

T Lenfositlerin Gelişimi, Fonksiyonları ve Histokimyasal Özellikleri

Feyzullah BEYAZ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Özet : Kemik iliğinde embriyonal pluripotent köken hücrelerden (hemasitoblast) farklılaşan pre-T lenfositler (pre-T hücreleri) timusun korteksine göçerler. Timik kortekste, hücre membranlarında TCR (T hücre antijen reseptörü) ve CD (Yüzey farklılaşma antijenleri) gibi spesifik yüzey moleküllerinin kazanılması ile birlikte immunolojik fonksiyonları yerine getirebilen immun yetenekli T lenfositler oluşur. İmmun yetenekli T lenfositler, antijenlerle etkileşimleri sonucunda aktive olarak lenfoblastlara dönüşürler. Lenfoblastların proliferere ve diferensiyeye olması ile sitotoksik, yardımcı, baskılayıcı ve bellek T lenfosit alt grupları meydana gelir. Bu derlemede, T lenfositlerin gelişimi, fonksiyonları ve histokimyasal özelliklerine yönelik bilgiler verildi.

Anahtar Kelimeler: CD, TCR, Timus, T lenfosit

Development, Functions and Histochemical Properties of T Lymphocytes

Summary : T lymphocytes (T cells) are differentiated from embrional pluripotent stem cells in bone marrow in that they migrate to the thymic cortex where they become immunocompetent similar to TCR and CD in expressing their specific cell membranes. These molecules permit them to perform their immunological functions. Immunocompetent T lymphocytes that have been activated by interaction with an antigen also transform into lymphoblasts that proliferative and differentiate into cytotoxic, helper, suppressor and memory which is subsets of T lymphocytes. In this review, some information was given about development, functions and histochemical properties of T lymphocytes.

Key Words: CD, TCR, thymus, T lymphocyte

Giriş

Lenfositler, çapları ve sitoplazma miktarları temel alınarak büyük, orta ve küçük olmak üzere üç tipe ayrılır (8,23). Küçük tip lenfositleri, T ve B lenfosit alt tipleri oluşturur. T ve B lenfositlerin gelişimi, yaşam süreleri ve fonksiyonları birbirinden farklıdır. Morfolojik olarak ayırt edilemezler, ancak belirleyici yüzey moleküllerine karşı immunohistokimyasal boyama teknikleri kullanılarak ayırt edilebilirler (8,13). Kanda bulunan küçük tip lenfositlerin büyük çoğunluğunu (% 80) T lenfositler oluşturur. B lenfositler sıvısal (humoral), T lenfositler ise hücresele (sellüler) bağışıklıktan sorumludurlar (23).

Lenfositlerin çekirdekleri, hücre şekline uyacak biçimde yuvarlak olup, bir taraflarında hafif bir çöküntü bulunabilir. Çekirdek heterokromatiktir; kan boyaları ile koyu mavi-mor renkte boyanır, nukleolusu kromatin kamufle etmiştir. Sitoplazma ise ışık mikroskopunda bazen hiç görülemeyecek kadar azdır (23). İnaktif olan lenfositler organellerden fakirdirler. Elektron mikroskopik olarak bu hücreler çok küçük Golgi kompleksine, bir sentriyole ve bir iki mitokondriyona sahiptirler. Endoplazmik retikulum az, bağımsız ribozom ve polizoma ise çok sayıdadır. Lenfositler spesi-

fik granüller içermezken, az miktarda azurofil granüllere sahiptirler (8,12).

