



Kanatlı hayvanlarda mukozal bağışıklık

Zeynep Şık¹

¹Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 02.10.2019, Kabul Tarihi / Accepted: 20.05.2020

Özet: Antijenler vücuda mukozal alanlardan girer. Enfeksiyonlar mukozalarda oluşur ve yayılır. Mukozal lenfoid dokular (MALT), spesifik ve nonspesifik bağışıklığı birlikte uyarak antijenleri giriş yerinde yok ederler ve antijenin yayılmasını engeller. Kanatlı hayvanlar sindirim (GALT), solunum (Harderian bez, CALT, NALT, BALT) ve genital sistemde bulunan mukozal lenfoid dokuları ile gelişmiş bir mukozal bağışıklık sistemine sahiptir. Ancak kanatlı hayvanların mukozal lenfoid dokularının özellikleri ve savunma mekanizmalarına dair sınırlı bilgi vardır. Bu derleme kanatlı hayvanlarda bulunan mukozal lenfoid dokuları birlikte sunarak enfeksiyonların önlenmesindeki rolüne ve yeni mukozal aşı stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: BALT, CALT, GALT, Kanatlı, NALT

Mucosal immunity in poultry

Abstract: Antigens enter the body through the mucosal surfaces. Infections occur and spread in mucosal surfaces. Mucosal lymphoid tissues (MALT), prevent specific and nonspecific immunity from spreading the antigens at the site of introduction by stimulating together. Poultry animals have a mucosal immune system developed with digestion (GALT), respiratory (Harderian gland, CALT, NALT, BALT) and mucosal lymphoid tissues found in the genital system. However, there are limited information about the properties and defense mechanisms of mucosal lymphoid tissues of poultry. This review will contribute to the role of prevention of infections and the development of novel mucosal vaccine strategies by presenting mucosal lymphoid tissues in poultry.

Key words: BALT, CALT, GALT, NALT, Poultry

Giriş

Kanatlı hayvanlarda bağışıklık sisteminin gelişimi, performans ve hayvanların yaşama gücü ile direkt ilişkilidir. Kanatlı hayvanlarda bağışıklık sistemi hızlı gelişir. Özellikle eti için yetiştirilen tavukların yaşama süresinin kısa olması, bağışıklık sisteminin gelişiminin izlenmesini zorunlu kılar. İmmun sistem üzerine olumsuz etki yapan faktörler nedeniyle oluşan immunsupresyon, hastalıklara karşı kanatlıların duyarlılığını artırır. Bu durum kanatlı hayvanların yaşama gücünü ve performans hedeflerini olumsuz etkilemektedir. Dünyada kanatlı eti üretiminin, tüm etler içinde en yüksek düzeyde olması nedeniyle kanatlı hayvanların bağışıklık sisteminin yapısı ve gelişimi iyi değerlendirilmelidir (Kaiser 2010, 2012). Kanatlı hayvan ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşan Avian İnfluenza (Kuş gribi), *Salmonella* spp., ve *Campylobacter* enfeksiyonları büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturur. Ayrıca hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotikler yumurta ve ette kalıntı bırakır ve bu ürünlerin de tüketilmesi insan sağlığını tehdit eder. Aynı zamanda antibiyotiklerin kullanımı ile gıda kaynaklı patojenlere karşı direncin ortaya çıkması ve yayılması ile ilgili endişelerin artması sonucunda

antibiyotik kullanımında sınırlamalara yol açmıştır. Mevcut kontrol önlemlerindeki sınırlamalar nedeniyle araştırmacıları yeni aşı stratejileri ve alternatif kontrol önlemleri geliştirmeye yöneltmiştir (Jawale ve Lee 2014; Kang ve ark. 2014; Gayet ve ark. 2017; Kumar ve ark. 2018).

Kanatlı hayvan üretiminde en önemli sorunlarından biri; hızlı bulaşan hastalıklardır. Kanatlı hayvanlarda bu hastalıkların neden olduğu kayıplar esas olarak aşılama ile azaltılabilmektedir. Aşılamalar ile uzun süreli bağışıklık ve koruma sağlanabilir. Özellikle kümes hayvanları üretiminde önemli ekonomik kayıplara yol açan enfeksiyöz bronşit (IB) virüsü gibi viral enfeksiyonlar mukozal yoldan yapılan aşılama ile kontrol edilebilir (Kang ve ark. 2014; De Geus ve ark. 2015). Mukozal aşıların geliştirilme çalışmalarında mukozal yüzeylerin hedeflenmesinin nedeni, mukozal alanlar patojenlerin giriş yerleri olmasıdır. Enfeksiyonlar mukozalarda oluşur ve yayılır (Yılmaz ve ark. 1995). Mukozal lenfoid dokuların en önemli görevi patojenleri giriş yerinde yok etmek ve enfeksiyonların yayılmasını önlemektir (Lillehoj ve Lillehoj 2000). Mukozal lenfoid dokuların önemli özelliklerinden biri de; spesifik ve nonspesifik baği-

şıklığı birlikte uyarabilmesidir. Spesifik bağışıklığın uyarılması uzun süre immunolojik belleğin oluşması demektir. Bu özelliğin kazanımlarından biri de herhangi bir mukozal yüzeyden aşı uygulaması yapıldığı zaman bu bölgeye en uzak mukozal dokuyu bile uyarabilmesidir (Saatçi ve Bozkır 2003).

Mukozal alanlarda gelişen konakçı bağışıklık yanıtlarının enfeksiyonların kontrolünde önemli rol oynadığından dolayı bu bölgedeki immunolojik olayları anlamak zorunludur (Amarasinghea ve ark. 2018). Kanatlı hayvanlarda mukozal lenfoid dokular arasında en çok solunum sisteminde bulunan lenfoid dokular çalışılmıştır. Solunum sistemi lenfoid dokuları arasında da en çok Harderian bez ve nazal ilişkili lenfoid doku çalışılmıştır. Nazal ilişkili lenfoid doku hem doğal enfeksiyonlarda hem de aşılama- larında immun yanıtlar için temel indüktif alan olarak kabul edilir. Çünkü aşı uygulamalarında burun boş- luğu kolayca erişilebilir, oral uygulamalar ile karşı- laştırıldığında düşük seviyede proteolitik enzimlere sahip olması ve yüksek derecede vaskülarize epitel tabakası ve bol lenfosit içeren geniş yüzey alanı ile aşı uygulamaları için en cazip yer oluşturmaktadır (Kang ve ark. 2013,2014; De Geus ve ark. 2015). Özellikle kanatlı hayvanlarda sindirim sisteminde bulunan bağırsak ilişkili lenfoid doku bölümlerinin histolojik yapısı hakkında birçok literatür bulunur iken immunolojik savunma mekanizması ve özellik- lerine dair az sayıda literatür vardır. Bağırsak ilişkili lenfoid doku daha çok insanlarda kapsamlı olarak araştırılmıştır.

