

BALIKLARDA E VİTAMİNİNİN İMMUN CEVAP ÜZERİNE ETKİLERİ

Mustafa NAZIROĞLU*

Ünal İSPİR**

M. Enis YONAR**

Geliş Tarihi : 10.07.2002

Özet: Günümüzde, balık etinin serum kötü kolesterol (LDL) azaltıcı etkisi E vitamini gibi vitaminlerce zengin olması ve ucuz bir besin kaynağı oluşturması nedeniyle yurdumuzda ve dünyada kültür balık yetiştiriciliği giderek artmaktadır. Ancak hastalıklar sırasında, tedavi giderlerinin pahalılığı, ölüm, verim kaybı ve ürün kalitesinin azalması kültür balıkçılığında önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

E vitamini yetersizliğinin başta B ve T immün cevap olmak üzere birçok immün cevabın çeşitli yönlerini bozduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Yüksek oranlarda verilse dahi immün cevabı artıran birkaç besin vardır. Bunlar arasında yer alan E vitamini, yüksek dozlarda dahi balıkların immün sistemini birçok olumlu yönü ile artırabilmektedir. Balıklarda yapılan araştırmalarda, yeme E vitamini katılması durumunda balıkların hastalıklara karşı direncinin arttığı bildirilmiştir. Bu derlemede balık beslenmesinde E vitamini immün sistem üzerindeki mümkün olan etkileri özetlenerek balık hastalıklarının tedavi ve korunmasına yönelik Türkçe kaynak ihtiyacı giderilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: E vitamini, antioksidan, immün cevap, balık.

Effects of Vitamin E on Immune Response in Fish

Summary: Today, cultural fish breeding is increasing in Turkey and other parts of the world due to its reducing effects on serum cholesterol (as LDL), its cheap price and abundance in vitamins such as vitamin E. However, the high cost at medical treatment, mortality, decreases in yield and quality during disease cause heavy economic loss in cultural fish breeding. Aquaculturists are, therefore, interested in developing cost-effective management strategies that can either prevent the outbreak or reduce the severity of fish diseases. One management strategy currently under exploration is nutritional modification. In nutrients, vitamin E, especially alpha tocopherol form, have very effective role on immune system of fishes. Many studies have shown that vitamin E deficiency impairs several aspects of the immune system response, including B- and T- cell-mediated immunity. It has been shown that vitamin E is one of the few nutrients for which supplementation with higher than recommended levels enhance certain aspects of immune function in fish. It has also been reported that, supplementation of vitamin E to the diet increased resistance to infectious diseases in fish. In this paper we aimed to review the investigations which were conducted to evaluate the possible effects of vitamin E supplementation on immune response in fish.

Key words: vitamin E, antioxidants, immune response and fish.

GİRİŞ

Balıkların savunma mekanizmaları; konakçı dokusunda hasara neden olan etkenleri ortadan kaldıran veya yayılmasını sınırlayan, enfeksiyonun meydana gelmesini engelleyen ya da enfeksiyona karşı vücudun cevap vermesini sağlayan faktörlerin bir çoğunu içine almaktadır¹. Kültür balıkçılığında bazı antioksidan vitaminlerin immün sistemi düzenleyici etkisi araştırılmış ve yemlerde antioksidan vitaminlerin fizyolojik düzeylerden daha az olduğu durumlarda balığın immün sisteminde bir bozulmanın olduğu tespit edilmiştir^{2,3}. Hayvan türleri arasında immün sistem ve üreme ile alakalı fizyolojik olayların düzenlenmesinde farklı vitaminler rol oynamaktadır. Örneğin; ruminantlarda üreme üzerinde A vitamini ve β karotenin önemli rolü varken balıklarda E vitamini önemli önemi büyüktür⁴. Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun önlenmesinde antioksidan etkisiyle özel bir rol üstlenmesi ve hücre zarının önemli bir elemanı olması, E vitamini balıkların immün sisteminin düzenlenmesinde büyük bir etki göstermesine neden olmaktadır^{2,5}.