1. T Lenfositlerin Kökeni ve Gelişimi

Kemik iliğinde bulunan embriyonal pluripotent köken hücreler, bazı sitokinlerin uyarıcı etkisi ile gelişip, farklılaşarak pre-T lenfosit haline dönüşürler (2,10). Kemik iliğinde pre-T lenfositler halinde farklılaşan hücreler insan, memeli hayvanlar ve kanatlılarda dolayısıyla geçerek timusun korteksine giderler (8,12,23). Timusa gelen bu hücreler hızla çoğalarak gelişip olgunlaşırlar (1,2,4,21). Olgunlaşma timusun korteksinde başlar. Timusta olgunlaşma aşamalarında bazı spesifik yüzey molekülleri (TCR, CD) kazanarak antijenik uyarımlara yanıt verebilecek bir yeteneğe kavuşurlar. T lenfositler medullaya gelince özellikle CD⁴ ve CD⁸ iki farklı karakter gösterir. CD⁴⁺ yapısı gösterenler yardımcı T lenfositleri, CD⁴⁻ yapısı gösterenler ise sitotoksik/baskılayıcı T lenfositleri şekillendirirler (2,10). Bu yüzey farklılaşma antijenleri aynı zamanda bu iki lenfosit fonksiyonel olarak da birbirinden ayırır. T lenfositler, timusta bu tarz gelişmeleri yanı sıra çok önemli bir yetenek daha kazanırlar, o da kendinden olanla olmayan antijenik molekülleri tanımlarıdır. Kendine ait MHC moleküllerini tanıyan ve onlara karşı reaksiyon gösteren hücreler negatif seleksiyona uğrarlar. Negatif seleksiyon sonucunda timusun korteksinde çok sayıda immature lenfosit ölür

(%90). Vücuda ait MHC molekülleri ile bağlanmış olan yabancı protein tabiatındaki antijenleri tanıma yeteneği kazanılmasına da pozitif seleksiyon denilir. Negatif ve pozitif seleksiyonlar sonucunda immun yetenekli T lenfositler medulladan kan dolaşımına katılırlar (2,8,10,21).

T hücre farklılaşmasındaki bu olaylar zinciri timusun lenfosit dışındaki hücreleri (stromal epiteliyal hücreler) ve mikro çevreye bağlıdır. Stromal epiteliyal hücrelerin lenfosit farklılaşmasında etkili olan çeşitli sitokinler salgıladıkları bilinmektedir. Epiteliyal hücrelerin timik hormonlar olarak da yorumlanan peptid yapısında salgıladıkları maddeler, timusta kısa-alan etkileşimlerine aracılık eder (1,4,8,21). Bunlardan birisi olan timulin olgunlaşmamış lenfositler üzerindeki reseptörlere bağlanarak, T lenfosit yüzey moleküllerinin sentezini uyarır. Timik humoral faktör (THF) T lenfositlerin klonal yayılması ve farklılaşmasında rol oynar. Timopoetin de timosit farklılaşmasını kolaylaştırıcı fonksiyonu vardır. Diğer bir peptid olan timozin ise T lenfosit farklılaşmasını hızlandırıcı etkiye sahiptir (1,8). Timusta bulunan makrofajlar da T lenfosit olgunlaşması ve klonal proliferasyonda etkili olan bazı sitokinleri salgılamak yeteneğindedir (8,21). Ayrıca tiroid, hipofiz, adren ve gonadların sahip oldukları bazı hormonların T lenfosit olgunlaşması üzerine etkileri bulunmaktadır. Bunlardan adenokortikosteroidler timik kortekste T lenfosit sayısını azaltıcı, tiroksin kortikal epiteliyal retiküler hücrelerde timulin üretimini stimüle edici ve somatotropin ise timik kortekste T lenfosit gelişimini arttırıcı etkiye sahiptir (12).

Timusta olgunlaşan T lenfositler periferel kana geçer ve dalak, lenf düğümleri, Peyer plakları, tonsiller ve sekonder lenfoid organ görevi gören diğer mukoza ile ilişkili lenfoid dokulara (MALT) giderek, kendilerine ait bölgelere yerleşirler (6,7,12). Dalakta beyaz pulpanın arterleri saran bölgelerine (periarteriyel lenfatik kılıf: PALS), lenf düğümlerinde korteksin medullaya bakan yarımı (parakortikal bölge) ve interfoliküler bölgelere (13,15,19,20,22), Peyer plaklarında ise özellikle interfoliküler alanlara ve korona bölgesine (3,5,6,7) yerleşerek buralarda aylarca hatta yıllarca yaşamlarını sürdürürler.