Kanatlı Hayvanlarda Mukozal Bağışıklık (MALT)

Mukozal yüzeyler patojenlerin giriş yolu olduğu için sürekli patojenlerle karşılaşılır ve bu yüzden muko- zal bağışıklık, ilk savunmada önemlidir (Lamichhane ve ark. 2014). Yoğun musin tabakası, antimikrobial peptitler, sıkı bağlantılı (tight junction) proteinleri üreterek epitel hücreleri mukozal alanları korur (Kunisawa ve ark. 2012).

Lenfositler bağışıklık sisteminin önemli bileşen- leridir ve tüm mukozal dokuların yüzeyleri boyunca yer alan mukozal lenfoid doku yaklaşık %50 oranın- da lenfosit bulunur. MALT'ta bulunan immun sistem hücreleri; dendritik hücreler (DC), makrofajlar, T ve B lenfositleridir (Zhao ve ark. 2016). Mukozal len- foid dokuların üzerini örten özelleşmiş M hücreleri (Mebranöz epitel hücresi) lumenden antijenleri alıp taşınmasıyla ya da antijen sunan dendritik hücre- ler (APC) tarafından naif T ve B lenfositlerini uyarır (Pavot ve ark. 2012). Uyarılan T hücre alt sınıfları; sitotoksik CD8⁺ T hücreleri hasara uğramış konakçı hücrelerini yok eder ve CD4⁺ T hücreleri ise; istilacı

patojenleri yok ederek hücresele bağışıklığı uyarır (De Geus 2012). Antijene özgü etkileşimlerin bir sonu- cu olarak T hücreleri ve IgA ile ilişkili sitokin ailesi (TGF-β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), germinal merkez- de ve B hücrelerinde IgA sınıf değişimini destekler (Lamichhane ve ark. 2014). B hücrelerinde üretilen tek J zincirli dimerik IgA, mukozal epitel hücreleri- nin bazolateral yüzeyinde bulunan polimerik im- munglobulin reseptörüne (plgR) bağlanır ve sonra transsitoz ile mukozaya salınır. Transsitoz esnasın- da plgR'nin bir kısmı ayrılırken bir kısmı da dimerik IgA'nın Fc bölümüne bağlı kalır ve salgı bileşenini (slgA) oluşturur. Sistemik dolaşımda IgA (monome- rik ya da polimerik) yapısında bulunmaz (Shakya ve ark. 2016). IgA⁺, yüksek sentez hızı ve mukozal epi- telyum boyunca taşınabilme yeteneğiyle (Withanage ve ark. 1997) sindirim ve solunum sistemi mukozası sekresyonunda temel izotiptir. IgG⁺ (IgY⁺), kanda ve hücre dışı sıvıların temel izotipidir. IgG⁺, fagositozun ve komplement sistemin uyarılmasıyla patojenleri opsonize eder ve yutar. IgA⁺, fagositlerin olmadığı bölgelerde çalışarak hem nötralizasyonu sağlar hem de adezyonu engeller (Pavot ve ark. 2012).

Sindirim Sisteminde Mukozal Bağışıklık (GALT)

Sindirim yolu mukozası fiziksel ve biyolojik bariyer- lere sahip olmasına rağmen birçok patojen mikro- organizmalar için giriş kapısıdır (Kunisawa ve ark. 2012). Bağırsak epitel hücreleri; bakteri ve viral an- tijenleri patojen ilişkili moleküler modeller (PAMP) tarafından tanınarak tehlike sinyalleri nükleotit bağ- layıcı oligomerizasyon ailesi, Toll benzeri reseptörler (TLR) gibi patojen tanıma reseptörleri (PRR) aracılı- ğıyla (Davison ve ark. 2008; Pavot ve ark. 2012), nükleer faktör κB (NF-κB) aktive edilen intraselüler yollar ile sitokinler, interferon gama (IFN-γ) ve tü- mör nekrozis alfa (TNF-α) salınmasını sağlar (Gayet ve ark. 2017; Kumar ve ark. 2018). Shira ve Friedman (2018); civciv bağırsak epitel hücrelerinin bakteriyel antijenlerin (LPS ve LTA) TLR'leri uyarmadan proenfl- amatuvar sitokinler IL-6 ve IL-18 salgıladığını bil- dirmiştir. Mukozal bariyerler epitel tabakasını korur ancak patojen mikroorganizmalar; bazolateral yü- zeylerde özel bir epitelyum içinde yer alan M hü- crelerinin adezyon ve invazyona uğramasıyla aktin polimerizasyon oluşumunun sonucunda yutulur. Sınırsız patojen invazyonuna uğrayan epitel doku bozulur ve açılır. Epitel dokusunun bozulmasıyla pa- tojenler bağırsak lümenine yerleşirler (Gayet ve ark. 2017; Kimura 2018). M hücreleri tarafından taşınan ve transsitosise uğramış antijenler bazal membran altında bulunan dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından işlenerek an- tijenik peptidleri B ve T hücrelerine sunulurken len-

foid dokulara taşınır (Davison ve ark. 2008; Shakya ve ark. 2016). GALT'ın lenfoid dokularında bulunan T lenfositleri; naif T hücreleri ile IFN-gama üreten Th1 hücreleri, IL-4 ve IL-10 üreten Th2 hücreleri antijenleri yok ederler ve B lenfositlerinin IgA sınıf değişimi desteklerler (Kunisawa ve ark. 2012; Kumar ve ark. 2018).

Farengiyal Tonsiller

Lenfoid dokunun; lenfoid hücreleri ve folikülleri nazofarenkse yerleşmiştir. Kanatlı hayvanlarda koanal ve infundibular yarıklar etrafında bulunan bu doku kriptlerden yoksundur (Casteleyn ve ark. 2010).

Özefageyal Tonsiller

Memelilerde bulunmayan, kanatlılarda özefagus ile proventriculus bağlantısına yerleşmiş olan özefageyal tonsil; ince fibröz bir kapsülle çevrilmiş 6-8 birimden meydana gelen tonsil kriptlerinden oluşur (Aytürk 2008). Kriptler; lenfoepitelyumu oluşturur. Lenfo epitelyum; T lenfositleri, plazma hücreleri, makrofaj ve dendritik hücreler birlikte lenfoid dokuyu oluşturur (Çolakoğlu ve Dönmez 2018). Özefageyal tonsiller, Peyer Plakları gibi B hücrelerinin gelişimine ve çoğalmasına katkı sağlar (Davison ve ark. 2008).

