

Erişkin Boğa ve Koç Duktus deferensin de MHC Sınıf II Antijenlerinin Dağılımı

Berna GÜNEY SARUHAN,¹ Uğur TOPALOĞLU¹, M. Erdem AKBALIK¹, M. Aydın

KETANİ¹, Hakan SAĞSÖZ¹

¹Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji A.B.D /Diyarbakır

Özet

MHC sınıf II molekülleri, antijen- spesifik bağışıklık tepkisinin başlatılması için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, normal boğa ve koç duktus deferensin de (DD) MHC II pozitif hücrelerin immunohistokimyasal teknik kullanılarak dağılımları araştırıldı. Yerel bir kesimhaneye getirilen sağlıklı ve olgun 8 adet boğa ve koç'dan alınan doku örnekleri çalışma için toplanmıştır. MHC II pozitif hücrelerini göstermek için streptavidin-biotin peroksidaz kompleks boyama yöntemi kullanılmıştır. MHC II pozitif hücreleri, her iki türün yüzey epitelinde, bağ dokusunda, düz kas hücrelerinde ve damarların bazı endotel hücrelerinde görülmüştür. Sonuç olarak, DD'nin MHC II proteinleri için spesifik bir dağılım sergilediği ve iki farklı hayvan türünde de değişken bir fonksiyonel öneme sahip olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Boğa, Duktus Deferens, immunohistokimya, Koç, MHC Sınıf II.

Distribution of Class II Major Histocompatibility Antigens in The Ductus Deferens of The Adult Bull and Ram

Summary

MHC class II molecules thereby are critical for the initiation of the antigen-specific immune response. In this study, we investigated the distribution of MHC II-positive cells in the normal bull and ram ductus deferens (DD) using an immunohistochemical technique. The tissue samples of taken from 8 of the healthy and mature male bull and ram were collected from a local slaughterhouse. Streptavidin-biotin peroxidase complex staining was used to detect MHC II+ cells. MHC II+ cells were found in the surface epithelium, connective tissue, smooth muscle cell and some endothelial cells of the vessels in both species. In conclusion the present findings exhibited a specific pattern of distribution for MHC II proteins under study, sug-gesting a variable functional significance of the DD in the two different animal species.

Key Words: Bull, Ductus deferens, Immunohistochemistry, MHC Class II, Ram.

Giriş

Duktus deferens üretraya epididimiden sperma ileten tübuler bir yapıdır. Karın boşluğunda ureteri geçtikten sonra iğ şeklinde bir genişleme yapar (1). Yapılan araştırmalarda erkek üreme sisteminde en az anlaşılan ve çalışılan organ olduğu belirtilmiştir (2). Duktus deferens insanda dahil bir çok türde mikroanatomik olarak içten dışa doğru; tunika mukoza, tunika muskuloza ve tunika adventisya tabakalarından meydana gelir (3). Lumenden dışarı doğru uzanan mukozal kaplamalar longitudinal kıvrımlar olarak tanımlanır ve lümenin düzensiz görülmesini sağlar (3). Kıvrımlar ejakülasyon esnasında genişleyemeye yardımcı olur. Epitel pseudostratifiye bazal ve prinsipal (esas) hücrelerden oluşan ve testis tarafından üretilen fazla miktardaki sıvıyı absorbe edebilen stereosilya denilen saçaklara sahip olarak tanımlanır. Kalın düz

kas tabakası peristaltik hareketleriyle ejakülasyon esnasında pompalama aktivitesinden sorumludur. Adventisya katmanı, çok sayıda kandamarı içeren gevşek bağdokusundan yapılmış olup farklı tabakalara besin desteği sağlar (3). Uzun zamandır sperm ve diğer testikular bileşenlerin hayvanlarda ve insanlarda potansiyel immünojenler olduğu kabul edilmiştir (4). Fertilizasyonun şekillenmesi ve sürdürülebilirliği üreme, endokrin ve immun sistemler arasında yakın ve sıkı etkileşimleri gerektirir (5). Spermiyumların canlılıklarını koruması ve muhafaza etmesi, duktus deferens'in fertilizasyonu düzenlemesindeki rolü, yapısal işlevi ve fonksiyonel bütünlüğü ile ilişkilidir (6). Canlılarda yaşamın devamı için, yabancı antijenlerin bağışıklık sistemi tarafından tanınması ve bunlara karşı bir savunma mekanizmasının geliştirilmesi