Yaptığımız literatür taramalarında insan ve ruminantlarla ilgili E vitamini ve immün sistem arasında ilişkinin özetlendiği derleme çalışmaları yeterli düzeyde iken^{2,6,7}, balıklar ile ilgili olarak Türkçe kaynak sıkıntısı göze çarpmaktadır. Bu derlemede de; E vitamini balıkların immün sistemine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bir araya getirilerek, bu konudaki kaynak sıkıntısının giderilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

E VİTAMİNİ

E vitamini biyolojik aktivitesi 1936 yılından sonra tokoferollerden alfa tokoferolün izolasyonu ile belirlenmiştir. E vitamini; 2-metil, 6-kromazol aromatik halkanın 16 karbon zinciri ile birleşmesiyle oluşmuştur. Doğal olarak 4 adet tokoferol ve 4 adette tokotrienol olmak üzere alfa, beta, gama, delta yapısında 8 adet E vitamini etkisi gösteren yapı bulunmaktadır⁷. Bunların hepsi izoprenoidlerin substitue edildiği 6-hidroksi kromanlar veya tokollerdir. Doğal tokoferoller D-, sentetik şekilleri ise DL- şeklinde ifade edilirler. Bu nedenle, D- alfatokoferol en geniş

* Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE
** Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Hastalıklar Bilim Dalı, Elazığ-TÜRKİYE

doğal dağılımı nedeniyle en büyük biyolojik aktiviteyi gösterir. Antioksidan aktivitesi en yüksek olan E vitamini türevi, alfa tokoferoldür². E vitamini çeşitli bitkisel besinlerde, özellikle soya fasulyesi ve mısır gibi tohumal bitkilerin yağlarında bol miktarda bulunmaktadır⁹. Balık beslenmesinde kullanılan bazı besinlerin içerdikleri ortalama E vitamini miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir^{2,9}.

Oksijen aerobik canlılar için önemli bir elementtir. Moleküler oksijen kendi başına hiçbir canlıda toksik etkili olmamasına rağmen hücrede metabolize edilirken bazı toksik ara ürünlere dönüşür. Moleküler oksijenin tek elektron ile tam olmayan indirgenmesi sonucu oksijenin reaktif türleri olan oksijen radikalleri oluşur ve bu radikaller oksijenin toksik etkilerinin tamamından sorumludur. Oksijen radikalleri, oksijeni kullanan bütün hücrelerde oluşur. Bu radikallerin yapımı pek çok biyolojik fonksiyonun zorunlu bir parçası olup birçok organizmada çeşitli fizyolojik olaylarda (örneğin tiroit hormonlarının sentezi ve fagositik aktivite olayları) faydalı amaçlar için kullanılmaktadır. E vitamininin temel işlevi, fizyolojik antioksidan olarak alyuvar gibi hücre, mitokondri gibi hücre içi zarlardaki doymamış fosfolipitlerin oksidasyonunu önlemektir. Antioksidan maddeler arasında E vitamininin ilk sırayı aldığı bildirilmiştir^{2,10}. E vitamini yapısındaki hidrojen iyonlarını vererek serbest radikalleri stabile edip peroksidasyon zincirini kırar (Şekil 1). Bu etkisini özellikle radikaller arasında tekli (singled) oksijeni ($O^{\cdot-2}$), çoğunlukla hidroksil radikallerini (OH^{\cdot}) ya da süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) indirgenmesi üzerinde gerçekleştirir. E vitamini, radikallerin yok edilmesi; radikal üretimi zincirinin kırılması ve radikal üretiminin baskılanması gibi mekanizmaların tamamını kullanarak, antioksidan rolü oldukça yüksek bir moleküler oksijen yoğunluğunda bile etkili olabilmektedir. Anti sterilite vitamini olarak da bilinen E vitamini¹¹, oksijensiz ortamlarda ısı ve asitlere karşı dayanıklı olsa bile, oksijenli ortamlarda hızla oksitlenir⁷.

Tablo 1. Balık beslenmesinde kullanılan bazı yem maddelerindeki ortalama E vitamini miktarları.

Table 1. The average amount of vitamin E in some nutrients used in fish feeding.