Proventriküler Lenfoid Doku

T lenfositleri çoğunlukla mukozal dokunun lamina probriyasında bulunur. T lenfositleri merkezde, bezsel kanallar ve proventriküler lümeninde; B lenfositleri periferik bölgelere; proventriküler bezlerin dip kısmında yerleşmiştir (Casteleyn ve ark. 2010).

Pilorik Tonsil

Midenin sadece antimezenterik tarafında yer alan lenfoid doku; 15-20 adet tonsilden oluşur. Duedonum Lieberkühn kriplerini lenfoepitelyal alanlar tarafından tonsil kriptlerine dönüştürür. Kript alanlarını örten epitel hücreleri arasında M hücreleri vardır. B hücreleri germinal merkezde, CD3 T hücreleri interfoliküler bölgede, CD45⁺ hem interfoliküler hem de germinal merkezde bulunur (Nagy ve Olah 2007).

Meckel Divertikülü

Embriyonik dönemde vitellüs kesesinin bağırsak kanalına bağlanan sap kısmının yumurtadan çıktıktan sonra oluşan yaşam boyu kalıntısıdır (Lillehoj ve Trout 1996). Kuluçka döneminde Meckel divertikülünde; hiç lenfoid hücre bulunmazken kuluçkadan sonra ilk ikinci haftasında miyeloid doku görülmeye

başlar. Tek CD45⁺ hücreleri bağ doku ve epitelyum hücrelerine bulunur (Davison ve ark. 2008). Yoğun germinal merkez şekillenmesi 5-7. haftalarda olmaktadır. Germinal merkezde B hücreleri ve makrofajlar bulunur iken T hücreleri germinal merkeze komşu olarak yerleşmiştir (Aytürk 2008; Lillehoj ve Trout 1996).

Peyer Plakları

Tavuklarda jejunumun antimezenterik tarafına yerleşmiştir. İleosekal bağlantısının 5 ile 10 cm yukarısında yer alır (Casteleyn ve ark. 2010). Peyer Plaklarının sayıları, 10 günlük yaşta 1 iken 16 haftalıkta en fazla 6'ya yükselir, en yaşlılarında (58 haftalık) 1 tane bulunur (Befus ve ark. 1980). Barsak lümeninde kalınlaşmış villuslar ve foliküler bir yapı sahip olan Peyer plakları M hücrelerini bulundurur (Kimura 2018). Subepitelyal alanlarda; B hücrelerine bağlı makrofajlar bulunur. İnterfoliküler alanlarda neredeyse tüm T hücreleri ve TCR αβ, ile CD4⁺ çoğunlukta bulunur. Germinal merkez ve interfoliküler alanlarda; çoğunlukla IgY⁺ plazma hücresi ile birkaç IgA⁺ ve IgM⁺ plazma hücreleri bulunur. Epitelin lümeninde IgA⁺ ve IgY⁺ bulurken IgM⁺ yoktur (Davison ve ark. 2008).

Sekal Tonsiller

Sekal tonsiller anatomik olarak her iki sekumun rektuma geçiş duvarının medialine (Casteleyn ve ark. 2010) veya ileosekal bağlantıya yerleşir. Lenfositlerin %45-55'i B hücrelerinden %35'i T hücrelerinden oluşur (Lillehoj ve Lillehoj 2000). Sekal tonsillerin immun sistem hücreleri subepithelyal alanlarda; çoğunlukla chB6⁺, IgM⁺ B hücreleri, IgY⁺ B hücresi, nadir olarak IgM⁺ ve IgA⁺ plazma hücreleri birkaç CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri bulunur (Davison ve ark. 2008). Germinal merkezde; T ve B hücreleri, IgM⁺, IgA⁺, IgY⁺ plazma hücreleri bulunur (Lillehoj ve Trout 1996). Tavukların sekal tonsillerinde özelleşmiş M hücreleri bulunur (Kitagawa ve ark. 2003). Sekal tonsiller kuluçkadan sonra 10. günde kolaylıkla tespit edilebilir. Kanatlılar yaşları ilerledikçe Peyer plakları ve sekal tonsiller daha az belirginleşir ve sayıları azalır (Lillehoj ve Trout 1996).

Bursa Fabricius

Kanatlıların primer lenfoid organı olan bursa Fabricius, esas B lenfositlerinin gelişmesinden ve çoğalmasından sorumludur. Yaklaşık olarak 10.000 lenfatik folikül içerir (Kozuka ve ark. 2010). Antijenlerin alınmasını ve örneklenmesini sağlar. T lenfositlerini bulundurur bu özelliği ile sekonder lenfoid organ olarak görev yapar (Davison ve ark. 2008).

Solunum Sisteminde Mukozal Bağışıklık

Solunum sistemi yoluyla vücuda giren antijenler uzun süreli bir uyarıya ihtiyaç duymadan nonspesifik bağışıklık elemanları tarafından tespit edilir ve yok edilirler (Tamura ve Kurata 2004). Epitel hücreleri antijenleri, patojen tanıma reseptörleri ve Toll benzeri reseptörler ile tespit ederler (Crane ve ark. 2018). Bu hücreler tarafından tanınan antijenler, makrofajlar ve dendritik hücreler aracılığıyla nonspesifik bağışıklığı uyarırlar (Tamura ve Kurata 2004). Nonspesifik bağışıklıkta rolü olan hücreler ve moleküller; fonksiyonlarını tek başlarına yürütebilmelerine rağmen (Diker 2005) makrofaj ve dendritik hücreler tarafından alınıp işlenen antijenler, MHC hücreleri üzerinde solunum sisteminde bulunan lenfoid dokulara; konjunktival lenfoid doku, Harderian bez, nazal lenfoid doku ve bronş ilişkili lenfoid doku sunularak immun yanıtı başlatırlar (De Geus ve ark. 2015).

