

Hayvanlarda İmmunosupresyon ve İmmunosupresyona ve Neden Olan İnfeksiyöz Etkenler

Cengiz ÇETİN*

Geliş Tarihi: 08.12.1999

Özet: İmmunosupresyon immün sistemin geçici veya devamlı fonksiyon bozukluğu durumudur ve değişik infeksiyöz etkenlere karşı hayvanların duyarlılığını artırmaktadır. Birçok infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan etken immunosupresyona sebep olabilmektedir. Bu makale hayvanlarda immunosupresyona neden olan infeksiyöz etkenler (viruslar, bakteriler, mantarlar, parazitler)'i incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: immunosupresyon, hayvan, virus, bakteri, mantar, parazit

Immunosuppression in Animals Infectious Agents Causing Immunosuppression

Summary: Immunosuppression is a state of temporary or permanent dysfunction of the immune system and increases the animal's susceptibility to various infectious agents. Many infectious and non-infectious agents can cause immunosuppression. This article reviews infectious agents (viruses, bacteria, fungi, parasites) causing immunosuppression in animals

Key Words: immunosuppression, animal, virus, bacterium, fungus, parasite

İmmunosupresyon, immün sistemde hasarın oluşmasına ve hastalık etkenlerine karşı duyarlılığın artmasına neden olan immün sistemin geçici veya sürekli fonksiyon bozukluğu durumudur¹. İmmunosupresyon daha çok tüm antijenlere karşı ortaya çıkan immün yanıtı azaltma veya immün yanıt şiddetinin azalması olayıdır. İmmün yanıtı azaltma veya immün yanıt şiddetindeki azalma belirli bir antijene karşı ise immün tolerans olarak tanımlanmaktadır².

İmmunosupresyonun Nedenleri

Birtakım etkenler vücutta immün yanıtı değişik tarzlarda etkilemektedir. Bunlardan bir kısmı vücutta immunostimulatif bir etki oluştururken, diğer bir bölümünde immunosupresif bir etki oluşturur³. Hayvanlarda immunosupresyona

infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan etkenler sebep olmaktadır (Tablo-I). İnfeksiyöz etkenler; bakteriler, viruslar, mantarlar ve parazitler, infeksiyöz olmayan etkenler; kimyasal maddeler, antibiyotikler ve hormonlardır. Ayrıca birtakım esansiyel besinlerin noksanlığı (örn: aminoasitler, vitaminler ve mineraller), çevresel faktörler, popülasyon yoğunluğu, stres vs gibi faktörlerde immunosupresyonda etkili olmaktadır^{2,4}.

Tablo I. İmmunosupresif etkenler

İnfeksiyöz etkenler	İnfeksiyöz olmayan etkenler
Viruslar	Kimyasal maddeler
Bakteriler	Antibiyotikler
Mantarlar	Hormonlar
Parazitler	Vitamin / aminoasit / mineral noksanlığı
	Stres

* Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, Bursa, Türkiye

İnfeksiyona Bağlı İmmunosupresyon

İnfeksiyona bağlı immunosupresyonun mekanizması

İnfeksiyöz etkenler (özellikle viruslar) immun sistemin organ ve hücrelerine çeşitli şekillerde etkileyerek immunosupresyona neden olurlar.

I. Lenfoid hücrelerin infeksiyonu

Lenfoid sistem infeksiyöz etkenler için tercihli yerlerden biridir. Lenfositler (B-, T- lenfositler) ve/veya monosit ve makrofajları istila ederek bu hücrelerin infeksiyonuna neden olan infeksiyöz etkenler hücrelerin direkt olarak yıkımına sebep olur. İmmun hücrelerde meydana gelen bu hasar immun fonksiyonların azalmasına veya yok olmasına neden olur. Hücrelerin sadece bir alt populasyonu selektif olarak infekte olmuş olsa bile bu durum immunitede bir dengesizliğe neden olabilir. T- helper (Th) hücreler yıkımlandığı zaman, bu aynı zamanda T- supresör (Ts) hücrelerin ve supresyonun relatif artışına neden olabilir. Ts hücreler infekte olduğu zaman fazla aktif B- hücreler veya T- efektör hücreler şekillenir ve bu immunopatolojik işlemleri artırabilir^{2,5,6}.

II. Supresör hücrelerin aktivasyonu ve supresör faktörlerin salınması

İnfeksiyon süresince supresör hücre aktivitesinde bir artma meydana gelmektedir. Viral infeksiyonlarda tanımlanan supresör hücreler çoğunlukla ya Ts hücreler yada makrofajlardır. Bununla beraber B- hücreleri ve doğal öldürücü hücreler (NKC)'in supresör aktivite gösterdiği bilinmektedir⁵. Makrofajlar tarafından oluşturulan eriyebilir bir faktör (prostagladin E₂) supresif etki oluşturmaktadır. Ayrıca infeksiyon süresince immun fonksiyonu engelleyebilen bir başka faktörde interferon (IFN) dur. IFN immunostimülatör ve direkt antiviral etkiye sahip bir faktör olarak düşünülmekte ise de aynı zamanda immunosupresif bir etkiye de sahip bulunmaktadır^{5,6}.

III. Lenfoid olmayan hücrelerin infeksiyonu

İnfeksiyöz etkenler tarafından lenfoid olmayan dokunun hasarı indirekt olarak immun

yanıtın supresyonuna sebep olabilir. Örneğin pankreatik dokunun hasarına sebep olan fare viruslarının infeksiyonu, indirekt bir etki ile immunosupresyona neden olmaktadır. Aynı şekilde adrenal korteks virusların etkisi sonucu bir kortikosteroid dengesizliği meydana gelmekte ve bunun sonucu olarakta immunosupresyon şekillenmektedir⁵.

