activates the NF- κ B pathway. *Environment International*, 138, 1–10.
- Rakers, S., Niklasson, L., Steinhagen, D., Kruse, C., Schaubert, J., Sundell, K. & Paus, R. (2013). Antimicrobial Peptides (AMPs) from Fish Epidermis: Perspectives for Investigative Dermatology. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(5), 1140–1149. DOI:10.1038/jid.2012.503
- Randelli, E., Buonocore, F. & Scapigliati, G. (2008). Cell markers and determinants in fish immunology. *Fish & Shellfish Immunology*, 25(4), 326–340. DOI:10.1016/j.fsi.2008.03.019
- Rasmussen, S.B., Reinert, L.S. & Paludan, S.R. (2009). Innate recognition of intracellular pathogens: detection and activation of the first line of defense. *APMIS*, 117(5–6), 323–337. DOI:10.1111/j.1600-0463.2009.02456.x
- Rauta, P.R., Samanta, M., Dash, H.R., Nayak, B. & Das, S. (2014). Toll-like receptors (TLRs) in aquatic animals: Signaling pathways, expressions and immune responses. *Immunology Letters*, 158(1–2), 14–24. DOI:10.1016/j.imlet.2013.11.013
- Rebl, A., Goldammer, T. & Seyfert, H.M. (2010). Toll-like receptor signaling in bony fish. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 134 (3–4), 139–150. DOI:10.1016/j.vetimm.2009.09.021
- Reis, M.I.R., do Vale, A., Pereira, P.J.B., Azevedo, J.E. & dos Santos, N.M.S. (2012). Caspase-1 and IL-1 β Processing in a Teleost Fish. *PLoS ONE*, 7(11), e50450. DOI:10.1371/journal.pone.0050450
- Reyes-Cerpa, S., Maisey, K., Reyes-Lpez, F., Toro-Ascuy, D., Mara, A. & Imarai, M. (2012). Fish Cytokines and Immune Response. In *New Advances and Contributions to Fish Biology* (pp. 3–57). InTech. DOI:10.5772/53504
- Roca, F. J., Mulero, I., López-Muñoz, A., Sepulcre, M. P., Renshaw, S. A., Meseguer, J. & Mulero, V. (2008). Evolution of the Inflammatory Response in Vertebrates: Fish TNF- α Is a Powerful Activator of Endothelial Cells but Hardly Activates Phagocytes. *The Journal of Immunology*, 181(7), 5071–5081. DOI:10.4049/jimmunol.181.7.5071
- Rombout, J.H.W.M., Abelli, L., Picchiatti, S., Scapigliati, G. & Kiron, V. (2011). Teleost intestinal immunology. *Fish & Shellfish Immunology*, 31(5), 616–626. DOI:10.1016/j.fsi.2010.09.001
- Rosinsk, S.L., Storb, R., Strong, R.K., Sale, G.E., Stone, D.M., Gewe, M.M. Friend, D.J., Abrams, V.K., Randolph-Habecker, J. & Graves, S.S. (2015). Anti-CD28 Antibody-Initiated Cytokine Storm in Canines. *Transplantation Direct*, 1, 1–11.
- Saeji, J.P.J., Van Muiswinkel, W.B., Groeneveld, A. & Wiegertjes, G.F. (2002). Immune modulation by fish kinetoplastid parasites: a role for nitric oxide. *Parasitology*, 124(1), 77–86. DOI:10.1017/S0031182001008915
- Salinas, I., Zhang, Y.-A. & Sunyer, J. O. (2011). Mucosal immunoglobulins and B cells of teleost fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(12), 1346–1365. DOI:10.1016/j.dci.2011.11.009
- Saurabh, S. & Sahoo, P. K. (2008). Lysozyme: an important defence molecule of fish innate immune system. *Aquaculture Research*, 39(3), 223–239. DOI:10.1111/j.1365-2109.2007.01883.x
- Savan, R., Kono, T., Igawa, D. & Sakai, M. (2005). A novel tumor necrosis factor (TNF) gene present in tandem with the TNF- α gene on the same chromosome in teleosts. *Immunogenetics*, 57(1–2), 140–150. DOI:10.1007/s00251-005-0768-4
- Savan, R. & Sakai, M. (2006). Genomics of fish cytokines. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics*, 1(1), 89–101. DOI:10.1016/j.cbd.2005.08.005
- Scapigliati, G., Costantini, S., Colonna, G., Facchiano, A., Buonocore, F., Bossù, P., Cunningham, C., Holland, J.W. & Secombes, C. J. (2004). Modelling of fish interleukin-1 and its receptor. *Developmental & Comparative Immunology*, 28(5), 429–441. DOI:10.1016/j.dci.2003.09.014
- Scapigliati, G., Buonocore, F. & Mazzini, M. (2006). Biological Activity of Cytokines: An Evolutionary Perspective. *Current Pharmaceutical Design*, 12(24), 3071–3081. DOI:10.2174/13816120677947489
- Secombes, C.J. & Wang, T. (2012). The innate and adaptive immune system of fish. In *Infectious Disease in Aquaculture* (pp. 3–68). Elsevier. DOI:10.1533/9780857095732.1.3

- Secombes, C.J., Wang, T. & Bird, S. (2011). The interleukins of fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(12), 1336–1345. DOI:10.1016/j.dci.2011.05.001
- Secombes, C.J., Wang, T., Hong, S., Peddie, S., Crampe, M., Laing, K.J., Cunningham, C. & Zou, J. (2001). Cytokines and innate immunity of fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 25(8–9), 713–723. DOI:10.1016/S0145-305X(01)00032-5
- Sekaran, K.P., Parasuraman, A.S. & Rajamani, D.M. (2017). Modulation of the innate immune responses in the striped snakehead murrel, *Channa striata* upon experimental infection with live and heat killed *Aeromonas hydrophila*. *Open Veterinary Journal*, 7(2), 157-162. DOI:10.4314/ovj.v7i2.13
- Stafford, J.L. & Belosevic, M. (2003). Transferrin and the innate immune response of fish: identification of a novel mechanism of macrophage activation. *Developmental & Comparative Immunology*, 27(6–7), 539–554. DOI:10.1016/S0145-305X(02)00138-6
- Taghon, T. & Rothenberg, E.V. (2008). Molecular mechanisms that control mouse and human TCR- $\alpha\beta$ and TCR- $\gamma\delta$ T cell development. *Seminars in Immunopathology*, 30(4), 383–398. DOI:10.1007/s00281-008-0134-3
- Tanekhy, M. & Sakai, M. (2019). Inflammatory cytokines responses of common carp, *Cyprinus carpio*, leucocytes in vitro treated by immunostimulants. *Iranian Journal of Fisheries Sciences*, 18(4), 847–861.
