VETERİNER MİKROBİYOLOJİ DERNEĞİ
SERİ KONFERANSLARI NO: 2

# STRESİN İMMUN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ VE HAYVAN SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÖNEMİ

Veteriner Hekim
Rüştü TAŞTAN
A. Ü. Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bakteriyoloji Bilim Dalı

7.5.1991
ANKARA

İÇİNDEKİLER


| | SAYFA |
|---|---|
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. STRESİN TANIMLANMASI VE STRES ÇEŞITLERI | 2 |
| 3. STRESİN FİZYOLOJİSİ | 3 |
| 3.1.Stresi etkileyen konakçı faktörleri | 4 |
| 3.1.1. Genetik faktörler | 4 |
| 3.1.2. Algılama | 5 |
| 3.2 Stresör Tipleri | 5 |
| 3.2.1. Çevresel stresörler | 5 |
| 3.2.2. Davranışa Bağlı Stresörler | 6 |
| 3.2.3. Psikolojik Stresörler | 6 |
| 4. STRESİN NÖROENDOKRİNOLOJİSİ | 7 |
| 4.1. Sempatik Adrennomedüller Uyarım | 7 |
| 4.1.1. "Dövüş/Kaçış" (Flight-Fight) Sendromu | 7 |
| 4.1.2. Merkezi sinir sistemi(CNS)'nin Aktivasyonu ve İmmunokompetans | 8 |
| 4.2. Strese karşı Hipotalamus-Pituatr-Adrenal (HPA) Yanıt | 9 |
| 4.2.1. " Korunma-Geriçekilme" Sendromu | 9 |
| 4.2.2. Glukokortikoidler (GCS) ve İmmunokompetans | 11 |
| 4.3. Nöropeptidler-Nörohormonlar | 12 |
| 4.3.1. Öğrenme, Davranış ve ağrı | 12 |
| 4.3.2. Nörohormonlar ve İmmunokompetans | 13 |
| 5. NÖROPEPTİD-LENFOİD HÜCRE ETKILEŞİMLERİ | 16 |
| 5.1. Lenforetiküler Sistem(LRS)'in İnnervasyonu | 18 |
| 5.2. CNS Fonksiyonlarını Etkileyen İmmunolojik Faktörler | 19 |
| 6. STRES VE İMMUNOKOMPETANS | 20 |
| 6.1. Stres ve Enfeksiyöz Hastalık Duyarlılığı | 20 |
| 6.2. Stres ve Kanser | 23 |
| 6.3. Stres ve Hümoral İmmunite | 24 |
| 6.4. Stres ve Hücresel İmmunite | 26 |
| 6.4.1. Stres ve İn-vivo Hücresel İmmünite | 26 |
| 6.4.2. Stres ve İn-Vitro Hücresel İmmünite | 28 |
| 71 EVCİL HAYVANLARDA STRESİN TANISI VE SAĞALTIM YAKLAŞIMI | 29 |
| 8 SONUÇ | 32 |
| 9. KAYNAKLAR | 35 |


---000---

# STRESİN IMMUN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ VE HAYVAN SAĞLIĞI YÖNÜNDEN ÖNEMİ.

## 1. GİRİŞ

İnsanlarda olduğu kadar, evcil hayvanlarda da sağlığı etkileyen nedenlerin başında enfeksiyöz hastalık etkenleri ve onların etkilerini güçlendiren bazı hazırlayıcı faktörler önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanların sosyal ve fiziksel çevrelerinin enfeksiyöz hastalıkların etyolojisinde etkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (20). Bu bağlamda çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen stresin de hayvan sağlığını etkilediği ve organizmanın stresle başa çıkma mücadelesinde immun sistemin önemli rolü olduğu, bu nedenle stresin immun sistem üzerinde nasıl etki ettiğinin araştırılması yolunda son yıllarda önemli gelişmelerin meydana geldiği konuyla ilgili literatür verilerinden ortaya çıkmaktadır (13,20,24,47).

Hayvanların çevresel streslere karşı göstermiş oldukları immunofizyolojik yanıtlar yaş, genetik yapı, yaşama şekli ve yönetim(management) gibi faktörlere bağlılık göstermekte ve kalitatef, kantitatif olarak aynı derecede değişmeler gözlenmektedir. Stresin net etkisi, değişik şekilde oluşan küçük nörofizyolojik uyarılar ile başlayan ve sonuçta total bitkinlikte ortaya çıkan konakçı reaksiyonlarının tümü olarak belirmektedir. Endokrin ve nöropeptid faktörlerin değişik uyarımlara karşı meydana getirdiği yanıtlar direk ve/veya indirek olarak immun sistemi etkilemekte ve bu etkileşimin sonucu olarak immun sistemde "immunoenhancement", immunosupresyon veya hiç bir değişmenin olmaması şeklinde yanıt oluşmaktadır. Hayvanların çeşitli yönetim ve çevresel koşullara maruz kalması, fizyolojik ve nöroendokrin yanıtların temelini oluşturan ana nedenlerdir(13). Bu tür değişmeler ise hayvanlarda stresin ana nedeninin oluşturmaktadır. Eğer stresörlerin (stres yapıcılar) hayvanların sağlığını nasıl etkilediklerinin oluşma mekanızmaları tam anlaşılır ise, elde edilen bilgilerin insan ve hayvan hastalıklarının sağaltımı ve koruyucu hekimlik bakımından büyük önemi vardır. Bütün bu nedenlerle stresin immun sistem üzerine etkilerinin ve hayvan sağlığı yönünden öneminin gözden geçirilmesi, son gelişmelerin ışığı altında konuya açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. STRESİN TANIMLANMASI VE STRES ÇEŞITLERİ

Veteriner Hekimlikte Fraser ve ark. (9) stresi "yönetim ve çevrenin zıt etkileri ile başa çıkmak için hayvanın fizyolojisinde ve davranışlarında meydana gelen anarmal veya ekstrem uyum" şeklinde tanımlamaktadırlar. Konu ili ilgili son bir yayında (24) stres: "fizikbel, kimyasal yada psikososyal nedenlere bağlı olarak meydana gelen ve organizmanın normal fizyolojik veya homeostatik dengesini bozan, çoğunlukla zararlı etkileri olan uyarılara karşı vücudun göstermiş olduğu bir reaksiyon" olarak tanımlanmıştır. Genel bir yaklaşım olarak zararlı etkiler "stresör" yada "stres yapıcılar" şeklinde tanımlanmaktadır. Organizmada oluşturduğu etkilere göre başlıca 3 çeşit stres tipi tanımlanmıştır(6).

a- İYISTRES (EUSTRESS): Hayvanların kendisi için zararlı etkisi olmayan, fakat rahatı, sağlığı ve/veya üremesi için bazı yararlı uyarıları başlatan ve homeostatik dengenin korunmasında fonksiyonu olan uyarılardır.