Kanatlı hayvanların solunum yolu mukozası memelilerden daha az serbest yaşayan makrofajları bulundurmasına rağmen büyük bir makrofaj ve dendritik hücre ağına sahiptir (De Geus ve Vervelde 2013). Kanatlı hayvanların akciğerlerindeki makrofajlar; atriumun epitel alanlarında, tersiyer bronşların infundibulasının epitelinde ayrıca bağ dokusunda bol miktarda bulunur (Smialek ve ark. 2011). Makrofajlar partikülleri uzaklaştırır ve istilacı patojenleri ortadan kaldırılmasında etkin rol oynar (Mutua ve ark. 2016). Kanatlı hayvanlarda, memelilerde bulunan alveolar makrofajlar olmadığından dolayı heterofiller, solunum sistemi savunmasında önemli rol oynar (Fagerland ve Arp 1993). Dendritik hücreler ise nazal boşluklar boyunca yaygındır. Antijenleri ve partikülleri izler çünkü nazal mukozalarda ilk antijen alımını DC'ler gerçekleştirir (Qin ve ark. 2015). Hava yolu DC'leri ise; işledikleri antijenleri doğrudan hava yolu lümenine verir ve böylece lümen yüzeyindeki antijenler sürekli olarak örneklenir (De Geus 2012). DC'ler, IgA sentezlenmesini uyarır (De Geus ve ark. 2015). slgA, antijenlerin invazyon ve kolonizasyonunu engelleyerek mukozal epitel yüzeylerin korunmasında sağlar (Ansari ve ark. 2016). Aynı zamanda slgA, immun yanıtın yayılmasında önemli rol oynar (Fan ve ark. 2015).

Harderian Bez

Kanatlı türleri arasında yerleşim yeri çok az farklılık gösterir. Bazı kanatlı türlerinde, göz küresinin daha çok anteriyoruna yerleşirken, Harderian bez genellikle göz küresinin ventromediyaline ve kasların altındaki periorbital bağdokuya yerleşmiştir (Kozlu ve Altunay 2010). İmmunolojik savunmada önemli bir rolü olan Harderian bezin, temel görevi goblet hü-

releri tarafından mukus ve müsin salgılamasıyla; gözün ve membrana niktisansın yağlanması ve temizlenmesini sağlar (Krunkosky ve ark.2018). Harderian bez; embriyonik dönemin 11. ve 12. günleri arasında konjuktivanın koni şeklindeki epitel hücrelerinden köken alarak gelişir (Maslak 1994). Kanatlılarda Harderian bezin subepitelyal bölgede; plazma hücreleri, interfoliküler bölgelerde; T hücreleri, dendritik hücre benzeri yapılar ve makrofajlar bulunur (Nochi ve ark. 2018). Tek ya da küçük gruplar halinde bulunan CD45⁺ lökositleri; chB6⁺ B hücresi, makrofajlar ve heterofilleri içerir. Harderian bezde bulunan çoğunluktaki T hücreleri; CD4⁺ ve TCR $\alpha\beta_1^+$ ile CD8⁺ TCR $\gamma\delta^+$ T hücreleridir (Davison ve ark. 2008). Plazma hücreleri, embriyonik dönemin 17. gününden başlayarak kuluçka sonrası 30. güne kadar gelişimi devam eder ve plazma hücrelerinin sayısı artar (Maslak 1994). Harderian bezde sentezlenen immunglobulin sınıfları oranıyla ilgili farklı görüşler vardır. Olah ve ark. (1992) Harderian bezde, 8-10 haftalık tavuklarda plazma hücreleri; IgM⁺ ve IgA⁺ çok sayıda iken IgY⁺'nin çok az sayıda olduğunu bildirirken; Ohshima ve Hiramatsu (2002) 5 haftalık tavuklarda IgY⁺ plazma hücresinin, IgM⁺ ve IgA⁺ plazma hücresinden daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. İmmunglobulin sınıfları arasındaki farklı sonuçlara; yaş, çevresel antijenler, stres ya da Harderian bezin hiç uyarılmamış olması, etkili olabilir (Ohshima ve Hiramatsu 2002).

Konjunktival Lenfoid Doku (CALT)

Konjunktival lenfoid doku; tavuklarda (Fix ve Arp 1991) ve hindilerde (Fix ve Arp 1989) alt ve üst göz kapağının kıvrımlarında gözlenmiştir. Tavuklarda germinal merkez kuluçka sonrası 2. haftaya kadar gelişirken, hindilerde kuluçka sonrası 19. güne kadar oluşur (Fix ve Arp 1989,1991). Gözyaşı sıvısında bulunan sitokinler, antimikrobiyal peptitler ve slgA ile beraber ilk savunma hattını oluşturarak mukozal bağışıklıkta önemli rol oynar (Lamichhane ve ark. 2014). Plazma hücreleri kuluçka sonrası 4. haftada gözlenir (Fix ve Arp 1991). Konjunktival lenfoid doku B hücrelerinin yanı sıra önemli bir T hücre popülasyonuna sahiptir. T hücrelerinin yaklaşık %37'si; %16.5 CD4⁺ T hücresi, %6 CD8 β^+ T hücresi, %6 $\gamma\delta^+$ T hücrelerinden oluşur (Van Ginkel ve ark. 2012). Bu T hücre alt grupları, TCR $\alpha\beta_1^+$ T hücreleri, humoral bağışıklıkta rol oynayan; IgA⁺ B hücreleri ile birkaç IgY⁺ ve IgM⁺ B hücresi bulunur (Gurjar 2013).

Nazal Lenfoid Doku (NALT)

Nazal boşlukların mukozalarında bulunan nazal lenfoid doku; tavuklarda septum nasalenin dip kısmı ile her iki koanal yarığın dorsaline dağılan iki lenfoid fo-

likülden oluşur. Kuluçka sonrası oluşan NALT, 7 günlük civcivlerde gözlenir fakat lenfatik yapı olgunlaşmamıştır. 14 günlük civcivlerde lenfoid doku gelişir, lenfositlerin sayısı artar ve sekonder lenfoid foliküller ortaya çıkar. 35 günlük tavuklarda NALT temel gelişimini tamamlar (Kang ve ark. 2013). Ördeklere ise; nazal boşluğun kaudalinde iki çift lenfoid doku vardır. Bir çifti koanal yarığın dorsalinde, diğer çifti septum nasalenin iki tarafında bulunur (Kang ve ark. 2014). Nazal mukozanın savunmasında rol oynayan lenfositler; tavuklarda paranasal (nasolakrimal kanallar, lateral nazal bezler ve onların kanalları) organlara, nazal boşluklara, respiratorik epitel ile olfaktorik bölgelerin nazal mukozasına dağılmıştır (Ohshima ve Hiramatsu 2000). Dağınık lenfoid dokular nazal mukozanın lamina propria ve epitelinde CD8⁺ T hücreleri (Sepahi ve Salinas 2016) ve immunglobulin üreten B hücreleri bulunur. B hücrelerinin çoğunluğunu IgY⁺ hücreleri oluştururken (Nochi ve ark. 2018), IgA⁺ ve IgM⁺ hücreleri daha seyrek. Nazal bezlerin akıtıcı kanallarında ve özellikle oral boşluklarda çok sayıda CD8⁺ T hücreleri bulunurken, sadece birkaç immunglobulin hücreleri vardır. Bu durum NALT'ın bir T hücresi olduğunu ve CD8⁺ T hücrelerinin üst solunum yolları savunmasında önemli rolü olduğunu gösteriyor (Ohshima ve Hiramatsu 2000). Lenfoid hücrelerin geniş alanlara dağılmış olması NALT'ın antijen tanıma ve antijen sunan hücrelerinin daha etkin çalışmasını sağlar (Kang ve ark. 2014). Tavuk NALT'ının lenfoid nodülleri CD4⁺ T hücreleri ile çevrilmiş gelişmiş bir germinal merkezle ve B hücrelerinden oluşur (Ohshima ve Hiramatsu 2000; Sepahi ve Salinas 2016). NALT'ın hücrel immun yanıtta daha etkin olmasını, lenfoid nodülleri kolonize eden CD4⁺ T hücreleri sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır (Krunkosky ve ark. 2018).