İmmunosupresyona Neden Olan İnfeksiyöz Etkenler

Viruslar

İmmunosupresyonun infeksiyöz sebepleri arasında viruslar önemli bir yer tutmaktadır (Tablo-II). Virusların sebep olduğu immunosupresyon değişik hücrelerin (özellikle lenfositler ve mononükleer fagositler) fonksiyonundaki değişimler ile kendini gösterir².

İnfeksiyöz bursal hastalık virusu (IBDV), primer olarak tavukların B- lenfositlerinde replike olmaktadır. Virus aktif olarak proliferen hücreleri tercih etmekte ve olgun B- lenfositlerinden ziyade immature veya prekürsör B- lenfositleri etkilemektedir. IBDV ile infeksiyon humoral ve lokal immun sistemleri kompromize eder. Her iki sistemde de infeksiyonun etkisi tavuklar yaşamın erken döneminde infekte olduğu zaman daha belirgindir^{6,7,8}. Bursa Fabricius virus replikasyonunun primer yeridir, fakat lezyonlara dalak, timus, sekal tonsiller ve Harderian bezinde de rastlanmaktadır^{2,9}. Virus bursa Fabricius hücrelerinde tahribat yapmaktadır. Kanatlılarda IBDV bursa Fabriciustaki lenfositleri parçalar ve böylece bursal nekroze sebep olur^{10,11}. Aynı zamanda dalak ve timus da da hasar meydana getirmesinden dolayı bursa Fabricius için tamamıyla spesifik bir özellik taşımamaktadır. Bununla beraber bu virus ile infeksiyondan sonra bursa lenfoid folliküllerin rejenerasyonu nadir olarak meydana geldiği gibi bursal dokuda oluşturulan hasar oldukça uzun sürelidir. Timus veya dalakta meydana gelen hasar geçicidir ve rejenerasyonu mümkündür. İnfeksiyondan sonra bursa Fabriciusdaki hasar neticesi genç kanatlılarda oldukça düşük antikor seviyeleri gözlenmiştir². IBDV ile infekte olmuş 1-5 günlük civcivlerin harderian bezindeki plazma hücreleri sayısında azalmalar olmaktadır. B hücre fonksiyonlarının baskılanması, yardımcı T hücrelerin ve immun yanıtın sorumlu diğer hücrelerinin tahrip olmasına neden teşkil eder. IBDV ile infekte hayvanlarda interferon yapımı

Tablo II. Hayvanlarda immunosupresyona neden olan virüsler

Virus	Famila-Subfamila-Genus*	Konakçı
İnfeksiyöz Bursal Hastalık Virüsü (Infectious Bursal Disease Virus; IBDV)	Birnaviridae -Avibirnavirus	Tavuk, hindi
Marek Hastalığı Virüsü (Marek's Disease Virus; MDV)	Herpesviridae- Gammaherpesvirinae	Tavuk
Tavuk Anemi Virüsü (Chicken Anemia Virus; CAV)	Circoviridae- Circovirus	Tavuk
Kanatlı Leukosis Virüsü (Avian Leukosis Virus; ALV)	Retroviridae- avian type C retrovirus	Tavuk
İnfeksiyöz Laringotraheitis Virüsü (Infectious Laryngotracheitis Virus; ILTV)	Herpesviridae-Alphaherpesvirinae - Varicellovirus	Tavuk
Newcastle Hastalığı Virüsü (Newcastle Disease Virus; NDV)	Paramyxoviridae-Paramyxovirinae Rubulavirus	Tavuk
Kanatlı Reovirüsü (Avian Reovirus)	Reoviridae-Orthoreovirus	Tavuk
Retikuloendotheliosis Virüsü (Reticuloendotheliosis Virus; REV)	Retroviridae- avian type C retrovirus	Tavuk, hindi
Hemorajik Enteritis Virüsü (Haemorrhagic Enteritis Virus; HEV)	Adenoviridae-Aviadenovirus	Hindi
Hindi Rhinotracheitis Virüsü (Turkey Rhinotracheitis Virus; TRTV)	Paramyxoviridae-Pneomovirinae-Pneovirus	Hindi, tavuk
Siğir Viral İshal Virüsü (Bovine Viral Diarrhea Virus; BVDV)	Flaviviridae-Pestivirus	Siğir
Siğir Leukemi Virüsü (Bovine Leukemia Virus; BLV)	Retroviridae-BLV - HTLV retrovirus	Siğir
Siğir Parainfluenza tip 3 virüsü (Bovine Parainfluenza type 3 virus; PI-3)	Paramyxoviridae-Pneomovirinae-Paramyxovirus	Siğir
Siğir İmmünyetmezlik Virüsü (Bovine Immunodeficiency Virus; BIV)	Retroviridae - Lentivirus	Siğir
Siğir Herpes Virüsü -1 (Bovine Herpes Virus -1; BHV-1)	Herpesviridae-Alphaherpesvirinae - Varicellovirus	Siğir
Border Hastalığı Virüsü (Border Disease Virus; BDV)	Flaviviridae - Pestivirus	Koyun
Visna - Maedi Virüsü (Visna - Maedi Virus; VMV)	Retroviridae-Lentivirus	Koyun
Afrika Domuz Fever Virüsü (African Swine Fever Virus; ASFV)	African swine fever-like viruses	Domuz
Influenza Virüsü (Influenza Virus)	Orthomyxoviridae - Influenza virus	Domuz, Tavuk
Atların Herpes Virüsü (Equine Herpes Virus; EHV)	Herpesviridae-Alphaherpesvirinae-Varicellovirus	At
Atların İnfeksiyöz Anemi Virüsü (Equine Infectious Anemia Virus; EIAV)	Retroviridae-Lentivirus	At
Köpek Parvo Virüsü (Canine Parvovirus; CPV)	Parvoviridae - Parvovirus	Köpek
Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (Canine Distemper Virus; CDV)	Paramyxoviridae-Paramyxovirinae -Morbillivirus	Köpek
Kedi Panleukopeni Virüsü (Feline Panleukopenia Virus; FPV)	Parvoviridae- Parvovirinae-Parvovirus	Kedi
Kedi Leukemi Virüsü (Feline Leukemia Virus; FeLV)	Retroviridae-mamalian type C retrovirus	Kedi
Kedi İmmünyetmezlik Virüsü (Feline Immunodeficiency Virus; FIV)	Retroviridae-Lentivirus	Kedi