b- NÖTRAL STRES (NEUTRAL STRESS): Hayvanın kendisi için zararlı olmayan, sağlığı rahatı veya üremesinde zararlı yada yararlı etkileri bulunmayan uyarıların oluşturduğu streslerdir.

c- KÖTÜSTRES (DISTRESS): Bir hayvan için tek başına zararlı olabilen veya olmayan fakat hayvanın sağlığını, rahatını ve/veya üremesini engelleyen, patofizyolojik reaksiyonlarda ağır hasarlar meydana getiren, yada bu reaksiyonları indükleyebilen, konakçının davranış fizyolojisini bozan, hastalıklara duyarlılığı artıran uyarılardır (43,9,6). Bu nedenle "distres" terimi daha çok diğer etkileşimlerden ayırmak, stresin zararlı etkileri vurgulamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda geçen stres terimi "D i s t r e s" anlamında kullanılmıştır. Değişik nedenlere bağlı olarak meydana gelen distres yanıtları Merkezi Sinir Sistemine (CNS) ve onun yönetimindeki nöroendokrin mekanızmalara etki ederek hayvanlarda beslenme davranışının bozulması, hipertansiyon, verimsiz üreme, besinlerden yeterince yararlanamama, gastrointestinal ülserlerin oluşması, elektrolit dengenin bozulması ve çeşitli türdeki immun yetmezliklerin oluşması... gibi bir takım olumsuzlukların ortaya çıkmasına neden olurlar(6).

## 3. STRESİN FIZYOLOJİSI

İlk defa 1878 de Claude Bernard hayvanların çevresel uyarılara karşı gösterdiği fizyolojik yanıtları "iç çevre" olarak tanımladı. Daha sonra 1914 de W.B. Cannon, konakçı-çevre ilişkilerini dikkate alarak "homeostasis" tanımını geliştirdi. Ayrıca aynı araştırmacı 1929 da aşırı strese maruz kalmış bireylerde/deneklerde görülen ve oldukça zararlı etkileri olan "Dövüş-Kaçış" (flight-fight) refleksini tanımladı. Bu araştırmacı stres yanıtlarının fizyolojik temelini sempatik adrenomedüller ekseni de içine alan endokrinolojik faktörlerin aktivasyonu ile açıklandı. H.Selye ise 1946 da laboratuvar hayvanları üzerinde yaptığı deneyler sonucunda elde ettiği verilere dayanarak "Genel Adaptasyon Sendromunu" (GAS) tanımladı. Selye'nin tanımladığı GAS'u 3 aşamadan oluşmaktadır; 1- Alarm (korku) reaksiyonu, 2- Direnç fazı ve 3- Eğer stres geçmemiş ise biyolojik sistemin yorgun düşmesi. Bu son durumda çeşitli zararlı uyarımlar hipofiz-adrenal-kortikal ekseni de içine alan bir seri aktivasyon meydana getirirler ki bunlarda fizyoloik yanıtlara benzerlik gösterir. Meydana gelen bu uyarımlar strese karşı "non-spesifik" yanıtlar olarak bilinirse de Selye'nin öne sürdüğü bu görüşte bazı değişmeler olmuştur.

Daha sonra J. W. Manson 1963'de açlık, ısı şoku gibi çeşitli streslerin çarpıcı şekilde değişik düzeylerde kortikosteroidlerin üretilmesine yol açtığını açıkladı. Bu araştırmacı her stresör için ayrı bir yanıtın meydana geldiğini ve bunun otonomik adrenomedüller aktivasyonun gerçekleşmesiyle ortaya çıktığına dair bulgularda göstermiştir. Adı geçen bu aktivasyonun oluşumu hipofiz adrenokortikal yanıta benzerlik gösterdiği öne sürüldü bunları izleyen çalışmalar ile etki mekanizmalarının tek bir yoldan gerçekleştiği fakat farklı hayvan türlerinin çeşitli fiziksel, kimyasal ve psikolojik stresörlere karşı değişik endokrinolojik yanıt verdiği ortaya çıkmıştır(13).

Son yıllarda yoğun deneysel araştırmalar ile elde edilen veriler sonucunda psikoloji, nöro-endokrinoloji ve immunoloji bilimdallarındaki interdisipliner çalışmalar ile "Psikonöroimmunoloji" veya "Nöroimmunoendokrinoloji" (Nöroimmunomodülasyon=NIM) denilen bir disiplin ortaya çıkmıştır(4,13).

Bu multisistemler üzerindeki multidisipliner çalışmalar sonucunda elde edilen fizyolojik faktörler nörolojik ve immunolojik sistemler arasında çift yönlü etkileşimin varlığını ortaya çıkarmıştır. Özellikle son 20 yılda bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar ilgileri "Davranış immmunolojisi" ve "İmmunofizyoloji" üzerinde yoğunlaştırmıştır(22,24). Stres durumunda meydana gelen uyarılar yalnızca CNS veya immun sistemi değil vücudun üretmiş olduğu bazı endojen faktörler nedeniyle hem immun sistem hemdde nöroendokrin sistem karşılıklı etkilenmektedir. Bu üçlü sistem arasında iletişimi/etkileşimi sağlayan başlıca çözünür faktörler (nörotransmitterler, nöropeptidler, ACTH, katekolaminler, kortikosteroidler, endorfin ve enkefalinler, sitokinler... v.s. ) nörolojik ve immunolojik dokularda üretilip kan dolaşımına katılmaktadır(2).

3.1 Stresi Etkileyen Konakçı Faktörleri

3.1.1 Genetik Faktörler

Evrimsel değişmeler farklı türlerde uyumsal (adaptif) fizyolojik yanıtların farklı stres durumlarında değişmelerine neden olmuştur. Örneğin otozomal resesif özellikte genetik bozukluğu bulunan Holştayn ırkı bir buzağıda doğal olarak bağırsaklardan Çinko (Zn) emilimi olmadığından şiddetli timus inyolusyonu gelişmekte ve sonuçta timusa bağlı T-hücre immunitesinde yetmezlik meydana gelmektedir. Diğer özellikleri normal olmasına karşın bu buzağıda Zn yetmezliğine bağlı olarak timus involusyonunun yanı sıra konjenital olarak immun yetmezlik sendromu görülmekte ve bu tür hayvanlar enfeksiyon hastalıklarına karşı immun yetmezlikleri nedeniyle çoğunlukla ölmektedirler.

İnsanlarda da görülen benzer durumlar diyete çinko katılmasıyla T-hücre anormallikleri düzeltilebilmektedir. Bu örnek aynı zamanda immun yanıtın besinlerle de modüle edilebileceğini göstermektedir. Benzer çalışmalar hayvanlarda ve insanlarda yapılmıştır(11). Böylece türlerin ayrı ayrı stresörlere karşı oluşan endokrin yanıtlarda değişmeler olmuş ve meydana gelen etkiler farklı hayvan türlerinin hedef hücreleri üzerinde, farklı etkiler ortaya koyan çeşitli endokrin faktörlerin oluşmasına yol açmıştır. Türler arasındaki bu yanıt değişiklikleri selektif yetiştirme, yaş cinsiyet ve ıslah yöntemleriyle belirlenebilmektedir(13).