Trakea

Kanatlı hayvanlarda trakea gerçek bir lenfoid doku olarak tanımlanmamasına rağmen antijenlere karşı güçlü bir immun yanıt oluşturur (De Geus ve ark. 2012). Özellikle mikoplazma enfeksiyonlarında trakeanın mukozasında CD8⁺ T hücreleri folikül benzeri kümeler oluştururken, CD4⁺ T hücreleri dağınık dağılmıştır (Gaunson ve ark. 2000). Javed ve ark. (2005) aşılanmış ve aşılanmamış tavuklarda *Mycoplasma gallisepticum* enfeksiyonunda trakea mukozasının bağışıklık yanıtı karşılaştırılmıştır. Aşılanmış tavuklarda IgG⁺ ve IgA⁺ sentezleyen plazma hücrelerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Trakeanın diğer lenfoid organlarla bağışıklık yanıtının karşılaştırıldığında farklı sonuçların elde edilmesinin sebebi; trakeadaki mukozal doku miktarının az ve kıkırdak dokusunun

fazla olmasından kaynaklanır (Amarasinghea ve ark. 2018).

Bronş ilişkili Lenfoid Doku (BALT)

Kanatlı hayvanların akciğerleri, iyi organize olmuş lenfoid yapılara ve diffüz dağılmış lenfoid ve miyeloid hücrelere sahiptir (Davison ve ark. 2008). Bu lenfoid doku primer bronşlarda ve sekonder bronşların başlangıcına yerleşmiştir. Hindi ve tavuklarda yerleşim yerleri benzerdir (Fagerland ve Arp 1993). Hindilerde tavuklara göre lenfoid doku daha geniş bir dağılım gösterir (Reese ve ark. 2006). Bronş ilişkili lenfoid dokunun gelişimi yaşa ve antijen uyarımına bağlıdır (Nochi ve ark.2018). Kuluçkadan sonra CD45⁺ lökositleri sayısı artar ve primer bronşa göçü başlar daha sonra sekonder bronşun başlangıcında lenfosit infiltrasyonu başlar (Fagerland ve Arp 1993; Reese ve ark. 2006). Olgun plazma hücreleri ve B lenfositleri ilk kez 2 haftalık yaşta gözlenmiştir. T hücreleri 1 haftalık yaşta BALT epitelinin altında bulunur. CB3⁺ hücreleri 2 haftalık yaşa kadar BALT nodülünde bulunur (Fagerland ve Arp 1993-b). Germinal merkezler, 2-4 haftalık yaşta oluşur ve kanatlı BALT'ının belirgin ve tutarlı bir özelliğidir (Fagerland 1992). CD4⁺ T hücre germinal merkezin parafoliküler kapaklarda bulunur. CB3⁺ B lenfositlerinin dağılımıyla örtüşür. CD8⁺ T hücreleri ise tüm dokulara dağılmıştır (Fagerland ve Arp 1993-b). Germinal merkezde dendritik hücre foliküllerine benzeyen uzun sitoplazmik çıkıntıları olan IgM ve IgY hücreleri bulunur (Reese ve ark. 2006). Lenfoid nodüllerde germinal merkezin bulunması humoral immun yanıtın var olduğunu gösterir (Liu ve ark. 1992). BALT'ın yapısı, farklı epitelyal ve lenfositik bölümleriyle timusu andırır (Fagerland 1992).

Genital Sistemde Mukozal Bağışıklık

Kanatlı hayvanlarda dişi genital organlar ovaryum ile başlar ve oviduct ile devam eder ve kloaka'ya açılarak son bulur (Dursun 2006). Oviduct, yumurta oluşumunun bütün aşamalarının gerçekleştiği önemli bir organ olduğundan dolayı H9N2 avian influenza virüs (Wang ve ark. 2015), avian infeksiyöz bronşit virüs (Nii ve ark. 2015), Newcastle hastalığı virüsü (Rauw ve ark. 2017), *Salmonella* Enteritidis (Anastasiadou ve Michailidis 2016), *Salmonella* Pullorum (Wigley ve ark. 2015) ve *Salmonella* Typhimurium gibi etkenlerin oviduct dokusuna hasar vermesiyle yumurta veriminde düşme, yumurta kabuk yapısı ve kalitesinin bozulması ile kontamine yumurta üretilmesine neden olurlar (Withanage ve ark. 1997). Özellikle kontamine yumurta, insanlarda gıda zehirlenmesine neden olan *Salmonella* Enteritidis enfeksiyonunun ana kaynağıdır. Bu durum büyük bir halk sağlığı

sorununu ortaya çıkarır (Johnston ve ark. 2012). Bu patojen mikroorganizmalar kanatlı yetiştiriciliği endüstrisinde büyük ekonomik kayıplara neden olmasına rağmen (Withanage ve ark. 1997; Johnston ve ark. 2012; Rauw ve ark. 2017) dışı üreme sisteminin enfeksiyonlara karşı bağışıklık mekanizmasına dair çok az çalışma vardır (Davison ve ark. 2008).