*NCBTaxonomyBrowser (1999): <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Taxonomy/wgetorg> 'den alınmıştır

meydana gelmekte ve bu oluşan interferonlar hasta tavukların kan ve dokularında saptanabilmektedir. IBDV'un hem patojenik ve hem de apatojenik suşları interferon yapımını stumule etmektedir. Ancak yüksek düzeyde interferon yapımı patojenik suşlar tarafından oluşturulmak-

tadır. İnterferon düzeyi pik noktaya infeksiyondan 2-3 gün sonra ulaşır¹². IBDV'un hücre sel immun yanıt üzerindeki etkisi geçicidir ve humoral yanıtlardan daha zayıftır¹³. Yapılan çalışmalarda periferel B hücre sayısında azalma meydana gelmesine karşın,timus kökenli lenfo-

sitlerin (T hücreleri) sayılarında ise önemli sayılabilecek bir azalma ortaya konulmamıştır¹².

Marek hastalığı virusu (MDV), hem humoral hemde hücrel immuniteyi deprese edebilir. Bunlar değişik antijenlere karşı antikor yanıtında azalma ve T- hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler (örn: deri graft rejeksiyonu, lenfositlerin mitojen stimülasyonu, gecikmiş hipersensitivite, azalmış NKC aktivitesi ve Rous sarcoma regresyonu) şeklinde yansımaktadır^{2,14}. MDV enfeksiyonu coccidia ile primer ve sekonder enfeksiyona duyarlılığı yükseltebilir. İmmun yanıtın bozulması direkt olarak MDV ile lenfositlerin litik enfeksiyonu veya indirekt olarak supresör hücre popülasyonunun aktivasyonundan kaynaklanabilir. İn vitro çalışmalardan elde edilen bilgiler, MD tümör hücrelerinin supresör aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu hücrelerin T- hücre supresörü olduğu veya bu hücrelerin tavuk fetal antijen ekspresyon ettikleri, bu antijenlerin supresör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir¹⁴. İmmunosupresyonun derecesi ile virulens arasında bir ilişki bulunmaktadır¹⁵.

Tavuk anemi virusu (CAV), için kemik iliğindeki hemositoblastlar ve kortikal timositler ilk hedef hücrelerdir. Kemik iliği ve timus daki lezyonlar civcivler kuluçkadan çıktıktan kısa bir süre sonra enfekte olduğu zaman oldukça şiddetlidir. Lenfoid hücrelerdeki azalma, makrofaj fonksiyonlarının bozulması immunosupresyona neden olmaktadır^{16,17,18}.

Kanatlı leukosis virusu (ALV), zarf glikoproteinindeki antijenik determinantlara göre subgruplara (A, B, C, D, E, J) ayrılmaktadır¹⁹. ALV bulaşma yollarına göre ise endojen veya eksojen viruslar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Endojen viruslar normal tavukların genomuna entegre olmakta ve genetik yolla bulaşmaktadır. Eksojen viruslar vertikal (konjenital) veya horizontal olarak yayılır. Subgrup A, B, C, D ve J viruslar bu şekilde yayılırlar ve sahada bunlardan A, B ve J yaygın, C ve D nadir olarak bulunur. Subgrup B virus ile enfeksiyon subgrup A ile karşılaştırıldığında daha şiddetli immunosupresif etkiye sahiptir. ALV enfeksiyonunda çoğu kez makrofajlar enfekte olur ve birçok fonksiyonları engellenir^{8,20}.

İnfeksiyöz laringotraheitis virusu (ILT), makrofajlar üzerindeki direkt etkileri ile immün sistemde hasar oluşturabilir^{6,21}.

Newcastle hastalığı virusu (NDV), ile doğal şartlar altında immunosupresyon diğer

viruslar (örn IBDV) ile enfeksiyona bağlı olarak görülür. Bazı NDV suşları ile immün yetmezlik, daha şiddetli hastalık oluşumu ve aşılama yeteri yanıtın oluşmaması ile sonuçlanabilir²². NDV enfeksiyonlarında fitohemaglutinin (PHA)'e periferik kan lenfositlerin yanıtı deprese olmaktadır. NDV ile enfeksiyonda meydana gelen immunosupresyon, lenfosit membranlar üzerinde viral neuroaminidaz aksiyonuna bağlı olarak şekillenmektedir².

Kanatlı reovirusu makrofajlar üzerindeki etkileri ile immün sistemde hasar meydana getirebilir. Virus T- hücrelerinin fonksiyonel yeteneklerini kompromise etmez, fakat T- hücre fonksiyonlarını inhibe eden supresör makrofajları indükler^{6,23}. T hücrelerin mitojenik yanıtının inhibisyonunun aktive olmuş makrofajlar tarafından oluşturulan inhibitör sitokinler (örn; transforme büyüme faktörü (TGF), nitrik oksid) vasıtasıyla olabileceği bildirilmiştir. Virus bursa Fabricius da nekrotik lezyonlar oluşturur ve B hücrelerini parçalayabilir¹¹.