3.1.2 Algılama

Spesifik uyarım durumlarında bireyin değişikliği algılamasında stres etkileri önemli bir faktördür. Bu faktörler yetiştirme süresine bağlılık göstermekle birlikte, değişmeleri veya önceden başlatılmış çeşitli uyarıları algılama ve sonuçta "öğrenilmiş çaresizliği" akla getirerek çatışma durumlarından kaçma gibi durumları içermektedir. Nefret verici/uyandırıcı etkiye sahip kimyasal uyarım oluşturulduğunda, birlikte immunomodülatör etkili bir madde verilmez ise sonuçta immun sistemde baskılanma veya artma meydana gelir. Böylece organizma uyarılara karşı koşullandırılabilir ve tekrarlı uygulamaları algılayabilir(12,13).

3.2. Stresör Tipleri

Çevresel uyarımların pek çok çeşidi vardır. Bunlar stresörler olarak bilinir ve konakçının homeostatik dengesinde önemli değişmelere neden olurlar. Bu bağlamda başlıca değişiklikler; doğal çevresel değişiklikler (örneğin metorolojik değişmeler), insanlar tarafından meydana getirilen yapay değişiklikler (hayvanların transportu), yönetim yoluyla meydana getirilen bazı sınırlamalar olabileceği gibi deneysel amaçla oluşturulan stres fizyolojisi incelemeleri ve diğer laboratuvar uygulamaları olarak sayılabilir. Stresörlerin etkileri hayvanın strese maruz kalmasına veya stresin akut yada kronik oluşuna, uygulama süresine göre yada stresten kaçılıp, kaçılmamasına göre değişiklikler gösterir. Eğer strese maruz kalma yada deneysel uygulama belirli aralıklarla tekrarlı ise stresten kaçınmak veya kaçamamak-yani stresle başa çıkabilmek-mümkündür(13).

3.2.1. Çevresel Stresörler

Genel çevresel stresörler arasında doğal olarak meydana gelen aşırı sıcak ve soğuk iklim koşulları olabileceği gibi, yapay olarak oluşturulan hayvanların evcilleştirilmesi yada çeşitli nedenlerle barınakta tutulması gibi durumlar sayılabilir. Bunlardan başka, önemli stresörler arasında ayırma veya fiziksel sınırlama gibi uygulamalar, hayvanların transportu örnek verilebilir. Çevresel değişiklikler hayvanlarda yeni görüntü ve seslerin oluşmasına tat ve koku alma duygularının bozulmasına ve beslenme davranışlarının değişmesine yol açarlar ki bu değişiklikler de yeni streslerin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Modrn üretim yapılan işletmelerde hayvan fizyolojisini olumsuz yönde etkileyen yönetim işlemleri, değişik aşamalarda ilaç veya herhangi bir kimyasal madde uygulaması hayvanlar için birer stresör olarak etki ederler. Bunlarla birlikte çevre kirletici çeşitli maddeler-örneğin kalabalık sürülerde barınakların havalandırılmalarının yetersiz olması durumunda barınakta fazla miktarda azot v.b. gazların yüksek oranda bulunması-enfeksiyoz ajanların oluşturduğu toksik ürünlerin direk ve/veya indirek olarak hayvanlara bulaşması hepsi birer stres kaynağıdır. Örneğin, küflü yemlerin hayvanlara yedirilmesi sonucu meydana gelen mikotoksikozis'ler bu bakımdan değerlendirilmelidir. Bunlardan başka erkek hayvanlarda kastrasyon uygulamaları, kuyruk kesme, koyunlarda kırkım işlemleri, tavuklarda gaga kesimi bazı hallerde boynuzsuzlaştırma gibi rutin işlemler de stres oluşumuna yol açan başlıca nedenlerdir(13).

3.2.2. Davranışa Bağlı Stresörler

Aşırıkalabalık, sürü içinde veya bir barınakta sosyal üstünlüğün sürdürülmesi gibi hiyerarşik değişmeler, sütten kesme, yabancı bir çevrede yaşamaya zorlama, ayırma işlemleri hayvanlarda bazı davranış bozukluklarına yol açarlar ve sonuçta stresör olarak etki ederler. Özellikle stresörün çeşidine bakılmaksızın, stresin uzun süreli olması halinde immun sistem baskılandığından, pek çok araştırma sonuçlarının da doğruladığı gibi hastalıklara duyarlık artmaktadır(20). Ayrıca yalnız diyetin değiştirilmesi ve/veya sınırlandırılması yada diyet değişimi ile birlikte fiziksel sınırlamanın uygulanması stres oluşumuna yol açmaktadır. Fiziksel hareketsizlik (immobilizasyon) veya sınırlama uygulamalarının hayvanlarda hücresel immuniteyi etkilediği, lökopeni, adrenalhipertrofi, timus ve dalakta involusyonun meydana geldiği, ayrıca deneysel olarak farelerde Herpes Simpleks virüsu (HSV)'na duyarlılığın artığı, benzer durumların hem deney hayvanlarında, hemde çiflik hayvanlarında olabileceği değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir(20,13).

3.2.3. Psikolojik Stresörler

Yabani hayvanların yakalanması ve evcilleştirme uygulamaları yada evcil hayvanların yaşama koşullarının sınırlandırılması, bir yerden bir yere transportu, değişik uygulamalar nedeniyle barınaklarda ayrı tutumları dolayisiyle bulundukları ortama adaptasyon sıkıntıları v.s. bütün bunlar strese yol açan psikolojik nedenlerdendir.

Böylesi durumlarda Selye'nin GAS'unda sözünü ettiği gibi hayvanın yanıtı öncelikle endişe olarak ortaya çıkarsa da daha sonra endişeler korkuya ve giderek korkular dehşete, sonuçta saldırganlığa-teröre dönüşür. Çaresizlik veya sinirlilik hali-eğer uyarılar, sınırlamalar devamlı ise-başarısızlığı nedeniyle hayvanda "dövüş-kaçış" refleksini geliştirir, öfkelenme artar bütün bu reaksiyonların sonunda saldırganlık ortaya çıkar. Bu nedenle meydana gelen stres durumlarında bireyin veya hayvanın dış uyarıları tehdit gibi algılanması sıkıntı ve çatışmayı artırmaktadır(13).

Stres halindeki uyarıların başlıca biyolojik etkileri ve stresin sistemler arası etkileşimi şekil 1'de gösterilmiştir.