2. T Lenfosit Yüzey Molekülleri

2.1. T hücre reseptörü (Antijen Reseptörü, TCR)

TCR, antikor benzeri heterodimer yapıdadır. TCR'ler iki adet polipeptid zincirinden (α , β) oluşmakta ve bunlar uyarımların iletilmesinde CD3 molekülleri ile birlikte fonksiyon yapmaktadır (26,28). Bu $\alpha\beta$

TCR'lerin yanısıra, az sayıda olan ve dimerler taşımayan ($\alpha\beta$), yüzeylerinde $\gamma\delta$ TCR'lerini bulunduran T lenfositleri de vardır. Bu hücreler aynı zamanda CD4⁺8⁺ özelliği de taşımaktadır (2,11,25,28).

TCR'lerin antijenlerle bağlantı kurması indirekt olup, ancak antijen işleyen ve sunan hücreler aracılığı ile olmaktadır. Bu bağlanma durumu, yüzey farklılaşma antijenlerinin bulunduğu alt gruplara göre değişmektedir (2,10,25).

2.2. Yüzey farklılaşma antijenleri (CD'ler)

T lenfositlerin yüzeyinde işlenmiş peptid antijenleri tanımada TCR'lere yardımcı olan ve aynı zamanda antijen sunan hücreler ve hedef hücrelerle bağlantı kurabilen bazı önemli reseptörler vardır (11,17,26).

CD2: T lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD2 koyun eritrositlerini bağlamada etkili olduğu gibi, yüzeylerinde lenfosit fonksiyon antijeni (LFA-3) bulunan antijen sunan hücreler (APC) ve diğer hücrelerle bağlantı kurabilen bir hücrelerarası adhezyon molekülüdür (2,10,28).

CD3: Genellikle $\alpha\beta$ TCR'ler ile fiziksel bir bağlantı (TCR:CD3) içinde bulunurlar. CD3, $\alpha\beta$ TCR heterodimeri tarafından algılanan antijenik sinyallerin çekirdeğe ulaştırılmasında önemli rollere sahiptir. Çünkü CD3'ün sitoplazmik uzantıları TCR'lerden daha uzundur (2,10).

CD4: Yardımcı T lenfositlerin yüzeylerinde bulunan CD4, yüzeylerinde MHC-II molekülleri bulunan hücrelerle bağlantı kurar (2,12,17,28).

CD8: Sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositlerin yüzeylerinde bulunur, yüzeylerinde

MHC-I molekülleri bulunan diğer hücrelerle karşılıklı teması sağlar (10,12,17,28).

CD28: Yardımcı T lenfositlerinde bulunur ve antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan B-7 ile bağlantı kurarlar, yardımcı T lenfositlerin aktivasyonuna yardım ederler (12). Bunlardan başka olgun T lenfositlerin yüzeylerinde CD5, CD6, CD7, CD11c, CD21, CD25, CD40L, CD45 gibi yüzey molekülleri de bulunmaktadır.

2.3. Eritrosit reseptörü (ER)

Eritrosit reseptörleri, 40.000-50.000 Dalton molekül ağırlığında bir polipeptidtir. Farelerde Leu-5, insanda T11 olarak bilinirler ve eritrositlere bağlanarak rozet şekillendirirler (2).

2.4. İmmunoglobulin reseptörü (FcR)

T lenfositler, Fc reseptörlerine sahiptirler, fakat B hücrelerine göre miktarları oldukça azdır (2,26).

2.5. Komplemant reseptörü (CR)

Olgun T lenfositlerin yüzeyinde komplemanın C3b fraksiyonu ile bağlantı kurabilecek reseptörler bulunmaktadır (2,10).

2.6. Histamin reseptörleri

T lenfositler, B lenfositlerde bulunmayan H₂ histamin reseptörlerine sahiptir. Histaminin etkisi ile bu reseptörlerin stimülasyonu sonucunda siklik AMP (cAMP) artarak T lenfosit aktivitesini azaltır. T lenfositler cAMP'nin baskılanmasını stimüle eden az sayıda H₁ reseptörüne de sahiptirler, böylece T lenfosit aktivitesi artırılır (26).