gerekir. Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri” ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku uyum Kompleksi, *MHC* olarak adlandırılır (7). Major doku uygunluk kompleksi antijenleri (MHCs), T lenfositlere antijenik peptidleri sunarak bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynarlar. MHC II molekülleri CD4 +T hücrelerine antijen sunmak için özelleşerek bağışıklık tepkilerinin başlangıç ve yayılmalarında önemli roller oynarlar (8, 9). Geçmiş yıllarda, hem insanlarda hemde farelerde MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerinin tanımlanması ve fonksiyonları yaygın olarak çalışılmıştır (9). Erkek üreme kanalına yerleşmiş lenfositler’in immünolojik bariyerde önemli rol oynadıkları bildirilmektedir (10). Daha çok insan, rat ve farelerde yapılan çalışmalarda rete testis, epididimis ve vas deferensde hem intraepitelyal hemde interstisyel yerleşimli lenfositler’in varlığı gösterilmiştir (10). Normal ve infertil erkeklerde testis yanısıra epididimis ve vas deferensin farklı bölgelerinde immun hücrelerin immunofenotipleri ve dağılımları karakterize edilmiştir (10). Bununla beraber yaptığımız taramalarda MHC sınıf II moleküllerinin boğa ve koç duktus deferensinde yerleşim ve dağılımlarıyla ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bu çalışma, yetişkin boğa ve koç duktus deferensinde MHC sınıf II moleküllerinin fonksiyonel karşılaştırılmalı dağılımlarını incelemek amacı ile planlanmıştır

Materyal ve Metod

Hayvan ve dokuların temini

Çalışmada materyal olarak, Diyarbakır ilinde yerel mezbahalara getirilen 8 adet sağlıklı, erişkin boğa ve koç’ tan temin edilen duktus deferensler kullanıldı. Dokular kesimden hemen sonra direkt olarak alınıp enine kesit verecek şekilde duktus deferensin ilk bölümünden (epididimisin arkasından) geçecek şekilde kesildi.

Kimyasallar ve İmmunohistokimya

Örnekler Bouin tesbit sıvısında fikse edilip dereceli alkoller, metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Parafin bloklardan adhesivli lamlara 5 µm kalınlığında alınan kesitlere strept-ABC immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Kesitler, endojen peroksidazın inaktivasyonu amacıyla metanol ile hazırlanan %3’luk hidrojen peroksitte 20 dakika süreyle tutulup 0.01M PBS ile 3x5dk yıkandı. Ardından MHC II primer antikorları için proteaz enzimi ile antijen retrieval işlemi uygulandı. Sonrasında kesitler non-spesifik bağlanmaları engellemek için 15 dk blocking serum da (Histostain Plus Bulk Kit, Zymed) inkübe edildi. Kesitler daha sonra +4C° bir gece boyunca monoclonal Mouse MHC-II [MHC-II (HLA-DR) Ab-1 (Clone LN3); Thermo Fisher Scientific Lab Vision Corporation] primer antikorlarıyla MHC II (1/200 dilution) ile reaksiyona sokuldu. . İnkübasyon süresinin sonunda kesitler 3x5 0.01M PBS yıkandı. Sonrasında, oda sıcaklığında 20 dk boyunca biyotinlenmiş sekonder antikor ile inkübe edildi ve 0.01M PBS 3x5 dk yıkandı. Kesitler, 20 dk boyunca streptavidin-peroxidase (HRP) ile inkübe edildikten sonra 3x5 dk PBS de yıkandı. Kesitlerde ortaya çıkacak antijen-antikor reaksiyonunun görüntülenebilmesi için diaminobenzidine (DAP) kromojeni ile 5-10 dk bekletildikten sonra, zemin boyanması için 3-4 dk boyunca Gill’in Hematoksilende tutuldu. Alkol serilerinden geçirilip dehidrasyon işlemleri tamamlanan kesitler ksilol ile parlatılıp entellan ile kapatıldı. immünohistokimyasal işlemlerin özgüllüğü, negatif ve pozitif controller kullanılarak test edildi. Pozitif kontrol olarak insan tonsil kesitleri kullanıldı. Negatif kontroller için primer antikorların yerine PBS veya normal fare IgG (Santa Cruz Biotechnology, sc-2025) damlatılarak geriye kalan boyama işlemlerine normal boyamalarda olduğu gibi devam edildi. Boyanmış preparatlar dijital kamera (Nikon Coolpix 4500) ile donatılmış araştırma mikroskop Nikon Eclipse E400 (Nikon, Tokyo, Japonya) kullanılarak fotoğraflandı.