4. STRESİN NÖROENDOKRİNOLOJİSİ

Çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen stresin veya uyarıların oluşturduğu nöroendokrinolojik yanıtlar ve CNS ile etkileşimleri başlıca 4 ayrı sistem halinde sınıflandırılabilir(13). Bu etkileşimler şekil 2 de gösterilmiştir.

I. Otonomik sinirlerin uyarılması
II. Hipotalamus-Pituatr-Adrenal (HPA) eksen yanıtları
III. Nöropeptid ve nörotransmitlerin uyarılması
IV. Lenforetiküler sistem (LRS) ve merkezi sinir sistemi (CNS) arasında karşılıklı sinyal aktarımında görev alan nöroimmunolojik peptidler ve reseptörler.

4.1. Sempatik Adrenomedüller Uyarım

4.1.1. "Dövüş-Kaçış" (Flight-Fight) Sendromu

Beynin serebrallkorteksi tarafından kavranabilir (cognitive) uyarımları almasıyla nörolojik impulslar meydana gelir. Bunlar sempatik nörotransmitterlerin üretilmesiyle birlikte görülen otonomik sinir sistemini hipotalamik uyarılmasına neden olurlar. Böylece otonomik sinir sisteminin aktive olmasıyla hemen katakolaminlerin salınımı gerçekleşir. Bu uyarımlar dizisi başlıca iki yoldan oluşur.

a- Sempatik sinir sonlarından norepinefrin (NE) salınımıyla oluşan direk yol:

b- İnnerve olmuş adrenal medülladan epinefrin (E) ve az miktarda da NE'in salgılanmasıyla gerçekleşen indirek yol.

Böylece vüçudun katekolaminlere (E,NE) tepki oluşturmasıyla kardiyovasküler fonksiyonlarda artma görülür ve bu artan tepkiler metebolizmayıda etkiler, sonuçta konakçıda "Dövüş/Kaçış"diye tanımlanan yüksek bir fiziksel potansiyel ortaya çıkar. Epinefrin'in vazokonstriksiyon yapması ve dalakta kontraksiyona yolaçması organizmada bazı hematolojik değişmelerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu türlü etkileşimin bazı psikolojik ve fiziksel uyarılar sonunda ortaya çıkan ve NE ile E'nin değişik oranlarda salınması bakımından önemi vardır. NE'nin plazma düzeyinin yüksek olmasının akut stresler bakımından önemi büyüktür.

Ayrıca plazma E düzeyinin yükselmesi, adrenomedüller dokuların aktivasyonu ve HPA sisteminin uyarılmasını izleyen adrenal konteksten kortikosteroidlerin üretilmesinin sona ermesiyle gerçekleşir. Bu etkileşimler aynı zamanda ACTH ve katekolaminler arasında gerçekleşmektedirler. Örneğin plazma E'ni, ACTH üretimini aktive ettiğinde, yüksek düzeydeki beyin NE'ni hipofiz aracılığı ile ACTH üretimini inhibe etmektedir. Açıklanan bu nöroendokrinolojik etkileşimlerin insan ve hayvanlarda öğrenme ve adaptasyon durumlarında stres ile birlikte görülmelerinin ve katekolaminlerin düzeyleriyle ilişkili olması bakımından önemi oldukça fazla görünmektedir. Bunlara ek olarak katekolaminlerin ve kortikosteroidlerin dolaşımda bulunmaları, organizmada etkin olmaları konakçının içinde bulunduğu stresin akut veya kronik oluşuna göre değişmekte olup, akut streslerde etkiler kısa süreli, kronik streslerde ise kalıcı yada uzun süreli olmaktadır(13).

### 4.1.2. Merkezi Sinir Sistemi (CNS)nin Aktivasyonu ve İmmunokompetans

Beyin kortikal bölgelerinin etkilerinin doğruluğu fareler üzerinde yapılan deneylerle belirlenmiştir. Beyin neokortikal alanlarına elektrolit alma işlemi'nin uygulanmasıyla, hayvanların sağ ve sol neokortikal bölgelerinde lezyon bulunması ile immunokompetans üzerine etkileri bakımından oldukça çarpıcı farklar bulunmaktadır. Sol kortikal alanda lezyon bulunan farelerde fitohemaglütinin (PHA) veya konkavalin-A (Con-A) ile uyarım yapıldığında dalak hücrelerinin lerfoproliferatif aktiviteleri ve alloreaktivite özelliklerinde önemli derecede baskılanmış olduğu gözlenmesine karşılık; Pokeweed mitojen (PWM)'ne karşı yanıt oluşumunun geç kalması değişmemiştir.

Yine sol kortikal lezyonlu hayvanlarda NK-hücre aktivitesi ve spesifik dalak IgG Plak Oluşturan Hücre(PFC) reaktivitelerinde önemli derecede azalma gözlenmiştir. Ayrıca, sol kortikal lezyonlu hayvanlarda IgG-PFC veya monosit hücre aktivitelerinde herhangi bir değişme olmadığı görülmüştür. Buna karşılık sağ kortikal lezyonlu farelerde görülen önemli zıtlık ise lenfoproliferasyon, NK-hücre, B-hücre veya monosit hücre aktivitelerinde hiçbir değişmenin görülmemesidir. Sonuç olarak, bütün bu deneysel veriler göstermektedir ki farelerde beynin kortikal bölgesinin ve özellikle sol neokorteks'in immunokompetans ile yakın ilişkisi bulunmaktadır(13),

Benzer deneysel sonuçlar rat'ların anteriyör hipotalamusu üzerinde meydana getirilen lezyonlar ile de elde edilmiş; dalak NK-hücre ve PFC aktivitelerinde, Con-A lenfoproliferatif yanıtlarında azalma gözlendiği aynı yazar tarafından doğrulanmaktadır.

Akut stresler kanda ve idrarda katekolaminler(NE,E)in düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Bu durum beyinde, özellikle de hipotalamus'da katekolamin düzeylerinin değiştiğini gösterir.Çünkü beyinde bulunan katekolaminler hipotalamusta Kortikotropin Salgılatıcı Faktör(CRF) üretimini etkiler. Böylece stresin akut fazında üretilen katekolaminler indirek olarak adrenokortikal aktiviteyi etkilediği ve sonuçta da hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen(HPA) aktivasyonunun gerçekleştiği belirlenmiştir(1).