2.7. Alfa fetoprotein reseptörleri

Bazı T lenfositler, fetal serum proteini olan alfa fetoprotein için reseptörler taşırlar. Alfa fetoprotein baskılayıcı T lenfositlerin aktivitelerini stimüle eden güçlü bir stimulatördür (26).

2.8. MHC Antijenleri

Olgun ve aktive olmuş T lenfositler, yüzeylerinde çoğunluğu MHC-II olmak üzere MHC-I moleküllerini de taşırlar (2,10).

2.9. Mitojen Reseptörleri

Mitojen adı verilen belli doğal bileşikler (lektinler, pytohemagglutinin, concovalin A vb) lenfosit bölünmesini uyarıcı etkiye sahiptirler (2,26).

3. T Lenfosit Enzimleri

3.1. Hidrolitik enzimler

Lenfosit alt tiplerinin ayırt edilmesinde enzimlerden yararlanılmaya çalışılmış ve ilk olarak lizozomal enzimlerden olan asit fosfataz üzerinde durulmuştur. Ancak bu enzimin hem T hem de B lenfositlerde bulunduğu saptanmasından sonra lenfosit tiplerini ayırt etmede kullanılamayacağı anlaşılmıştır. Son zamanlarda non spesifik esterazlardan olan alfa naftil asetat esterazın (ANAE) T lenfositlerde bulunduğu, B lenfositlerde ise bulunmadığı belirlenmiştir. ANAE pozitif reaksiyonun insan ve hayvanların perifer kan ve

doku lenfositlerinde 1-2 adet lokalize granül şeklinde gözlemlendiği, B lenfositlerin ise buna negatif reaksiyon verdiği görülmüştür (3,5).

3.2. Terminal deoksinukleotid transferaz

Olgun T ve B lenfositlerde bulunmazken, olgunlaşmamış T lenfositlerde bulunur (26).

3.3. Purine-salvege-pathway enzimler

Adenozin deaminaz, 5-nükleotidaz ve purin nükleotid fosforilaz enzimlerinin her birisinin yokluğunda immün yetmezlik olduğu için lenfosit fonksiyonlarında önemlidirler. Beş-nükleotidaz hem T, hem de B lenfositlerde, adenozin deaminaz T lenfositlerde B lenfositlere göre daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Purin nükleotid fosforilaz ise T lenfositlerin sitoplazmasında bulunabilir, fakat B lenfositlerde yoktur (26).

4. T Lenfosit Alt Grupları ve Fonksiyonları

4.1. Sitotoksik T lenfositler

Bu hücrelerin yüzeylerinde CD8 molekülleri bulunur, CD4 yüzey moleküllerini ise taşımazlar (10,26). Organizmaya giren yabancı hücreleri, organizmada şekillenen tümör hücrelerini, virusla enfekte hücreleri ve vücuda ait bazı hücreleri öldürme yeteneğine sahip bir direkt saldırı hücresidir (2,10). Bunun sonucunda bu hücrelere sıklıkla katil hücreler de denilir. Sitotoksik T lenfositler, normal olmayan hücreleri kolayca tanıyarak onları ekstraselüler bir mekanizma ile öldürür. Bu hücrelerin fagositoz aktiviteleri yoktur, bu nedenle intraselüler öldürme yeteneğine sahip değildirler (26). Sitotoksik T lenfositler, antijen sunan hücrelerin ve hedef hücrelerin yüzeylerindeki MHC-I molekülü ile birleşmiş olan endojenik peptid antijenleri kendilerinde bulunan $\alpha\beta$ TCR'ler yardımıyla tanıyarak uyarılırlar. Bu uyarımdan sonra sitotoksik T lenfositleri perforin olarak isimlendirilen ve hedef hücrenin membranında nokta şeklinde geniş yuvarlak boşluklar oluşturan maddeler sentezlerler (2,8,26). Bunlar serin esteraz, kondrotin sülfat A, protein toksinleri, proteoglikanlar gibi diğer substantlarla birlikte bir granül içerisinde bulundukları ve hedef hücrenin yüzeyinde oluşan boşluklardan girerek hücrenin DNA'sını tahrip ederler. Hücre membranında oluşan delikler osmotik bariyeri bozarlar ve iyon değişimini olumsuz yönde etkilerler. Çok geçmeden hedef hücre şişkinleşir ve genellikle kısa bir zaman içerisinde tamamen erir (2,26).