Bulgular

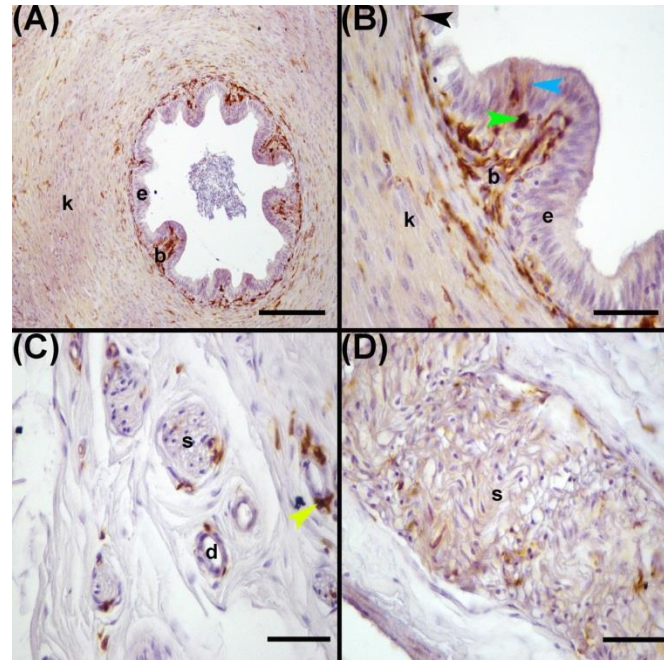
Boğa ve koç duktus deferensinde MHC-II ye ait immunohistokimyasal bulgular Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Türler göre duktus deferensin histolojik katmanlarında MHC sınıf II pozitif hücrelerin dağılım yoğunluğu.

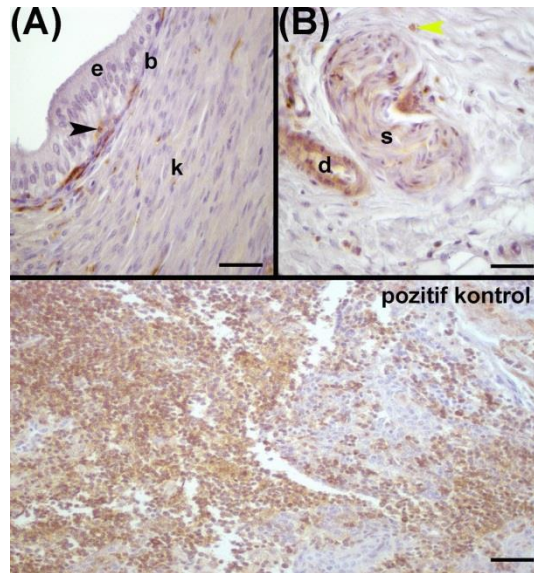
Hayvanlar	Tunika mukoza		Tunika muskularis	Tunika adventisya
	L. epitelyalis	L. propriya		
Boğa	++	++/+++	++/+++	+++
Koç	+	+ /++	+ /++	++