4.2. Strese Karşı Hipokalamus-Pituatr-Adrenal (HPA)Yanıt

4.2.1. "Korunma-Geriçekilme" Sendromu

Daha önceleri yapılan klinik gözlemlere göre strese karşı organizma tarafından iki ayrı davranışsal yanıt oluşturulduğu bildirilmiştir(13). Bunlar; akut olarak meydana gelen "Dövüş-Kaçış" ve onu izleyen "Korunma-Geriçekilme"(Conservation-Withdrawal) reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonların oluşum mekanizmalarını açıklamaya yönelik yapılan son çalışmaların birinde(1) görülmüştür ki "Dövüş-Kaçış" tepkimesi sempatik adrenomedüller sistemin katikolaminleri üretmesi ile meydana gelen fizyolojik değişleler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu sistemin stresi çözmeyi veya nötralize etmeyi başaramaması, organizmada HPA eksen yanıtının oluşmasına yol açmaktadır. Bu son etkileşim ise kendini "Korunma-Geriçekilme" reaksiyonu ile belli eder.Şekil 1'de görüldüğü gibi, eğer HPA eksen aktivasyonu devamlı yada uzun süreli ise bazı biyolojik değişmeler görülür ki bunlarda "pre-patolojik" düzeyde etkili olabililer ve sonuçta hayvanın/konakçının hastalığa duyarlılığı artar. Eğer bu etkilerin önüne geçilmezde, devamlılık gösterirse hayvanda kaçınılmaz olarak ağır patolojik tablolar görülebilir(13).

Anteriyör hipotalamusun aktivasyonu ile üretilmeye başlanan CRF, anteriyör hipofizden ACTH Salınımını uyarır. Stres durumlarında ACTH'ın üretilmesi pek çok nöropeptid ve hormonun etkilenmesine yol açar. Bunlar, nöronlardan salgılanan E ve NE, adrenal medüllada dan salgılanan vazoaktif intestinal peptid (VIP) , vazopresin(VP) bütün bu endojen faktörler hipofizde ACTH üretiminin artmasına neden olurlar (13,31).

Yukarıda anlatılan etkileşimler sonucunda ACTH' ın etkileğiği hedef organ adrenal korteks'tir. Bu organın uyarılması halinde anlamlı derecede dolaşımdaki kortikosterioid düzeyileri artar. Kan dolaşımında artmış olarak bulunan GC'lerin başlıca etkilerinden birkaçı Glukoneogenezisin artırılması, immun sistem ve yangısal reaksiyonların etkilenmesidir. GC'lerin HPA sistemini aktive ederek hepatik glukoneogenezisi artırması ve metabolik reaksiyonlar sonucunda"korunma Geriçekilme" reaksiyonunun kolaylaştırılması bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.(13).

GC'lerin kan tablosu üzerindeki genel etkileri türlere göre değişmeler göstermektedir. Fare, tavşan, tavuk ve sığırlarda göreceli olarak yüksek olan lenfosit hücre sayılarında kortizol etkisi ile belirgin azalma, nötrofil sayılarında artma görülürse de net etki lenfosit hücre sayılarının azalması şeklinde olmaktadır.

Öte yandan köpek,kedi, at, sığır, ve domuzlarda da kortikosteroid etkisine bağlı olarak lenfosit sayılarında azalma görülür. Fakat, pek çok hayvan türünde genel bir " Eozinopeni" nin görülmesi, yüksek düzeyde kortizolün bulunmasından kaynaklanan bir durumdur.

HPA eksenin aktivasyonu ile birlikte görülen yüksek düzeydeki plazma kortizolü evcil hayvanlarda stres düzeyini belirlemek amacıyla geniş bir şekilde kullanıla gelmiştir.Sığırlarda sütten kesme, kastrasyon, boynuz kesme(dekornifikasyon), akut ağrı, zorunlu egzersiz ve transportasyon işlemleri sırasında plazma kortizol düzeylerinin yükseldiğini gösteren ve bunu bir stres ölçüm kriteri olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.(13).

Literatür verilere göre artık kesinlikle bilinmektedirki, Kortikosteroidler hayvanlarda stres sendromunda üretilen pek çok hormondan yalnızca birisidir. Fakat, kortikosteroidler için birkez kan analizi yaparak, strese karşı oluşan ayrıntılı yanıtlarla ilişkisi bulunan diğer faktörlerin de aynı derecede anlamlı ölçülerde olduğunu söylemek olanaksızdır. (41).

4.2.2. Glukokortikoidler (GCs) ve İmmunokompetans

Daha öncede açıklandığı gibi organizmada glukokortikoidler (GCs)'in üretilmesi stresörlerin etkisi sonucunda HPA ekseninin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Stres sırasında bu yolak aktive olunca hipotalamustan CRF ve hipofizden ACTH üretimi artmakta ve sonuçta adrenal korteks'den bol miktarda GCs üretimi gerçekleşmektedir. Stres durumlarında aktive olan yukarıdaki bu yolaklar çok miktarda GCs üretimine yol açmakta ve bunların sonucu olarak hayvanlarda-bazen insanlarda-adrenal hipertrofi, timus involüsyonu, lenfositopeni, eizinopeni ve nötrofili gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır. Selye'nin çok önceleri ileri sürdüğü bu görüş son yıllarda yapılan araştırma bulguları ile bir kez daha doğruluk kazandığı ortaya çıkmaktadır(13).

Bir çok hayvan türünde GCs uygulamaları hayvanların enfeksiyoz hastalıklara karşı duyarlılığı artırdığı ve latent enfeksiyonların yeniden ortaya çıkmasına neden olduğu, bazı enfeksiyoz hastalıkların klinik gözlemleriyle belirlenmiştir. Bu konu ile yapılan bir derlemede '41), özellikle sentetik bir GC olan deksametezon (DMS)'un sığırlarda intramusküler (IM) uygulansı infeksiyöz bovin rinotraheitiz (IBR) virüsü, koksidiya türleri, herpes viruslar, öldürücü karekterde olan bovine viral diarrhoea (BVD) virüsü ve ayrıca anaplazma, babesia türleri gibi paraziter enfeksiyon etkenlere karşı direnci azalttığı (immun sistemi baskıladığı) bildirilmektedir. Yine aynı yazıda sığırlarda ACTH enjeksiyonu ile adreno kortikal GC üretiminin artırılmasının her zaman lenfopeni oluşturmayacağı ve immuno konpetans da değişmelerin olabileceği vurgulanmıştır. GC'lerin etkileri yangısal hücreler, antijen sunan hücreler (APC) veya lenfositler gibi immunositlerle ilişkili olabilir(23).

Mononükleer hücrelerde steroidlere özgü reseptörlerin bulunması, steroid-reseptör etkileşimi sonucunda GC'lerin direk lenforetiküler sistem (LRS) ile ilişkileri bulunmaktadır. Ayrıca steroidler, monositler üzerinde bulunan MHC-sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak IL-1 yapımını baskıladıkları gösterilmiştir(46).

Bütün bu örneklerden de anlaşılacağı üzere GC'ler ile immunokonpetans arasında çok yakın ilişki bulunmaktadır, stres durumlarında endojen olarak artan steroid düzeylerinin immunositleri veya primer lenfoid organları etkileyerek hastalıklara duyarlığı artırdığından klinik kullanımları sırasında dikkatli olunması hayvan sağlığı

ve insan sağlığı bakımından önemi oldukça fazla görülmektedir. Çünkü böyle durumlarda intrasellüler olarak yaşayan ve zoonoz olan bazı patojen bakteriler (Brucella Sp.,Listeria Sp.) reaktivite kazanmaktadırlar.

