

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAZ BURSA FABRİCUS DOKUSUNDA
CD3 DAĞILIMININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sevda YILMAZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2019-KARS

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAZ BURSA FABRİCIUS DOKUSUNDA
CD3 DAĞILIMININ İNCELENMESİ**

Sevda YILMAZ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

**Bu tez Kafkas Üniversitesi BAP tarafından 2018-TS-56
proje numarası ile desteklenmiştir.**

2019-KARS

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Sevda YILMAZ tarafından hazırlanmış olan **Kaz Bursa Fabricius Dokusunda CD3 Dağılımının İncelenmesi** adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birliği* ile *kabul* edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/06/2019

Adı Soyadı:

Başkan: Prof. Dr. Şahin ASLAN

Üye: Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

Üye: Doç. Dr. Funda YİĞİT

İmza:

[Handwritten signatures in blue ink over dotted lines]

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../ .../... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bursa Fabricius kanatlılarda B lenfositlerin olgunlaşarak sekonder lenfoid organlara gönderildiği primer lenfoid organlardan biridir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı kanatlı türlerinde bursa Fabricius ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmış ancak kaz bursa Fabricius dokusunda CD3 dağılımı ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada besi kabiliyeti yüksek ve Kars yöresinde yetiştiriciler için önemli ekonomik değere sahip olan kazların (*Anser anser*) bağışıklıktan sorumlu bir lenfoid organ olan bursa Fabricius'unda CD3 dağılımının immunohistokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmanın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren ve her daim yanımda olduğu için çok şanslı hissettiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI'ya, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Şahin ASLAN, katkılarından dolayı Prof. Dr. Hikmet ALTUNAY, Prof. Dr. Yeşim AKAYDIN BOZKURT, Doç. Dr. Tolunay TURAN KOZLU, Doç.Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Hasan ASKER, Araş. Gör. Nuh YILDIRIM laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen, Dr. Öğr. Üyesi Şükran YEDİEL ARAS, Gökhan BAYRAKÇI, Habibe GÜNDOĞDU, tüm sıkıntı ve zorluklarımda yanımda olup bugünlere gelmemi sağlayan ailem ve adını yazamadığım emeği geçen herkese çok teşekkür ederim. Bu araştırmanın projelendirilmesini sağlayan Kafkas Üniversitesi'ne en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1.Bursa Fabricius'un Embriyonal Gelişimi	2
1.2. Bursa Fabricius'un Histolojik Yapısı.....	3
1.2.1.Tunika Mukoza	4
1.2.2.Tunika Muskularis.....	5
1.2.3.Tunika Seroza.....	5
1.3. Bursa Fabricius'un İnvolyonu.....	5
1.4. Bursa Fabricius'un Fonksiyonları.....	7
1.5. Lenfositler	8
1.6. Yüzey Farklılaşma Antijen (CD) Molekülleri.....	12
1.6.1. CD3 Molekülü	12
2. METARYAL VE METOD	14
2.1. Materyal.....	14
2.2. Metod.....	14
2.2.1. Histolojik İnceleme.....	14
2.2.2. İmmünohistokimyasal İnceleme.....	14
3. BULGULAR	16
3.1. Histolojik Bulgular	16
3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	22
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	26
5. KAYNAKLAR	30
6. ÖZGEÇMİŞ	399

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMA	AÇIKLAMA
ABC	Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks
IFE	İnter Foliküler Epitel
FAE	Folikülle İlişkili Epitel
Ig	İmmünoglobulin
BF	Bursa Fabricius
NKC	Doğal Öldürücü Hücreler
TCR	T Hücresi Antijen reseptörü
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
CD	Yüzey Farklılaşma Antijeni

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Kazda bursa Fabricius'un Makroskopik Görünümü.....	17
Resim 2: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	17
Resim 3: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	18
Resim 4: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	18
Resim 5: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	19
Resim 6: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	19
Resim 7: Kaz bursa Fabricius dokusu. Üçlü Boyama (Triple).	20
Resim 8: Kaz bursa Fabricius dokusu. Metil Green Pironin (MGP).....	20
Resim 9: Kaz bursa Fabricius dokusu. Metil Green Pironin (MGP).....	21
Resim 10: Kaz bursa Fabricius dokusu. Metil Green Pironin (MGP).....	21
Resim11: Kaz bursa Fabricius dokusu. CD3 immunoreaktivitesi.	23
Resim 12: Kaz bursa Fabricius dokusu. CD3 immünoreaktivitesi	23
Resim 13: Kaz bursa Fabricius dokusu. CD3 immünoreaktivitesi..	24
Resim 14: Kaz bursa Fabricius dokusu. CD3 immünoreaktivitesi	24
Resim 15: Kaz bursa Fabricius dokusu. Negatif Kontrol..	25

ÖZET

Bu çalışmada besi kabiliyeti yüksek ve Kars yöresinde yetiştiriciler için önemli ekonomik değere sahip olan kazların (*Anser anser*) bağışıklıktan sorumlu bir lenfoid organ olan bursa Fabricius'unda CD3 dağılımının immunohistokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 10 adet / 8 aylık *Anser anser* cinsi dişi kaz kullanıldı. Bursa Fabricius doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formaldehid solüsyonunda, diğer bir kısmı ise alkol-formal tespit solüsyonunda tespit edildi. Kesitlere Crossman'ın üçlü boyama (Triple), plazma hücrelerini belirlemek için Metil Green Pironin boyama (MGP) ve CD3 immünoreaktivitesini belirlemek amacıyla Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleks (ABC) yöntemi uygulandı.

Çalışmamızda kaz bursa Fabricius dokusunda plikaların yüzeyini örten interfoliküler epitelin (IFE) yalancı çok katlı prizmatik epitel özelliğinde olduğu tespit edildi. İnterfoliküler epitelin lenf foliküllerine doğru devam ettiği gözlemlendi. Folikülle ilişkili epitelin (FAE) ise prizmatik şekilli hücrelerden oluştuğu saptandı. Plazma hücrelerine yoğun olarak folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokuda ve daha az olarak da interfoliküler bağ dokuda rastlandı. Lenf foliküllerinin korteks ve medullasında farklı gelişme aşamalarındaki pironinofilik hücreler gözlemlendi. Bursa Fabricius dokusunda interfoliküler epitelde, interfoliküler epitelin altındaki bağ dokusunda, folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokusunda ve lenf foliküllerinin korteks ile medullasında CD3 pozitif T lenfosit immünoreaktivitesi görüldü.

Sonuç olarak bu çalışma ile yöre halkı için ekonomik öneme sahip olan kazlarda bursa Fabricius'un şekli ve histolojik yapısının yanında immunohistokimyasal olarak CD3 dağılımı ortaya konmuştur. İmmun savunmada görev alan ve lenfoid bir organ olan kaz bursa Fabricius dokusu ile ilgili elde edilen çalışma bulgularının diğer kanatlı türleri üzerinde yapılacak çalışmalar için referans olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kaz, bursa Fabricius, lenfosit, CD3.

SUMMARY

In this study, it was aimed to determine CD3 distribution of bursa Fabricius which is a lymphoid organ responsible for immunity of geese (*Anser anser*) which have high fattening ability and have important economic value for growers in Kars region. 10 pieces / 8 months *Anser anser* female geese were used in this study. Bursa Fabricius tissue samples were determined in 10% formaldehyde solution and the other part in alcohol-formal detection solution. Crossman's triple staining (Triple), Methyl Green Pironin staining (MGP) to determine plasma cells and Avidin-Biotin-Peroxidase complex (ABC) method were used to determine CD3 immunoreactivity.

In our study, it was found that interfollicular epithelium (IFE), which covers the surface of plicae in goose bursa Fabricius tissue, has the feature of pseudo-stratified columnar epithelium. It was observed that the interfollicular epithelium continued towards the lymph follicles. Follicle associated epithelium (FAE) was found to be composed of cells with columnar shape. Plasma cells were mostly found in connective tissue under follicle associated epithelium and less in interfollicular connective tissue. Pyroninophilic cells of different stages of development were observed in the cortex and medulla of lymph follicles. CD3 positive T lymphocyte immunoreactivity was observed in the interfollicular epithelium and in connective tissue under interfollicular epithelium, in connective tissue under follicle associated epithelium and in cortex and medulla of lymph follicles bursa Fabricius tissue.

As a result, in this study, the shape and histological structure of bursa Fabricius as well as the distribution of CD3 by immunohistochemistry have been demonstrated in geese which have economic importance for the local people. It is thought that the findings obtained from the goose bursa Fabricius tissue, which is a lymphoid organ involved in immune defense, may be the reference for the studies on other poultry species.

Key Words: Goose, bursa Fabricius, lymphocyte, CD3.

1.GENELBİLGİLER

Mantar, virüs, parazit ve bakteri gibi enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların vücuda girmesinin engellenmesi, girmişlerse girdikleri yerde yok edilmesi, yayılmalarının engellenmesi veya geciktirilmesi immun cevap veya bağışıklık olarak adlandırılır. Vücut, kendisine yabancı olan mikroorganizma yapılarını tanıdıktan sonra bu yapıları etkisiz hale getirebilecek antikorları oluşturur (Panda ve Reddy 2007, Sarıca ve ark. 2009).

Lenfoid sistem; primer lenfoid organlar ve sekonder lenfoid organlardan oluşur. Timus ve bursa Fabricius primer lenfoid organlardandır (Alamargot 2005). Kanatlı bursa Fabricius'u yaşa bağlı değişim gösterir ve bundan dolayı içerdiği hücre dağılımları da farklıdır. Kloakal bursa ya da bursa Fabricii olarak da adlandırılan bursa Fabricius kanatlılarda kloaka'nın dorsalinde yer alan lenfoepitelial bir organdır (Sayegh ve ark. 2000, Ratchlife 2002).

İmmün sistemin önemli hücrelerinden olan lenfositler, kemik iliğindeki köken (stem) hücrelerden gelişir. Işık mikroskopunda ayırt edilemeyen ve görünüşleri çok benzerlik gösteren iki farklı lenfosit çeşidi vardır. B ve T lenfositleri olarak tanımlanan bu hücrelerin işlevleri, antijen yapıları ve olgunlaşmaları birbirinden farklıdır. Ancak bu lenfosit çeşitleri arasında yakın bir işbirliği bulunmaktadır (Hein 2000).

İmmün sistemin haberleşme olayını gerçekleştirebilmesi için hücre yüzey moleküllerinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Hücre yüzey moleküllerinden biri de Cluster of Differentiation (Yüzey Farklılaşma Antijenleri) (CD) molekülleridir (Zola 2007). Başlangıçta hücre yüzey molekülleri için kullanılan CD adlandırılması, 2004 yılından itibaren başkalaşımında görev alan immün sistem hücrelerindeki intraselüler antijenlerin bir kısmında da kullanılmıştır (Demiralp 2008). Karakterizasyonunu tamamlayan CD1'den CD350'ye kadar

numaralandırılmış olan antikorların günümüzde birçok bilimsel araştırmada, hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (Zola 2007).

Diğer kanatlılardan farklı verim özelliklerine sahip olan kazların yem maddelerinin selüloz içeriği yüksektir. Kaz, otları ve yabancı bitkileri sindirebilen, hastalık etkenlerine ve olumsuz hava şartlarına dayanıklı, barınak gereksinimleri az ve besi kabiliyeti yüksek olan bir kanatlı türüdür (Geiger 1993, Labatut 2002).

Dünya'da eti için yetiştirilen, kazlar genel itibariyle entansif yöntemlerle yetiştirilmektedir. Kazlar yaklaşık olarak 8-10 hafta bakılıp, beslenmekte ve daha sonra satışı yapılmaktadır (Cave ve ark. 1994).Türkiye'de ise genellikle kaz yetiştiriciliği kırsal alanlarda yapılır. Küçük ölçekteki işletmeler kaz yetiştiriciliğini açık alanda otlatma gibi geleneksel yöntemler kullanılarak yapar. Oldukça lezzetli bulunan kaz etini yöre halkı yöresel ve bölgesel ev yemeklerinde kullanır (Aral ve Aydın 2007). Türkiye'de genelde aile tipi kaz yetiştiriciliği yapılır. Kazlara kesime 1-1,5 ay kala ilave yem verilerek kesim ağırlığı artırılmaya çalışılır. Havaların soğumaya başlaması ve ilk karın yağmasıyla birlikte damızlık kazlar ayrılır ve geriye kalan kazların toplu olarak kesimi yapılır. Genelde kazlar yumurtadan çıktıktan sonra yaklaşık olarak 6-8 ay bakılarak beslenmekte ve daha sonrakesilmektedir (Tilki ve ark. 2004).

1.1.Bursa Fabricus'un Embriyonal Gelişimi

Tavuklarda bursa Fabricius'un, proktodeuma açılan kanalkısmı ekdodermden, epiteli son barsak endoderminden ve diğer bölümleri ise mezenkimden köken alır (Shiojiri ve Takahaski 1991).Yedi günlük embriyoda bursa Fabricius lakun içerir (Bell ve Freemon 1971). Mezodermal dokunun hipertrofisi ilk plikaların oluşumunu sağlar ve tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza katmanları farklılaşmaya başlar. Mukozanın lümenine doğru kıvrımları olan ilk plika tavuklarda inkubasyonun 10. ya da 11. günlerinde oluşur (Bell ve Freemon 1971, Glick ve Olah 1993).