Negatif (-); zayıf (+); orta (++); zayıf ila orta (+/++) ve güçlü (+++) reaksiyon

Boğa ve koçların duktus deferensinde MHC-II ile pozitif reaksiyonun epitel, epitel içerisine yerleşmiş intraepitelyal lenfositler, bazı kapillar damar endoteli, bağdoku ile kas hücreleri ve sinir kesitlerinde olduğu gözlemlendi. Boğalarda epitel içerisinde boyanma yoğunluğunun bazal hücrelerde prinsipal hücelere göre daha güçlü olduğu, koçlarda ise bazal hücrelerde görülen boyanmanın prinsipal hücelerde bulunmadığı izlendi (Şekil 1,2).



Şekil 1: Boğa Duktus Deferensinde (DD) MHC Sınıf II pozitif moleküllerin lokalizasyonu. (A) DD genel görüntü; e: Epitel, b: Bağdoku, k:Kas tabakası, (B) e: Epitel, mavi-okbaşı: Prinsipal hücre, yeşil-okbaşı:İntraepitelyal lenfosit, b: Bağdoku, k:Kas tabakası, siyah-okbaşı:Basal hücre, (C) Tunika adventisya içerisinde kandamarı (d) ve sinir kesiti (s), sarı-okbaşı:Mast hücresi, (D) Sinir kesiti (s) MHCII pozitif boyanma. Scale bars (A)- 100µm; (B), (C), (D)-25 µm.



Şekil 2: Koç Duktus Deferensinde (DD) MHC Sınıf II pozitif moleküllerin lokalizasyonu ve pozitif kontrol görünümü. (A): e: Epitel, b: Bağdoku, k:Kas tabakası, siyah-okbaşı:Basal hücre, (B):Tunika adventisya da damar (d) ve sinir (s) görünümü, sarı-okbaşı:Mast hücresi. Scale bars (A), (B), (C) 25µm

Tartışma

MHC genleri, edinsel immün yanıtların gelişiminde önemli bir rol oynadığından organizasyonları hakkında karşılaştırılmalı bilgi edinmek önemlidir. Bu nedenle son yıllarda MHC moleküllerinin bağışıklık sistemindeki işlevsel rolü araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir (11). Sınıf II MHC molekülleri, başlıca makrofajlar, dentritik hücreler ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler üzerinde bulunur ve fagositoz işlemi esnasında yutulan ve sindirilen patojenlerden kaynaklanan bir antijen fragmanına bağlanır. Yutulan patojen, sitoplazmik kesecik içinde parçalanır ve patojene ait peptid bileşenler MHC molekülleri ile birleştirilir (12). MHCII molekülleri geleneksel antijen sunan hücreler içerisinde önemli bir role sahip olmakla birlikte subsellüler dağılımları üzerine çok az çalışma yapılmıştır (13). Ancak son 10 yılda insanlarda ve farelerde MHC Sınıf I ve MHC Sınıf II moleküllerinin ekspresyonu ve fonksiyonları ilgi görüp çalışılmaya başlanmıştır (14). Erkek üreme sisteminde MHC II ile yapılan çalışmaların çoğunlukla testis ve epididimis üzerine olması (15) ve duktus deferens ile ilgili olarak da daha ziyade anatomik ve histolojik yapıların ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi (16,17,5); bununla birlikte de immuno- histokimyasal çalışmaların daha az bulunması çalışmamızın MHC II antijenlerinin duktus deferens yapısında karşılaştırılmalı olarak dağılımlarının incelenmesi açısından önemini ortaya koymaktadır. Bağışıklık hücreleri epididimis ve duktus deferens de son derece organize bir şekilde yayılma göstermişlerdir (18). İmmün hücre tipleri en fazla sayıda epididymis de gözlenirken, vas deferense doğru sayılarında ve aktivitelerinde bariz bir azalma olduğu söylenmiştir (18). Dendritik hücreler, B-lenfositler, monositler makrofajlar ve timik epitelyal hücrelerin dahil olduğu profesyonel antijen sunan hücreler grubu tarafından MHC Sınıf II moleküllerinin temel ekspresyonu bu hücrelerin özelleşmiş immün fonksiyonları nedeniyle sınırlandırılmıştır (14). İnsan, rat ve farelerde yapılan çalışmalarda vasküler endotelde, barsak, böbrek, epididimis ve meme bezi epitellerinde MHC II'nin varlığının gösterilmiş olması, bu hücrelerin T lenfositlere eksojen antijen sunabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (13, 18). Hooper ve arkadaşları rat epididimisinde immün yetenekli hücrelerin sisitemik bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmadan önce üreme sistemi içinde ve çevresinde antijenik materyalin tutulmasından sorumlu olduklarını ve bu görevi de; kan-epididimis bariyerinde prinsipal hücreler arasındaki sıkı-tıkayıcı bağlantı kompleksiyle epididimal lumene oto-antijen sızıntısını önleyerek ve ayrıca da bazal hücrelerin dokuya sabitlenmiş bir makrofaja spesifik antijen sergilemesi ve makrofaja benzer özellik gösterip herhangi bir sızıntı yapan çözünür materyalin fagositoz olmasına yol açarak gerçekleştirdiklerini ifade etmişlerdir (19). Daha önce boğa ve koç epididimisin de yapmış olduğumuz