4.2. Yardımcı T lenfositler

T lenfositlerin büyük bir çoğunluğunu yardımcı T lenfositler oluşturmaktadır. Yüzeylerinde CD3 ve CD4 reseptörlerini taşıyan yardımcı T lenfositler, antijen sunan hücreler tarafından işlenerek MHC-II molekülleri ile birlikte hücre yüzeyinde kendilerine sunulan yabancı peptid yapıdaki antijenleri kendilerinde bulunan $\alpha\beta$ TCR'ler yardımıyla tanır ve uyarılırlar (2,10,26,27). Bu uyarımlar sonucunda bir farklılaşma ve gelişme aşamasına geçerek, çeşitli gen düzenlemelerine bağlı olarak sitokin sentezleyecek kapasiteye ulaşırlar (10,27).

Yardımcı T lenfositlerden salınan sitokinler ve fonsiyonları şunlardır:

İnterlökin-2: Önceleri T lenfosit geliştirici faktör olarak bilinen IL-2, bazı aktive olmuş yardımcı T lenfositler tarafından salınan gerçek bir T lenfosit sitokinidir. IL-2, sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositlerin her ikisinin de proliferasyonuna neden olan güçlü stimulatör bir etkiye sahiptir (14).

İnterlökin-3: Aktive olmuş yardımcı T lenfositler tarafından üretilirler. Başlıca mast hücreleri olmak üzere bir çok hücrenin gelişimini arttırlar (12).

İnterlökin-4: Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri tarafından üretilir. IL-3 ile birlikte mast hücrelerinin gelişiminde sinerjik rol oynar. B lenfosit ve diğer T lenfositlerin gelişiminin arttırılmasını, B lenfositlerde ve monositlerde IgE için Fc reseptörlerinin uyarılmasını sağlar (12,26).

İnterlökin-5: Aktive olmuş yardımcı T lenfositler tarafında üretilir. Eosinofil granülositlerin farklılaşmasında, IgA üretiminde ve B lenfosit gelişiminin stimule edilmesinde rol oynar (2).

İnterlökin-6 : Aktive olmuş yardımcı T lenfositler tarafında üretilir. IL-4 ve IL-5 ile birlikte B lenfosit gelişiminde rol oynar (2,26).

TNF- β (Tumör nekrozis faktör): Yardımcı T lenfosit ile sitotoksik T lenfositler tarafından üretilir ve sitotoksik bir faktör olarak görev yapar (2,10).

GM-CSF (Granülosit monosit-koloni stimule edici faktör): Yardımcı T lenfositlerle birlikte makrofajlar ve monositler tarafından üretilir. Granülositlerin ile eritrosit progenitorların gelişmesinde ve makrofajların aktivasyonunda rol oynar (10,26).

TGF- β (Transforming growth faktör): Yardımcı T lenfositler, baskılayıcı T lenfositler, B lenfositler ve trombositlerde üretilir. T ve B lenfositlerin proliferasyonunu engellerken, fibroblast

proliferasyonunu arttırır (2,26).

γ -İnterferon: Yabancı mikroorganizmaların yok edilmesinde ve fagositozda daha etkili olabilmeleri için makrofajları çekici ve aktive edici fonksiyonları vardır (26).

Yardımcı T lenfositlerin, Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt grubu bulunmaktadır. Th1'in başlıca B lenfositlere yardım etme ile ilgili oldukları ve IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgıladıkları, Th2'nin ise başlıca diğer T lenfositlere ve özellikle virüsle enfekte hücrelerin yok edilmesine aracılık ettikleri, makrofajların bakterileri öldürmelerine yardımcı oldukları ve de IL-2 ile γ -interferon salgıladıkları bilinmektedir (2,12).