Embriyonal dönemde bursa Fabricius'da kök hücre göçüne ve farklılaşmasına sebep olan moleküler ve hücrel mekanizmalar tam anlamıyla bilinmemektedir (Karaca ve ark. 2006, Kumar ve ark. 2013; Sandıkçı ve Karagenç 2013). Bockman ve Cooper (1973), köken hücrelerin bursa Fabricius'a inkubasyonun yaklaşık 13. gününden itibaren kan akımı yoluyla göç ettiğini bildirilmişlerdir. Farklı olarak bazı araştırmacılar (Starck ve Ricklefs 1998, Whittow 2000) ise bazofilik köken hücrelerin inkubasyonunun 8-15.'inci günleri arasında göç etmeye başladığını öne sürmüşlerdir. Daha sonra küçük, orta ve büyük tip lenfositlere farklılaşan bazofilik lenfoblastlar inkubasyonunun 14. ya da 15. gününde epitel hücreleri arasında görülmeye başlar (Bell ve Freemon 1971). Embriyonal yaşamın 7-16. günlerinde perifer kanda bulunan B lenfositler daha sonra bursa Fabricius'a gelerek folikülleri şekillendirir (Ulivivieri ve ark. 2003).

Kuluçkanın 17. gününde, lumeni çevreleyen epitel, foliküllerin lümene bakan kısımlarında folikülle ilişkili epitel (FAE) ile foliküller arası bölgede interfoliküler epitele (IFE) farklılaşır. Lenf foliküllerinin gelişmeleri oldukça ilerlemiştir. Bu dönemde medulla bölümünü saran ve IFE'in devamı olan subnodüler epitelin dışında bir iki sıra lenfositten oluşan korteks bölgesi gelişmeye başlar. Bu dönemden itibaren subnodüler epitel, kortikomedular sınır hücreleri katmanı olarak isimlendirilir (Dönmez ve Çelik 1998). Foliküllerdeki lenfoid hücreler bazofilik köken hücrelerin diferensiyasyonu ile meydana gelirken; IFE ve bunun devamı olan kortikomedular sınır katmanı hücreleri ise endodermal epitel hücrelerinden köken alır (Shiojiri ve Takahishi 1991, Kocaöz ve ark. 1997).

1.2.Bursa Fabricius'un Histolojik Yapısı

Kloakal bursa ya da bursa Fabricii olarak da adlandırılan bursa Fabricius kanatlılarda kloaka'nın dorsalinde yer alan lenfoepitelial bir organdır (Sayegh ve ark. 2000, Ratchlife 2002). Küresel bir organ olan bursa Fabricius dıştan bağ doku ile sarılmıştır. Bağ doku trabekülleri, organın lenf foliküllerini birbirinden ayırır (Elizabeth ve Fredric 2001, Lupetti ve ark. 1984).

Bursa Fabricius'un duvar yapısı histolojik olarak tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur.

1.2.1.Tunika Mukoza

Tunika mukoza bursa Fabricius'un en kalın katmanı olup plikalar (mukoza dörümü) yaparak organın lümenine doğru uzanır. Plika sayıları türden türe göre farklılık gösterir (Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007). Tavuk, hindi ve bıldırcında bursa Fabricius'un luminal yüzeyi yaklaşık 15 adet plikadan oluşur (Sturkie 1986). Kazlarda plika sayısı 11-13 adet olarak tespit edilmiştir (Gülmez ve Aslan 1999). Kınalı keklik bursa Fabricius'unda 13-15 adet plika, sülün bursa Fabricius'unda ise 11-13 adet plika bulunur (Yeşil ve Özlem 2015). Pekin ördeği bursa Fabricius'unda 2 adet primer plika bildirilmiştir (Scala ve ark. 1989). Sığırcıkta plikalar belirgin değildir (Sturkie 1986).

Plikaların yüzeyini örten iki tip epitel bulunur. Her bir lenf folikülünün üzerini örten epitele folikülle ilişkili epitel adı verilir. Plikaların FAE dışında kalan kısımlarını örten epitel ise interfoliküler epitel adını alır (Whittow 2000). Hindilerde FAE'in, FAE hücreleri ya da M hücreleri olarak isimlendirilen hücreler ile sekretorik dendritik hücreler (SDC)'den ibaret olduğu bildirilmiştir (Olah ve Glick 1992). Bursal hücre popülasyonunun yaklaşık %0,5'ini oluşturan sekretorik dendritik hücreler oldukça uzamış şekillidirler. Bu hücrelerin B lenfositlerin olgunlaşmasını hem hücresele yolla, hem de kimyasal salgılama (humoral) yoluyla etkilediği düşünülmektedir (Nagy ve ark. 2004). Sekretorik dendritik hücrelerin antijenle bağlantı kurduktan sonra aktif hale geldiği ve lenfoid hücrelerle antijen arasındaki bağlantıya aracılık ettiği öne sürülmüştür (Gallego ve ark. 1996). FAE hücrelerinin yüzeyi mikrofoid adı verilen düzensiz sayıda, çapta ve uzunlukta olan apikal membran kıvrımlarına sahiptir (Lupetti ve ark. 1984). Bursa Fabriciusdaki FAE hücrelerinin memelilerdeki M hücrelerine benzer olduğu ve FAE'nin sindirim kanalının son kısmında nöbetçi rolü gördüğü bildirilmiştir. Bursal lümene antijen girdiğinde FAE hücreleri pinositoz ile bunların örneklerini alır ve medular hücreler antikör üretmek için stimüle edilir (Sturkie 1986, Kato ve ark. 1992).

Bursa Fabricius plikalarında bulunan her bir lenf folükülü korteks ve medulla olmak üzere iki bölümden oluşur. Korteksi meduladan farklılaşmamış epitel ya da kortikomedular sınır katmanı adı verilen epitel ile kapilar damarların oluşturduğu bir katman ayırır (Aughey ve Frye 2001, Ciriaco ve ark. 2003).

Lenf folüküllerinde korteks yoğun bir öncü T hücresi popülasyonundan dağınık epitelyal retiküler hücreler ve makrofajlardan oluşur. Korteks medullaya göre küçük lenfositlerce zengin olduğundan dolayı daha koyu görünür. Epitelyal retiküler hücreler soluk boyanan oval çekirdekleri olan yıldız şekilli hücrelerdir. Stoplazmalarında ara keratin ipçiklerden oluşan demetler (tonofibriller) bu hücrelerin epitelyal kökenli olduklarını kanıtlamaktadır. Medulla da ise epitelyal retiküler hücreler, plazma hücreleri, B-lenfositler, az sayıdaki T-lenfositler ile makrofajlar yer alır (Ciriaco ve ark. 2003, Junqueira ve Carneiro 2009).

1.2.2.Tunika Muskularis

Düz kas hücrelerinden oluşan tunika muskularis tabakası kanatlı türlerine göre farklılık gösterebilir. Bu katmanı bir longitudinal tabaka veya dışta longitudinal ve içte sirküler bir tabaka ya da iki longitudinal tabaka arasında bir sirküler tabaka oluşturabilir (Hodges 1974, Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007).

1.2.3.Tunika Seroza

Bursa Fabricius'u dıştan saran seroza katmanı ince bir bağ doku özelliğindedir (Glick 1977).

1.3. Bursa Fabricius'un İnvolusyonu

Farklı kanatlı türlerinin farklı gelişim dönemlerinde sexual olgunlukla birlikte bursa Fabricius'un involusyonu başlar (Getty 1975, Berens von Rautenfeld ve Budras 1982). Doğal bursal involusyonu üzerinde adrenal ve gonadal (cinsiyet) hormonlarının etkisi bulunmaktadır ve bu durumu testis

ağırlığındaki artış ve bursal gerileme arasındaki bağlantı desteklemektedir (Bell ve Freemon 1971). İki yıldan önce seksüel olgunluğa girmeyen kazlarda bursa Fabricius'un involusyonu doğal olarak daha geç gelişir ve bursa iki yıla kadar büyük kalır (Getty 1975). Cıvcıvler cinsel olgunluğa ulaştığında bursa Fabricius küçülür ve bursal atrofi testosteron uygulamasıyla tetiklenir (Helene Pendl 2016).

İnvolusyonun başlangıcında ortaya çıkan ilk histolojik değişiklikler, IFE'de derin çöküntülerin şekillenmesi ve bu bölgede kadeh hücrelerinin sayısının artması, lenf foliküllerinin medullarındaki bazı hücrelerin dejenere olarak erimeleri sonucu intrafoliküler kistlerin şekillenmesidir. Bu kistler foliküllerin dip kısmında, kortikomedular sınır hücrelerine yakın bölgelerde şekillenirler. Başlangıçta küçük olan kistler, involüsyon süreci ilerledikçe genişler ve kist lümenini örten kübik epitel hücreleri gittikçe prizmatik şekil alırlar (Kocaöz ve ark 1997). Foliküllerde şekillenen kistlerin benzerlerinin aynı zamanda FAE'de de gözlendiği, IFE'deki kadeh hücrelerinin sayılarının artmasına bağlı olarak epitel yüzeyinin kalın bir mukus tabakasıyla örtüldüğü ve bölge epitelinde derin girintilerin şekillendiği de bildirilmiştir (Ciriaco ve ark 2003).

İnvolusyonla ilgili değişiklikler; plika epitelinin dökülmesi, plikaların büzülmesi ve erimesi, subepitelyal fibrozis, önce medulada sonra kortekste erime nekrozu, bağ dokuda proliferasyon, nekrotik folikülleri işgal eden makrofaj infiltrasyonu ve sonuç olarak mukus ve mukoid kistler ile kendini gösterir. İnvolusyon sonucunda bursa sert bir nodul halini alır (Cirioca ve ark. 2003).

Bursa Fabricius'daki timus kökenli lenfositlerin alt sınıfları 1 günlükken görülmeye başlar, 5 haftalıkken en üst düzeye ulaşır, daha sonra sayıları azalır ve 15 haftalığa kadar involusyona paralel olarak bursa Fabricius'ta oldukça az sayıda T lenfosit kalır. T lenfosit trafiği yaş ve bursa Fabricius'un involüsyonundan etkilenmektedir (Khan ve Hashimoto1996, Ciriaco ve ark. 2003).

T ve B lenfositler glandular mide, sekal tonsiller, dalak ve bronşlar ile ilgili lenfoid doku ve Harder bezi gibi perifer organlara göç eder. Ayrıca başlangıçta bağışıklık sistemine tam anlamıyla dahil olmayan gonadlar, karaciğer, hipofiz bezi, tiroid bezi ve böbrekler gibi organlar da bağışıklığa katılmaktadır. Perifer sisteme ulaşan lenfositler, fagositik hücrelerin desteği ile vücuda giren antijenlere karşı reaksiyonun oluşmasına yardım ederler. Bağımsız perifer bağışıklık merkezlerinin oluşmasının ardından T- ve B- lenfositleri perifer organlara ulaştığında timus ve bursa Fabricius'un merkezi görevleri azalır. Sonuçta; bursa Fabricius ve timus giderek küçülür ve ergin tavukta tamamen kaybolur (Panda ve Reddy 2007, Sarıca ve ark. 2009).

1.4. Bursa Fabricius'un Fonksiyonları

Kendine özgü yapısal ve işlevsel özelliklere sahip olan kanatlı bağışıklık sistemi, lenfoid sistem aracılığıyla gelişir (Panda ve Reddy 2007, Sarıca ve ark. 2009). Bağışıklık sistemi organları primer ve sekonder lenfoid organlar olmak üzere iki farklı şekilde gruplandırılmaktadır. Kanatlılardaki bursa Fabricius ve timus, primer veya merkezi olarak adlandırılan lenfoid organlardır. Sekonder lenfoid organlar ise dalak, sekal tonsiller, Peyer plakları, Meckel divertikulumu, intestinal lenfositler, lenf düğümü, pineal bez ve Harder bezinden ibarettir (Whittow 2000, Tarek ve ark. 2012, Xiao-Dong ve ark. 2014). Lenfoid organlar, bağışıklık sisteminde enfeksiyonlara ve hastalıklara karşı rol oynayan hücreleri üretirler ve bu hücreleri saklarlar (Schat ve ark. 2013).

Bursa Fabricius, vücut antijenleri tarafından uyarıldığında immünoglobulin (Ig) üretebilen en önemli immün hücrelerden biri olan B lenfositlerinin çoğalmasında, farklılaşmasında ve olgunlaşmasında rol oynayan bir organdır (Mustonen ve ark. 2000).

Bursa Fabricius, B hücre progenitörlerinin farklılaşmasını sağlayabilen bir organ olmasının yanında otoreaktif B hücrelerinin yok edilmesinden ve bursin (Bursopeptid) hormonunun sentezinden de sorumludur (Xiao-Dong ve

ark. 2014). B hücre farklılaşması, bursa Fabricius'ta çeşitli sitokinler ve bursin hormonu tarafından kontrol edilir (Otsubo ve ark. 2001). Bursin hormonu, bursa Fabricius'un yanı sıra kanatlı ve sığır kemik iliğinde ve sığır intrahepatik safra kanallarında tespit edilmiştir (Viamontes ve ark. 1989, Audhya ve ark. 1990). Bursin, humoral bağışıklık hormonudur (Yuko 2001). Embriyonik bursektomi uygulanan civcivlerde hem melatonin düzeyinin hem de melatonin ritminin bursin hormonu tarafından baskılandığı açıklanmıştır (Youbicier-Simo ve ark. 1996).

Bursin, antijen uyarıcı bir organizatör olarak tüm bursal bağımlı reaksiyonları kontrol eder. Bursin hormonu salınımından dolayı bursa Fabricius endokrin bir bez olarak da nitelendirilir (Lematieu 2004).

Bursa Fabricius'tan izole edilen bursopeptid-1 (Tyr-Glu-Glu) ve bursopeptid-2 (Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu) diye iki tip bursopeptid vardır. Bursopeptid-1, akut hastaların lenfositlerinde B-hücre farklılaşma antijeninin ekspresyonunu uyarır. Bursopeptid-2 ise B ve T hücreleri ile doğal öldürücü hücreler üzerinde farklılaşma antijenlerinin ekspresyonunu stimüle eder (Tsepelev 2003).