Retikuloendotheliosis virusu (REV), ile enfeksiyon supresör hücre popülasyonunun indüksiyonu veya aktivasyonu ile sonuçlanır. Supresör hücreler lenfositlerin blastogenetik kapasitelerini inhibe etmekte fakat bu hücrelerin yaşama kabiliyetlerini veya bazı efektör fonksiyonlarını interfere etmemektedir²⁴. Humoral ve sellüler immün yanıtlar nondefektif REV suşları ile enfekte olmuş tavuklarda çoğunlukla deprese edilmektedir²⁵.

Hemorajik enteritis virusu (HEV), için B-lenfositler ve retikuloendotelial hücreler (muhtemelen makrofajlar) primer hedef hücrelerdir, immunosupresyon bu hücrelerin HEV ile enfeksiyonu sonucu şekillenmektedir^{9,26,27}.

Hindi rinotracheitis virusu (TRTV), enfeksiyonu, hindilerde PHA'a karşı reaksiyonu ve kırmızı kan hücreleri (RBCs) ne immün yanıtı önemli derece de azaltmaktadır².

Sığır viral ishali virusu (BVDV), sekonder enfeksiyonların meydana gelmesine neden olabilen çok şiddetli bir immunosupresyon oluşturmaktadır. Virus antikor oluşumu, T- lenfosit, mononükleer fagositler ve nötrofillerin fonksiyonlarının depresyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda lenf nodülleri, dalak, timus ve peyer plaklarında lenfositlerin yıkımına sebep olmaktadır. Peyer plaklarının yıkımı lokal ülserasyon ve sekonder bakteriyel invazyonların oluşumuna neden olur. BVDV, enfekte hücre kültürlerinde

konkanavalin A (Con A) stimülasyonunda sığır periferel kan mononükleer hücrelerin proliferatif yanıtını suprese eden immunosupresif substansların salınmasına neden olur. Virus infeksiyonu interferon oluşumunun stimülasyonu ile generalize immunosupresif etki meydana getirmekte ve bazı nötrofil fonksiyonlarını deprese etmektedir².

Sığır leukemi virusu (BLV), replikasyonu için B- lenfositleri tercih edilen hücredir. Persistent lenfositosis (PL) li hayvanlarda lenfosarkoma geliştiği zaman B- lenfositlerin kaybı da meydana gelmektedir. Bu antikor oluşumunda azalmaya sebep olabilmektedir²⁸. Virus serum immunoglobulin M (IgM) seviyelerinde depresyona sebep olabilir².

Sığır parainfluenza tip -3 virusu (PI-3), inokule edilmiş hayvanlarda, humoral yanıt etkilenmemekte, hem PHA hemde ConA lenfoproliferatif yanıtlar suprese edilmekte fakat PWM yanıtların supresyonu zayıftır. Virus ile infeksiyon lenfositlerin farklı subtipleri üzerinde diferensiyel bir etkiye sahip olabilmektedir².

Sığır immunyetmezlik virusu (BIV), hayvanlarda geçici lenfositosis ve lenfadenopati oluşturur. BIV infeksiyonu aynı zamanda mitojenlere sığır lenfositlerin zayıf yanıt oluşturmaya sebep olabilir ve bazı nötrofil fonksiyonlarını suprese edebilir^{29,30,31}.

Sığır herpes virusu-1 (BHV-1), T hücrelerde ve T hücre mitojenlere karşı yanıtta bir düşüşe sebep olur. Virus makrofaj vasıtasıyla sitotoksikiteyi ve interleukin 1 sentezini deprese eder²⁹. Aynı zamanda polimorf nükleer nötrofillerin kemotaktik yanıtlarında ve makrofajlar tarafından kemotaktik faktör üretiminde azalmaya sebep olur².

Border hastalığı virusu (BDV), CD8+ hücrelerini etkileyerek bunların sitotoksik ve regülasyon fonksiyonlarını bozar^{10,32}.

Visna-maedi virusu (VMV) ile predominant olarak infekte olan hücreler makrofajlardır³³. Makrofajlarda VMV infeksiyonu için CD4 + T hücrelerin gerekli olduğu bildirilmiştir³⁴. Virus ile infeksiyonda B hücre yanıtı artarken hücrel immun reaksiyonlar (örn: graft rejeksiyonu) suprese edilmektedir².

Afrika domuz fever virusu (ASFV), lenfoid dokuların deplesyonuna neden olabilmektedir^{2,29}. Virus ile infeksiyondan sonra organizma tüm major kan fraksiyonlarında görülür. Virusun % 90'ını eritrositler içindedir. Lökosit subpopu-

lasyonlarından lenfositler, muhtemelen nötrofiller ile ilişkilidir. Virus megakaryositleri ve trombositleri de infekte eder. ASFV infeksiyonlarında primer lezyonlar dalaktadır. Sellüler immun yanıt etkilenmemektedir³⁵.

Influenza virusu ile polimorf nükleer nötrofillerin infeksiyonu abortifdir. Aynı şekilde hem monositler / makrofajlar hemde lenfositler virus ile infekte olabilir³⁶. Influenza virus infeksiyonlarında PHA'a periferel kan lenfositlerin yanıtı deprese olmaktadır. İnfluenza virusu fagositik aktiviteyi veya hücre yüzey reseptörlerini etkilemeksizin nötrofil bakterisidal aktivitesini deprese eder².

Atların herpes virusu-1 (EHV-1), infeksiyonu nötrofil ve lenfositlerde fonksiyonel ve ultrastruktural değişiklikler ile sonuçlanır. T-lenfosit, virusu barındıran predominant leukosit hücre tipidir. Lenfositler bazı solubl faktörler (örn IF_γ) salgılar ve bunlar lenfositlerin mitojen yanıtını suprese eder. EHV-2, leukositlerden izole edilebilmekle beraber hastalık ve immunosupresyon arasında herhangi direkt bir ilişki ortaya konmamıştır²¹.

