

EVCİL HAYVANLARDA DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NATURAL KİLLER) HÜCRELERİ**Natural Killer (NK) Cells in Domestic Animals****Turgay ŞEYDA*** **Abdurrahman GÜRBÜZ******ÖZET**

Veteriner hekimlik alanında, hayvanlardaki NK hücrelerinin önemi hakkında geniş kapsamlı bir araştırma şimdiye kadar yapılmamıştır. Buna rağmen bu hücreler, tümör hücrelerini yok etme ve B-hücre regülasyonundaki rollerinden dolayı yüksek bir immunolojik/medikal ilişkisine sahiptirler ve çeşitli parazit ve bakterilere karşı inhibitör aktiviteleri de vardır. Çalışmalar göstermiştir ki; çiftlik hayvanlarında NK hücrelerinin önemi fazladır. Herbir tür için (fenotip hücre tanımlaması) tek veya ayrı monoklonal NK hücreleri tanımlanmıştır.

Bu makalede NK hücreleri tarafından oluşturulan sitokinlerin tanımlanması ve NK hücrelerinin fonksiyonları üzerine sitokinlerin etkileri anlatılmaktadır. Dolayısıyla bu araştırma NK hücrelerinin immunosüpresyon ve immunoregülasyondaki rolü, moleküler ve komparativ çalışmaları göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, Sığır, Tavuk, Köpek, At, Lenfositler, Doğal öldürücü hücreler, Domuz.

SUMMARY

A comprehensive review of NK cells in animals of veterinary medicine importance has not been previously published. However, these cells have a high level of immunological/medical relevance due to their role in tumour cell destruction and B-cell regulation, as well as their inhibitory activities against various parasites and bacteria.

In the present review, NK cells from agriculturally important animals are characterized. Cell phenotype descriptions have been shown that for each species, unique and different monoclonals are required to identify NK cells.

This article considered relates to studies on the effects of cytokines on NK function and to research identifying which cytokines are produced by NK cells during activation responses. However, it is appropriate to consider this research as a starting point on which to build comparative and molecular studies of the roles of NK cells in immunosurveillance and immunoregulation.

Key words: cats, cattle, chickens, dogs, horses, lymphocytes, natural killer cells, pigs.

GENEL BİLGİLER

Doğal öldürücü hücreler, kemik iliği multipotent hücrelerden orjin alan nonfagositik, nonadherent ve mononükleer karakterde hücrelerdir. Bu hücreler, bağımsız olmayan sağlıklı hayvanlarda da bulunduğu için doğal öldürücü (NK) hücreleri olarak isimlendirilmiştir.

Memeli ve kanatlıların periferik kanları, lenfoid dokuları ve organlarının yanı sıra diğer dokularında da bulunurlar ve timusta olgunlaşma süreci geçirmezler. Çünkü timusu olmayanlarda da bulunurlar (1,5,6,7).

Sitoplazmalarında azurofil özellikle iri granüller bulunduğu için kendilerine iri

granüllü lenfositler (Large Granule Lymphocyte) de denilmektedir (1,5,6,7,13).

NK hücreleri, antikorlara ve komplement aktivitesine ihtiyaç duymadan tümör hücrelerini, virusla enfekte hücreleri veya embriyo orjinli hücreleri sitotoksik etkisiyle parçalayarak öldürürler (1,5,6,7,16). Hücre yüzeylerinde CTL in aksine IgG, TCR, CD4 ve CD8 molekülleri bulunmadığı gibi, antijeni tanıma ve öldürme mekanizmaları da MHC'e bağımlı değildir. Hücre yüzeylerinde CD2 molekülü, IgG'nin Fc'sine karşı reseptör (FcR III, CD16) bulunmaktadır. Ancak bu CD16

* Arş. Gör. Dr. , KAÜ. Vet. Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı KARS

** Vet. Hek. , Sağlık Bilimleri Ens. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı KARS

molekülünün bazı NK hücrelerinde bulunmadığıda bildirilmiştir (1,5,6,7). Ayrıca monoklonal antikorlar aracılığı ile NK hücre yüzeylerinde; koyun eritrositlerinin Ia antijenine, interferon alfa, beta ve IL-2'e karşı çeşitli yüzey reseptörleri bulunduğu tespit edilmiştir (1,5,6).

NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan FcR III, yüzeyleri IgG spesifik antikorları ile kaplanmış hedef hücrelere kolayca tanıyıp bağlanabilmekte ve onları öldürmektedir. Bu tür sitolize Antikora Bağımlı Hücre Sitotoksitesisi (ADCC) denir (1,5,6).

NK hücrelerinin sadece dejenere hücrelere değil, aynı zamanda kemik iliği, timus hücreleri ve bazı fetal hücrelere karşı da benzer aktivasyona sahip olduğu açıklanmıştır. IL-2, interferon alfa ve Concavalin A, NK hücreleri üzerine uyarıcı etkide bulunurlar.

Bunların yanısıra, NK hücrelerinin bazı viruslarla, bakteriyel ürünlerle ve tümör hücreleri ile bir gece temasa getirildiklerin de aktivitelerinde artmaların meydana geldiği ve perforin, IFN-gama, GM-CSF, TNF-alfa ve diğer bazı lenfokinleri sentezledikleri tespit edilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar LT sentezlemediklerini bildirmişlerdir (1,6).

NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi, sahip oldukları granüllerdeki perforin, serin esteraze, chondroitin sulfat A, proteoglikan ve bunun gibi substanslar tarafından gerçekleştirilir. Bunlardan perforin, hedef hücrenin yüzey lipid tabakasında silindirik biçimde 15-20 nm. çapında delikler açar ve hücre içine giren diğer sitolitik substanslar da çekirdeğe kadar ulaşarak parçalanmasına neden olur (1).

NK hücrelerinin hedef hücrelere bağlanması, yüzeylerindeki FcR ler tarafından sağlanırsa da, yüzeylerinde IgG bulunmayan hedef hücrelerine bağlanmasının nasıl olduğu tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda bu bağlanmayı nonspesifik LFA ve diğer bazı adhezyon moleküllerinin sağladıkları bildirilmektedir (1,5,6,13,16).

NK hücrelerinin bazı viruslara (influenza,

Kabakulak, Newcastle, Marek v.s.) karşı vücudu korumakta etkinliği olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca NK hücrelerinin GVHR'da da rol oynadığı bildirilmektedir (1,6,16).

NK hücrelerinin hedef hücreyi tanınması, bağlanması ve lize etmesi gibi bazı aşamaları vardır.

1. Hedef hücreyi tanıma ve bağlanma: Sitotoksik T lenfositlerin dışında FcyR'lere sahip olan ve olmayan öldürücü hücrelerin, hedef hücreleri nasıl tanıdığı bilinmemektedir. Hedef hücreler ile ilk ilişkiyi IgG (daha ziyade IgG 1 ve IgG 3)'ler, daha sıkı ilişkiyi ise diğer adhezyon molekülleri sağlarlar. Magnezyum iyonlarına gereksinim duyulan bu ilk aşama 2-5 dakika arasında gerçekleşmektedir.

2. Öldürücü hücrelerde aktivasyon ve degranulasyon: NK hücrelerinin hedef hücrelere bağlanmasıyla bu hücrelerde bir aktivasyon, intrasitoplazmik organelerde ve granüllerde reorganizasyon başlamaktadır. Daha sonra granüllerin sayısında artma, hedef hücre ile temas edilen bölgeye yönelme burada toplanma görülür. Granüllerin dışarı çıkarken veya çıktıktan sonra parçalanmasıyla, sitolitik enzimlerinde yardımcı ile hedef hücre yüzeyinde silindirik benzeri deliklerin açılmasına neden olurlar. Eğer bu safhada NK hücreleri aktive olmuşlarsa etkinlikleri daha da artarak IFN-alfa ve NK sitotoksik faktör gibi bazı sitokinleri de sentezlerler.