1.5. Lenfositler

İmmün sistemin önemli hücrelerinden olan lenfositler, kemik iliğindeki köken (stem) hücrelerden gelişir. Işık mikroskopunda ayırt edilemeyen ve görünüşleri çok benzerlik gösteren iki farklı lenfosit çeşidi vardır. B ve T lenfositleri olarak tanımlanan bu hücrelerin işlevleri, antijen yapıları ve olgunlaşmaları birbirinden farklıdır. Ancak bu lenfosit çeşitleri arasında yakın bir işbirliği bulunmaktadır (Hein 2000).

B ve T lenfositlerinin önemli özelliği yüzeylerinde taşıdıkları reseptörlerdir. Bu reseptörler antijen epitoplalarının tanınması ve bağışıklık yanıtının oluşması açısından yaşamsal önem taşır. T hücreleri doğrusal aminoasit dizilerini tanırlar. B hücreleri ise proteinlerin, nükleik asitlerin, polisakaritlerin ya da lipidlerin molekül yapısını oluşturması

açısından önemlidir. Kemik iliğinden ayrılan her bir B lenfosit ya da timusu terk eden her bir T lenfositte tek bir yüzey reseptörü vardır ve bu yüzey reseptörü özgül bir epitopya tanır (Junqueira ve Carneiro 2009).

B Lenfositler: Memelilerin kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişen B lenfositlerin matürasyonu antijenden bağımsız olarak gerçekleşir ve lenfoid progenitörleri T, B ve Naturel Killer (NK) hücreleridir (Abbas ve ark. 2012). B lenfositlerinin büyük çoğunluğu lenf düğümlerinin korteksinde, Peyer plaklarındaki foliküllerde, kemik iliğinde, dalak foliküllerinde ve beyaz pulpasının marjinal zonunda bulunurlar (Virella 2007). Bunlara ek olarak harder bezi ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokuda da gözlenir (Delves ve ark. 2000).

Antijenle karşılaşmamış B hücreleri naif B hücresi olarak isimlendirilir (Xu ve ark. 2000). Antijenik uyarıya maruz kalmayan inaktif B hücreleri birkaç hafta içinde apoptozisle ölüme sürüklenirken, antijenle karşılaşanlar klonal ekspansiyon denilen olayla bölünüp çoğalarak, bir kısmı bellek B hücrelerine, diğer bir kısmı ise antikör salgılayan plazma hücrelerine dönüşürler (Vinuesa ve ark. 2010).

B lenfositlerde, antijenleri tanıyabilen yüzey reseptörleri tekli zincirler halinde IgM molekülleridir; her bir B hücresi yaklaşık 150000 IgM molekülü ile kaplıdır. B hücrelerinin aktivasyonu için yardımcı T lenfositler olarak bilinen T lenfosit alt grubunun yardımı gerekir. Ancak aktive edilen B hücrelerinin tümü plazma hücresi haline gelmeyip, bazıları bellek B lenfositleri olarak kalır, bunlar da aynı epitopya ikinci kez karşılaştıklarında hızlı bir şekilde tepki verirler (Junqueira ve Carneiro 2009).

B lenfositler hümmoral (antikora dayalı) immüniteden sorumlu hücrelerdir (Hein 2000). B hücre reseptörü, immunglobulin ve bununla ilişkili Ig α ve Ig β heterodimerinden oluşmaktadır. Antijenin tanınması immunglobulin molekülü ile gerçekleşirken, sinyal iletimi Ig α ve Ig β heterodimeri ile olmaktadır (Cancro 2004).

İmmunoglobulinler (Ig): İlk olarak kullanımı birincil immün yetmezliklerin tedavisi olmuştur ve kullanımı için endikasyonlar son 30 yılda büyük ölçüde artmıştır. Bu nedenle, Ig, immünomodülatör ve anti-enflamatuar özelliklerinden dolayı, çeşitli otoimmün ve enflamatuar hastalıklar için birincil tedavi olmuştur (Provan D. 2008). İmmünglobulinler fiziksel, kimyasal ve immünolojik olarak incelendiğinde aralarında önemli farklılıklar bulunmuş ve beş ayrı gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; immünglobulin A (IgA), immünglobulin D (IgD), immünglobulin E (IgE), immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) olarak adlandırılmışlardır. Dört temel immünglobulin sınıfı tüm memelilerde (IgG, IgM, IgA ve IgE) olmasına karşın, IgD sadece insanda, maymunda, ratlarda ve köpeklerde bulunmaktadır. Balıklarda ise IgM'ye benzeyen tek bir tür belirlenmiş, buna ek olarak japon balıklarında (*Carassius auratus*) IgG benzeri immünglobulin varlığı saptanmıştır (Diker 2005, Kav K. 2008).

İmmünglobulinlerin bağışıklık sistemi ile yakinen ilişkisi bulunmaktadır. Bağışıklık; organizmanın kendine yabancı nesnelere tamamını etken olarak tanıma, kendi dokularının yararını ya da zararını nötralize ve ortadan kaldırma yeteneği ile karakterize fizyolojik bir fonksiyondur. İmmünglobulinler antijen-antikor bileşiği oluşturarak bağışıklık sisteminin bu görevleri yerine getirmesinde rol oynarlar (Aktiş F. 1996). Plazma hücreleri tarafından sentezlenen tüm immünglobulinlerde (Ig A, D, G ve M) olduğu gibi IgE molekülü de iki hafif ve iki ağır zincirden meydana gelir. Allerjik antikor da denen IgE; birçok allerjik hastalığın patogeneğinde rol oynar ve sağlıklı bir yanıt oluşturur. Humoral hafıza yanıtının önemli bir başlatıcısıdır (Mulu A. 2014).

Tavuklarda immunoglobulinler sınıfından IgM, IgG ve IgA çeşitleri bulunur. Bunlardan IgM ve IgA'nın yapıları ve fonksiyonları, memeli immunoglobulinlerine benzerlik göstermektedir (Diker 1998). Ancak tavuk IgG'si fonksiyonel olarak memeli IgG'sine benzemesine rağmen, amino asit dizilimleri bakımından memeli IgA'sına daha yakındır (Diker 1998). Bursa

Fabricsius foliküllerinde IgG pozitif hücrelerinin gelişimi kuluçkadan çıktıktan sonra barsaktan gelen antijenin stimülasyona bağılıdır (Yasuda ve ark. 2002).

İmmunglobulin IgM'nin antijene karşı ilk savunmayı yapan immunglobulin olduğu açıklanmaktadır. Ancak intestinal immun cevapta bu immunoglobulinin sınırlı bir rolü bulunmaktadır. IgA, safra da belirgin şekilde, intestinal sıvılarda ise yoğun olarak bulunan immunglobulindir (Schat ve Myers 1991).

Bursa Fabricsius'ta yer alan lenfoid hücrelerin birçoğu IgM pozitifken, az bir kısmı ise IgG pozitifdir. Bu organda oldukça az sayıda IgA pozitif hücreye rastlanılmıştır (Honjo ve ark. 1993).

T Lenfositler: T hücreleri kandaki lenfositlerin %65-75 ini oluşturur. Bütün T hücrelerinin yüzeylerinde T hücresi reseptörü (TCR) adı verilen, epitoplari tanıyabilmelerini sağlayan bir molekül bulunur. Çözünebilir antijenleri ya da hücrelerin yüzeyinde bulunan antijenleri tanıyabilen B hücrelerinin aksine T lenfositler sadece Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) yüzeylerindeki özel proteinlerle kompleks oluşturan epitoplari (çoğunlukla ufak peptitler) tanıyabilirler (Junqueira ve Carneiro 2009).

T lenfositler dışındaki tüm kan hücreleri kemik iliğinde olgunlaşırken, kanatlılarda B lenfositleri bursa Fabricsius da oluşur; T lenfositlerini oluşturacak olan progenitör hücrelerin olgunlaşmaları timusta gerçekleşir (Petrie ve Zúñiga-Pflücker 2007). Progenitör hücrelerin timusa girmesiyle T lenfositlerinin timik gelişimi başlar. Progenitor hücrelerin timusa girmesi en az iki farklı yolla açıklanır. Birincisi, timusun erken embriyonal gelişiminde, damarlaşma oluşmadan önce görülen damardan bağımsız yol, ikincisi ise timusun geç embriyonik gelişimi ve postnatal hayatta görülen, damara bağımlı yoldur (Rossi ve ark. 2005). Timusta gelişimini tamamlamış olgun T lenfositleri dolaşım ile periferel lenfoid organlara gönderilir (Ueno ve ark. 2004).

T lenfositler hücresel savunmada görev alır (Lai ve Kondo 2008). Timusu terk eden T hücreleri sekonder lenfoid organlara kan yoluyla giderek yerleşir. Antijen ile henüz etkileşime girmemiş bu hücrelere naif T hücreleri adı verilir. Naif T hücresi özgül antijeni ile karşılaşmaz ise lenfoid dokuyu terk ederek ve tekrar kan dolaşımına katılır (Zhu 2010).

Bağışıklık yanıtta çok önemli role sahip ve sitokinin üretiminden sorumlu olan yardımcı T hücreleri, B hücreleri ile etkileşerek onların plazma hücrelerinin farklılaşmasını uyarırlar, fagositoz yapmaları için makrofajları aktive ederler ve inflamatuvar reaksiyonunu uyarırlar (Junqueira ve Carneiro 2009).

CD3, T lenfositlerin hücre yüzeyi belirteçleridir. T hücresi antijen reseptörü (TCR) tarafından, antijen tanır ve sinyal iletimi ile ilgili olan T-hücre membranları üzerinde CD3-TCR kompleksini oluşturur (Bertram ve ark. 1996). CD3-TCR kompleksi memeli ve kanatlılarda T-hücre olgunlaşmasını ve aktivasyonunu sağlar CD3 molekülünde bu aşamada önemli bir rol oynar (Roparset 2002, Zhang ve ark. 2015).

1.6. Yüzey Farklılaşma Antijen (CD) Molekülleri

CD antijenleri, lökositler üzerinde eksprese edilen hücre yüzeyi molekülleri ve bağışıklık sistemi ile ilgili yapılardır (Clark ve ark. 2016). CD molekülleri hücre belirteçleri olarak kullanılır ve lökosit alt kümelerinin farklılaşma aşamalarında ve hücre izolasyonunda görev alır (Baker 2015).

1.6.1. CD3 Molekülü

CD3, kanatlıların bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynamaktadır (Male ve ark. 2012). CD3, sitoplazmada, peri-nükleer pro-timositlerin bulunduğu bölgede oluşur. T hücresi reseptörü boyunca antijen-reseptör etkileşimlerinde (TCR) / CD3 kompleksini oluşturur (Gouailliar ve ark. 2001). T hücresi olgunlaşması ilerledikçe, sitoplazmik CD3 ekspresyonu kaybolur ve hücre yüzeyinde bulunan CD3 antijeni önce pro-timositlere, sonra timositlere, daha sonra da medüller timositlere dönüşür ve bu son

aşamada hücre zarına geçmeye başlar. Memeli ve kanatlılarda T-hücre olgunlaşması ve hücre aktivasyonunda CD3-TCR kompleksi işlev görür (Roparset 2002, Zhang ve ark. 2015). CD3 antijeni T hücreleri için özgüllüğü ve T hücresi gelişiminin tüm aşamalarındaki görünümü, hem normal T hücrelerinin hem de T hücresi neoplazmalarının (lenfomalar ve lösemiler) tespiti için uygundur ve faydalı bir immünohistokimyasal belirteçtir (Vernau ve Moore 1999).

CD3, dört ayrı polipeptit zincirinden oluşur; epsilon (ϵ), gama (γ),delta (δ), zeta (ζ) bu üç dimer ($\epsilon\gamma$, $\epsilon\delta$, $\zeta\zeta$) olarak bir araya gelir ve işlev görür (Smith-Garvin ve ark. 2009). Heterodimer olarak eksprese edilen, δ,ϵ,γ adı verilen üç alt üniteden meydana gelen ve onlara homodimer olarak bağlı ζ alt ünitesinden oluşur. Her bir alt ünite tirozin rezidülerini ayrı ayrıyerleştiren ve aminoasit yapısında olan immünoreseptör tirozin temelli aktivasyon motiflerini (ITAM) içerir. δ,ϵ,γ bir ITAM, ζ üç ITAM'den oluşur (Malissen 2003).

Bu çalışmada besi kabiliyeti yüksek ve Kars yöresinde yetiştiriciler için önemli ekonomik değere sahip olan kazların (Anser anser) bağışıklıktan sorumlu bir lenfoid organ olan bursa Fabricius'unda CD3 dağılımının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu araştırma için Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan (24.08.2017 tarihli 2017/80 sayılı ve KAÜ-HADYEK/2017-72 kodlu) onay alınmıştır. Araştırmanın laboratuvar aşamaları Kafkas Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Bu çalışmada materyal olarak yerel yetiştiricilerin tüketim amaçlı kestiği 8 aylık 10 adet dişi kazdan (*Anser anser*) alınan bursa Fabricius dokusu kullanıldı.

2.2. Metod

2.2.1. Histolojik İnceleme

Çalışmada kullanılan bursa Fabricius doku örneklerinin bir kısmı histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar için %10'luk formaldehid solüsyonunda 24 saat, diğer bir kısmı ise alkol-formal tespit solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra dereceli alkoller metilbenzoat ve benzol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı.

Bu bloklardan alınan 5-6 µ'lik kesitlere dokunun genel yapısını incelemek amacıyla Crossman'ın üçlü boyaması (Triple) ve plazma hücrelerini belirlemek için Metil Green Pironin boyaması (MGP) uygulandı (Böck P. 1989).