Yemin ismi	E Vit. mg/kg	Yemin ismi	E Vit. mg/kg
Yonca unu	121.0	Balık unu	24.0
Mısır gluteni	34.0	Et unu	1.0
Mısır (tane)	25.0	Et-kemik unu	1.0
Soya fasulyesi küspesi	7.0	Melas	6.0
Ayçiçek tohum. küspesi	12.0	Buğday kepeği	21.0
Pamuk tohumu küspesi	35.0	Buğday yemlik unu	3.0
		Buğday tanesi	12.0

E vitamininin etki mekanizması ve onun immun sisteme etkisi kesin olarak açıklanamamakla birlikte hücre zarlarında doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunu önlemesi ve prostaglandin sentezinin azaltılmasında rolünün olduğu düşünülmektedir^{2,7,8}. E vitamininin özellikle ağız yoluyla verilen dozunun tavuk ve balıklarda humoral ve hücresele bağışıklığın her ikisini de arttırdığı bildirilmiştir^{9,10}. İmmun dirençle besinlerdeki vitamin dengesizliği arasında zıt bir ilişki vardır⁵. E vitamininin düşük dozu ile beslenen gökkuşuğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarının¹²; Atlantik salmonlarda (*Salmo salar*)¹³ ve deniz karagözünde (*Sparus aurata*)¹⁴ komplement aktivitesinin azaldığı, balığın antikor direncinin bozulduğu bildirilmiştir. Ayrıca, E vitamininin düşük dozu ile beslenen Atlantik salmonlardan izole ön böbrek makrofajlarının bakteri öldürme aktivasyonunun² ve kanal yayın balıklarında (*Ictalurus punctata*) peritoneal makrofajların fonksiyonlarının¹⁵ azaldığı tespit edilmiştir.

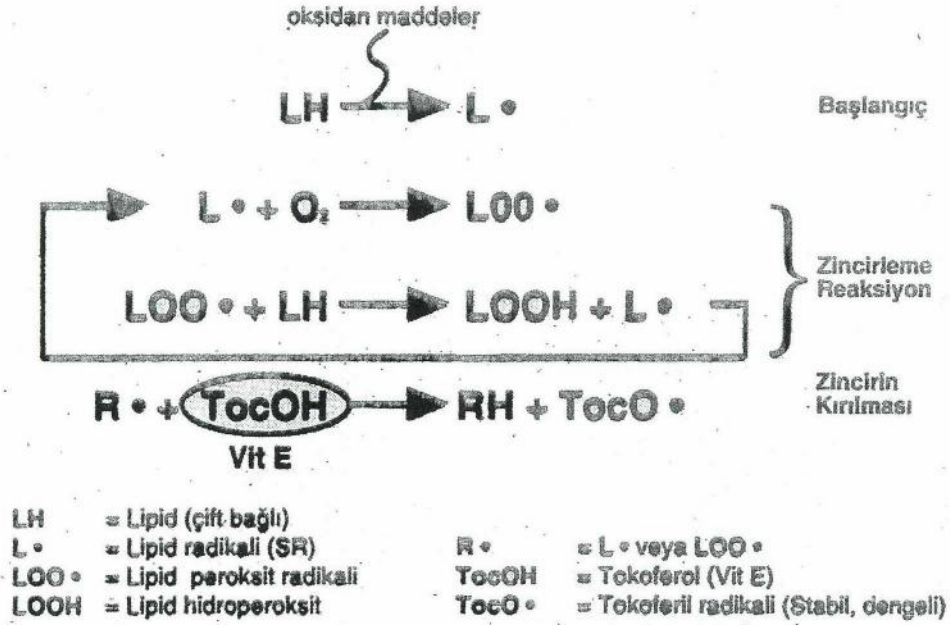
E vitamininin hücre içi antioksidan rolü yanında başka rolleri de vardır. E vitamini gerek siklooksigenaz ve gerekse tromboksan sentetaz gibi enzimler üzerine etkiyerek prostaglandin metabolizmasını çeşitli yönleriyle değiştirebilmektedirler^{7,8,13}. Bilindiği gibi prostaglandinlerden sentezlenen prostosiklin, lökotrien ve tromboksan gibi metabolitler yangı metabolizması, kalp-damar hastalıkları oluşumu, fagositoz aktivite ve komplement sistemin (C) aktivasyonu gibi bir çok önemli olayda rol oynamaktadırlar¹⁶. Düşük dozda E vitamini içeren yemlerle beslenen hayvanlarda kreatin kinaz ve ksantin oksidaz düzeyinde artışın görülmesi E vitamininin DNA sentezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir^{2,6}.