Kanatlı hayvanların ovaryum ve oviductunda bulunan lenfoid hücreler ve makrofajların varlığıyla diğer mukozal lenfoid organlardan farklı değildir (Kimijima ve ark. 1990; Withanage ve ark. 2003). Oviductta nonspesifik bağışıklık; Patojen-ilişkili Moleküler Modelleri, Toll Benzeri Reseptörler tarafından antijenlerin tanınmasıyla başlar. Tavuk oviductunda TLR1-2, -2-1, -2-2, -3, -4, -5, -7, -15, -21 üyeleri bulunurken; ovaryumda TLR2-2 dışındaki oviducttaki üyelerin hepsi vardır (Yoshimura 2015). TLR'ler, nükleer faktör κ B ve AP-1(c-Fos ve c-Jun) gibi aktive edilen intraselüler yollar ile sitokin ve kemokin genlerinin transkripsiyonel uyarımını sağlar (Yoshimura 2015; Anastasiadou ve Michailidis 2016). Oviduct ve ovaryumda bulunan önemli sitokinler IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IFN- γ ve kemokinler CXCL2, CXCL4 (Johnston ve ark. 2012) üyeleri immun sistem hücrelerini antijenin olduğu bölgeye toplayarak hücrel ve humoral bağışıklığı uyarırlar (Wang ve ark. 2015). Hücrel bağışıklıkta önemli rol oynayan T lenfositleri hem ovaryumda hem de oviductta bulunur (Withanage ve ark. 1997). T lenfositleri ilk kez oviductta 5 haftalık yaşta gözlenmiştir. T lenfositleri sayısı; magnum, isthmus ve uterusu 15 haftalık yaşta iken infundibulum ve vajinada 19 haftalık yaşta zirveye çıkar (Khan ve ark. 1996). CD4⁺ T lenfositleri çoğunlukla lamina propriasında ve en çok vajinada en az magnum ve isthmusda bulunur (Withanage ve ark. 1997). CD4⁺ T lenfositleri; *Salmonella* gibi hücre içi bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda özel bir öneme sahiptir ve IFN- γ , TNF- α gibi makrofaj aktive edici sitokinleri üreterek etki eder (Withanage ve ark. 2003; Jawale ve Lee 2014). CD8⁺ T lenfositleri çoğunlukla lamina propria, submukoza, muskularis ve subserozaya dağılmıştır ve çok sayıda vajina, ovaryum ve infundibulumda bulunur (Shakya ve ark. 2016). CD8⁺ T lenfositleri oviducttaki viral enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynar (Wang ve ark. 2015). Sitotoksik hücrelerin, avian enfeksiyöz bronşit (IB) virüs enfeksiyonunda isthmus ve uterus mukozasında artışıyla proinflatuvar sitokinlerin; IL1 β , IL6, IFN γ ve IL2 üreterek etki eder (Nii ve ark. 2015).

Tavuklarda B lenfositleri ve immunglobulin sınıfları oviductun glandüler ve epitel hücrelerinin yüzeyine yerleşmiştir. IgY⁺ hücreleri infundibulum, isthmus ve uterusun epitel hücreleri ile magnumun

glandüler dokusunda çok sayıda iken IgA⁺ ve IgM⁺ hücrelerinin sayısı magnumun glandüler dokusunda daha fazla olduğunu gözlenmiştir (Kimijima ve ark. 1990). Olgun tavukların ovaryumunda IgA⁺ hücreleri az sayıda iken IgY⁺ hücreleri yoktur. IgM⁺ hücreleri ovaryumun stromasında bulunur (Withanage ve ark. 1997). Bu bulgular oviductun maternal antikorların yumurtaya taşınmasında önemli rol oynadığını gösteriyor. Yumurtanın sarısında IgY⁺, beyazında IgM⁺ ve IgA⁺ hücreleri bulunur (Kimijima ve ark. 1990; Withanage ve ark. 1997; Davison ve ark. 2008). Maternal antikor kuluçkadan yeni çıkan civcivlerin bağışıklık sistemi gelişinceye kadar enfeksiyonlara karşı korur (Rauw ve ark. 2017). *Salmonella* enfeksiyonuna karşı korumada tek başına antikorların varlığı yeterli olmasa da, antikorlar hedef hücreye girmeden önce ve bu patojenin hücreden hücreye yayılması sırasında *Salmonella* ile etkileşime girer. Anti-*Salmonella* antikorları opsonizasyonu sağlar böylece makrofajların bakterileri alımını kolaylaştırır (Jawale ve Lee 2014). Makrofajlar, ovaryum foliküllerinde ve oviductta bulunur en sık infundibulum ve vajinada gözlenmiştir (Davison ve ark. 2008; Yoshimura 2015). Kanatlı hayvanların üreme sisteminde enfeksiyonlara karşı savunmada endokrin sistemin de etkisi vardır (Yoshimura 2015). Erkek üreme sistemi enfeksiyonların oluşmasında ya da vertikal bulaşmada daha az etkilidir (Davison ve ark. 2008).

Teşekkür: Bu derlemede makalesinin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet AKAN'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

- 1- Amarasinghea A, Abdul-Cadera MS, Almatrouk Z, Van Der Meer F, Cork SC, Gomis S, Abdul-Careem MF. (2018). Induction of innate host responses characterized by production of interleukin (IL)-1 β and recruitment of macrophages to the respiratory tract of chickens following infection with infectious bronchitis virus (IBV). *Vet Microbiol*, 215: 1-10
- 2- Anastasiadou M, Michailidis G. (2016). Cytokine activation during embryonic development and in hen ovary and vagina during reproductive age and *Salmonella* infection. *Res Vet Sci*, 109: 86-93
- 3- Ansari AR, GE X-H, Huang H-B, Huang X-Y, Zhao X, Peng K-M, Zhong J-M, Liu H-Z. (2016). Effects of lipopolysaccharide on the histomorphology and expression of Toll-like receptor 4 in the chicken trachea and lung. *Avian Pathol*, 45: 530-537
- 4- Aytürk (Akar) Ü. (2008). Broylerlerde özefageal tonsillerin ışık mikroskopik yapısı (YL.Tezi), SÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya
- 5- Befus AD, Johnston N, Leslie G, Bienenstoc J. (1980). Gut-associated lymphoid tissue in the chicken. I. Morphology, ontogeny, and some functional characteristics of Peyer's patches. *J Immunol*, 125 : 2626-2632
- 6- Casteleyn C, Doom M, Lambrechts E, Broeck WV, Cornillie PS, Cornillie P. (2010). Location of gut-associated lymphoid tis-