2.2.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Bursa Fabricius dokusunda CD3 dağılımının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi amacıyla Avidin-Biotin-Peroksidaz (ABC) tekniği kullanıldı (Hsu ve ark. 1981). Hazırlanan bloklardan poli-ilzin kaplı lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirildi. Kesitler endojenperoksidaz aktivitesini engellemek için 0,1 M'lik Fosfat Buffer Solüsyonu (PBS)'te hazırlanmış % 3'lük Hidrojen

Peroksit (H₂O₂)’de 10 dk. inkübe edildi. Antijenleri açığa çıkarmak için 10 dk 600 watt’lık mikrodalga fırında EDTA sitrat buffer (Ph 9.0) popülasyonun içinde maksimum sıcaklıkta ısı uygulandı. Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için Blocking solution A (İnvitrogen- histostatin) damlatıldı. Sonra kesitler üzerine oda sıcaklığında, 1 saat süreyle, nemli ortamda rat anti- CD3 primer antikorunu (Abcam Ab/ 11089) (1:250) ile inkübe edildi. Primer antikorun üretildiği türe karşı olan sekonder antikor kesitler üzerine ilave edilecek ve 30 dk. oda ısısında tutuldu. PBS ile yıkandıktan sonra streptavidin Preoksidase ile oda ısısında 30 dk. süre ile inkübe edildi. Kesitlere kromojen olarak Diaminobenzidine (DAB), zıt boyama için ise Hematoksilen uygulandı. Daha sonra kesitlere dereceli alkoller ve ksilol serilerinden geçirilerek kapatıldı. Immunoreaktivitelerin spesifik olup olmadığını tespit etmek amacıyla bursa Fabricius dokusu kesitlerine bütün işlemler aynı olmak koşulu ile primer antikor ilave edilmeksizin PBS’te tutuldu ve diğer işlemler aynen uygulandı.

Histolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus Bx53) değerlendirildikten sonra fotoğraflandı. Tüm dokulara ait semikantitatif analizlerde, CD3 pozitif T lenfosit immunoreaktivite derecesi hücre düzeyinde incelendi. Semikantitatif analizde, hücrelerin boyanma derecesine göre skora yapıldı.

3.BULGULAR

3.1.Histolojik Bulgular

Kazda bursa Fabricius'un uzun-oval şekilli olduğu görüldü (Şekil 1). Organın duvar yapısının lümeden itibaren sırasıyla mukoza, muskularis ve serosa katmanlarından oluştuğu saptandı. Mukoza katmanının mukozal dörümleri şeklinde plikalar oluşturduğu görüldü. Plikaların yüzeyini örten IFE'in yalancı çok katlı prizmatik epitel özelliğinde olduğu tespit edildi. İnterfoliküler epitelin lenf foliküllerine doğru devam ettiği gözlemlendi. FAE'in ise prizmatik şekilli hücrelerden oluştuğu saptandı. Plikalarda bağ doku ile birbirinden ayrılan lenf folikülleri tespit edildi. Lenf folikülleri incelendiğinde her bir lenf folikülün dışta koyu renkli korteks ve içte açık renkte medulla olmak üzere iki kısımdan oluştuğu görüldü. Korteks ile medullayı birbirinden ayıran bir kortikomedular sınır katmanının bulunduğu saptandı. Bu sınırı korteks tarafında bulunan kapilar damarlar ile medulla tarafına yerleşmiş kübik şekilli epitel hücrelerinin oluşturduğu tespit edildi (Şekil 2-7).

Organın mukozal katmanının hemen altında dışta longitudinal içte sirküler yönlü seyreden düz kas tellerinden oluşan tunika muskularis'in yerleşmiş olduğu belirlendi. Kas katmanının ise en dıştan gevşek bağ doku özelliğindeki serosa katmanı ile sarıldığı görüldü (Şekil 2).

Metil Green Pironin ile boyanan kesitler incelendiğinde bursa Fabricius dokusunda plazma hücreleri ve pironinofilik hücreler tespit edildi. Plazma hücrelerine yoğun olarak folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokuda ve daha az olarak da interfoliküler bağ dokuda rastlandı. Lenf foliküllerinin korteks ve medullasında farklı gelişme aşamalarındaki pironinofilik hücreler gözlemlendi (Şekil 8-10).

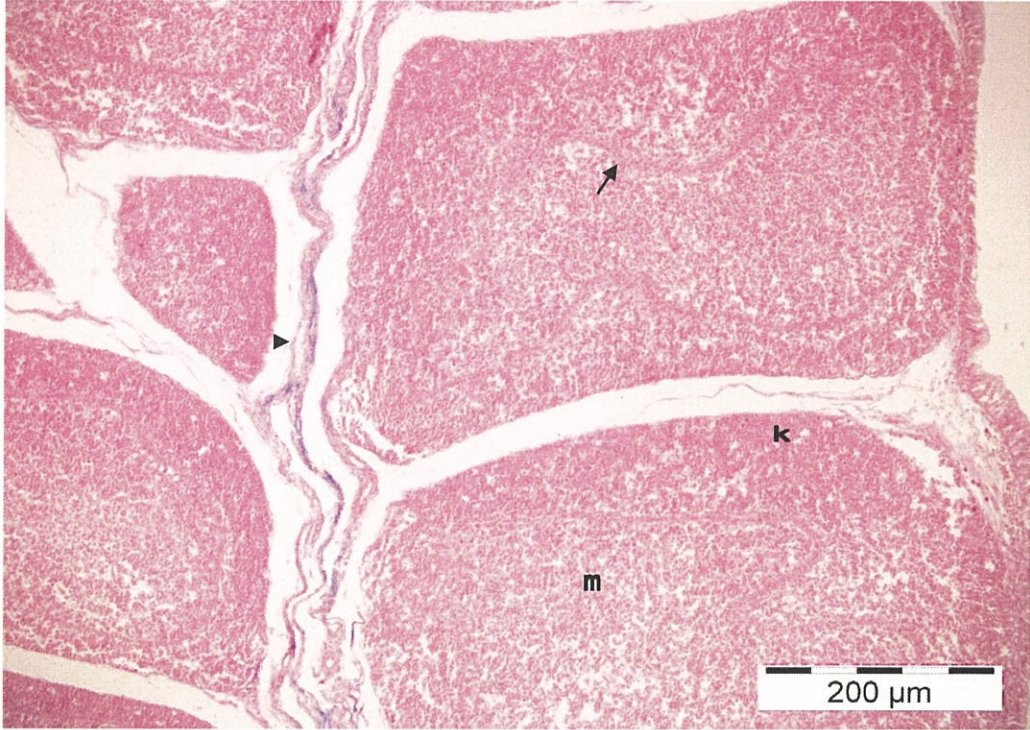
RESİMLER



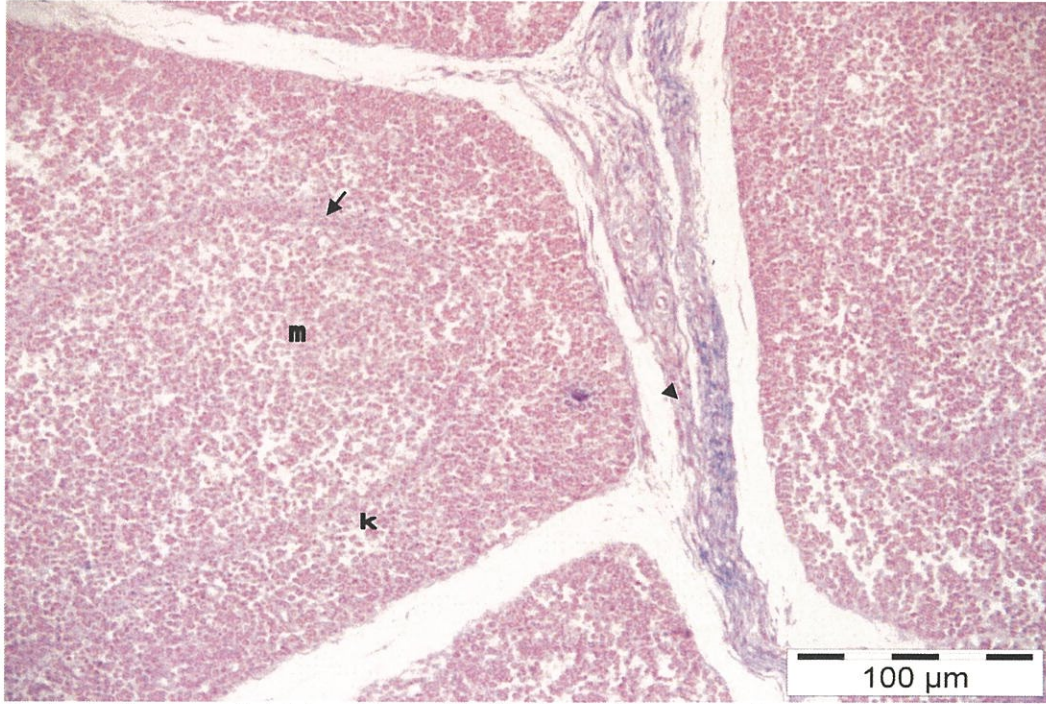
Resim 1: Kazda bursa Fabricius'un Makroskopik Görünümü.



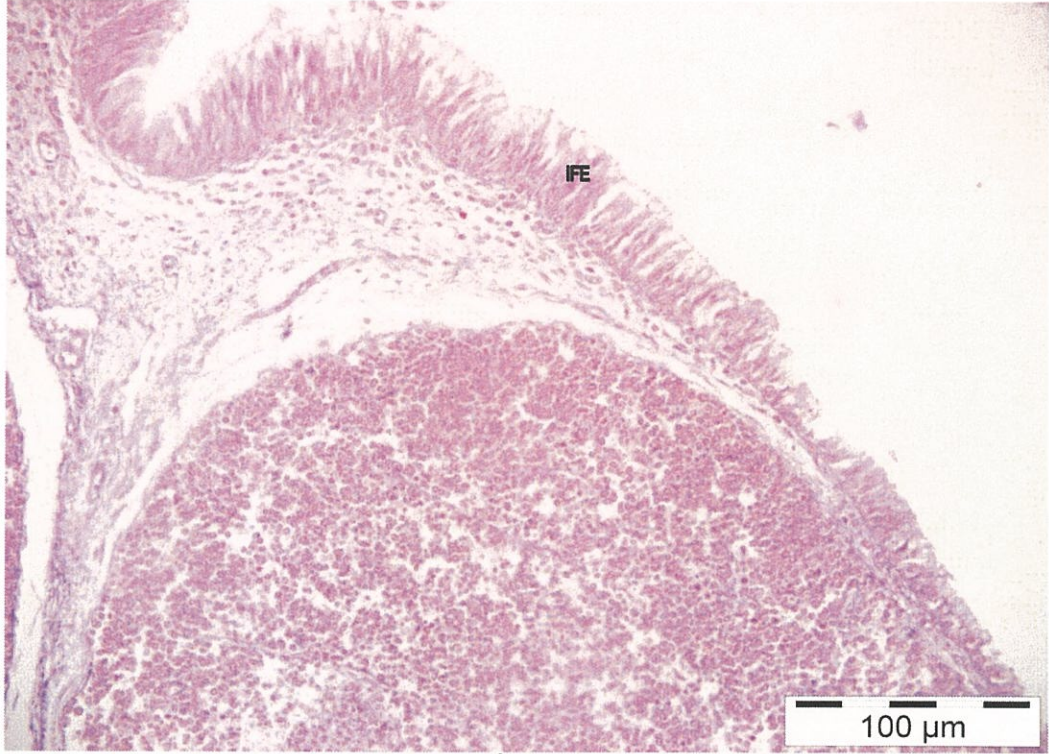
Resim 2: Kaz bursa Fabricius dokusu. **Ok:** Kortikomedular sınır katmanı. **IFE:** İnterfoliküler epitel. **FAE:** Folikülle ilişkili epitel. **k:** korteks. **m:** medulla. **Tm:** Tunika muskularis. Üçlü Boyama (Triple).



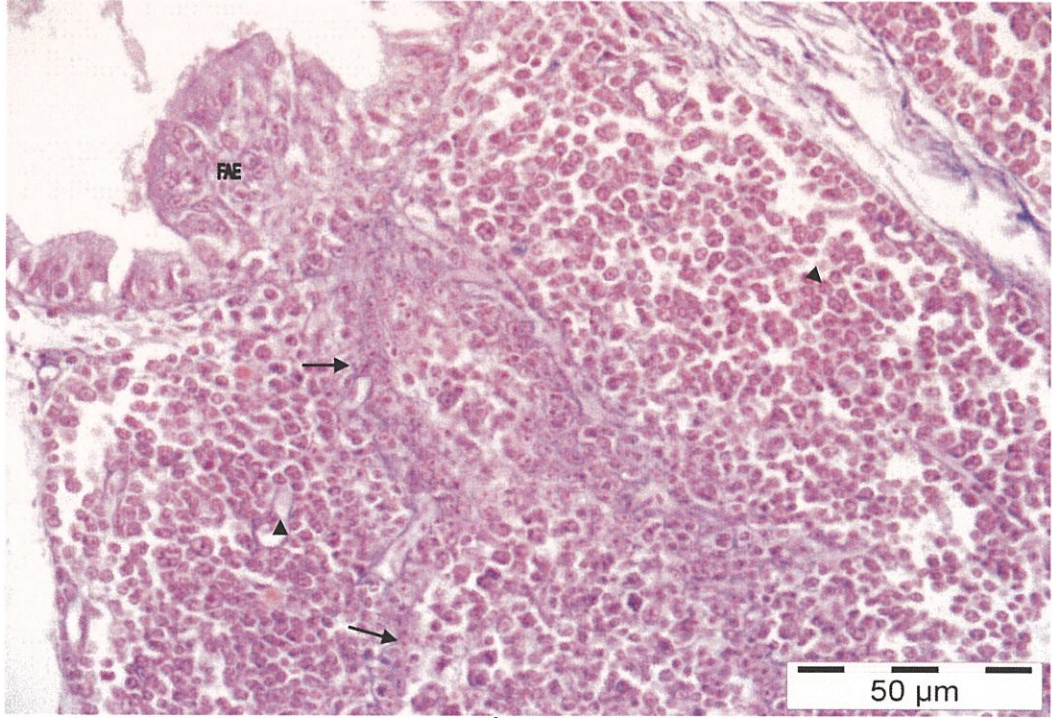
Resim 3: Kaz bursa Fabricius dokusu. **Ok:** Kortikomedular sınır katmanı. **Ok başı:** Bağ dokusu. **k:** korteks. **m:** medulla. Üçlü Boyama (Triple).