4.3. Baskılayıcı T lenfositler

Bu hücreler de yüzey molekülleri bakımından sitotoksik T lenfositlere benzerler. CD3 ve CD8 taşıırken, CD4'e sahip değildirler (9,18). Baskılayıcı T lenfositler, sitotoksik ve yardımcı T lenfosit ile B lenfosit ve plazma hücre aktivitelerinin baskılanması, allerjik reaksiyonlara katılma ve kemik iliğinde eritrosit olgunlaşmasının düzenlenmesi ile ilgili fonksiyonlara sahiptir (9,12,26). Yardımcı T lenfositler, baskılayıcı T lenfositleri aktive ederken, baskılayıcı T lenfositler, yardımcı T lenfositlerin negatif bir kontrolörü olarak hareket ederler ve böylece yardımcı T lenfositlerin aktivite seviyelerini ayarlarlar. Baskılayıcı T lenfositler, bireyin sahip olduğu dokulara karşı immün sistem yeteneğinin sınırlandırılmasında da önemli bir rol oynamaktadır (9, 18). Sentezledikleri lenfokinler aracılığıyla immün yanıtı kontrol altına alırlar ve regulasyonunu sağlarlar. Bu baskılayıcı etkileri daha çok B lenfositler ve ayrıca MIF (makrofaj inhibisyon faktör) ile makrofajlar üzerine olmaktadır (2).

4.4. Bellek T lenfositler

Bellek T lenfositler de yardımcı T lenfositler gibi CD3 ve CD4 yüzey moleküllerine sahiptir. Vücuttaki esas fonksiyonları birincil antijenik uyarımları hafızaya alarak, ikinci kez aynı antijenik uyarımla karşılaştıklarında bunları çok kısa zamanda algılamak ve immunolojik bir yanıt vermektir (2,16,23). Uzun ömürlü olan ve küçük lenfositler arasında yer alan bu hücrelerin, bilgileri hafızaya almasının esasını birincil uyarımlarda kendilerinde meydana gelen ve sitokin sentezi yönünden gelişen gen düzenlenmeleri ve bunlara bağlı olarak yüzeylerinde oluşan spesifik reseptörler oluşturur. Böylece uyarımlara hazır bir durumda olan bellek T lenfositleri, aynı antijenin

vücutta girdiği hallerde, makrofajlar tarafından sunulan işlenmiş antijenleri hemen tanıır ve uyarılarak çoğalmaya başlarlar. Ardından sitokin sentezi ve buna bağlı olarak da B lenfositlerin (genellikle bellek B lenfositlerin) uyarılması sonucu daha erken ve daha yüksek titrede antikor sentezi veya immunolojik bir yanıt meydana gelir (2,10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bellek T lenfositlerin de 2 alt tipinin bulunduğu bildirilmektedir (24).