4.3 Nöropeptidler-Nörohormonlar

4.3 1 Öğrenme, Davranış ve Ağrı

Stres başlıca bireyin/hayvanın dış uyarımları algılaması ile ilgili olduğundan ve birinci derecede CNS etkilendiğinden CNS uyarılmasını takiben adaptif yanıtı etkileyecek beyin peptidleri ve nörotransmitterlerin üretilmesi, fonksiyonlarının ve immun sistemle olan ilişkilerinin bilinmesi önemlidir. Son yıllarda özellikleri ve yapıları bilinen pek çok peptid/nöropeptid ve transmitterlerin genel sınıflanması tablo 1'de gösterilmiştir(25).

Tablo 1'de verilen hormonların bir kaçı CNS dokusu ile ilişkili olduğundan bunlara aynı zamanda "Hipotalamik Salgılatıcı Hormonlar" da denilmektedir. Bunlardan pek çok pepdidin/nöropeptidin, endokrin dokusu bulunmayan basit yapılı organizmalar-örneğin sölenteralar-da bile bulunması, bazı ortak amino asitlerinin birlikte olması nöropeptidlerin evrimsel gelişme açısından da önem taşıdığı bildirilmiştir(25).

Tablo 1: NÖROPEPTİDLER VE NÖROHORMONLAR

1- HİPOTALAMİK SALGILATICI HORMONLAR

-Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)
-Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GRH)
-Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)
-Kortikotropin Salgılatıcı Faktör (GRF)
-Somatostatin (SO)

2- HİPOFİZEAL PEPTİDLER

-Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)
-Beta-Endorfin (beta-END)
-Alfa-Melanosit Uyarıcı Hormon (alfa-MSH)
-Prolaktin (PRL)
-Luteinize Edici Hormon (LH)
-Büyüme Hormonu (GH)
-Tirotropin (TH)

Tablo 1: (devamı) NÖROPEPTİDLER VE NÖROHORMONLAR

3- NÖROHİPOFİZEAL HORMONLAR

-Vazopresin (VP)
-Oksitosin (O)

4- GASTROİNTESTİNAL PEPTIDLER

-Vazoaktif Intestinal Peptid (VİP)
-Supstans P (SP)
-Metiyonin-Enkefalin (Met-ENK)
-Löysin-Enkefalin (Leu-ENK)
-İnsulin (I)
-Somatosiatin (SO)

---

Kreiger, D.T.,1983

Genişçe incelenmiş olan ve prototip molekül olarak bilinen "Proopiomelanocortin" (POMC) biyolojik ayrışma sırasında, CNS'in duyusal fonksiyonlarında önemli rolleri olan MSH,ACTH, beta-END gibi monopeptidlere kaynaklık eder. POMC, hipotalamusa ait nöronlar tarafından üretilmektedir(26). ACTH ve beta-END'in kortikal dokulardan üretildiği, bu maddelerin koyun üreme organlarında ve özellikle stres altındaki hayvanlarda artmış olarak bulunduğu bilinmektedir(13).

Nörohormon ve nöropepdidlerin konakçı fizyojik yanıtları üzerine selektif etkileri; CNS'de meydana gelen değişmeler, öğrenme, beslenme davranışları, hareketsizlik ve ısı regülasyonu, ağrı/acı kontrolü ile ilişkilidir(6). Bunlardan CRF,ACTH,MSH,Enkefalinler, beta-END'ler, oksitosin, vazopresin öğrenme ve bellek ile ilgilidirler. Beslenme davranışı, beta-END'ler ve diğer opioidler tarafından düzenlenmektedir. Öteyandan vüçut ısı regülasyonundan beta-END'ler ve vazopresinin rolü bulunmaktadır. Kavga ve benzer durumlarda da dıştan gelen etkilere karşı, tepki olarak ACTH, kortizol gibi endojen faktörlerin plazma düzeylerinde artış gözlenmektedir. Ayrıca nöropepdidlerin ağrıyı/acıyı tolere etme özellikleri de bulunmaktadır. Bütün bu verilere göre stres altındaki hayvanların bazı davranış ve fizyolojik durumlarının etkilendiği, dolayisiyla immun sistemlerinde de bazı disfonksiyonların olabileceği düşünülmektedir(13).

4.3.2. Nörohormonlar ve Immunokompetans

Daha önceleri etkilerinin yalnızca hormon olarak organizmada etkin olduğu düşünülen bazı endojen maddelerin, son yıllarda immun fonksiyonlarının da olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlardan bir kazının özellikleri aşağıda açıklanmıştır.

SEROTONİN: Bu maddenin lenfositler üzerinde bulunan reseptörler ile etkileşimi incelenerek, immun fonksiyonlarda rolü olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla kobaylarda serotonin prokürzorlerinin enjeksiyonu yapıldığında, serotonin düzeyinin arttığı, gecikmiş tip aşırı duyarlılık(DTH) reaksiyonlarının oluştuğu, antikor sentezinde azalmaların olduğu deneysel olarak belirlenmiştir. Serotonin antagonistlerinin farelere verilmesiyle dalak IgM ve IgG-PFC düzeyleri yükselmektedir. Serotoninerjik nöronların harabiyeti sağlandığında hümoral immunitede artış gözlenir. Serotonin'in başlıca etkisinin hipotalamik CRF aktivasyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir(13).

SUBSTANS-P (SP): Bu madde periferal sinir sonlarından ve sentral nöronlardan salgılanan peptid yapıda olup; lenfositler ve çeşitli yangısal hüçreler üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmiştir(28). SP'nin lenfositlerin PHA'ya olan duyarlılığını artırması bilindiğinden, bu etkinin SP-analogları ile inhibe edilebileceği de gösterilmiştir. Bazı stres durumlarında görülen ürtikarya ve allerjik reaksiyonların inhibe edilmesinde önemli olabilir ve bu nedenle klinik önem taşıdığı belirlenmiştir(6).

VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİD (VIP): Bağırsaklarda sempatık sinir sonlarından bir polipeptid/peptid olup fizyolojik olarak bağırsaklarda su ve elektrolit dengesini korumakla görevlidir. Ayrıca nörotransmitter veya nörohormon olarak distres durumlarında yukarıdaki fonksiyonlarının yanı sıra lenfositlerin migrasyonu, mast hücrelerinin mediatör salınımı, NK-hücrelerinin aktive edilmesi gibi immunomodülatör/immunoregülatör fonksiyonları da vardır(6,31). VİP'in özellikle Th-hücreler üzerinde yoğun olarak reseptörlere sahip olması, etkilerinin bu yönde olduğu buna karşın Ts-hücreleri üzerine etkilerinin olmadığı ve IL-2 üretimini baskıladığı belirlenmiştir(35). VİP'in mukozal dokulardaki özel aktiviteleri nedeniyle mukozal immunite de rol alabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır(13).