çalışmada epitel, bağdoku ve düz kas hücrelerinde MHC Sınıf II ile pozitif boyanmanın varlığını gösterdik (20). Bu çalışmada epididimis çalışmasında olduğu gibi epitel, bağ dokusu ve düz kas hücrelerinde MHC Sınıf II ile pozitif boyanma gösterildi. Böylelikle duktus deferens epiteline yerleşmiş MHC II pozitif bazal hücrelerin elektrofilleri detoksifiye ederek ve makrofaj gibi davranarak koruyucu bir role sahip oldukları düşüncesini ifade edebiliriz. Özellikle epitel içerisine yerleşmiş intraepitelyal lenfositlerin MHC II pozitif boyanmasının bu hücrelerin immün defans mekanizmasında rol oynadıkları fikrini akla getirmektedir (21). Bağdoku içerisinde fibroblastlara benzeyen hücrelerin MHC II ile pozitif tepki vermesi bizim çalışmamızla birlikte önceki çalışmaları da destekler niteliktedir (11). Çalışmamızda bağdoku içerisinde, kan damarları etrafına yerleşen bir kısım hücrelerin MHC II ile pozitif boyandığı görüldü. Bizde bu hücrelerin Eren ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterdikleri gibi mast hücresi olduğunu ifade edebiliriz (22). İneklerde, insanlarda, dişi domuz ve kısırlıklarda genital sistemde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde endotel hücrelerinin çoğunda MHC II pozitif reaksiyon olduğu ifade edilmiştir (11). MHC Sınıf II bölgesi HLA-DP, -DQ ve -DR yüksek polimorfik genlerini içerir. Bu genler normal olarak immün sistem hücreleri tarafından eksprese edilir ve T-lenfosit aktivasyonu ve antijen sunumu sırasında temel bir rol oynarlar. Bununla birlikte, sınıf II antijenleri inflamasyon ve oto-immün koşullar esnasında normal olarak bağışıklık sisteminin bileşenleri sayılmayan birkaç hücre tipinden de eksprese edilebilir. Bu tür vakalarda sınıf II'nin ekspresyonu, T-hücreleri tarafından infiltre edilen dokularda oluşur. Vasküler düz kas hücreleri, immün yanıtı potansiyel katılımcı olarak kabul edilmemesine rağmen patolojik durumlarda sınıf II antijenlerinden eksprese olduğu gözlemlenmiştir (23). MHC Sınıf II genlerinin makrofajlar gibi sitokinler üzerine etkileri ve sitokinlerin düz kas hücrelerindeki diğer genlerin farklılaşması ve ekspresyonunu etkileyip etkilemediğini, ayrıca da MHC Sınıf II ifade eden düz kas hücrelerinin, T lenfositlerine antijen sağlayıp sağlamayacağını belirlemek önemlidir (23). Farelerle yapılan zayıflatılmış kas çalışmalarında MHC Sınıf II'nin ekspresyonuna bakılmış ve MHC Sınıf II antijenlerini alkoymak için yardımcı T hücre fonksiyonu sınırlandırılmıştır (24). Çalışma sonucunda MHC Sınıf II'nin kas aşırı duyarlılığında (hyperresponsiveness) önemli rol üstlendiği belirtilmiştir (24).