Fagositoz

Fagositik sistem; bir mikroorganizma veya yabancı partikülün yakalanarak tahrip edilmesi veya vücuttan uzaklaştırılmasında en önemli ve erken savunma mekanizmalarından biridir. Nötrofiller ve makrofajlar balığın hücresele non-spesifik savunma mekanizmalarında önemli bir role sahiptirler¹.

Fagositoz respiratory burst (oksijen patlaması) ismi verilen bir reaksiyonla ilişkilidir. Bu reaksiyon vücutta oksijen ve glikoz tüketiminin artmasıyla süperoksit radikalleri ve diğer oksijen ara ürünlerinin şekillenmesi ile karakterizedir. Bu radikaller fagosite edilmiş mikroorganizmaları öldürmek veya hücre içi bakteri öldürücü reaksiyonlar için kullanılır (Şekil 2^{17,18}). Aslında bu oksidan moleküller belirli bir düzeyde kaldıklarında, organizmanın yabancı maddeler ve enfeksiyöz ajanlara karşı önemli savunma

Şekil 1. Vitamin E'nin antioksidan etki mekanizması.
Figure 1. Antioxidative mechanism of action of vitamin E.



moleküllerindedir. Fagositozda nötrofil ve makrofajlar tarafından salınarak bakteri öldürücü etki gösterirler. Ancak bunlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya E vitamini gibi antioksidanlar yetersiz olursa bu radikaller hücrenin yada organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve yararlı enzimlerini bozup zararlı etkilere yol açarlar. Özellikle fagositik hücrelerin tahribine neden olurlar^{17,18}. Bu nedenle E vitamini fazla oluşan radikalleri inhibe ederek fagositoz olayının başlamasında ve devam etmesinde büyük önem arz etmektedir.

Gökkuşuğu balıklarının yeterli düzeyde E vitamini içeren ve içermeyen yemlerle üç ay ve on altı hafta boyunca beslendiği iki araştırma sonucunda peritoneal makrofajları toplanmış ve latex partiküllerine maruz bırakılmıştır. Alfa tokoferol bakımından fakir yemlerle beslenen balıkların hücrelerinin fagositik indeksinin kontrol yemine oranla daha az olduğu gözlemlenmiştir^{10,12}.

Komplement sistem

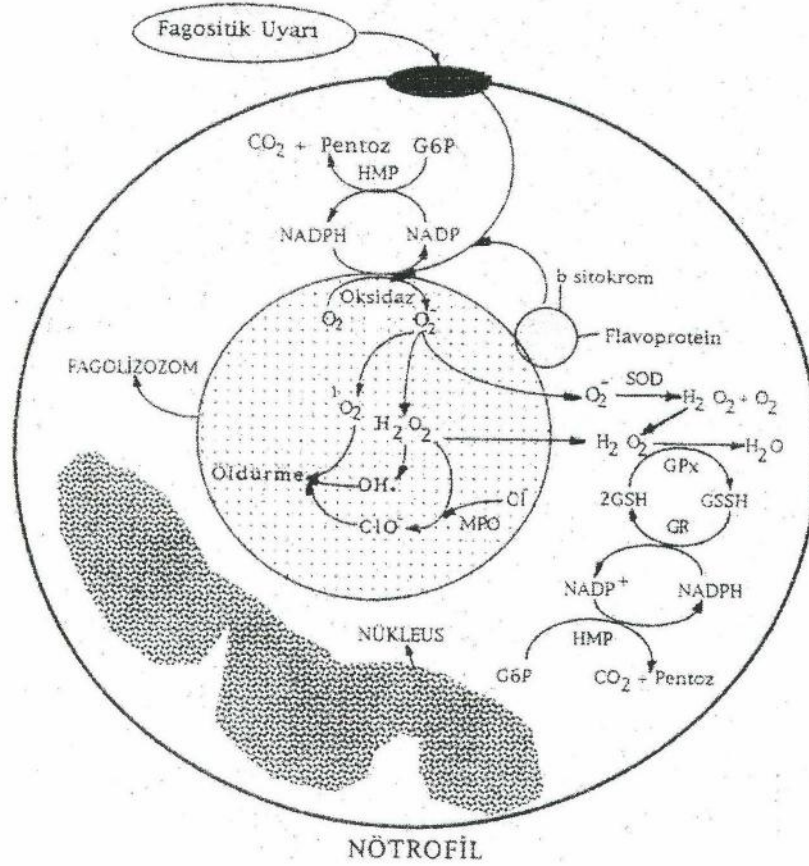
Komplement sistem; hastalıklara karşı humoral savunmanın efektör mekanizmasının oluşumunu sağlayan serum proteinlerinin oluşturduğu gruba verilen isimdir. Komplement sistem sıralı (Klasik; CCP) yada sırasız (Alternatif; ACP) olarak kendi aralarında ve ayrıca bağışık sistemin diğer öğeleriyle ilişki kurarak önemli etkiler gösterir^{1,8}. Komplement, bak-