3. Hedef hücrenin lizisi: Hedef hücrelerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanan serbest granüller ve sitolitik enzimler hücre yüzeyindeki çift katlı lipid tabakasına girerek bu tabakanın bütünlüğünün ve osmotik dengenin bozulmasına yol açarlar. Sonuçta içeri giren Leukaleksin, TNF, Lenfotoksin, NK sitotoksik faktörler gibi bazı substanslarda çekirdeğe kadar ulaşarak çekirdeği parçalarlar.

Ayrıca dışarıdan içeriye, su ve özellikle Ca iyonlarının girmesi de hücrenin parçalanmasına yardımcı olur. Öldürücü hücreler sitolizinlerden etkilenmezler (1,5).

DOMUZ DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NATURAL KILLER) HÜCRELERİ

Fenotip

Yapılan çalışmalarda mab'lara sadece domuz NK hücrelerinde rastlanılmış ancak daha henüz tanımlanamamıştır. NK hücrelerine PT 8 (CD 8), MDA 4 (CD 2), 4 OD ve MAC 83 monoklonal antikorlar ve komplement ile muamele edildiğinde sitotoksitesinde azalmalar saptanmıştır. Sadece Anti-asilo GM-1'in komplement yokluğunda üzerinde bulunan anti-LFA-1 (adhesin protein)'e rağmen NK sitotoksitesini inhibe ettiği bildirilmektedir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda NK hücre yüzeyinde bulunan LFA-1 reseptörünün hedef hücre tanınmasını kolaylaştırdığı bildirilmektedir (2,6,9,14).

Hücre morfolojisi ve dokulardaki dağılımı

NK aktivitesine domuz dalak ve periferik kan hücrelerinde rastlanmasına karşın, lenf yumruları ve timus dokusunda az veya hiç rastlanılmamıştır. NK aktivitesinin varlığının yaş ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir. Bu görüşe bağlı olarak yapılan bir diğer çalışmada, 1 haftalık domuzların periferik kanında ve fetal PBL'inde NK aktivitesi tespit edilememiştir. SPF ve kolostrumdan mahrum germfree domuzlarda yapılan çalışmalarda, patojenlerin ortama karıştığı durumlarda NK aktivitesinin hızlanarak en yüksek seviyeye çıktığı bildirilmektedir (2,6,13).

Hedef Hücreler

İnsan NK hücre aktivitesindeki gibi, domuz NK hücrelerinde hedeflerini lize etmektedir (1,5,6,9). Çalışmalar farklı dokulardaki NK hücrelerinin domuz ve maymun hedef hücreleri kadar, fare YAC-1 ve P 815 hedefleri de lize ettiği bildirilmektedir. Normal

koşullarda lizis oluşum süresi 4 ile 18 saat arasında değişmektedir (1,5,6,7).

Yapılan bütün çalışmalarda NK hücrelerinin köken aldığı anakaynağın PBL olduğu tesbit edilmiştir (1,2,4,5,6,7,8).

İnvitro olarak yapılan çalışmalarda NK hücrelerinin TGE, AJDV, Parainfluenza virus ve SV-40 ile infekte hedef hücreleri lize ettiği saptanmıştır. Ayrıca Afrika Swine-Fever virusunda invivo olarak NK aktivitesini inhibe ettiği belirlenmiştir.

İmmunolojik olarak muhtelif patojenlerle aşılınmış 12-16 haftalık domuzlarda yapılan çalışmalarda NK aktivitesinde önemli bir artış tespit edilmiştir (1,2,4,5,6,7,8).

NK sitotoksitesine sitokinlerin etkisi

İL-2; murin ve insan NK hücrelerini aktive ederek, çok farklı hedef hücreleri öldürme yeteneğinde sitotoksik bir hücre özelliği kazandırır. 3-12. günde domuz periferik kan lenfositleri LAK benzeri rHuIL-2 hücresi üreterek; Daudi-2, MOLT-4 ve P815 hedef hücrelerini lize eder. Şayet rHuIL-2 hücresinin sitotoksik etki süresi uzun olursa, erimelerde de önemli artış olur. Bu LAK kinetik aktivite generasyonu insan, murin ve domuz NK hücreleri için farklılıklar gösterir. Ayrıca IL-1 ve 4'ün insan, murin ve domuz NK aktivitesini stümüle etmediği bildirilmektedir (1,2,5,6,7).