Atların infeksiyöz anemi virusu (EIAV), ile infekte atlarda immun yanıtındaki değişiklikler tam olarak ortaya konmamıştır ve bu konudaki bilgiler oldukça sınırlıdır. İmmunosupresantların hastalık semptomlarını sınırlamasından dolayı, humoral immunitenin hastalık patogenezi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir²⁸. EIAV, Ig G yanıtlarını deprese etmektedir, diğer Ig ler etkilenmemektedir².

Köpek parvovirusu (CPV), nötrofil miktarında ve lenfosit yanıtında şiddetli ve geçici bir depresyona sebep olur. Bu durum fungal infeksiyonların (aspergillosis, mukormikozis, kandidiasis) insidensinin artmasına neden olur³¹.

Köpek gençlik hastalığı virusu (CDV), birçok farklı dokuda üreyebilmekle beraber lenfoid doku hücreleri, epitel ve nervöz dokuyu tercih eder. İnfekte köpeklerde virus tonsil ve bronşiyal lenf nodüllerinden dalak lenf nodülleri ve kemik iliğine yayılır, replike olur ve bu dokuları tahrip eder. Bunun sonucunda lenfosit sayısı azalır, makrofajlar tarafından prostaglandin salınması stimüle edilir, IL- 1 ve IL- 2 sentezi baskılanır, lenfosit ve makrofajların fonksiyonu bozulur, antikor seviyeleri düşer. İmmun sistemin baskılanması sekonder infeksiyonlara zemin hazırlar. Mikropsuz köpeklerde distemper hastalığı daha hafif seyredir^{10,29}.

Kedi panleukopeni virusu (FPV), nötrofil miktarında ve lenfosit yanıtında şiddetli ve geçici bir depresyona sebep olur. Bu fungal infeksiyonların (aspergillosis, mukormikozis, kandidiasis) insidensinin artmasına neden olur³¹. Timus, kemik iliği, lenf nodülleri virusun sitolitik replikasyonu ile etkilenmektedir³⁵.

Kedi leukemia virusu (FeLV), şiddetli immunosupresiftir. Persistent FeLV infeksiyonu başlıca iki immunopatolojik lezyon ile ilişkilidir. Bunlardan birincisi lenfositlerin destrüksiyonu ve onların fonksiyonunun supresyonudur. İkincisi şiddetli glomerulonefritlere sebep olabilen immun komplekslerin oluşumudur. Bazı persistent olarak infekte olmuş kedilerde şiddetli lenfopeni, nötropeni veya her ikisi birlikte gözlemlenmektedir. T hücrelerinin kaybının bir sonucu olarak FeLV ile infekte olmuş olan kedilerin hücresel yanıtı deprese olmaktadır. FIV ve FeLV infeksiyonlarında CD4+ hücreler deprese edilmektedir fakat FIV ile infekte edilmiş hayvanlarda çok daha fazladır. FeLV ile infekte olmuş kedilerde CD4: CD8 oranı değişmemektedir. B hücre defektleri, şiddetli T-hücre disfonksiyonu ile karşılaştırıldığında FeLV ile infekte olmuş kedilerde B hücre aktiviteyi sadece ılımlı bir şekilde bozulmaktadır²⁹.

Kedi immüyetmezlik virusu (FIV), ile infekte kedilerde CD4+ T lenfositlerde azalma, T- ve B- hücre mitojenlerine karşı lenfosit blastogenezis yanıtında depresyon, lenfositlerin IL-2 üretiminde ve IL-2'ye karşı yanıt oluşturmada azalma, T-hücre bağımlı antijenlere karşı antikor yanıtında azalma, B-hücre ve plazmasitik displaziler meydana gelmektedir^{37,38}.

Bakteriler

Birtakım bakteriler immun sistem organ ve hücrelerine etkide bulunarak immunosupresyonun meydana gelmesine neden olmaktadır.

Mycoplasma bovis, ya supresör hücre fonksiyonunun stimülasyonu ile yada T-hücre aktiviteyi geçici depresyonu ile immun yanıtı baskılamaktadır. *M. mycoides* T- hücreleri üzerinde toksik etkiye sahiptir. *M. meleagridis*, hindilerde inaktif NDV'na karşı humoral yanıtın oluşumunun supresyonuna sebep olmaktadır². *M. iowae* genç hindilerde bursa Fabricius da geçici hasar oluşturabilmekte ve geçici bir immunosupresyon meydana getirebilmektedir³⁹.

Pasteurella haemolytica ruminantların alveolar makrofajlarının ve polimorf nükleer

nötrofillerin hasarına sebep olan sitotoksin salgılamaktadır^{2,35}.

Streptococcus equi tarafından salınan güçlü sitotoksin fagositlerin hasarına sebep olmaktadır³⁵.

Mycobacterium paratuberculosis'e karşı çok yoğun bir hücresel reaksiyon oluşmasına karşın, diğer patojenlere ve koyun eritrositlerine karşı oluşan hücresel immun yanıtın gücü zayıflamaktadır^{10,40}.

Mantarlar

Gerek mantarların bizzat kendileri veya toksinleri (mikotoksinler) immun sistem üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir³.

Nocardia asteroides atlarda değişik derecelerde immunosupresyona neden olabilmektedir⁴¹.

Mikotoksinler tarafından oluşturulan immunosupresyon T- ve B- lenfosit aktiviteyi suprese edilmesi, immunglobulin yapımının baskılanması, komplement aktivitesinin azalması şeklinde özetlenebilir. Mikotoksinlerin immunosupresif etkisi doz, vücuda giriş yolu ve hayvan türüne göre değişmektedir¹².