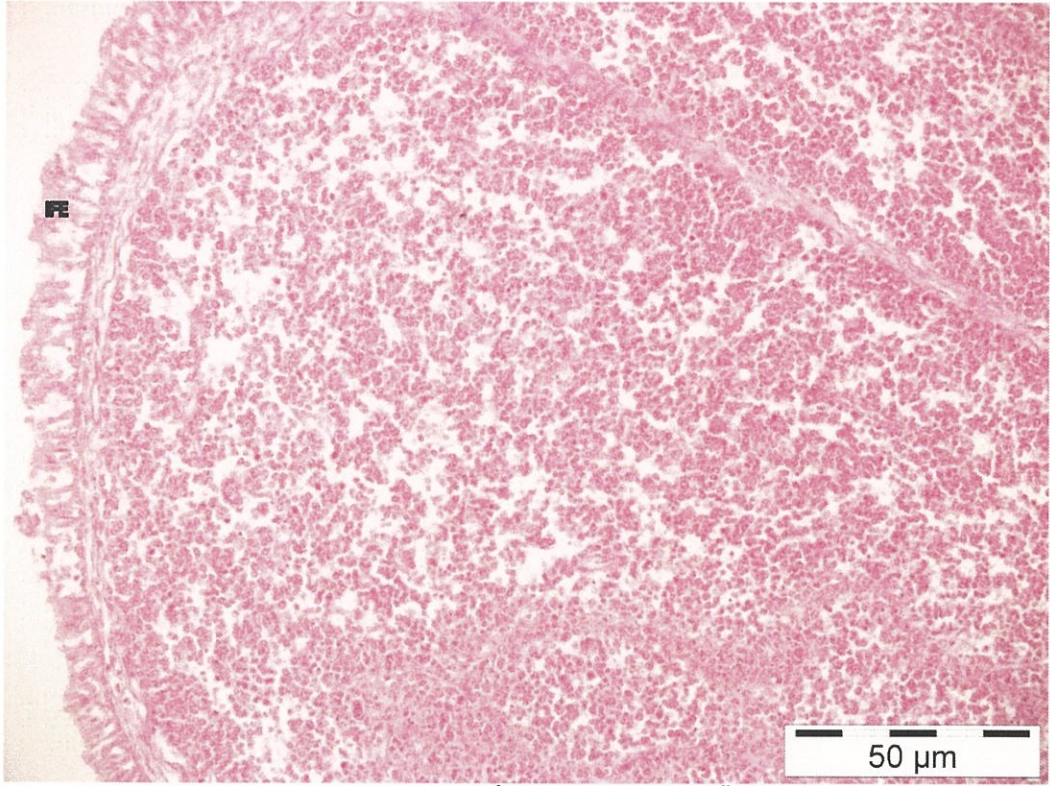
Resim 4: Kaz bursa Fabricius dokusu. **Ok:** Kortikomedular sınır katmanı. **Ok başı:** Bağ dokusu. **k:** korteks. **m:** medulla. Üçlü Boyama (Triple).



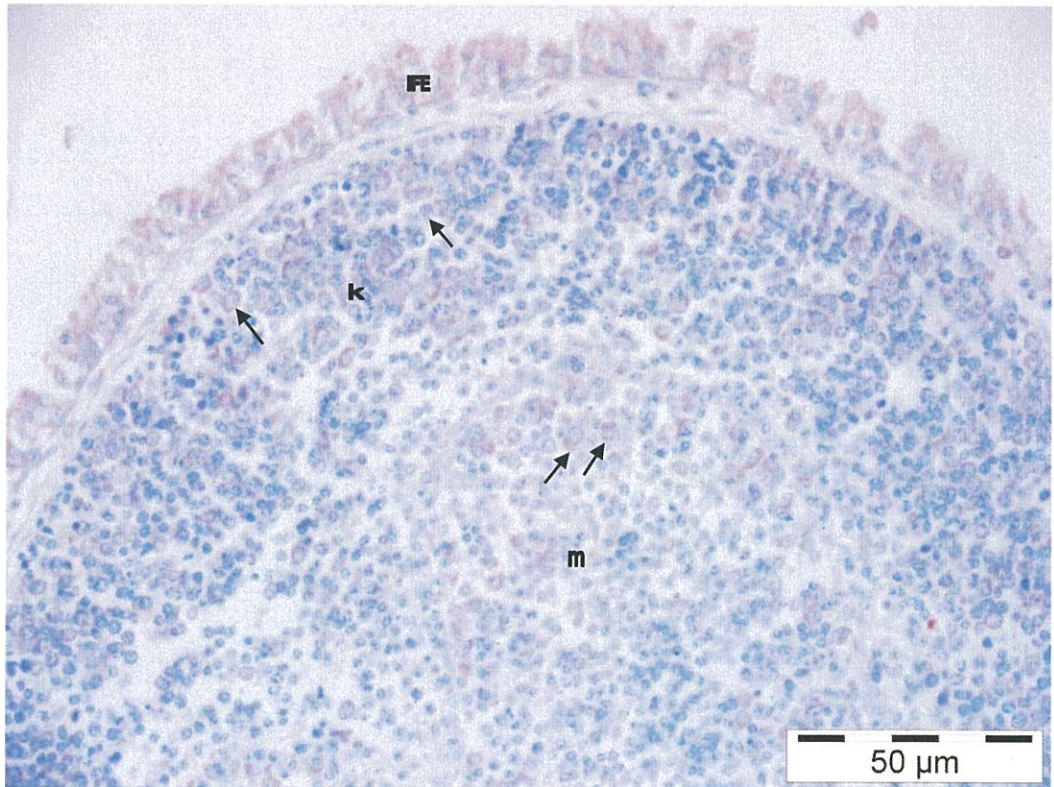
Resim 5: Kaz bursa Fabricius dokusu. IFE: İnterfoliküler epitel. Üçlü Boyama (Triple).



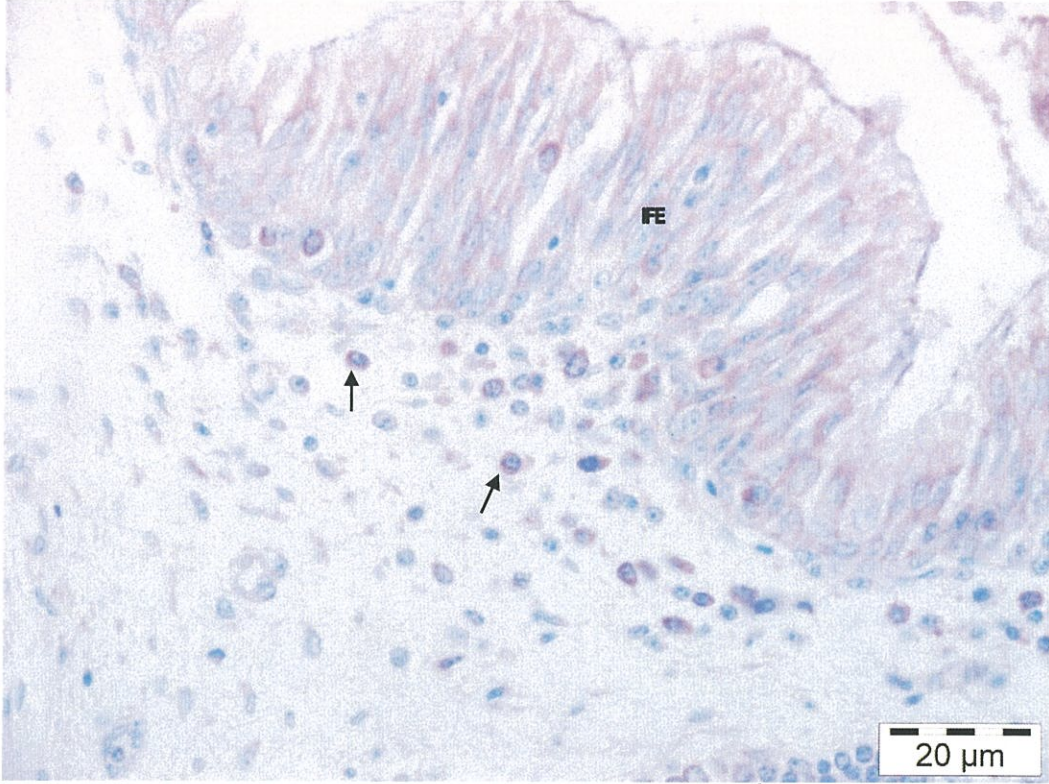
Resim 6: Kaz bursa Fabricius dokusu. Ok: İnterfoliküler epitelin lenf foliküllerine doğru devamı. Ok başı: Lenfositler. FAE: Folikülle ilişkili epitel. Üçlü Boyama (Triple).



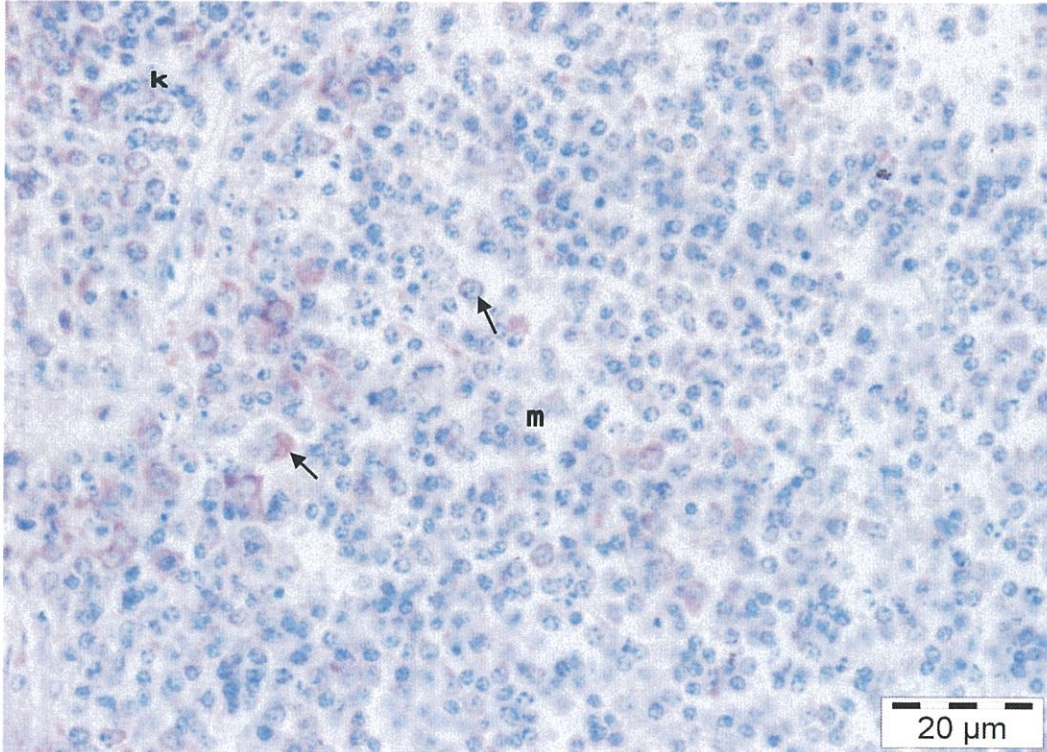
Resim 7: Kaz bursa Fabricius dokusu. **IFE:** İnterfoliküler epitel. Üçlü Boyama (Triple).



Resim 8: Kaz bursa Fabricius dokusu. **Ok:** Pironinofilik hücreleri. **IFE:** İnterfoliküler epitel. **k:** korteks. **m:** medulla. Metil Green Pironin (MGP).



Resim 9: Kaz bursa Fabricius dokusu. Ok: Plazma hücreleri. IFE: İnterfoliküler epitel. Metil Green Pironin (MGP).

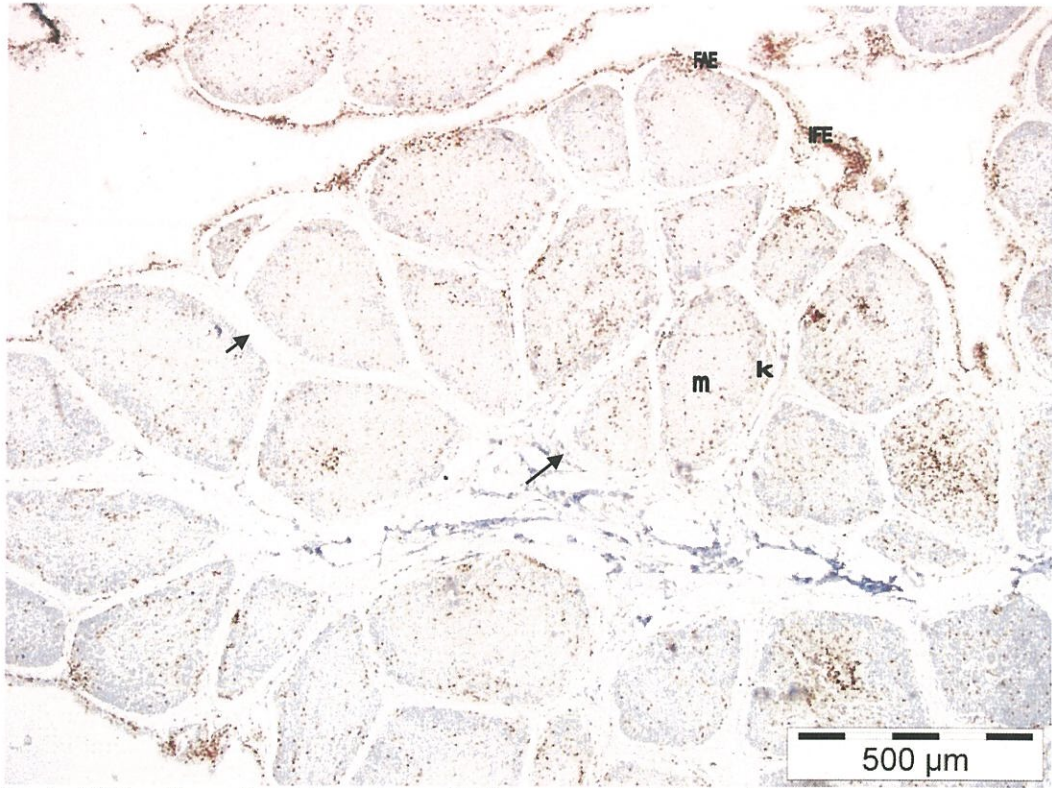


Resim10:Kaz bursa Fabricius dokusu. Ok: Pironinofilik hücreler. k: korteks. m: medulla. Metil Green Pironin (MGP).