Bu çalışmada boğa ve koç duktus deferensinde, bağışıklık homeostazında potansiyel olarak rol aldığı düşünülen MHC Sınıf II pozitif hücrelerinin dağılımı gösterilmiştir. Böylelikle T hücrelerinde aktivasyonla indüklenen MHC Sınıf II moleküllerinin CD4-T lenfositlerinde düzenleyici

sinyaller sağlayarak, önemli bir mekanizmayı temsil ettiği düşüncesi vurgulanırken; çalışmada sunulan verilerle de duktus deferens'in genital sistem immunitesine yapmış olduğu katkılar daha iyi anlaşılıp aydınlanacaktır.

Kaynaklar

1-Archana P, Katiyar RS, Sharma DN, Farooqui MM. (2008). Age Associated Changes in The Histochemistry of Vas Deferens in Gaddi Goat (*Capra hircus*). Indian Journal of Animal Sciences. 78 (7): 714-717.

2-Mahmut MA, Onu J, Shehu SA, Umaru A, Danmaigoro A, Atabo MS. (2015). Morphological Studies on Epididymis and Vas Deferens of One - Humped Camel Bull (*Camelus dromedarius*), Uda Ram and Red Sokoto Buck. American Journal of Bioscience and Bioengineering. 3 (5):65-71.

3-Khan AA, Zaidi MT, Faruqi NA. (2003). Ductus Deferens-a Comparative Histology in Mammals. Journal of The Anatomical Society India. 52 (2): 163-165.

4- Yakirevich E, Yanai O, Sova Y, Sabo E, Stein A, Hiss J, Resnick MB. (2002). Cytotoxic Phenotype of Intra-epithelial Lymphocytes in Normal and Cryptorchid Human Testicular Excurrent Ducts. Human Reproduction. 17 (2): 275-283.

5- Silva ND, Retamozo VC, Reinecker HC, Wildgruber M, Hill E, Brown D, Swirski FK, Pittet MJ, Breton S. (2011). A dense network of dendritic cells populates the murine epididymis. Reproduction. 141: 653-663.

6-Chinoy NJ. (1985). Structure and Physiology of Mammalian Vas Deferens in Relation to Fertility Regulation. Journal of Biosciences. 7 (2): 215-221.

7-Dalva K. (2004). Her Yerde Karşımda; Nedir Bu HLA Tiplendirimi? XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu. 42-43.

8- Badve S, Deshpande C, Hua Z, Lögdberg L. (2002). Expression of Invariant Chain (CD 74) and Major Histocompatibility Complex (MHC) Class II Antigens in the Human Fetus. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 50 (4): 473-482.

9- Masternak K, Mottet AM, Villard J, Zufferey , Steimle V, Reith W. (2000). Ciita is a Transcriptional Coactivator that is Recruited to MHC class II Promoters by Multiple Synergistic Interactions With an Enhanceosome Complex. Genes Development. 14:1156-1166.