Aflatoksin tavuklarda timus, bursa Fabricius ve dalağın atrofisine neden olur. Bu atrofi toksinin kortikal timositleri yok etmesi ve dolayısıyla timusun involusyonu neticesi ortaya çıkar. Toksin aynı zamanda insan ve hayvanlarda mitojenik T ve B blastogenesisini baskılar^{3,42}. Aflatoksinin alimenter kanal aracılığı ile alınması hücresel bağışıklık ve efektör hücre fonksiyonlarını da suprese eder. Tavuklarda aflatoksinin alınmasını takiben kemotaksis, fagositozis ve bazı etkenlerin heterofil ve monositler tarafından intrasellüler öldürülmesinde birtakım olumsuz yönlere ortaya çıkmaktadır. Aflatoksinin az miktarı vücuda girdiğinde immun yanıtta bir değişim olmaz aynı toksinin fazla miktarı alındığında ise, immunglobulin oluşumunda ve antikor yanıtında azalma ortaya çıkmaktadır^{12,43}. Aflatoksinin immunosupresif etkinliği direkt olarak protein sentezinin bozulması ile ilişkilidir¹².

Okratoksin A (OA) broiler civcivlerde hem hücresel hemde humoral yanıtı baskılamaktadır^{44,45}. Fagositoz aktivitesinde azalmalara neden olabilmektedir. NKC üzerinde etkinlikleri az olmasına rağmen interferon yapımını önemli derecede engellerler. Okratoksin in vivo ve in vitro

koşullarda birçok organizmanın protein sentezini inhibe etmektedir¹².

Trikotesenler, insan ve hayvanlarda öldürücü toksikozislere neden olurlar. Bu toksinler grup olarak protein sentezini inhibe ettikleri gibi, intestinal kanal, hemopoetik sistem ve lenfoid dokularda lezyonlar oluştururlar^{12,42}. T-2 toksini en çok incelenen trikotesen mikotoksindir. Bu toksin timus dalak ve lenf yumrularında nekroza, lenfositlerin dejenerasyonuna neden olur. Ayrıca mitojenle oluşturulan T ve / veya B lenfosit blastogenesisi T-2 toksini ile karşı karşıya gelen hayvanlarda baskılanmaktadır^{12,46}. Trikotesenler evcil ve laboratuvar hayvanlarında immunglobulin yapımı ve antikor yanıtında azalmalara sebep olmaktadır. Ayrıca makrofaj aktivitesini de etkilemektedir. Trikotesen mikotoksinlerin geniş ölçüde immunosupresif etkinlikleri bulunduğu için infeksiyöz hastalıklara karşı olan humoral ve sellüler immun yanıtta azalmalar ortaya çıkmaktadır. Trikotesenlerin immunosupresif etkilerinin yanısıra immunomodülatör bir aktiviteyi de vardır¹².

Parazitler

Parazitler tarafından üretilen immunosupresif maddeler sitokin üretiminin bozulmasına, T-hücre aktivasyonunun engellenmesine, makrofajların öldürme mekanizmasının durdurulmasına, makrofajların ve T- hücrelerin baskılayıcı özelliklerinin aktive edilmesine ve poliklonal lenfosit aktivasyonuna neden olmaktadır¹⁰.

Parazitlerin immunosupresif etkileri çoğunlukla non-spesifiktir, ancak bazılarının supresif etkileri spesifik olabilmektedir⁴⁷.

Haemonchus contortus ile infekte olmuş koyun spesifik olarak supreseli olur ve *H. contortus* infeksiyonuna tepki göstermez, fakat diğer antijenlere yanıt oluşturabilir. Bu olayın tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber, immunosupresyonun mekanizmasının spesifik supresif hücrelerin indüksiyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir².

Trichinella spp.'nin infeksiyonunda hayvanlar spesifik olmayan bir tarzda immunosupresili olur ve diğer infeksiyöz etkenlere karşı çok zayıf bir direnç gösterirler². *T. spiralis* veya onun ekstartkları humoral veya hücrel immunitiyi deprese edebilir veya artırabilir ve makrofaj aktivitesini etkileyebilir⁴⁸.

Leishmania spp. gibi bazı protozoonlar ise sadece kendilerine spesifik T- hücreleri suprese etmektedirler^{10,47}.

Plasmodium spp., *Toxoplasma* spp. ve *Trypanosoma* spp.'leri ile infeksiyonda immunosupresyon meydana gelmektedir^{10,47}. *Trypanosoma evansi* ile infekte koyunlarda CD5+ B hücrelerin oranlarında ve miktarında artış, CD5+, CD4+ ve CD8+ T- hücrelerde ise önemli derecede azalış gözlenmektedir. Ayrıca aşı antijenine karşı lokal deri reaksiyonu ve serum Ig G1 antikor yanıtında supresyon meydana gelmektedir⁴⁹.

Theileria annulata ile infekte sığırlarda, şap virusu ile aşılama sonucunda sığırlarda düşük düzeyde antikor oluşumu gözlenmektedir².

Babesia bovis sığırlar için immunosupresiftir. Bu etkinin sonucu olarak *B. bovis* vektörü olan *Boophilus micropholus* infekte hayvanlarda uzun süre canlı kalabilmektedir. Böylece infekte sığırlarda keneler infekte olmayanlara oranla daha fazla bulunmakta ve *B. bovis* bulaşması o derece artmaktadır^{2,12}.

Demodex canis ile infestasyonda da immunosupresyon meydana gelebilmektedir^{2,10}.

Bu derlemede sunulan infeksiyöz etkenler, hayvancılık sektöründe, koruyucu amaçla uygulanan aşı programlarından beklenen sonuçların alınmamasına sebep olması ve hayvanların değişik infeksiyöz etkenlere karşı duyarlılığını artırması nedeniyle oldukça önemli ekonomik kayıplar meydana getirmektedir. Bu bakımdan bu etkenlerin oluşturacağı immunosupresyonun önlenmesi için hayvancılık işletmelerinde gerekli tedbirlerin alınması gereklidir.