- sue in the 3-month-old chicken: A review. *Avian Pathol.*, 39: 143-150
- 7- Crane MJ, Lee KM, Fitzgerald ES, Jamieson AM. (2018). Surviving deadly lung infections: Innate host tolerance mechanisms in the pulmonary system. *Front. Immunol.*, 9: 1421.
- 8- Çolakoğlu F, Dönmez HH. (2018). Kanatlıların sindirim kanalı lenfoid dokusu. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13:106-111
- 9- Davison F, Kaspers B, Schat K A eds. (2008). *Avian Immunology*. London : Academic Press
- 10- De Geus ED. (2012). Respiratory immune responses in the chicken; Towards development of mucosal avian influenza virus vaccines. [https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/240656]
- 11- De Geus ED, Degen WG, Van Haarlem DA, Schrier C, Broere F, Vervelde L. (2015). Distribution patterns of mucosally applied particles and characterization of the antigen presenting cells. *Avian Pathol.*, 44: 222-229
- 12- De Geus ED, Rebel MJM, Vervelde L. (2012-a). Induction of respiratory immune responses in the chicken; implications for development of mucosal avian influenza virus vaccines. *Vet Q.*, 32: 75-86
- 13- De Geus ED, Vervelde L. (2013). Regulation of macrophage and dendritic cell function by pathogens and through immunomodulation in the avian mucosa. *Dev Comp Immunol.*, 41: 341-351
- 14- Diker S. (2005). *İmmunoloji*. Ankara, Medisan
- 15- Dursun N. ed. (2006). *Evcil Kuşların Anatomisi*. Ankara, Medisan.
- 16- Fagerland JA. (1992). The role of bronchus-associated lymphoid tissue in respiratory immunity of chickens and turkey: morphologic and functional studies. [https://lib.dr.iastate.edu/rtd]
- 17- Fagerland JA, Arp LH. (1993). Structure and development of bronchus-associated lymphoid tissue in chickens. *Avian Dis.*, 37: 8-10.
- 18- Fagerland JA, Arp LH. (1993). Distribution and quantitation of plasma cells, T lymphocyte subsets, and B lymphocytes in bronchus-associated lymphoid tissue of chickens: Age-related differences. *Reg. Immunol.*, 5: 28-36
- 19- Fan X, Liu S, Liu G, Zhao J, Jiao H, Wang X, Son Z. (2015). Vitamin A deficiency impairs mucin expression and suppresses the mucosal immune function of the respiratory tract in chicks. *PLoS One*, 10: e0139131.
- 20- Fix AS, Arp LH. (1989). Conjunctiva associated lymphoid tissue (CALT) in normal and *Bordetella avium* infected turkeys. *Vet Pathol.*, 26: 222-230
- 21- Fix AS, Arp LH. (1991). Morphologic characterization of conjunctiva associated lymphoid tissue (CALT) in chickens. *Am J Vet Res.*
- 22- Gaunson JE, Philip C, Whithear KG, Browning GF. (2000). Lymphocytic infiltration in the chicken trachea in response to *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Microbiology*, 146: 1223-1229
- 23- Gayet R, Bioley G, Rochereau N, Paul S, Cortes B. (2017). Vaccination against Salmonella infection: the mucosal way. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 81:e00007-17
- 24- Gurjar RS. (2013). Cell mediated immunity after ocular Ar-type infectious bronchitis virus vaccination. [http://hdl.handle.net/10415/35379]
- 25- Javed MA, Frasca S, JR, Rood D, Cecchini K, Gladd M, Geary SJ, Silbart LK. (2005). Correlates of immune protection in chickens vaccinated with *Mycoplasma gallisepticum* strain GT5 following challenge with pathogenic *M. gallisepticum* strain R (low). *Infect Immun.*, 73: 5410-5419.
- 26- Jawale CV, Lee JH. (2014). An immunogenic Salmonella ghost confers protection against internal organ colonization and egg contamination. *Vet Immunol Immunopathol.*, 162: 41-50
- 27- Johnston CE, Hartley C, Salisbury AM, Wigley P. (2012). Immunological Changes at Point-of-Lay Increase Susceptibility to *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis Infection in Vaccinated Chickens. *PLoS One*, 7: e48195.
- 28- Kaiser P. (2010). Advances in avian immunology-prospects for disease control: a review. *Avian Pathol.*, 39: 309-324
- 29- Kaiser P. (2012). The long view: a bright, a brighter future? Forty years of chicken immunology pre-and post-genome. *Avian Pathol.*, 41: 511-518
- 30- Kang H, Yan M, Yu Q, Yang Q. (2013). Characteristics of nasal-associated lymphoid tissue (NALT) and nasal absorption capacity in chicken. *PLoS One*, 8: e84097.
- 31- Kang H, Yan M, Yu Q, Yang Q. (2014). Characterization of nasal cavity-associated lymphoid tissue in ducks. *Anal Rec.*, 297: 916-924
- 32- Khan MZ, Hashimoto Y, Konno A, Kon Y, Iwanaga T. (1996). Development of T-lymphocyte subpopulations in the post-natal chicken oviduct. *Cell Tissue Res.*, 284: 317-325.
- 33- Kimijima T, Hashimoto Y, Kitagawa H, Kon Y, Sugimura M. (1990). Localization of immunoglobulins in the chicken oviduct. *Nihon Juigaku Zasshi.*, 52: 299-305.
- 34- Kitagawa H, Hosokawa M, Takeuchi T, Yokoyama T, Imagawa T, Uehara M. (2003). The cellular differentiation of M cells from crypt undifferentiated epithelial cells into microvillous epithelial cells in follicle-associated epithelia of chicken cecal tonsils. *J. Vet. Med.*, 65: 171-178.
- 35- Kimura S. (2018). Molecular insights into the mechanisms of M-cell differentiation and transcytosis in the mucosa-associated lymphoid tissues. *Anat Sci Int.*, 93: 23-34
- 36- Kozlu T, Altunay H. (2010). Harder Bezi'nin yapısı ve fonksiyonları. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 5: 89-96
- 37- Kozuka Y, Nasu T, Murakami T, Yasuda M. (2010). Comparative studies on the secondary lymphoid tissue areas in the chicken bursa of Fabricius and calf ileal Peyer's patch. *Vet Immunol Immunopathol.*, 133: 190-197
- 38- Krunkosky M, Garcia M, Garza LG, Karpuzoglu BE, Levin J, Williams RJ, Gogal JR RM. (2018). Seeding of the mucosal leukocytes in the HALT and trachea of White Leghorn chickens. *J Immunoassay Immunochem.*, 39: 43-57.
- 39- Kumar S, Chen C, Indugu N, Werlang GO, Singh M, Kim WK, Thippareddi H. (2018). Effect of antibiotic withdrawal in feed on chicken gut microbial dynamics, immunity, growth performance and prevalence of foodborne pathogens. *PLoS One*, 13: e0192450
- 40- Kunisawa J, Kurashima Y, Kiyono H. (2012). Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.*, 64: 523-530.
- 41- Lamichhane A, Azegami T, Kiyono H. (2014). The mucosal immune system for vaccine development. *Vaccine.*, 32.
- 42- Liu YJ, Johnson GD, Gordon J, MacLennan ICM. (1992). Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses. *Immunol Today.*, 13: 17-21
- 43- Lillehoj HS, Lillehoj EP. (2000). Avian Coccidiosis. A review of acquired intestinal immunity and vaccination strategies. *Avian Dis.*, 44: 408-425.
- 44- Lillehoj HS, Trout JM. (1996). Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to Eimeria parasites. *Clin Microbiol Rev.*, 349-360.