teriler üzerine eritici etki gösterir. C₃ parçası doğrudan doğruya doğal antikorlarla yada C-reaktif protein (CRP) ile eritici ya da fagositozu hızlandırıcı etki gösterir. Balıklarda kompleman benzeri proenzimler tespit edilmiştir. Ancak sınıflandırılmaları tam olarak ortaya konulmamıştır¹⁹.

Yeterli düzeyde alfa tokoferol içeren yemle beslenenlere kıyasla, yetersiz düzeyde alfa tokoferol içeren yemlerle beslenen gökkuşuğu alabalıklarının hematolojik değerlerinin azaldığı rapor edilmiştir²⁰. Söz konusu bu çalışmada deney grubu balıkları ile kontrol balıklarına koyun kırmızı kan hücresi (SRBC) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Bir ay sonra her grubun serumlarının SRBC'ye tepkisi pasif hemolitik plak testi ile belirlenmiş ve deney grubundaki balıklarda, hemoliz titresinin önemli derecede düşük olduğu tespit edilmiştir¹⁰.

Sazan ve diğer bazı balık türlerinde yapılan çalışmalarda serumda alternatif komplement aktivitesine yüksek stok yoğunluğunun negatif etki yaptığı tespit edilmiştir. Yüksek stok yoğunluğunda tutulan ve düşük düzey E vitamini ile beslenen Sparus aurata'ların serum komplementinin azaldığı tespit edilmiştir⁵. Ayrıca düşük dozda E vitamini verilen Atlantik salmon¹³ ve Aeromonas salmonicida ile enjekte edilmiş deniz karagözü (*Dicentrarchus labrax*)⁴ gibi farklı türlerde de serum komplement üretiminin azaldığı görülmüştür.

Şekil 2. Oksijene bağımlı bakteri öldürme aktiviteleri.
Figure 2. Oxygen dependent bacteria killing activities.



Antikor üretimi

Balıklarda spesifik savunma mekanizmalarının en önemli elemanlarını immunoglobulinler oluşturmaktadır. B lenfositlerin başkalaşımı ile ortaya çıkan immunoglobulinler antijenik uyarımlar sonucu vücutta antijenler ile birleşerek spesifik bir reaksiyon verebilen glikoprotein karakterindeki moleküllerdir. Yüksek omurgalılarda en az beş immunoglobulin çeşidi tespit edilmiştir. Bununla beraber balıklarda bu immunoglobulinlerden sadece IgM'nin varlığı kesin olarak ispatlanmıştır²⁰.