SIĞIR DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NATURAL KILLER) HÜCRELERİ

Fenotip

Geniş kapsamlı olarak yapılan çalışmalarda NK hücre membran determinantlarından olan birkaç spesifik anti-bovine monoklonal antikorlar tanımlanmıştır. Her ne kadar bu spesifik mab'lar (H4, 3F4, 1E3) siğir PBL'de bulunmuşsa da, hiçbirinin NK sitotoksitesini inhibe etmediği belirlenmiştir (6,10,12). NK aktivite inhibisyonu

üzerine yapılan çalışmalarda, sığır PBL'inde bulunan anti-asiola GM-1'in YAC-1 hedef hücrelerini inhibe ettiği bildirilmektedir. Her ne kadar CD 5 mab'u sitotoksititeyi bloke etmese de, BHV-1'in infekte D 17 köpek osteogenic sarcom hücrelerinin lizisini IL-2 aktive etmektedir (6,8,10). Çalışmalar sonucunda CD 5 mab hücre yüzeyinde 220 kDa. moleküler büyüklüğünde T19 mab'u bulunmuştur. Bulunan bu T 19 mab'u WC-1 proteinine bağlı olup, IL-A29 mab benzeri bir spesifiteye sahiptir. Yapılan bir diğer çalışmada, reaktif T19 mab'nun yalnızca NK hücreleri ve ruminant lenfositleri ile birleşik olarak bulunduğu tespit edilmiştir (6,10).

Hücre morfolojisi ve doku dağılımı

Sığır hücreleri LGL morfolojisine sahip NK hücreleri üretirler. Bunlar fagositik olmayan ve nonadherent (yapışmayan) hücrelerdir. Sığır NK hücrelerinin doku dağılımının tespiti üzerine yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen, diğer türlerde olduğu gibi bu hücreler periferik kan ve dalakta yüksek konsantrasyonda, lenf düğümlerinde ise düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir (6,10,12,15).

Hedef hücreler

Sığır PBM hücreleri K 562 YAC-1 veya allogenic virus antijen hedef hücrelerini tanımadıkça, A 549 insan akciğer karsinoma hücrelerini lize edemez. Ancak sığır fetal ve olgun lenf düğümü hücreleri, dalak ve olgun PBM hücreleri, BHV-1 ile infekte A 549 hedef hücrelerini lize eder. Populasyondaki lenf düğümü (LN), PBM ve dalak hücreleri CD 11c+, CD 5+ CD 2+'dir (6,14).

Aynı grup çalışmalarda MHC sınıf II MAB'larının Plus C pasajlarında CD 2+, CD 5+ için, G-10 Sepharos ve yoğunluk artışı negatif olarak tespit edilmiştir. BoIL-2 kültürde 5 gün sonra BHV-1 ile infekte yada infekte ol-

mayan Canin osteosarcoma (D 17) hücrelerinin lize olmasını sağlar. T 19 hücreleri aktif NK hücrelerinin %50'sini oluşturmaktadır. Bu T 19 hücreleri koyun ve sığırdaki Gamma/Delta T hücreleridir (6). NK benzeri taze sığır PBM hücrelerinin Herpes virus, ayak ve ağız virusu, parainfluenza veya sığır leukemi hedef hücre determinantlarını lize ettiğini göstermektedir (6,11).

Sitokinlerin NK sitotoksitesine etkileri

Sığır NK hücrelerinin virus antijenik hedef hücrelerinin hızlı olarak lize edemediği ve efektör hücrelerin kültürde BoIL-2 ile aktive edildiği bildirilmektedir. Bu yaklaşım ilk olarak PBL'deki rHuIL-2'nin etkilerinin araştırılmasında kullanılmıştır. LAK özellikle MDBK hücrelerini öldürmesine karşın, YAC-1 ve K 562 hedef hücrelerini öldürmemiştir. Yapılan çalışmalar IL-2 ve farklı interferonların, K 562 ve YAC-1 hücre lizisini sitümüle ettiğini ancak IL-1 ve interferon beta'nın 18 saatlik denemelerde stümlatör etkisinin olmadığı bildirilmiştir (6,12).