- 45- Maslak DM. (1994). Head-associated lymphoid tissue [HALT] of the chicken: Characterization of lymphocytes: Iowa State University.
- 46- Mutua MP, Muya S, Gicheru MM. (2016). Protective roles of free avian respiratory macrophages in captive birds. *Biological Research*, 49: 29.
- 47- Nagy N, Olah I. (2007). Ploric tonsil as a novel gut-associated lymphoepithelial organ of the chicken. *J. Anat*, 211: 407-411
- 48- Nii T, Isobe N, Yoshimura Y. (2015). The effect of estrogen on the early cytotoxic response to IB virus infection in hen oviduct. *Vet Immunol Immunopathol*, 164: 56-66.
- 49- Nochi T, Jansen CA, Toyomizu M, Van Eden W. (2018). The well-developed mucosal immune systems of birds and mammals allow for similar approaches of mucosal vaccination in both types of animals. *Front Nutr*, 5: 60.
- 50- Ohshima K, Hiramatsu K. (2000). Distribution of T-cell subsets and immunoglobulin-containing cells in nasal-associated lymphoid tissue (NALT) of chickens. *Histol Histopathol*, 15: 713-720.
- 51- Ohshima K, Hiramatsu K. (2002). Immunohistochemical localization of three different immunoglobulin classes in the Harderian gland of young chickens. *Tissue & Cell*, 34: 129-133.
- 52- Olah I, Scott T, Gallego M, Kendall C, Glick B. (1992). Plasma Cells Expressing Immunoglobulins M and A but Immunoglobulin G Develop an Intimate Relationship with Central Canal Epithelium in the Harderian Gland of the Chicken. *Poult Sci*. 71: 664676.
- 53- Pavot V, Rochereau N, Genin C, Verrier B, Paul S. (2012). New insights in mucosal vaccine development. *Vaccine*, 30: 142-154
- 54- Qin T, Yin Y, Wang X, Liu H, Lin J, Yu Q, Yang Q. (2015). Whole inactivated Avian Influenza H9N2 viruses induce nasal sub-mucosal dendritic cells to sample luminal viruses via trans-epithelial dendrites and trigger subsequent DC maturation. *Vaccine*, 33: 1382-1392.
- 55- Rauw F, Nguyen T, Ngabirano E, Marche S, Lambrecht B. (2017). Specific antibody-mediated immunity in the reproductive tract of laying chickens immunized against Newcastle disease with conventional attenuated and inactivated vaccines. *Avian Pathol*, 46: 434-441.
- 56- Reese S, Dalamani G, Kaspers B. (2006). The avian lung-associated immune system: A review. *Vet. Res*, 37: 311-324.
- 57- Saatçı F, Bozkır A. (2003). Aşıların nazal yoldan uygulanışı: *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 3: 32
- 58- Sepahi A, Salinas I. (2016). The evolution of nasal immune systems in vertebrates. *Molecular Immunology*, 69: 131-138.
- 59- Shakya AK, Chowdhury MYE, Tao W, Gill HS. (2016). Mucosal vaccine delivery: Current state and a pediatric perspective. *J Control Release*, 240: 394-413.
- 60- Shira E, Friedman A. (2018). Innate immune functions of avian intestinal epithelial cells: Response to bacterial stimuli and localization of responding cells in the developing avian digestive tract. *PLoS ONE*, 13: e0200393.
- 61- Smialek M, Tykalowski B, Stenzel T, Koncicki A. (2011). Local immunity of the respiratory mucosal system in chickens and turkeys. *Polish J Vet Sci*, 14: 291-297
- 62- Tamura S-I, Kurata T. (2004). Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn. J. Infect. Dis*, 57: 236-247.
- 63- Van Ginkel F, Gulley S, Lammers A, Hoerr F, Gurjar R, Toro H. (2012). Conjunctiva-associated lymphoid tissue in avian mucosal immunity. *Dev Comp Immunol*, 36: 289-297.
- 64- Wang J, Tang C, Wang Q, Li R, Chen Z, Han X, Wang J, Xu X. (2015). Apoptosis induction and release of inflammatory cytokines in the oviduct of egg-laying hens experimentally infected with H9N2 avian influenza virus. *Vet. Microbiol*, 177: 302-314.
- 65- Wigley P, Hulme SD, Powers C, Beal RK, Berchieri A, JR, Smith A, Barrow P. (2005). Infection of the Reproductive Tract and Eggs with *Salmonella enterica* Serovar Pullorum in the Chicken Is Associated with Suppression of Cellular Immunity at Sexual Maturity. *Infect Immun*, 73: 2986-299
- 66- Withanage GS, Sasai K, Fukata T, Miyamoto T, Lillehoj HS, Baba E. (2003). Increased lymphocyte subpopulations and macrophages in the ovaries and oviducts of laying hens infected with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. 32: 583-590
- 67- Withanage G, Baba E, Sasai K, Fukata T, Kuwamura M, Miyamoto T, Arakawa A. (1997). Localization and Enumeration of T and B Lymphocytes in the Reproductive Tract of Laying Hens. *Poult Sci*, 76: 671-676.
- 68- Yılmaz H, Mutuş R, Minbay A. (1995). Tavuklarda plazma hücrelerinin immunoperoksidaz yöntemi ile belirlenmesi ve lenfoid dokulardaki lokalizasyonu. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1: 282-294
- 69- Yoshimura Y. (2015). Avian Beta-defensins expression for the innate immune system in hen reproductive organs. *Poult Sci*, 94: 804-809.
- 70- Zhao K, Rong G, Hao Y, Yu L, Kang H, Wang X, Wang X, Jin Z, Ren Z, Li Z. (2016). IgA response and protection following nasal vaccination of chickens with Newcastle disease virus DNA vaccine nanoencapsulated with Ag@SiO₂ hollow nanoparticles. *Sci Rep.*, 6: 25720/ DOI:10.1038/srep25720.