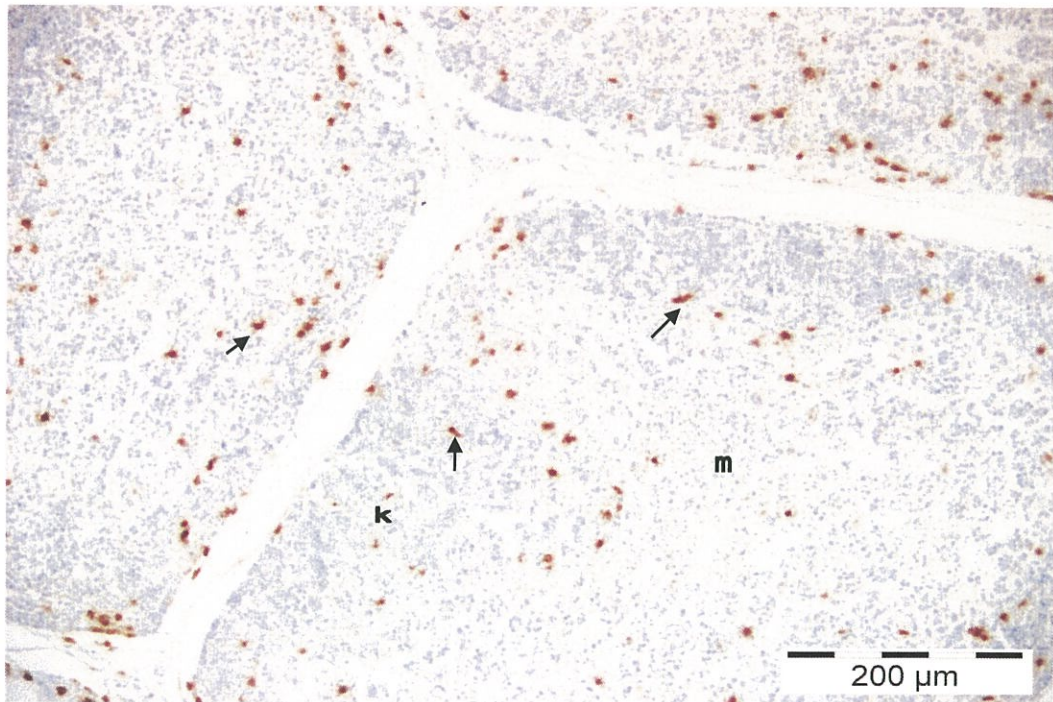
3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Bursa Fabricius dokusunda interfoliküler epitelde, interfoliküler epitelin altındaki bağ dokusunda, folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokusunda ve lenf foliküllerinin korteks ile medullasında CD3 pozitif T lenfosit immünoaktivitesi görüldü. Folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokusunda diğer alanlara göre daha çok sayıda CD3 pozitif T lenfosit bulunduğu saptandı. Bursa Fabricius dokusunda CD3 pozitif T lenfosit immünoaktivite derecesinin reaksiyon bulunan yerlerde benzer yoğunlukta olduğu tespit edildi. (Resim 11-14).

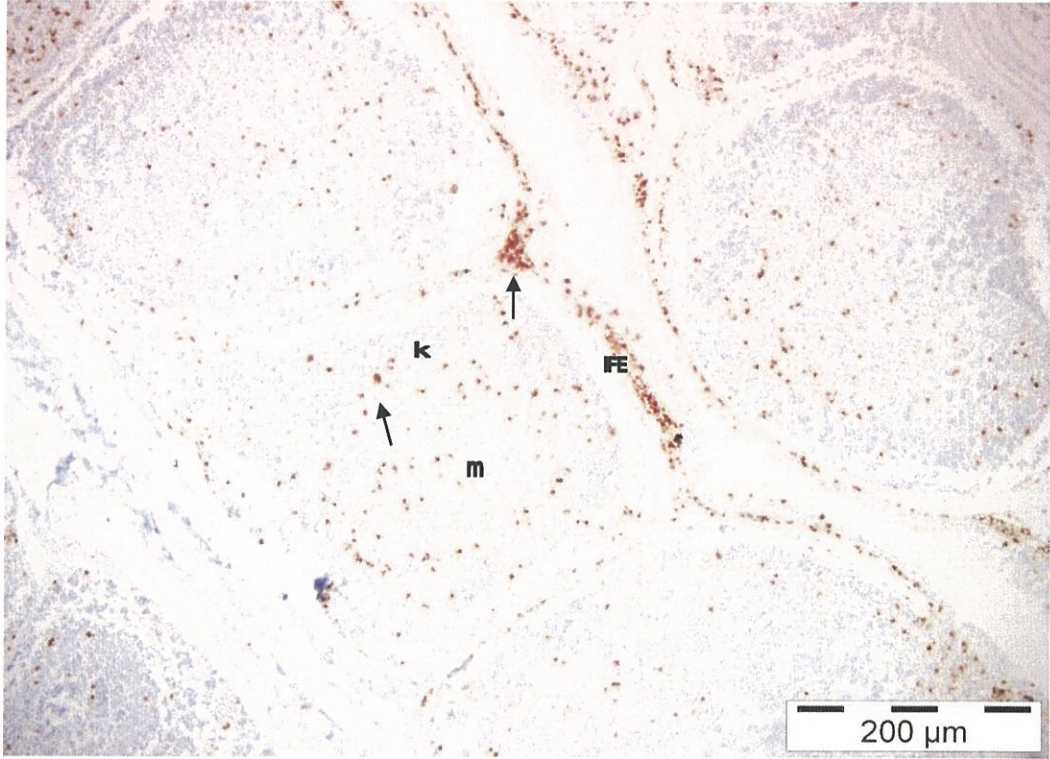
Negatif kontrol boyamada bursa Fabricius dokusunda CD3 immünoaktivitesi izlenmedi (Resim 15).



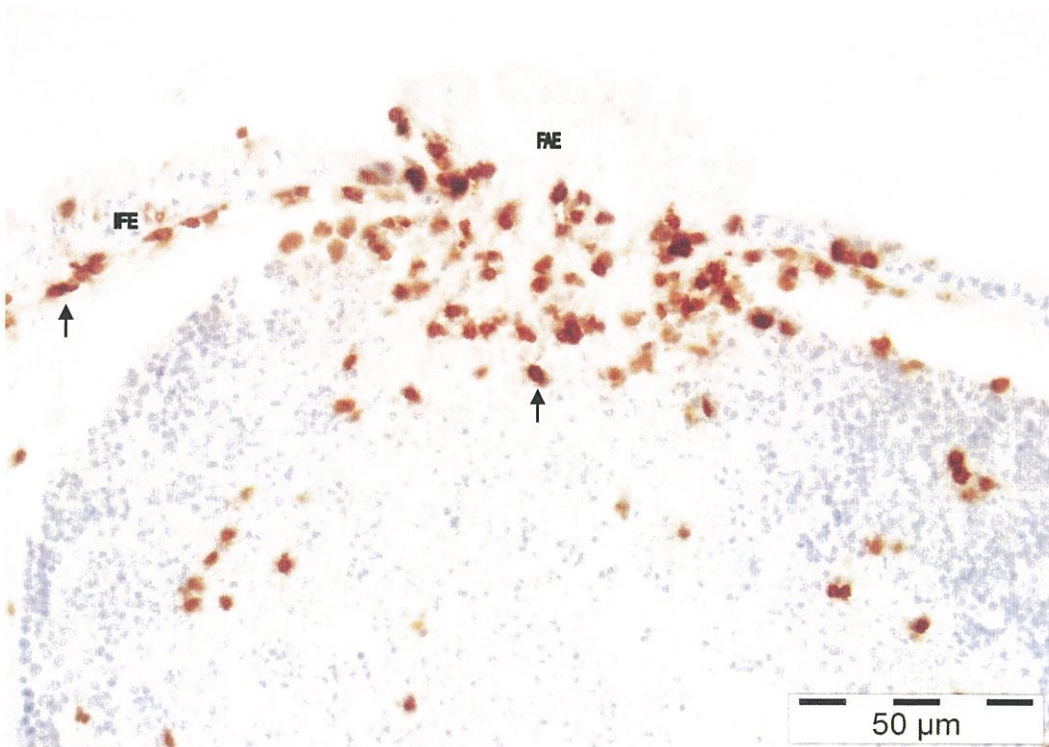
Resim11:Kaz Bursa Fabricius dokusu. CD3 immunoreaktivitesi. **ok:** CD3 pozitif T lenfosit. **FAE:** Foliküle ilişkili epitel. **IFE:** İnterfoliküler epitel. **k:**korteks. **m:**medulla.



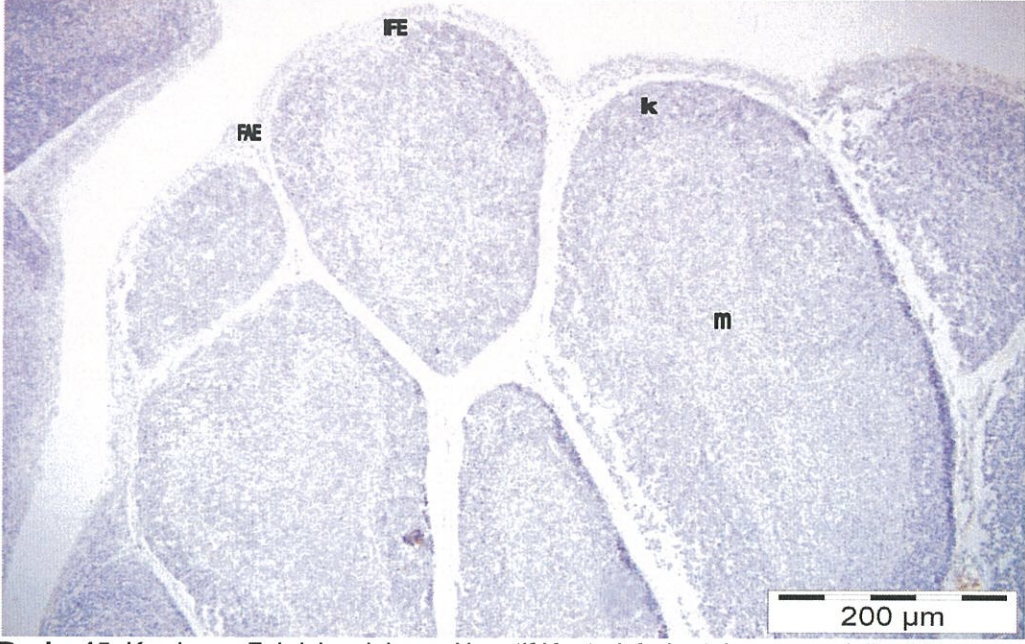
Resim 12: Kaz Bursa Fabricius dokusu. CD3 immunoreaktivitesi. **ok:** CD3 pozitif T lenfosit. **k:** korteks. **m:** medulla.



Resim 13: Kaz Bursa Fabricius dokusu. CD3 immunoreaktivitesi. k: CD3 pozitif T lenfosit. IFE: İnterfoliküler epitel. k: korteks. m: medulla.



Resim 14: Kaz Bursa Fabricius dokusu. CD3 immunoreaktivitesi. ok: CD3 pozitif T lenfosit. FAE: Folikülle ilişkili epitel. IFE: İnterfoliküler epitel.



Resim 15: Kaz bursa Fabricius dokusu. Negatif Kontrol. **k:** korteks. **m:** medulla. **IFE:** İnterfoliküler epitel. **FAE:** Folikülle ilişkili epitel.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

İmmünolojik araştırmalar için kanatlı hayvanlar temel bir model olarak görölmektedir ve immun fonksiyonların anlaşılması amacıyla günümüzde de çalışılmaktadır. Kanatlı türlerinin esas amacı özellikle B hücrelerinin farklılaşmasını ve immunoglobulin genlerin farklı şekilde gruplandırılmasını sağlayan bursa Fabricius dokusuna sahip olması ciddi önem taşır (Funk ve Palmer 2003).

Bursa Fabricius kanatlı türlerinde genellikle benzer lokalizasyona sahiptir. Bu organ kloaka ile sakrum arasında yer alır ve bursal kanal vasıtasıyla proktodeum'a açılır (Glick ve Olah 1993, Nagy ve Olah 2010). Nickel ve ark. (1977), bursa Fabricius'un şekil yönünden tüm kanatlı türlerinde yuvarlak ya da armut şeklinde olduğunu ileri sürse de kanatlı bursa Fabricius'u üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda kanatlı türleri arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Onyeanusı ve ark. 1993, Gülmez ve Aslan 1999, Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007). Bursa Fabricius'un tavuklarda yuvarlak ya da oval (Onyeanusı ve ark. 1993), kızıl şahinde oval (Karadağ-Sarı ve ark. 2015), kazda silindirik (Gülmez ve Aslan 1999), ördekte uzamış sekum benzeri, hindide yuvarlak fakat kranial ucu sivri şekilde olduğu belirtilmiştir (Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007). Bozdoğanlarda bursa Fabricius'un tavuklarda bildirilen (Nickel ve ark. 1977) ile benzer olarak oval şekilde olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda kaz bursa Fabricius'un silindirik yapıda olduğu görüldü.