Lenfosit membranlarında lipitlerin rolü oldukça önemlidir. Lenfositlerin uyarılması sırasında lenfosit zarının yağ asit kompozisyonu ve geçirgenliğinde değişme görülebilir. Hücre zarı oluşumunda yağ asitlerinin doymamışlığı lipit peroksidasyonun oluşum düzeyi açısından önemlidir. Lenfositlerdeki doymamış fosfolipit yağ asitlerinin oksidasyonu hücrenin pasif difüzyon ve enzim-katalaz trasportunu yolunu boz-

maktadır. Lenfokinler ve spesifik iyonlar gibi efektörlerin girişi ile lenfosit çoğalmasının oluşması immun dirençte oldukça önem taşımaktadır²¹. Alfa tokoferolün antioksidan özelliği oksidasyonda bu yağ asitlerinin korunmasında rol oynamaktadır. Bununla birlikte alfa tokoferolün hücre zarında yapısal etki gösterdiği veya fizikokimyasal bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Bu hücre zarlarında doymamış yağ asitlerinin devamlılığının sürdürülebilmesi için alfa tokoferole ihtiyaç vardır¹⁹. Bu nedenle immun uyarımın artırılmasında, yemlere E vitamininin ilave edilmesi gerekir.

Gökkuşuğu alabalıklarında *Y. ruckeri* veya SRBC'den biri periton içi enjekte edilmiş ve balıkları düşük düzeyde alfa tokoferol içeren yemlerle beslenilmiştir. Antijen enjeksiyonundan 30 gün sonra, serum toplanmış ve antijenin her birine tepkisi ölçülmüş ve SRBC'nin verildiği grupta alfa tokoferol eksikliğinin hemaglutinasyonu ve hemolizi önemli derecede azalttığı gözlenmiştir. Bakteriyel aglutinasyonda da azalma görülmüştür. Bu mekanizmalardaki bo-

zukluklar tam olarak açıklanamamakla birlikte, alfa tokoferolün hücre zarı fonksiyonuna bağlı olduğunu ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar C ve E vitaminlerinin dikkate değer eksikliğinin ciddi sorunlar oluşturabileceğini belirtmekte ve rasyonlara çok düşük düzeyde de olsa katılmaları gerektiğini önermektedirler¹⁰.

E vitaminin diğer kan değerlerine etkisi

Bazı araştırmacılar düşük düzeyde E vitamini bulunan rasyonlarla besledikleri farklı türdeki balıkların, immun sistemle doğrudan alakası olmayan fakat immuno-hematoloji içerisine dahil edilen hematokrit, lökosit, hemoglobinin gibi değerlerini inceledikleri çalışmalarında; E vitamini eksikliğinin bu değerleri pek fazla etkilemediğini tespit etmişlerdir^{5,6,13}.

E vitamini, antioksidan özelliğinden dolayı vücutta serbest radikallerin oluşumunun önlenmesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir²². Rasyonlarda E vitamini yetersizliği Sparus aurata'nın dolaşımdaki nötrofillerin süperoksit radikali üretiminde azalmaya neden olduğu görülmüştür²³. Selenyum ve E vitamini'nin düşük düzeyi ile beslenen kanal yayın balıklarının (*Ictalurus punctata*) makrofajlarının intrasellüler süperoksit anyon üretiminde bir azalmaya bağlı olarak fagositik aktivitede de bir azalma olduğu bildirilmiştir²⁴. Yine aynı şekilde, kırk sekiz saat için düşük doz C ve E vitamini kombinasyonu ile in vitro olarak inkübe edilen Sparus aurata makrofajlarında oksijen patlaması aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir²³. Bununla beraber; Atlantik salmon makrofajlarının süperoksit anyon üretiminin (Oksijen patlaması) E vitamini düzeyine bağlı olmadığını ileri süren araştırmalar da vardır¹³.

Protein karakterinde bir hidrolitik enzim olan lizozim, balıkların non-spesifik humoral savunma mekanizmasının önemli bir elamanıdır. E vitamini ile yapılan çalışmalarda balıkların lizozim aktivitelerine vitaminin etkisinin olmadığı bildirilmiştir¹³. Aynı şekilde düşük doz E vitamini ile beslenen yıldız başlı deniz karagözü⁵ ile Atlantik salmonların¹³ toplam plazma protein düzeylerinde farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Vücudun çeşitli patojen etkenlere karşı kendini koruması, hayatını devam ettirebilmesi için zorunludur. Savunma mekanizmalarının önemi enfeksiyonların ortaya çıkmasından sonra daha iyi anlaşılmaktadır. Balıklar, buldukları ortam nedeniyle hastalık yapabilme kabiliyetindeki bir çok mikroorganizma ile her an karşılaşma riskine sahip iken, bu karşılaşmanın çok az bir kısmında tehlikeli sorunlar ortaya