Bunlardan başka Vazopresin (VP) Oksitosin, İnsulin ve büyüme hormonu (GH)'nin da immunomodülatör etkili olduğu bildirilmiştir(16). Johnson ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada VP veya oksitosin Th-hücrelerinin gamma-IFN yapımı sırasında IL-2'nin yerine geçebilmektedir. İnsulin ve GH'un her ikisinde lenfosit aktivasyonunu artırmaktadırlar. Ayrıca GH, kortikosteroidlerin lenfositler üzerindeki inhibitör etkisini de engeller.

ENDORFIN ve ENKEFALİNLER: Bunlar CNS ve periferal sinir dokularında salgılanırlar. Bu maddelerin en önemli rolleri hayvanların zararlı uyarılar ile karşılaştıkları durumlarda ağrıyı/acıyı tolere etmeye yardımcı olmalarıdır. Bundan başka T,Hücrelerine bağlı antikor üretimini artırırlar, lenfosit prolifarasyonu ve NK-aktivitelerini regüle ederler. CNS ile immun sistem arasında fonksiyonel bağlantıyı sağlamanın yanı sıra,infeksiyon hastalıklarında meydana gelen ağrıyı da azaltma yönünde etki gösterirler (6,13).

Opioidler olarak bilinen endorfin ve enkefalinler immunokompetans'da tıpkı nörohormonlar gibi etkili olabilmektedirler. Dalak hücre kültürlerine in vivo ortamda bu maddelerden eklendiğinde hümoral ve hücresel immunreaktiviteyi değiştirdikleri gösterilmiştir. Bu etkiler in vitro olarak antikor yapımı, PFC aktivasyonu ile ölçülebilmektedir(16). Alfa-ve gamma-END baskılayıcı etki gösterirken beta-END etkisiz bulunmuştur. Ayrıca fare hücre kültürlerinde beta END,T-hücre mitogenezini artırıcı etki göstermektedir. Met-Leu-ENK-ler insan periferal lökositleri üzerinde yapılan denemelerde T-hücre mitogenezi üzerine etkilerinin belirgin olmadığı gözlenmiş olup, endorfin ve enkefalinlerin invitro hedef hücre sitotoksisite denemelerinde NK-hücre aktivitesini artırdığı ve in vivo olarak tümör rejeksiyonunu kolaylaştırdıkları bildirilmiştir(38).

Hormon/nörohormon ve nöropeptidlerin immun sistem hücreleri üzerindeki etkilerini göstermeleri için aktif immunositler (T-hücreleri, monositler v.s) üzerinde spesifik reseptörlerin bulunduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile yoğunluk kazanmıştır. Araştırmacılar (16,28,31,35,37,50). aktive olmuş immunositler üzerinde ACTH,VIP, SP, Prolaktin, GH, Steroid hormonlar, katekolaminler, insulin, östradiol, testesteron, vazopresin, oksitosin endorfin ve enkefalinler gibi endojen maddelerin kendilerine özgü reseptörlerin olduğunu bildirmektedirler. Bu konuyla ilgili yapılan son iki derlemede araştırmacılar konunun önemini etraflıca vurgulamışlardır(13,24).

Bütün bu bulgular birlikte düşünüldüğünde stres durumlarında organizmada pek çok sistemi birden etkileyen komplike bir biyolojik değişmeler zinciri meydana gelmekte olup organizma strese karşı nöroendokrin ve nöropeptid sistemlerin aktive olmasıyla immunkompetansı etkileyerek savunma durumuna geçmektedir.

Yukarıda verilen ve immunokompetansa etkili olan bu endojen maddelerin genel etkileri tablo-2'de gösterilmiştir. Bu maddelerin

genel etkileri, bulundukları konsantrasyona, hedef hücre çeşidine, eğer in vivo çalışılıyor ise denek hayvanlarının genel durumuna v.b. faktörlere bağlılık göstermektedir(13,24).

Ayrıca bu maddeler hücresel düzeyde, başlıca cAMP ve cGMP gibi ikincil habercilerin aktivitelerine etki ederek immunokompetan hücrelerin fonksiyonlarında değişmelere neden olurlar(24).

5. NÖROPEPTID-LENFOİD HÜCRE ETKİLEŞİMLERİ

Merkezi Sinir Sistemi (CNS) ve Lenforetiküler Sistem(LRS)'in dış uyarılara yüksek oranda heterojen, fakat uygun bir yanıt oluşturan özelleşmiş doku olarak evrimleşmeleri ile ortak bir gelişme gösterdikleri düşünülmektedir. Son yıllara kadar LRS fonksiyonunun nöroendokrin fonksiyonlardan etkilenmediği ve otonomik (özerk) çalıştığı düşünülüyordu(13). Fakat LRS'in, CNS tarafından kavranabilir (cognitive) çevresel uyarılara yanıt olarak duyusal tepkilerle direk olarak etkilendiği konusunda bilgiler giderek artmaktadır. Özellikle konuyla yakından ilgilenen ve pek çok çalışması bulunan Besedovsky ve ark. (2) ile diğer araştırmacılar (50)'in bulguları konunun önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışma gruplarının düşünceleri, artık CNS ile LRS arasındaki reaktivite siklusunun tamamlandığı yönündedir. Ayrıca enfeksiyöz etkenlere (bakteri, virüs, mantar, protozoonlar v.s.) ve malignent hücrelere karşı immunreaktivite sırasında immunositlerin meydana getirdiği çözünür faktörlerin (sitokinler) CNS üzerinde kavramaya yönelik olmayan (non-cognitive) etki meydana getirmeleri bu iki sistem arasında iki yönlü etkileşimin varlığının kesin olduğu ortaya koymaktadır(13,24).

Son yıllarda CNS'in bakteri, virus ve diğer patojenleri veya bunların antijenik yapılarını yani kavranabilir olmayan uyarıları algılayamadığı halde, immun sistemin bunları ve organizmada meydana getirmiş oldukları zararlı etkileri tanıması nedeniyle, immun sistemin bir"d u y u o r g a n ı "gibi çalıştığını önerenler(3)olmuş ve konuyla ilgili birçok çalışma yapılarak bu görüş kabul görmüştür(24,50). Bu nedenle CNS ile LRS arasında afferent ve efferent yolaklarının etkileşimini gösteren kanıtlar şöyledir:

a- Immun sistem hücreleri biyolojik olarak aktif nöroendokrin peptid hormonlarını sentezlerler,

b- Immun sistem hücreleri birçok peptid ve hormonlara özgü reseptörlere sahiptirler,

c- Nöroendokrin peptid ve hormonlar, immun sistem fonksiyonları üzerine etki ederler,

d- Aktive olmuş immun sistem hücrelerinin salgılamış oldukları çözünür faktörler (lenfokin ve monokinler) beyin fonksiyonlarını etkiliyebilecek nöroendokrin-benzeri aktiviteye sahiptirler ve ilgili hedef organ/hücreleri uyarırlar (13).