TAVUK DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NATURAL KILLER) HÜCRELERİ

Fenotip

Yapılan çalışmalar tavuklarında NK aktivitesine sahip oldukları bildirilmektedir. Bu hücreler taze dalaktan veya invitro olarak CM'den elde edilebilmektedir. CM'den elde edilen hücrelere mitojen dalak hücreleri ile mualeye, IL-2'den salınımındaki ilk adım olarak kabul edilmektedir. Bu hücreler LGL morfolojisine sahip ve avian leukosis virusu ile infekte olan LSSC-RP 9 hedefleri için sitotoksiktirler. Tavuklarda yapılan bir çalışmada, LAK MAT3+/MATc+/ asialo GM-1+ mab'ları tespit edildiği ancak bunların NK sitotoksitesini inhibe yeteneğinde olmadıkları bildirilmektedir (6,12).

Yapılan çalışmalarda K-14 ve K-108 mab'larının PBL'in %11-14'ünü, dalak hücrelerinin %6'sını oluşturduğu boyama yöntemi sonucunda tesbit edilmiştir. Sitotoksik araştırmalarda ise bu iki mab'un, NK hücrelerinin LSCC-RP 9 hedeflerini öldürme aktivitesini 4 saatte inhibe ettiği ve K-108 mab'nun Fc reseptörlerine bağlanmayı bloke ettiği bildirilmektedir. Aynı araştırmacılar tavuk NK hücrelerinin; murin ve insan NK hücreleri, asialo GM-1 positif NK hücreleri ve birkaç subsets T hücreleri ile arasında yakın benzerlikler tespit etmişlerdir (6).

HÜCRE MORFOLOJİSİ VE DOKU DAĞILIMI :

Tavuk PBL'inden (4,5-6 nm. büyüklüğünde) NK benzeri çok küçük hücreler izole edilmiştir. İn vitro kültürlerden 50 günde elde edilen bu hücreler ve morfolojik olarak LGL'lerden oldukça farklıdır. Sitotoksik deneylerde konjugat formasyonlu hedef hücreler aracılığı ile tanımlanan bu küçük hücrelerin, henüz NK hücresi olup olmadığı tespit edilememiştir.

Tavukların timus, bursa fabricius, dalak ve IEL gibi farklı dokularında NK benzeri aktivite gösteren hücrelerin bulunduğu bildirilmektedir. Bu Sitotoksik hücreler dokularda hedef hücre spesifitesi bakımından farklılıklar göstermektedir. Marek hastalığında NK hücreleri dalak ve IEL'de lenfoblastoid hücre yoluyla üremiş (MSB 1 ve CU 36) hedeflerini öldürmesine karşın bu dokulardaki LSCG-RP 9 hedeflerini lize etmektedir. Yapılan bir çalışmada ise 11 haftalıktan büyük yaşta tavuklarda hücrel ve sitotoksik aktivitede artış olduğu belirlenmiştir.

Tavuklarda sitotoksite oluşturan farklı bir hücre türü daha tesbit edilmiştir. Diğer bir çalışmada NBT+ granositlerinin LSCCH 32 ve LSCC-RP hedeflerini denemelerin 4. saatinde

yokettiği bildirilmiştir. Ancak hücrel lizisin direkt kontakt yoluyla mı yoksa ADCC tarafından mı oluşturulduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. (6,12).