Kaynaklar

1. DOHMS, J.E., SAIF, Y.M.: Criteria for evaluating immunosuppression. Avian Dis., 28, 305-310 (1984).
2. MUNNER, M.A., FARAH, L.O., NEWMAN, J.A., GOYAL, S.M.: Immunosuppression in animals, Br. Vet. J., 144, 288 - 301 (1988).
3. ARDA, M: İmmun yetmezlik hastalıkları. İmmunoloji. M. Arda, A. Minbay N. Aydın. Ö. Akay, M. İzgür, K. S. Diker, Medisan Yayınevi, Ankara, 253 - 258 (1994)
4. NEUMANN, U: The avian immune system and immunosuppression, Veteriner Tavukçuluk Derneği Yayınları, No: 1, 24-46 (1998).
5. SPECTER, S., BENDINELLI, M., FRIEDMAN, H.: Viruses and immunosuppression General comments. In: Virus - Induced Immunosuppression

- S. Specter, M. Bendinelli, H. Friedman, (Eds), Plenum Press, USA, 1-18 (1989).
6. LUTTICKEN, D.: Viral disease of the immune system and strategies to control infectious bursal disease by vaccination. *Acta. Vet. Hung.*, 45, 3, 239 - 249 (1997).
 7. LUKERT, P.D., SAIF, Y.M.: Infectious bursal disease In: *Diseases of Poultry* B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, Jr H. W. Yoder (Eds), 10th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 721-738 (1997).
 8. SAIF, Y.M.: Immunosuppression induced by infectious bursal disease virus, *Vet. Immunol. Immunopathol.* 30,1, 45 - 50 (1991).
 9. SAIF, Y.M.: Infectious bursal disease and hemorrhagic enteritis. *Poul. Sci.*, 77, 1186 - 1189. (1998).
 10. DİKER, K.S.: İmmun yetmezlik hastalıkları, İmmunoloji, Medisan Yayınevi, Medisan Yayın Serisi: 37, Ankara, 265 - 270 (1998).
 11. SHARMA, J.M., KARACA, K., PERTILE, T.: Virus - induced immunosuppression in chickens. *Poult. Sci.* 73, 7, 1082 - 1086 (1994).
 12. AKAY, Ö.: İnfeksiyöz hastalıklarda bağışıklık. İmmunoloji M. Arda, A. Minbay N. Aydın, Ö. Akay, M. İzgür, K. S. Diker, Medisan Yayınevi, Medisan Yayın Serisi: 13 Ankara, 313 - 346 (1994).
 13. SHARMA, J.M., DUPUY, J.M., LAMONTAGNE, L.: Immunosuppression by avian infectious bursal disease virus and mouse hepatitis virus In: *Virus - Induced Immunosuppression*. S. Specter, M. Bendinelli, H. Friedman, (Eds), Plenum Press, USA, 201- 216. (1989).
 14. CALNEK, B.W., WITTER, R.L.: Neoplastic disease / Marek's disease In: *Diseases of Poultry*, B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, Jr. H. W. Yoder Jr. (Eds), 9th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 342 - 385 (1991).
 15. CALNEK, B. W., HARRIS, R. W., BUSCAGLIA, C. SCHAT, K. A., LUCIO, B.: Relationship between the immunosuppressive potential and the pathotype of Marek's disease virus isolates. *Avian Dis.* 42, 1, 124 -132 (1998).
 16. YUASA, N., IMAI, K.: Pathogenicity and antigenicity of eleven isolates of chicken anemia agent. *Avian. Pathol.*, 15, 639 - 645 (1986)
 17. BULOW, V.: Miscellaneous viral infections/ infectious anemia In: *Diseases of Poultry* B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, H. W. Yoder Jr. (Eds), 9th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 690 - 699 (1991).
 18. ROSENBERGER, J.K., CLOUD, S.C.: Chicken anemia virus. *Poult. Sci.*, 77 8, 1190 - 1192. (1998).
 19. WITTER, R.L.: Avian tumor viruses: persistent and evolving pathogens. *Acta Vet Hung.*, 45, 3, 251 - 266. (1997).
 20. PAYNE, L.N.: Retrovirus - induced disease in poultry. *Poult. Sci.* 77,8,1204 - 1212 (1998).
 21. BABIUK, L.A., LAWMAN, M.J.P., GRIEBEL, P.: Immunosuppression by bovine herpes 1 and other selected herpesviruses, In: *Virus - Induced Immunosuppression* S. Specter, M. Bendinelli, H. Friedman, (Eds), Plenum Press, USA, 141- 171 (1989).
 22. ALEXANDER, D. J.: Newcastle disease and other avian paramyxoviridae infections. In: *Diseases of Poultry*. B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, Jr. H. W. Yoder (Eds), 10th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 541- 569 (1997).
 23. PERTILE, T.L., KARACA, K., WALSER M.M., SHARMA, J.M.: Suppressor macrophages mediate depressed lymphoproliferation in chickens infected with avian reovirus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 53, 1-2, 129 - 145 (1996).
 24. STORMS, R.W., BOSE, H.R.: Avian retroviruses In: *Virus - Induced Immunosuppression* S. Specter, M. Bendinelli, H. Friedman, (Eds), Plenum Press, USA 375-393 (1989).
 25. WITTER, R.L.: Neoplastic disease - Reticuloendotheliosis In: *Diseases of Poultry*, B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, Jr.H. W. Yoder. (Eds), 9th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 439 - 456 (1991).
 26. DOMERMUTH, C.H., GROSS, W.B: Adenovirus infections - Hemorrhagic enteritis and related infections. In: *Diseases of Poultry*, B. W. Calnek, H. J. Barnes, C.W. Beard W. M. Reid, Jr. H. W. Yoder (Eds), 9th Ed., Iowa State Univ. Press, Ames, IA, 567 - 572. (1991).
 27. SURESH, M., SHARMA, J. M.: Hemorrhagic enteritis virus induced changes in the lymphocyte subpopulations in turkeys and the effect of experimental immunodeficiency on viral pathogenesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 45, 1-2, 139 - 150 (1995).
 28. SPECTER, S., BENDINELLI, M., FRIEDMAN, H.: Nonhuman mammalian retroviruses. In: *Virus - Induced Immunosuppression*. S. Specter, M. Bendinelli, H. Friedman, (Eds), Plenum Press, USA, 395-419. (1989).
 29. TIZARD, I.R.: *Veterinary Immunology*, 5th Ed., W. B. Saunders Co., USA, 456 - 469 (1996).
 30. ZHANG, S., WOOD, C., XUE, W., KRUKENBERG, S.M., CHEN, Q., MINOCHA, H.C.: Immune suppression in calves with bovine immunodeficiency virus *Clin. Diagn. Lab Immunol.*, 4, 2, 232- 235 (1997).
 31. AIELLO, S.E.: *The Merck Veterinary Manual* 8th Ed, Merck Co.,USA, 573 - 588 (1998).