Kaynaklar

- Anderson G, Jenkinson EJ, 2001. Lymphostromal interaction in thymic development and function. *Nat Rev Immunol.*, 1: 31-40.
- Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS, 1994. *İmmunoloji*. 1. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s.119-150.
- Aştı RN, Tanyolaç A, Kurtdede N, Özen A, 1997. T ve B lenfositlerin Ankara keçilerinin lenfoid dokularındaki dağılımı. *Türk Vet Hay Derg.*, 21: 99-105.
- Bergman RA, Afifi AK, Heidger PD, 1996. *Histology*. Saunders text and reviews series. Philadelphia, p. 150-151.
- Beyaz F, 2002. Sığır fütüslerinde ileal Peyer plaklarının gelişimi üzerinde ışık ve elektron mikroskopik çalışmalar. Doktora tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Histoloji-Embriyoloji Programı Ankara*.
- Bianchi ATJ, Zwart RJ, Jeurissen SHM, Moonen-Leusen HWM, 1992. Development of the B- and T-cell compartments in porcine lymphoid organs from birth to adult life: an immunohistological approach. *Vet Immunol Immunopathol.*, 33: 201-221.
- Blaschke V, Micheel B, Pabst R, Westermann J, 1995. Lymphocyte traffic through lymph nodes and Peyer's patches of the rat: B and T cell specific migration patterns within the tissue, and their dependence on splenic tissue. *Cell Tissue Res.*, 282: 377-386.
- Bloom W, Fawcett DW, 1994. *A Textbook of Histology*. 12th Ed., Chapman and Hall, Newyork-London, p.124-144.
- Brankovan V, Bean MA, Martin PJ, Hansen JA, Sadamoto K, Takahashi Y, Akiyama M, 1983. The cell surface phenotype of a naturally occurring human suppressor T-cell of restricted specificity: definition by monoclonal antibodies. *J Immunol.*, 131: 175-179.
- Diker KS, 1998. *İmmunoloji*. 1.baskı. Medisan Yayınevi, Ankara. s.:22-59.
- Eskra L, O'Reilly KL, Splitter GA, 1991. Effect of monoclonal antibodies on in vitro function of T-cell subsets. *Vet Immunol Immunopathol.*, 27: 215-222.
- Gartner LP, Hiatt JP, 1997. *Color Textbook of Histology*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, pp. 196-249.
- Hein R, 2000. Organization of mucosal lymphoid tissue. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 1: 1-14.
- Helfand HS, Modiano JF, Nowell PC, 1992. Immunophysiological studies of interleukin-2 and canine lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol.*, 33: 1-16.
- Landsverk T, Halleraker M, Aleksandersen M, McClure S, Hein W, Nicander L, 1991. The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development. *Vet Immunol Immunopathol.*, 28: 1-16.
- Lanzavecchia A, Sallusto F, 2000. Dynamics of T lymphocytes responses: intermediates, effectors, and memory cells. *Science*, 290: 92-97.
- Moore PF, Rossitto VP, Danilenko MD, Wielenga JJ, Raff FR, Severns E, 1992. Monoclonal antibodies specific for canine CD4 and CD8 define functional T lymphocyte subsets and high-density expression of canine neutrophils. *Tissue Antigens*, 40: 75-85.
- Morimoto C, Letvin NL, Distaso JA, Aldrich WR, Schlossman ST, 1985. The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. *J Immunol.*, 134: 1508-1515.
- Onori P, Franchitto A, Sferra R, Vetusch A, Gaudio E, 2001. Peyer's patches epithelium in the rat: A morphological, immunohistochemistry, and morphometrical study. *Dig Dis Sci.*, 46: 1095-1104.
- Pabst R, Rothkötter H.J, 1999. Postnatal development of lymphocyte subsets in different compartments of the small intestine of piglets. *Vet Immunol Immunopathol.*, 72: 167-173.
- Petrie HT, 2002. Role of thymic organ structure and stromal composition in steady-state postnatal T-cell production. *Immunol Rev.*, 189: 8-20.
- Roccabianca P, Woo JC, Moore PF, 2000. Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *Vet Immunol Immunopathol.*, 75: 27-42.

23. Sağlam M, Aştı RN, Özer A, 2001. *Genel Histoloji*. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd., Ankara. s.212-216.
24. Sallusto F, Lening D, Foister R, Lipp M, Lanzavecchia A, 1999. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*, 401: 708-712.
25. Spits H, 2002. Development of alfabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol.*, 2: 760-772.
26. Stites DP, Terr AI, 1991. *Basic and Clinical Immunology*. 7th Ed., Appleton&Lange, Connecticut, p.16-77.
27. Suciufoca N, Reed E, Rubinstein P, Mackenzie W, King DW, 1985. A late differentiation antigen associated with the helper inducer functions of human T cells. *Nature*, 318: 465-467.
28. Wilson RA, Zolnai A, Rudas P, Frenyo LV, 1996. T cell subsets in blood and lymphoid tissues obtain from fetal calves, maturing calves, and adult bovine. *Vet Immunol Immunopathol.*, 53: 49-60.

Yazışma Adresi :

Arş. Grv. Dr. Feyzullah BEYAZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
Sümer Mah. Barış Manço Cad. No: 1 P.K.: 38090
Kocasinan-Kayseri
Tlf: 0-352-3380005-6 / 1204
Faks: 0090-352-3372740
e-mail: fbeyaz@erciyes.edu.tr