Güvercin (Ciriaco ve ark. 1985), hindi (Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007), kızıl şahin (Karadağ-Sarı ve ark. 2015) ve ördek (Scala ve ark. 1989) bursa Fabricius'unda plikaların lümene bakan yüzlerini örten IFE hücreleri ve her bir folikülün üzerini örten FAE hücrelerinin bulunduğu bildirilmiştir. Hindi bursa Fabricius'unda IFE'in yalancı çok katlı prizmatik epitel özelliğinde olduğu ve FAE'in ise prizmatik şekilli hücrelerden oluştuğu belirlenmiştir (Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2007). Kızıl şahin bursa Fabricius'unda IFE'in prizmatik şekilli, FAE'in ise yassı-kübik şekilli hücrelerden oluştuğu bildirilmiştir (Karadağ-Sarı ve ark. 2015). Bunun yanında Ciriaco ve ark.

(2003) IFE hücrelerinin devamı niteliğinde epitel hücrelerinden oluşan ve korteks ile medulla kısımlarını birbirinden ayıran bir kortikomedullar sınır katmanı olduğundan bahsetmiştir. Bu çalışmada kaz bursa Fabricius dokusunda plikaların yüzeyini örten IFE'in yalancı çok katlı prizmatik epitel özelliğinde olduğu ve FAE'in ise prizmatik şekilli hücrelerden oluştuğu saptandı. Criaco ve ark. (2003)'nin tavukta, Karadağ-Sarı ve Kurtdede (2005)'nin hindide bildirdiği gibi kaz bursa Fabricius'unda da lenf foliküllerinde korteks ve medullayı birbirinden ayıran bir kortikomedullar sınır katmanının bulunduğu belirlendi. İnterfoliküler epitel ise lenf foliküllerine doğru devam ettiği gözlemlendi.

MGP ile boyama yöntemi ilk olarak Pappenheim tarafından 1898'de açıklanmıştır ve 1940'da Brachet ile başlayan çalışmalarda nükleik asitlerin boyama özellikleri incelenmiş, Pironin Y'nin RNA'yı, Metil Green'in DNA'yı boyadığı belirlenmiştir (Doğan Ö. ve Çevikbaş U. 1992, Preto P ve Lyon HO 2003). Metil Green DNA'yı yeşil, Pironin Y RNA'yı kırmızı (pironinofilik) renge boyar. Kullanılan boyanın kalitesine göre boyama özellikleri farklılıklar gösterir (Böck P. 1989).

Gülmez ve Aslan (1999), Metil Green Pironin ile kırmızı boyanan plazma hücrelerinin genellikle medulanın periferinde ve kortekste homojen şekilde yerleştiğini bildirirken periferde iç bölgeden daha fazla sayıda bulunduğunu rapor etmiştir, Hodges (1974), bursal foliküllerde plazma hücrelerinin bulunmadığından, bu hücrelerin özellikle epitelin altındaki ve lenf folikülleri arasındaki bağ dokuda bulunduğu bildirilmiştir. Hindide ise plazma hücrelerine yoğun olarak epitelin altındaki bağ dokuda ve daha az olarak da interfoliküler bağ dokuda rastlandığı belirlenmiştir (Karadağ-Sarı ve Kurtdede 2005). Kızıl şahin bursa Fabricius dokusu lenf foliküllerinde pironinofilik hücreler gözlemlendiği ve plazma hücrelerinin çoğunlukla IFE'nin altında yer aldığı öne sürülmüştür (Karadağ-Sarı ve ark. 2015). Bu çalışmada Metil Green Pironin ile boyanan kesitler incelendiğinde plazma hücrelerinin dağılım yerleri bakımından elde ettiğimiz bulgular ile Karadağ-Sarı ve Kurtdede (2005) ve Karadağ-Sarı ve ark. (2015) ile Hodges'in bildirdiği gibi bursa

Fabricius dokusunda plazma hücreleri ve pironinofilik hücreler tespit edildi. Plazma hücrelerine yoğun olarak folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokuda ve daha az olarak da interfoliküler bağ dokuda rastlandı. Lenf foliküllerinin korteks ve medullasında farklı gelişme aşamalarındaki pironinofilik hücreler gözlemlendi.

Imamura ve ark (2009) bursa Fabricius'daki lenfositlerin büyük çoğunluğunun (% 95) B lenfositler olduğu ve az oranda ise (% 1) T lenfositin bulunduğunu öne sürmüşlerdir. B lenfosit bölgesinde T lenfositlere, T lenfosit bölgesinde ise B lenfositlere az sayıda rastlanır. B lenfosit bölgelerinde az sayıda T lenfositlere rastlanması, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünün bu bölgelerde olmasından kaynaklandığı yönünde yorumlanmıştır (Bianchi ve ark. 1992, Kurtdede ve ark. 2000).

Sandıkçı (2003)'nin civciv bursa Fabricius dokuları üzerine yaptığı çalışmada lenfositlerin lenf folliküllerinin medulla bölgesinde ve follikülle ilişkili epitelin altında bol miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Kortekste bulunan T lenfosit sayısı medulladakine göre daha fazla olduğu ve T lenfositlerin özellikle kortikomedular sınır boyunca yerleştiği öne sürülmüştür (Olah ve Glick 1992). Bertram ve ark. (1996), ördekler üzerinde yaptıkları çalışmada çok az sayıda hücrenin CD3 ile reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Bucy ve ark. (1989), CD3'ün T-lenfositler ile reaksiyona girdiğini belirtmişlerdir. Davidson ve Boyd (1992) ise tavuklarda CD3-T hücre reseptörü (TCR) kompleksi çalışmalarında pozitif hücrelerden bahsetmiştir. Kozlu ve ark (2017) hindide plikaların yüzeyini örten lamina epitelialis altındaki bağ dokuda güçlü CD3 pozitif T lenfositleri bulunduğunu, lenf foliküllerinde ise zayıf reaksiyon görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kaz bursa Fabricius dokusunda interfoliküler epitelde, interfoliküler epitelin altındaki bağ dokusunda, folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokusunda ve lenf foliküllerinin korteks ile medullasında CD3 pozitif T lenfosit immünoreaktivitesi görüldü. Folikülle ilişkili epitelin altındaki bağ dokusunda diğer alanlara göre daha çok sayıda CD3 pozitif T lenfosit bulunduğu saptandı. Bursa Fabricius dokusunda CD3 pozitif T lenfosit

immunoreaktivite derecesinin reaksiyon bulunan yerlerde benzer yoğunlukta olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışma ile yöre halkı için ekonomik öneme sahip olan kazlarda bursa Fabricius'un şekli ve histolojik yapısının yanında immünohistokimyasal olarak CD3 dağılımı ortaya konmuştur. İmmun savunmada görev alan ve lenfoid bir organ olan kaz bursa Fabricius dokusu ile ilgili elde edilen çalışma bulgularının diğer kanatlı türleri üzerinde yapılacak çalışmalar için referans olabileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Lymphocyte development and antigenreceptor gene rearrangement. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and molecular immunology. 7th edn. Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 173-202, 2012.

Akşit F, Akgün Y, Kiraz N: Mikrobiyoloji. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir.1996.

Alabay B: Lenfoid Sistem, s.49-66. Özer A, (editör). Veteriner özel Histoloji. Nobel, Ankara, 328 s. 2008.

Alamorgot J: Manuel d'anatomie et d'autopsie aviaire. [http:// www.Point-vet.fr](http://www.Point-vet.fr). 2005.

Aral Y, Aydın E: Türkiye'de kaz yetiştiriciliğinin ekonomik önemi ve kaz ürünlerinin değerlendirme olanağı. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 78(3): 31-38, 2007.

Audhya TG, Viamontes and Babu U: Bursin localization in mammalian bone marrow and epithelial cell of intrahepatic bile ducts. Scand. J. Immunol. 31: 199–204, 1990.

Aughey E, Fyre FL: Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates. London, Iowa State University Press, 258, 2001.

Baker M: Reproducibility crisis: Blame it on the antibodies. Nature 521: 274–276. 2015.

Bell DJ, Freeman BM: Eds. Academic Press, New York, Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl, 1971.

Berens Von Rautenfeld D, Budras KD: The bursa cloacae (Fabricii) of struthioniforms in comparison with the bursa of other birds. Journal of Morphology, 172: 123-138, 1982.

Bertram EM, Wilkinson RG, Lee Belinda A, Jilbert Allison R, Kotlarski I: Identification of duck T lymphocytes using an antihuman T cell (CD3) antiserum. *Vet Immunol and Immunopathol.* 51: 353-363, 1996.

Bianchi ATJ, Zwart RJ, Jeurissen SHM, Moonen-Leusen HWM: Development of the B- and T- cell compartments in porcine lymphoid organs from birth to adult life: an immunohistological approach. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 33: 201-221, 1992.

Bockman DE and Cooper MO: Pinocytosis by the epithelium associated with lymphoid follicles. in the bursa of Fabricius, appendix and Peyer's patches. An electron microscopic study. *Am. J. Anat.* 136, (4) 5-478, 1973.

Bonilla FA, Oettgen HC: Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 125: 33-40, 2010.

Böck P: *Romeis Mikroskopische Technik*, 17.Aufl. München-Wien-Baltimore Urban & Schwarzenberg, 358-9. 1989.

Bucy RP, Coltey M, Chen CI, Char D, Le Douarin NM, Cooper MD: Cytoplasmic CD3+ surface CD8+ lymphocytes develop as a thymus-independent lineage in chick-quail chimeras. *Eur J Immunol.* 19(8):1449-55, 1989.

Cancro MP: Peripheral B-cell maturation: the intersection of selection and homeostasis. *Immunol Rev*, 197: 89, 2004.

Cave NA, Grunder AA, Butler G, Fortin A, Pawluczuk B: Influence of age, sex and pre-slaughter holding conditions on live weight and carcass traits of broiler geese. *Arch. Geflügelk*, 58, 106-110, 1994.

Ciriaco E, Pinera PP, Diaz-Esnal B, Laura R: Age-related changes in the avian primary lymphoid organs (thymus and bursa of Fabricius). *Micros Res Techn*, 62: 251-253, 2003.

Ciriaco E, Mughra U, Germana G: An ultrastructural study of pigeon bursa of Fabricius during involution. *Anatomischer Anzeiger Jena*, 169: 67-73, 1989.

Ciriaco E, Pinera PP, Diaz-Esnal B, Laura BR: Yaş'a bağlı avian primer lenfoid organlarında timus ve bursada değişiklikler Fabricius, s. 482-487, 2003.

Davidson NJ, Boyd RL: Delineation of chicken thymocytes by CD3-TCR complex, CD4 and CD8 antigen expression reveals phylogenically conserved and novel thymocyte subsets. *Int Immunol.* 4(10): 1175-82, 1992.

Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*, 343: 37-49, 2000.

Demiralp EE: Hücre Yüzey Antijenleri (CD)'nin İmmunolojiye Katkıları. *Ankem.* 22: 98-103, 2008.

Diker KS: *İmmunoloji*. Medisan Yayınları, Ankara, 2005.

Doğan Ö, Çevikbaş U: Metil Green Pyronin Yöntemi ile İntestinal Sistemde Ganglion Hücrelerinin Değerlendirilmesi. Türk Patoloji Dergisi, 8(1): 37-9, 1992.

Dönmez HH, Çelik İ: Erken Embriyonal Dönemde Yumurtaya Verilen Testosteron Propionat'ın Tavuk Bursa Fabricius'u Üzerindeki Etkileri' Effects of in Ovo Administralted Testosterone Propionate at Early Embryonic Period on Chieken Bursa Fabricius. Vet. Derg. 14,119-132, 1998.

Elizabeth and Fredric: Comparative veterinary histology with clinical correlates, Manson publishing / the veterinary press. 15 edition, pp:257-258, 2001.

Funk PE, Palmer JL: Dynamic control of B lymphocyte development in the bursa of Fabricius. Arch Immunol Ther Ex, 51: 389-398, 2003.

Gallego M, Del Cacho E, Felices C, Varas A, Bascus JA: Distribution of bursa sekretory dendritic cells in the chicken. The Anatomical Record, 246(3): 372-376, 1996.

Geiger G, Biellier H: Brooding and rearing ducklings and goslings. <http://extension.missouri.edu/publications/DisplayPub.aspxP=G8920>. Erişim tarihi: 23.01.2012. 1993.

Getty R: The Anatomy of the Domestic Animals. Fifth Edition W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Volume II, p: 2016-2018. 1975.

Glick B: The bursa of Fabricius and immunoglobulin synthesis. International Review of Cytology, 48: 345-402, 1977.

Glick B, Olah I: A bursal sekretory dendritic cell and its contributions to the microenvironment of the developing bursal follicle. Research in Immunology, 144: 446-447, 1993.

Glick B, Olah I: Bursal sekretory dendric-like cell: a microenvironment issue. Poultry Science, 72 (7): 1262-1266, 1993.

Gouailliarđ C, Hucheq-Champagne A, Arnaud J, Chen CH, Rubin B: Evolution of T cell receptor (TCR) ab heterodimer assembly with the CD3 complex. Eur. J. Immunol. 37, 3798-3805, 2001.

Gülmez N, Aslan Ş: Histological and Histometrical Investigations on Bursa of Fabricius and Thymus of Native Geese. Turkey Journal of Veterinary and Animal Sciences, (23): 163-171, 1999.

Hein R: Organization of mucosal lymphoid tissue. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1: 1-14, 2000.