çıkılmaktadır. Çünkü; vücudun savunma sistemi, önemli bir belirti göstermeden patojen mikroorganizmayı etkisiz hale getirmektedir. Bu nedenle enfeksiyona yakalanma olasılığının çok yüksek olduğu su ortamında yaşamak zorunda olan balıklar için patojen mikroorganizmalara karşı vücudun göstereceği direnç büyük önem taşımaktadır. Bu savunma sistemini çeşitli biyolojik, kimyasal ve sentetik adjuvant ve immunostimulant karakterde maddeler kullanarak arttırmak mümkündür²⁵. Bir çok araştırmacı balık sağlığının devamında ve immun direncin artırılmasında besinlerin etkili ve bu maddeler içinde E vitamininin önemli bir yeri olduğunu bildirmiştir^{3,19,25,26}. Büyüme için gerekli olan E vitamininin, minimal düzeyden fazlası salmonların immun sistemine uyarıcı etki gösterdiği²⁷ ve balıkların hastalıklara karşı daha iyi direndiği bilinmektedir.

Balığın immun direncinde E vitamininin önemli rolü önceki çalışmalarda ortaya konulmuş, son yapılan çalışmalarda ise bu vitaminin immun sistemin fizyolojik düzeyde fonksiyonu için gerekli düzeyleri belirlenmiştir. Alfa tokoferol'ün bakteriyel¹⁸ ve protozoal²⁸ patojenlere karşı etkisi kesinlikle kanıtlanmıştır. Ayrıca, alfa tokoferolün yüksek dozlarda dahi insan ve memeli hayvanlara verilmesi durumunda diğer vitaminlere zıt olarak toksikasyon yapmadığı bildirilmiştir. Bütün bu özelliklerinden dolayı; kültür balıkçılığında yemlerde, immun sistemi güçlendirmek amacıyla E vitamininin kullanılmasıyla patojenlerden kaynaklanan ekonomik kayıp en aza indirilip sağlıklı ve ekonomik bir şekilde balık yetiştirilmesi hedeflerine ulaşmaya yardımcı olunabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Ellis AE: Non-specific defense mechanisms in fish and their role in disease processes. *Dev Biol Stand*, 49: 337-352, 1981.
- 2 Mc Dowell LR: Vitamins in animal nutrition-comparative aspects to human nutrition: Vitamin E. In: McDowell, L.R. (Ed.) Academic Press, London, 1989.
- 3 Blazer VS: Nutrition and disease resistance in fish. *Ann Rev Fish Dis*, 2: 309-323, 1992.
- 4 Obach A, Quentel C, Baudin Laurencin F: Effects of alpha-tocopherol and dietary oxidized fish oil on the immune response of sea bass *Dicentrarchus labrax*. *Dis Aqua Organisms*, 15: 175-185, 1993.
- 5 Montero D, Tort L, Robaina L, Vergara JM, Izquierdo MS: Low vitamin E in diet reduces stress resistance of gilthead seabream (*Sparus aurata*) juveniles. *Fish & Shellfish Immunology*, 11(6): 473-490, 2001.
- 6 Nazıroğlu M, Çay M, Aksakal M: Kuzularda E vitamininin bazı hematolojik ve biyokimyasal değerlere etkisi. *Türk Vet Hayvancılık Dergisi*, 20: 39-43, 1996.
- 7 Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. MIMOZA Yay 38. Konya, 1999.
- 8 Langseth L: Nutrition and immunity in man. ILSI Press, Belgium, 1999.
- 9 Sarı M, Çakmak MN: Balık Besleme. FÜ Yay, 37. Elazığ, 1996
- 10 Blazer VS, Wolke RE: The effects of \pm 5-tocopherol on the

immune response and non-specific resistance factors of rainbow trout (*Salmo gairdneri* Richardson). *Aquaculture*, 37: 1-9, 1984.