HEDEF HÜCRELER

Tavuk NK benzeri hücreler, LAK'sız olup diğer türlerdeki LAK ve ALAK hücreleri gibi çeşitli büyüklükteki hedef hücreleri lize ederler. Yapılan çalışmalarda tavuk ve bildircinlerin PBL'lerinin; hybridoma hücrelerini, transforme olmuş fare hedeflerini, insan T ve B hücrelerini lize ettiği tesbit edilmiştir. Tavuk NK hücrelerinin LSCC-RP 9 ve LSCC-RP 12 lymphoid leukosis tümör hücrelerini; 1104-B-1 bursal tümör hücrelerini ve SPF tavukların MSB-1 ve HPRS-1 dalak hedef hücrelerini lize ettiği tesbit edilmiştir (6).

KÖPEK, KEDİ VE TEK TIRNAKLILARIN DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ (NATURAL KILLER) HÜCRELERİ FENOTİP

Bu türlerin hiçbirisinde NK hücreleri için spesifik olan membran determinantları tanımlanamamıştır. (3,6)

HÜCRE MORFOLOJİSİ VE DOKU DAĞILIMI

Yapılan çalışmalar sonucunda köpeklerde NK benzeri fonksiyonların varlığı bildirilmişse de, NK hücre morfolojisi hakkında ciddi bir çalışma yapılmamıştır. (6)

Kedilerde NK benzeri sitotoksik cevaplar üzerinde yapılan çalışmalarda; LGL morfolojisine sahip aynı zamanda stoplazmik azurofilik granüller içeren bu hücrelerin sitotoksititeye karşı cevap oluşturduğu tespit edilmiştir. Kedide bu hücreler hem periferik kanda ve hem de dalakta tesbit edilmiştir. (3,6)

HEDEF HÜCRELER

Hedef hücreler üzerindeki determinantlarının tanımlanması sığır NK hücrelerindeki gibidir. Yapılan sitotoksik deneylerde köpek PBL'nin köpek distemper virüsü ile infekte hedef hücreleri 6 saate lize ettiği saptanmıştır. Köpek NK hücreleri tümöre dönüşmüş, hedef hücrelerinin NK Lizisine karşı aşırı duyarlı olduğunu göstermiştir (6).

Kedilerin Periferal kan ve dalak hücreleri; kedi leukemi virüsü ile infekte hedef hücrelerine (FL 74), herpes simplex virüsü ile infekte kedi dil hücrelerinin litik aktivitesine karşı üretilmiş rHuIL-2 ile aktif hale getirilmiştir (6).

KISALTMALAR

ADCC (=Antibody Depended Cell-mediated Cytotoxicity-Antikora bağımlı hücre sitotoksitesi), ALAC (=Adherent Lymphokine Activated killer Cells) : Lenfokinle aktivite olmuş yapışıcı öldürücü hücreler, AJDV (=Aujeszky's Disease Virus) BHV (=Bovine Herpes Virüs) : Sığır Herpes virüsü, C (=Coplement) : Komplement, CM (=Conditionet Media) : Uygun besiyeri, Con-A (=Concavalin A) : Konkavalin A, CTL (=Cytotoxic T Lymphocytes) : Sitotoksik T Lenfositler, FeLv (=Feline Leukaemia virüs): Kedi lösemi virüsü, GMCSF, Granulosit koloni stimülasyon faktörü. GVHR (=Graft Versus Host Reaction) : Graftın konakçı dokularına karşı reaksiyonu, IEL (=İntra Epithelial Lymphocyte) : İntra epitelyal lenfosit popülasyonları, IL, İnterleukin; IFN, İnter feron; K 562 (=Human Erythroleukemi cell line) : İnsan eritro-leukemik hücreleri, LAK (Lymphokine Activated Killer cells) : Lenfokinle aktivite olmuş öldürücü hücreler; LFA (= Lymphocyte Function Antigen) Lenfosit fonksiyon antijeni, LGL (=Large Granüler Lymphocytes) : Büyük

Granüllü lenfositler, LN (Lymp Node) : Lenf düğümü, LSCC (= Lymphocyte Specificity Chicken Cells), LT, Lenfoktosin, MAB (=Monoclonal Anti-body) : Monokloal antikor, MDBK (=Madin darby BovineKidney) : Madin Darby sığır böbrek hücreleri, NK (=Natural Killer) : Doğal öldürücü, PBL (=Peripheral Blood Lymphocyte) : Periferal kan lenfositleri, PBM (=Peripheral Blood Mononuclear) : Periferal kan mononükleer hücreleri, rHu (=Recombinant Human) : Recombinat insan, SV-40 (=Simian Virüs-40), TGE (=Transmissible Gastroenteritis virüs) Bulaşıcı Mide barsak virüsü, Th (=T Helper) : Yardımcı T Hücreleri.