Helene Pendl, Lan Tizard, *Avian Tıp ve Cerrahisinde Güncel Tedavide*, 2016.

Hodges RO: *The histology of the low!*. Academic Press Ine Ltd, london, 1974.

Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immüno-peroxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 29: 577-580,1981.

Honjo K, Hagiwara T, Itoh K, Takahashi E, Hirota Y: Immunohistochemical analysis of tissue distribution of B and T cells in germfree and conventional chickens. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 55(6): 1031-1034,1993.

Imamura K, Yasuda M, Riwar B, Inuş S, Ekino S: Characteristic cellular composition of germinal centers, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 32 (5): 419-28, 2009.

Julien S, Soulas P, Garaud JC, Martin T, Pasquali JL, B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol*. 169: 4198-4204, 2002.

Karaca T, Yörük M, Uslu S: Hindi Lenfoid Organlarında (Timus, Dalak ve Bursa Fabricius) Yaşa Bağlı Olarak Mast Hücrelerinin Dağılımı ve Heterojenitesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 20 (2): 1-5, 2006.

Karadağ Sarı E, Altunay H, Kurttepe N, Bakır B: The Structure of bursa of Fabricius in the long-legged buzzard (*Buteo Rufinus*) Histological and histochemical study. Research article. *Acta Veterinaria-Beograd*, 65 (4): 510-517, 2015.

Karadağ-Sarı E, Kurtdede N: Light and electron microscopic studies of the bursa of Fabricius in turkeys. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, (13): 177-1, 2007.

Kato A, Hashimoto Y, Kon Y, Sugimura M: Are there M cells in the cecal tonsil of chickens. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 54(5): 999-1006, 1992.

Kav K, Erganiş O: Balıklarda bağışıklık sistemi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 24 (1): 97-106, 2008.

Khan MZI, Hashimoto Y: An immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the chicken bursa of Fabricius. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 58(12): 1231-1234, 1996.

Kocaöz N, Çelik I, Ünsal S: Kuluçkadan Çıkıştan sonra tavuk bursa Fabricius'unda oluşan histolojik değişiklikler. *S. Ü. Vet. Bil. Derg*. 13, 1,17-84, 1997.

Kozlu T, Karadağ Sari E, Akaydin Bozkurt Y, Kurtdede N: Immunohistochemical staining of CD3, CD79 α and s-100 on bursa fabricius, thymus and spleen of turkeys (*Meleagris Gallapavo*) Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey. Received: 13.11.2017.

Kumar P, Das P, Minj AP, Ranjan R, Kumari P: Postnatal Development of Thymus of Khaki Campbell Duck (*Anas platyrhynchos*). Journal of Cell and Tissue Research, 13(3): 3845-3849, 2013.

Labatut MC: Goose production in Chile and South America."Ed. Buckland, R. Guy G., Goose Production. P: 93-111. FAO Animal Production and Health Paper-154, Roma, İtalya. 2002.

Lai AY, Kondo M T and B lymphocyte differentiation from hematopoietic stem cell. Seminars in Immunology. 20: 207–21, 2008.

Lematieu JC: Le systeme immunitaire: Cellules, molécules et organes de l'immunité, 2004.

Luis CJ, Jose C. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Seyhun Solakoğlu, Prof. Dr. Yener Aytekin: Temel Histoloji/ text and atlas, 2009.

Lupetti M, Dolfi A, Giannesi F, Michelucci S: Ultrastructural aspects of the lymphoid follicle-associated cells of the cloacal bursa after treatment with silica or carrageenan. J. Anat. 136, 4: 851-862, 1983.

Lupetti M, Dolfi A, Malatesta T, Giannesi F: On the role of the lymphoid follicle – associated areas in the organization of the bursal follicle in the cloacal bursa in birds. Anatomischer Anzeiger, 157,291-297,1984.

Malissen B: An evolutionary and structural perspective on T cell antigen receptor function. Immunol Rev 191:7-27, 2003.

Mulu A, Kassu A, Legesse M, Erko B, Nigussie D, Shimelis T, et al: Helminths and malaria co-infections are associated with elevated serum IgE. Parasit Vectors;7: 240, 2014.

Mustonen L, Alinikula J, Lassila O, Nera KP: Bursa of Fabricius Encyclopedia of Life Science. Hoboken, NJ: Wiley, 2010.

Nagy N, Nagyar A, Tath M, Olah I. Quail as the chimeric counterpart of the chicken: Morphology and ontogeny of the bursa of Fabricius. Journal of Morphology, 259:328-33, 2004.

Nagy N, Olah I: Experimental evidence for the ectodermal origin of the epithelial anlage of the chicken bursa of Fabricius. *Development*, 137: 3019–3023, 2010.

Olah I, Glick B: Follicle-associated epithelium and medullary epithelial tissue of the bursa of Fabricius are two different compartments. *The Anat. Rec*, 233: 577-587, 1992.

Onyeanusi BI, Ezeokoli CD, Onyeanusi JC, Ema AN: The anatomy of the cloacal bursa (bursa of fabricius) in the helmeted guinea fowl (*Numida meleagris galeata*). *Anatomy Histology Embryology*, 22: 212-221, 1993.

Otsubo Y, Chen N, Kajiwara E, Horiuchi H, Matsuda H, Furusawa S: Role of bursin in the development of B lymphocytes in chicken embryonic Bursa of Fabricius. *Dev Comp Immunol*, 25, 485-493, 2001.

Panda AK, Reddy MR: Boosting the Chick's Immune System through Early Nutrition. *Poultry International*, 22-26, 2007..

Petrie HT, Zúñiga-Pflucke, JC Zoned out: Functional mapping of stromal signaling microenvironments in the thymus. *Annu. Rev. Immunol.* 25: 649–679, 2007.

Prento P, Lyon HO: Methyl green-pyronin Y staining of nucleic acids: studies on the effects of staining time, dye composition and diffusion rates. *Biotech Histochem* 78(1): 27-33, (Abstract) 2003.

Provan D, Nokes TJ, Agrawal S, Winer J, Wood P, Group IGDG/IEW Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2nd ed London: Department of Health; 2008

Rossi FM, Corbel SY, Merzaban JS, Carlow DA, Gossens K, Duenas J, So L, Yi L, Ziltener HJ Recruitment of adult thymic progenitors is regulated by P-selectin and its ligand PSGL-1. *Nat. Immunol.* 6: 626–634, 2005.

Sağlam M, Aştı RN, Özer A: Genel Histoloji. 6. Baskı, Yorum, Ankara, s 217, 2001.

Sandıkçı M: Hormonal timektomi oluşturulan civcivlerin dalak ve bursa fabricii'leri üzerinde histolojik çalışmalar. *Vet. Bil. Derg*, 19, 3-4: 103-111, 2003.

Sandıkçı M, Karagenç L: Tavuk ve bildircin embriyolarında bursa Fabricius ve timusta bazı kök hücre belirteçlerinin incelenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 60, 157-163, 2013.

Sarı EK, Kurtdede N: Kanatlılarda intestinal immun sistem histolojisi. *Vet Hek Dern Derg*, 78 (4), 57-62, 2007.

Sarıca Ş, Karataş R, Gözalan R: Kanatlılarda bağışıklık sistemi ve bağışıklık sistemini etkileyen besinsel faktörler. Gazi Osmanpaşa ziraat fakültesi dergisi, 26 (2): 81-86, 2009.

Sayegh CE, Rao MA, Ratcliffe MJ: Avian B cell development: lessons from transgenic models. Vet Immunol Immunopathol, 72: 31-37, 1999

Scala G, Caputo G, Paino, Pelagalli, GV: The vascularization of the bursa cloacalis (of Fabricius) in the duck. Anatomy Histology Embryology, 18: 66-75, 1989.

Schat KA, Myers TJ: Avian intestinal immunity. Critical Review Poultry Biology, 3: 19-34. 1991.

Schat KA, Kaspers B, Kaiser P: Avian Immunology, Seconded. Academic Press Inc. London, 2013.

Shiojiri N, Takashi M: Lymphoid follicle formation in the bursa of Fabricius of the chick embryo Department of Biology, Faculty of Science, Shizuoka 422, Japan. University, Shizuoka J. Anat. With 7 figures Printed in Great Britain, 175, pp. 237-249, 1991.

Smith-Garvin JE: T hücreleri Aktivasyonu. İmmunoloji Yıllık Gözden Geçirme 27, 591-619. 2009.

Starck JM and Ricklefs RE: Avian Growth and Development. Evolution within the altricial precocial spectrum. Oxford University Press, New York, 1998.

Sturkie PD: Avian Physiology. Fourth Edition. Springer-Verlag, New York, oxford, Berlin, Heidelberg, Tokyo, p:89-92, 1986.

Tarek K, Mohamed M, Omar B, Hassina B: Morpho-histological study of the thymus of broiler chickens during post-hatching age. International journal of poultry science, 11(1): 78-80, 2012.

Tilki M, Saatçı M, Kırmızıbayrak T, Aksoy AR: Kars ili Boğazköy'de yetiştirilen kazların kesim ve karkas özellikleri. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 10: 143-146, 2004.

Ueno T, Saito F, Gray DH, Kuse S, Hieshima K, Nakano H, Kakiuchi T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y: CCR7 signals are essential for cortex-medulla migration of developing thymocytes. J. Exp. Med. 200: 493-505, 2004.

Ulivieri C, Valensin S, Majolinin MB, Mathews RJ: Normal B-1 cell development by defective BCR signaling in Lke mice. Eur J İmmunol, 2003.

Vernau W, Moore PF: Köpek lösemilerinin immünofenotipik bir çalışması ve polimeraz zincir reaksiyonu ile klonalitenin ön değerlendirmesi. Veteriner İmmünolojisi ve İmmünopatolojisi 69, 145-164.1999.

Viamontes GI: Immunohistochemical localization of bursin in epithelial cells of the avian bursa of Fabricius. J. Histochem. Cytochem. 7: 35–41, 1989.

Vinuesa CG, Linterman MA, Goodnow CC, Randall KL: T cells and follicular dendritic cells in germinal center B-cell formation and selection. Immunol Rev. 237(1): 72-89, 2010.

Virella G. Medical immunology /edited by Gabriel Virella, 6th ed. New York, Informa Healthcare USA, Inc. 2007.

Whittow GC: Sturkie's Avian Physiology, Fifth Edition. Toronto, pp. 299-305. 2000.

Xiao-Dong L, Xin-Feng L, Xiu LF, Bin Z, Rui-Bin C, Fu-Yan C: Effect of sonication on B cell Development and immunomodulatory Functions on bursa Fabricius ultrasonics sonochemistry, 21, 1343-1348, 2014.

Xu S, Tan JE, Wong EP, Manickam A, Ponniah S, Lam KP: B cell development and activation defects resulting in xid-like immunodeficiency in BLNK/SLP-65-deficient mice. Int Immunol. 12(3): 397-404, 2000.

Yasuda M, Tanaka S, Arakawa H, Taura Y, Yakomıza Y, Ekino S: A comparative study of gut- associated lymphoid tissue in calf and chicken. The Anatomical Record, 266: 207-217, 2002.

Yeşil ö, Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nurgül ŞENOL: Kınalı Keklik (*Alectoris chukar*) ve Sülün (*Phasianus colchicus*) Timus ve Bursa Fabricius'nun Histolojik Yönden Değerlendirilmesi Yüksek Lisans Tezi Biyoloji Anabilim Dalı. Isparta, 2015.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M: A role for Bursa Fabricii and bursin in the pineal biosynthetic activity in the chicken. J. Pineal Res. 21: 135–143, 1996.

Yuko O, Chen NH, Eiji K: Role of bursin in the development of B lymphocytes in chicken embryonic bursa of Fabricius. Dev. Comp. Immunol. 25: 485–493, 2001.

Zheng JL, Wang PF: Escherichia coli'de tiyosin α 1-timopentin füzyon peptidinin ekspresyonu, saflaştırılması ve karakterizasyonu Protein Expr. Purif, 84 s. 1 – 8, 2012.

Zhu J, Paul WE: Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by Networks of cytokines and transcription factors. Immunol Rev 238: 47, 2010.

Zola H, Swart B, Banham A: CD Molecules 2006: Human Cell Differentiation Molecules. *J. Immunol. Methods.* 319(1-2): 1-5, 2007.

6. ÖZGEÇMİŞ

15. 10. 1991 yılı Ardahan doğumluyum. İlk ve Orta öğrenimi Atatürk Orta Okulunda, liseyi 15 Temmuz Şehitleri Ardahan Anadolu Lisesinde tamamladım. 2009-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümünde lisans eğitimimi tamamladım. 2015 yılında Kafkas Üniversitesi Eğitim Fakültesinde Pedagojik Formasyon eğitimimi tamamladım ve ardından eylül 2015 de Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek lisans eğitimine başladım. Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Sağlık Programları Bölümü Laborant ve Veteriner Sağlık Programı eğitimime devam etmekteyim.



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(KAÜ-HADYEK)

Sayı: 2017/80
Konu: Araştırma

24.08.2017

Sayın Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi - KARS

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK)'nce değerlendirilip çalışma onayı istenen **KAÜ-HADYEK/2017-072** Kodlu ve "**Kaz (Anser anser) Bursa Fabricius'unda CD3 Dağılımının Belirlenmesi**" adlı araştırmanızın KAÜ-HADYEK yönergesi ilkelerine uygun olarak planlandığı anlaşılmış ve projenin deney hayvanı kullanım etiği açısından "**UYGUN**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Saygılarımla.

Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN
KAÜ-HADYEK Başkanı

EK :

1. Etik Kurul Kararı (1 Adet)

Yazışma Adresi

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(KAÜ-HADYEK) Başkanlığı
Kafkas Üniversitesi Rektörlüğü, 36100 KARS

Tel: 0 474 2251158 – 2426836
Faks: 0 474 2251161
E-Posta: hadyek@kafkas.edu.tr