- 11 **Nazıroğlu M, Gür S, Şimşek H, Köprücü K:** Relationship between levels of beta-carotene, Vitamin A and E in the seminal plasma, spermatozoa, blood serum and liver of rainbow trout. *Vet Rec*, 21: 484-486, 2000.
- 12 **Blazer VS, Wolke RE:** Effect of diet on the immune response of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Can J Fish Aquat Sci*, 41: 1244-1247, 1984.
- 13 **Hardie LJ, Fletcher TC, Secombes CJ:** The effect of vitamin E on the immune response of the Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 87: 1-13, 1990.
- 14 **Montero D, Izquierdo MS, Tort L, Robaina L, Vergara JM:** Depletion of serum alternative complement pathway activity in gilthead seabream caused by \pm 5-tocopherol and -n-3 HUFA dietary deficiencies. *Fish Physio Biochem*, 18: 399-407, 1998.
- 15 **Wise DJ, Tomasso JR, Gatlin DM, Bai SC, Blazer VS:** Effects of vitamin E on the immune response of channel cat fish to *Edwardsiella ictaluri*. *J Aqua Animal Health*, 5: 183-188, 1993.
- 16 **Noyan A:** Fiziyoloji Ders Kitabı. 8. Baskı, Meteksan Anonim Şirketi. Ankara, 1993.
- 17 **Aksakal M, Çay M, Nazıroğlu M:** Ratlarda E vitamininin alveolar ve peritoneal makrofajların fagositik aktivitesi üzerindeki etkisi. *FÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11: 182-189, 1997.
- 18 **Özlü T, Çay M, Akbulut A, Yekeler H, Nazıroğlu M, Aksakal M:** The facilitating effect of cigarette smoke on the colonization of instilled bacteria into tracheal lumen in rats and the improving influence of supplementary vitamin E on this process. *Respirology*, 4: 245-248, 1999.
- 19 **Landolt ML:** The relationship between diet and the immune response of fish. *Aquaculture*, 79: 193-206, 1989.
- 20 **Darson M:** Role and characterization of fish antibody. *Dev Biol Stand*, 49: 307-319, 1981.
- 21 **Ferber E, Resch K:** Structure and physiologic role of lipids in the lymphocyte membrane. In: JJ Marchalonis (Ed.). *The Lymphocyte Structure and Function*. Part II. Marcel Dekker, Inc. New York, 1977.
- 22 **Nazıroğlu M:** Protective role of intraperitoneally administered vitamin E and selenium in rats anaesthetised with enflurane. *Biol Trace Elem Res*, 69: 199-209, 1999.
- 23 **Wise DJ, Tomasso JR, Gatlin DM, Bai SC, Blazer VS:** Effects of dietary selenium and vitamin E on red blood cell peroxidation glutathione peroxidase activity, and macrophage superoxide anion production in channel cat fish. *J Aqua Animal Health*, 5: 177-182, 1993.
- 24 **Mulero V, Estaban MA, Mesenguer J:** Effects of in vitro addition of exogenous vitamins C and E on gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) phagocytes. *Fish Physiology and Biochemistry*, 18: 399-407, 1998.
- 25 **Anderson DP:** Immunostimulants, Adjuvants, and Vaccine Carriers in Fish: Applications to Aquaculture. *Ann Rev Fish Dis*, pp: 281-307, 1992.
- 26 **Arslan A, Nazıroğlu M, Gönülalan Z, Sarıgöl C, Aksakal M:** Farklı muhafaza sıcaklığı ve sürelerinin balık eti vitamin E miktarına etkisi. *Tr J Vet Anim Sci*, 21: 211-214, 1997.
- 27 **Waagbo R, Sandnes K, Lie O, Nilsen ER:** Health aspects of dietary lipid sources and vitamin E in Atlantic salmon (*Salmo salar*). I. Erythrocyte total lipid fatty acid composition, haematology and humoral immune response. *Fiskeridirektoratets Skrifter Serie Ernæring*, 6: 47-62, 1993.
- 28 **Nazıroğlu M, Şaki CE, Sevgili M:** The effects of buparvaquone treatment on the levels of some antioxidant vitamins, lipid peroxidation and glutathione peroxidase in cattle with Theileriosis. *J Vet Med B*, 46: 233-239, 1999.