- Toledo-Ibarra, G.A., Rojas-Mayorquín, A.E. & Girón-Pérez, M.I. (2013). Influence of the Cholinergic System on the Immune Response of Teleost Fishes: Potential Model in Biomedical Research. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 1–9. DOI:10.1155/2013/536534
- Tort, Lluís, Balasch, J.C. & Mackenzie, S. (2003). Fish immune system. A crossroads between innate and adaptive responses. *Immunologia*, 11(3), 234-240
- Tort, L., Balasch, J.C. & Mackenzie, S. (2004). Fish health challenge after stress. Indicators of immunocompetence. *Contributions to Science*, 2(4), 443–454.
- Tung, J.-P., Fraser, J.F., Wood, P. & Fung, Y. (2009). Respiratory burst function of ovine neutrophils. *BMC Immunology*, 10(1), 25-29. DOI:10.1186/1471-2172-10-25
- Uribe, C., Folch, H., Enriquez, R. & Moran, G. (2011). Innate and adaptive immunity in teleost fish: a review. *Veterinária Medicina*, 56(10), 486–503. DOI:10.17221/3294-VETMED
- Us, D. (2008). Cytokine Storm In Avian Influenza. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42, 365–380.
- Vasta, G.R., Nita-Lazar, M., Giomarelli, B., Ahmed, H., Du, S., Cammarata, M., Parrinello, N., Bianchet, M.A. & Amzel, L.M. (2011). Structural and functional diversity of the lectin repertoire in teleost fish: Relevance to innate and adaptive immunity. *Developmental & Comparative Immunology*, 35(12), 1388–1399. DOI:10.1016/j.dci.2011.08.011
- Vera-Jimenez, N.I. & Nielsen, M.E. (2013). Carp head kidney leukocytes display different patterns of oxygen radical production after stimulation with PAMPs and DAMPs. *Molecular Immunology*, 55(3–4), 231–236. DOI:10.1016/j.molimm.2013.01.016
- Verburg-Van Kemenade, B.M.L., Stolte, E.H., Metz, J.R. & Chadzinska, M. (2009). Chapter 7 Neuroendocrine–Immune Interactions in Teleost Fish. In *Fish Physiology* (pp. 313–364). DOI:10.1016/S1546-5098(09)28007-1
- Wang, T. & Secombes, C.J. (2013). The cytokine networks of adaptive immunity in fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 35(6), 1703–1718. DOI:10.1016/j.fsi.2013.08.030
- Watts, M., Munday, B. & Burke, C. (2001). Immune responses of teleost fish. *Australian Veterinary Journal*, 79(8), 570–574. DOI:10.1111/j.1751-0813.2001.tb10753.x
- Workenhe, S.T., Rise, M.L., Kibenge, M.J.T. & Kibenge, F.S.B. (2010). The fight between the teleost fish immune response and aquatic viruses. *Molecular Immunology*, 47(16), 2525–2536. DOI:10.1016/j.molimm.2010.06.009
- Wu, L., Qin, Z., Liu, H., Lin, L., Ye, J. & Li, J. (2020). Recent Advances on Phagocytic B Cells in Teleost Fish. *Frontiers in Immunology*, 11, 109–115. DOI:10.3389/fimmu.2020.00824
- Yalçın, B. (2013). Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. *TURKDERM*, 47(1), 12–17. DOI:10.4274/turkderm.47.s2
- Yıldırım, N.C. & Danabas, S. (2014). Assessment of immunomodulator biomarkers (Tnf- α , Il-1 β and Il-6) in liver of Capoeta umbla for biomonitoring of pollution in Uzuncayir Dam Lake (Tunceli, Turkey). *Iranian Journal of Fisheries Sciences*, 13(3), 653–666.
- Zapata, A., Diez, B., Cejalvo, T., Gutiérrez-de Frías, C. & Cortés, A. (2006). Ontogeny of the immune system of fish. *Fish & Shellfish Immunology*, 20(2), 126–136. DOI:10.1016/j.fsi.2004.09.005
- Zhang, J.-M. & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37. DOI:10.1097/AIA.0b013e318034194e
- Zou, J. & Secombes, C. (2016). The Function of Fish Cytokines. *Biology*, 5(2), 23-28. DOI:10.3390/biology5020023