32. WOLDEHIWET, Z. HUSSIN, A.A.: Distribution of Border disease virus antigen in lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of experimentally infected lambs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 43, 4, 389 - 400 (1994).
33. LEE, W.C., MCCONNELL, I., BLACKLAWS, B. A.: Cytotoxic activity against maedi -visna virus infected macrophages. *J. Virol.*, 68, 12, 8331 - 8338 (1994).
34. ERIKSSON, K., MCINNES, E., RYAN, S., TONKS, P., MCCONNELL, I., BLACKLAWS, B.: CD4 (+) T- cells are required for the establishment of maedi-visna virus infection in macrophages but not dendritic cells in vivo. *Virol.*, 258, 2, 355 - 364 (1999).
35. TIMONEY, J.F., GILLESPIE, J.H., SCOT, F.W., BARLOUGH, J.E.: Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Disease of Domestic Animals. 8th Ed., Cornell University Press, USA. (1992).
36. ROBERTS, N.J., DOMURAT, F.: Virus - induced immunosuppression: Influenza virus In: Virus - Induced Immunosuppression S. Specter, M. Bendimelli, H. Friedman (Eds), Plenum Press, USA, 303-326 (1989).
37. BARLOUGH, J.E.: Colloquium on feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Fel. Prac.*, 19, 2, 6 - 14 (1993).
38. SPARGER, E.E.: Current thoughts on feline immunodeficiency virus infection. *Vet. Clin. North. Am.: Small. Anim. Prac.*, 23, 1, 173 - 191 (1993).
39. BRADBURY, J.M: Effect of *Mycoplasma iowae* infection on the immune system of the young turkey. *Isr. J. Med. Sci.*, 20, 10, 985 - 988. (1984).
40. KISHIMA, M., YOKOMIZO, Y., NONOMURA, I., GOTO, N.: Suppressive effect of nonviable *Mycobacterium paratuberculosis* on the delayed-type hypersensitivity reaction to sheep erythrocytes in mice. *Lab. Anim.*, 25, 4, 310 - 318 (1991).
41. BIBERSTEIN, E.L., JANG, S.S., HIRSH, D.C.: *Nocardia asteroides* infection in horses: a review. *J. A.V.M.A.*, 186, 3, 273 - 277 (1985).
42. HOERR, F.J.: Mycotoxicoses In: Diseases of Poultry B.W. Calnek, H.J. Barnes, C.W. Beard, W. M Reid, Jr. H. W. Yoder (Eds), 9th Ed., Iowa State University. Press, Ames, IA, 884 - 915 (1991).
43. ÖZER, A., MİNBAŞ, A., ÖZCAN, Z., ÇARLI, T. YAKIŞIK, M.: Deneysel aflatoksin zehirlenmesinin tavuklarda immün mekanizma hücrelerine ve antikor oluşumuna etkisi. *Doğa Tr. J. Vet Anim. Sci.*, 2, 164 - 170 (1989).
44. SINGH, G.S., CHAUHAN, H.V., JHA, G.J., SINGH, K.K.: Immunosuppression due to chronic ochratoxycosis in broiler chicks. *J. Comp. Pathol.*, 103, 4, 399 - 410 (1990).
45. DWIVEDI, P., BURNS, R.B.: Effect of ochratoxin A on immunoglobulins in broiler chicks. *Res Vet Sci.*, 36, 1, 117 - 121 (1984).
46. ZIPRIN, R. L., ELISSALDE, M. H.: Effect of T- 2 toxin on resistance to systemic *Salmonella typhimurium* infection of newly hatched chickens. *Am. J. Vet. Res.*, 51, 11, 1869 - 1872 (1990).
47. PHILIP, W., DUFFUS, H.: Immunity and infection In: Veterinary Clinical Immunology R.E. W. Halliwell, N. T.Gorman (Eds), W.B. Saunders Co., 135-163 (1989).
48. BARRIGA, O.: Immunomodulation by nematodes: a review. *Vet. Parasit.*, 14, 3-4, 299 - 320 (1984).
49. ONAH, D. N., HOPKINS, J., LUCKINS, A. G.: Increase in CD5+ B cells and depression of immune responses in sheep infected with *Trypanosoma evansi*. *Vet. Immunol Immunopathol.*, 63, 3, 209 - 222 (1998).