KAYNAKLAR

1. ARDA, M., MİNBAŞ, A., AYDIN, N., AKAY, Ö., İZGÜR, M., DİKER, S. (1994) İmmunoloji. Medisan Yayınevi, ANKARA.
2. BUTTNER, M., WANKE, R., OBERMANN, B. (1991): Natural killer (NK) aktiactivity of porcine blood lymphocytes against allogeneic melanoma target cells. Vet. Immunol., 29 (1-2): 89-103.
3. CHENY, C.M., ROJKO, J.L., KOCIBA, G.J., WELMAN, M.L., DI BARTOLA S.P. REZANKA, L.J., FORMAN, L., MATHES, L.E. (1990): A feline large granuler lymphoma and its derived cell line. In vitro cell. Develop. Biol., 26(5): 455-463.
4. CHONG, Y.C., DUFFUS, W.P.H., HANNAT, D., (1992): Natural killer cells in normal horses and spesific pathogen-free foals infected with equie herpesvirus. Vet. Immunol. Immunopathol., 33(1-2): 103-113.
5. ERGANİS, O., İSTANBULLUOĞLU, E. (1993): İmmunoloji, Mimoza Yay. KONYA.
6. EVANS, D.L., FRIEDMAN, J. (1993): Natural killer (NK) cells in Domestic animals: Phenotype, Target, cells specificity and Cytokine Regulation. Vet. Res Com. 17, 429-447.

7. GÜLMEZOĞLU, E., ERGÜVEN, S. (1994): İmmunoloji, Hacettepe Taş Kitapçılık, ANKARA.

8. HENNESY, K.J., BLECHA, F., FENWICK, B.W., THALER, R.C., NELSEN, J.L. (1990): Human recombinant interleukin-2 augment porcine natural killer cell cytotoxicity in vivo. *Annal Recherch. Vet.* 21(2):101-109.

9. JOHNSON, B.D., WIERDA, W.G., KİM, Y.B. (1991): Further characterization of HNK-E a monoclonal antibody enhancing porcine cell natural killer cell activity. *Cell. İmmunol.* 134 (2): 378-389.

10. Lİ, W., SPLITTER, G.A. (1994): Bovine NK vce LAK susceptibility indepentet of class I expression on B İlympho-blactoid variant. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 41(3-4): 189-200.

11. PURSWELL, B., DAWE, D.L., BROWN, J. (1990): Lymphocyte Reactivity to Mitogenes and Natural Killer Cell Activity in Grossbred Swine during the reproductive Cycle. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 22(1): 29-37.

12. HOİ, S.H. (1993): Bovine natural killer activity against virally infected cells inhibited by monoclonal antibodies. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 39 (1-3): 269-274.

13. SUTES., D.P., TERR, A.I. (1991): Basic and Clinical Immunology. pp:19-20, 69-71. A Lange Medical Book, 7 th. ed. Liban.

14. TOKARSKİ, J., WRONA, D., PİSKORZYNSKA, M., BORMAN, A., MİTKOWSKİ, J., JURSKOWSKİ, M., KOMYCZEK, M. (1992): The influenza of immobilization stress on natural killer cytotoxic activity in halothane susceptible and resistans pigs. *Vet. Immunol Immunopathol.* 31 (3-4): 371-376.

15. TUO, W., OTT, T.L., BAZER, F.W. (1993): Natural killer cell actvity of lymphocytes exposed to ovine, type I, trophoplast interferon., *Am. J.Reproduct. Immunol.* 29(1):26-34.

16. ULUTAN, F., USTA, D. (1993): Akut viral hepatitlerde Doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücre aktivitesinin saptanması. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 23: 198-202.