10-Serre V, Robaire B. (1999). Distribution of Immune Cells in the Epididymis of the Aging Brown Norway Rat Is Segment-Specific and Related to the Luminal Content. Biology of Reproduction. 61, 705-714.

11- Eren Ü, Sandıkçı M, Kum S, Eren V. (2008). MHC Class II+ (HLA-DP-like) Cells in the Cow Reproductive Tract: I. Immunolocalization and Distribution of MHC Class II+ Cells in Uterus at Different Phases of the Estrous Cycle. Asian-

Australasian Journal of Animal Sciences. 21(1):35-41.

12- Songu M, Katılmış H. (2012). Enfeksiyondan Korunma ve Immün Sistem. Journal of Medical Updates. 2 (1):31-42.

13-Mayrhofer G, Spargo LDJ. (1990). Distribution of Class II Major Histocompatibility Antigens in Enterocytes of The Rat Jejunum and Their Association With Organelles of The Endocytic Pathway. Immunology. 70: 11-19.

14- Holling TM, Schooten E, Den Elsen PJ. (2004). Function and Regulation of MHC Class II Molecules in T-Lymphocytes: Of Mice and Men. Human Immunology. 65, 282-290.

15-Saravanamuthu V, Foster RA, Ladds PW, Gorrell MD. (1991). T and B Lymphocyte Subsets in Spermatic Granulomas in Five Rams. Veterinary Pathology. 28:482-491.

16-Alkafafy M, Attia H, Rashed R, Kandiel M. (2010). Some Comparative Immunohistochemical Studies on the Ductus Deferens in the Donkey (*Equus asi-nus*) and Water Buffalo Bull (*Bubalus bubalis*). Journal of Veterinary Anatomt. 3(1):55-69.

17-Suri S, Sudhakar LS, Bhardwaj RL. (2008). Seasonal Variation in the Histomorphology and Histochemistry of Ampulla of Vas Deferens of Gaddi Goat and Gaddi Sheep. International Journal of Morphology .26 (1):131-136.

18-Michel V, Pilatz A, Hedger MP, Meinhardt A. (2015). Epididymitis: Revelations at The Convergence of Clinical and Basic Sciences. Asian Journal of Andrology. 17, 756-763.

19- Hooper P, Smythe E, Richards RC, Howard CV, Lynch RV, Lewis-Jones DI. (1995). Total Number of Immunocompetent Cells in the Normal Rat Epididymis and After Vasectomy. Journal of Reproduction and Fertility. 104,193-198.

20- Güney Saruhan B, Sağsöz H, Akbalık¹,ME, Erdoğan S, Ketani, MA (2016). Distribution of Some Immune Accessory Cells in the Bull and Ram testis and Epididymis. Anatomia, Histologia, Embriologia. Editör değerlendirilmesinde, manuscript ID is AHE-07-16-OA-100.

21- Plant TM, Zeleznik AJ. (2014). Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.Vol.1, Fourth Edition. Academic Press is an imprint of Elsevier. pp:854.

22- Eren Ü, Kum S, Bozkurt M, Güles O. (2010). MHC Class II Expression by Mast Cells in The Genital Tract of Cows. Veterinary Research Communications. 34:405-411.

23- Stemme S, Fager G, Hansson GK. (1990). MHC Class II Antigen Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells is Induced by Interferon-Gamma and Modulated by Tumour Necrosis Factor and Lymphotoxin. Immunology. 69: 243-249.

24- Rahemtulla, A., T. M. Kundig, A. Narendran, M. F. Bachmann, M. Julius, C. J. Paige, P. S. Ohashi, R. M. Zinkernagel, and T. W. Mak. (1994). Class II

Major Histocompatibility Complex-Restricted T Cell Function in CD4-Deficient Mice. European Journal of Immunology. 24:2213–2218.

Yazıřma Adresi: Prof. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır.

e-mail:bsaruhan@dicle.edu.tr