Tablo : 2 NÖROTRASMİTTER VE HORMONLARIN İMMUNOMODÜLATÖR ÖZELLIKLERI

| Faktör | Etki Şekli | Etki Sonucu |
|---|---|---|
| Glukokortikoidler | Antikor üretimi, NK-aktivitesi, sitokin üretimi | (+) B |
| Katekolaminler | Mitojenlerin Lenfosit Proliferasyonu | B |
| Asetilkolin | Kemik iliğinde Makrofaj ve Lenfosit Sayılarında | A |
| Seks Hormonları | MLC'de Lenfosit Transformasyonu | B/A |
| Beta-Endorfin | Antikor Sentezi, Makrofaj aktivasyonu, T-hücre Aktivasyonu | A/B |
| Met-Enkefalin | Düşük dozda T-hücre Aktivasyonu, Yüksek Dozda Süpresif Etki | A |
| Troksin | PFC ve T-hücre Aktivasyonu | A |
| Prolaktin | Makrofaj Aktivasyonu IL-2 üretimi | A |
| GH | Antikor Sentezi, Makrofaj Aktivasyonu, IL-2 üretimi | A |
| Vazopresin | T-hücre Proliferasyonu | A |
| Oksitosin | T-hücre Proliferasyonu | A |
| VIP | Sitokin Üretimi | B/A |
| Melatonin | MLC, Antikor Sentezi | A |
| ACTH | Sitokin Üretimi, NK-Aktivitesi, Antikor Sentezi, Makrofaj Aktivasyonu | A/B |
| Somatostatin | PFC, Mitojen Yanıtı | B/A |

Khanseri, D.N., 1990

(+)

A: Artırıcı etki
B: Baskılayıcı etki
PFC: Plak oluşturan hücre
MLC: Karışık lenfosit kültürü
IL-2: İnterköykin-2
VIP: Vazoaktif Intestinal Peptid
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

Yukarıda sözü edilen ve CNS ile LRS arasındaki çift yönlü etkileşimi sağlayan bazı lenfokin ve monokinlerin nöroendokrin etkileri tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo : 3 LENFOKIN VE MONOKİNLERİN NÖROENDOKRİN ETKİLERİ

| Lenfokin/Monokin | Nöroendokrin Etkiler |
|---|---|
| İFN-alfa/beta | Adrenal steroidogenezis |
| | Melanin sentezinin indüklenmesi |
| | Nöronların eksitasyonu |
| | Endorfin-benzeri analgezia ve katalepsi |
| IL-1 | Ateş (fever) oluşumu |
| | Uyku şittetini yükseltmek |
| | Hipofizden ACTH ve endorfinlerin salınımını artırmak |
| | Glukokortikoid düzeyini yükseltmek |
| IL-2 | ACTH ve endorfinlerin hipofizden salınımını artırmak |
| | Glukokortikoit düzeyini yükseltmek |
| Timozin-alfa I | ACTH ve glukokortikoit üzeyini yükseltmek |
| Timozin-beta 4 | Hipotalamustan LH-salgılatıcı hormon oluşumunu artırmak. |

Blalock, J.E., 1989

5.1. Lenforeküler Sistemin(LRS) Innervasyonu

LRS'in innervasyonu, CNS'inde meydana gelen uyarıların immunsistemi etkileyip, etkilemediğinin bilinmesi bakımından önemlidir.

Noradrenerjik sinir lifleri yoğun olarak Timus'un subkepsüler ve kortikomedüller birleşim yerinde bulunmaktadır. Dalak'ta ise noradrenerjik sinir lifleri özellikle periarteriolar lenfoid kılıf (sheath)"PALS" ta ve beyaz pulpanın marginal bölgesinde bulunurlar. Lenf düğümlerinde ise noradrenerjik fibriller esas olarak medüller bölgede folliküllleri çevreleyen kortikal ve parakortikal bölgede, subkapsüler bölgede bulunurlar. Ayrıca, noradrenejik fibriller başlıca mide bağırsak lenfoid dokuları (GALT= gut-associated lymphoid tissues)'nın T-bağımlı bölgelerinde bulunurlar ve kendilerine özgü etki gösterirler. Katekolaminlerin belirlenmesi amacıyla Floresan boyama yöntemi kullanılarak yapılan hiskokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, bu maddelerin (NE ve E) bulunduğu yerler dalak ve lenf düğümlerinde lenfositlerin giriş yeri ve antijen yakalama, çıkış bölgeleridir.

Elde edilen bu bulgular göstermektedir ki, primer ve sekonder lenforetiküler dokularda bulunan bütün immunolojik aktif alanların CNS'de bulunan adrenerjik fibrillerin aktivasyonuna yol açan kavranabilir(cognitive) uyarıların meydana getirdiği nörolojik uyarım, potansiyel olarak çift yönlü yanıt verebilir niteliktedir (13).

5.2. CNS fonksiyonlarını Etkileyen Immunolojik Faktörler

CNS ve LRS arasındaki çift yönlü etkileşim, aktive olmuş immunsistem hücreleri tarafından salgılanan faktörler(Lenfokin ve monokinler) ile sağlanır. Bu faktörler LRS'de meydana gelen sinyalleri kan yoluyla beyine taşıyarak CNS'ni etkilerler.Bu nedenle karşılıklı etkileşimi sağlayan immun sistemin çözünür maddelerine aynı zamanda "İ m m u n o t r a n s m i t t e r l e r" de denilmektedir. Şekil 3 de bu etkileşim yolları şematize edilmiştir.

İmmunizasyondan sonra, CNS aktivitesinde meydana gelen değişiklikler kan GCs ve tiroksin düzeylerinin artışına, dalakta sempatik sinir aktivitesinin azalmasına ve hipotalamusta ise noradrenerjik bu etkilerde zayıflamaya neden olur. Ayrıca immunizasyon sonrasında medial hipotalamusun nöronlarında iletim hızında artış gözlenir. Yüksek veya düşük düzeylerde de olsa immunizasyondan sonra bazı hayvanların lenfoid dokularında nöronal aktivitede belirgin farklar ortaya çıkar. Bazı araştırmacıların(2,45) lenfosit hücrelerle yapmış oldukları deneysel çalışmalarda, hücre kültürlerinde virüs infeksiyonu oluşturulunca , hücrelerin ACTH-benzeri immunreaktif(ir-ACTH) bir madde ve GC'lerin salınımını uyaran GIF( glucocorticoid increasing factor) elde etmişlerdir. Bunlardan başka bakteriyel lipopolisakkarid(LPS) uygulaması ile lenfosit hücre kültürlerinden immunreaktif endorfin( ir-END)'ler de izole etmişlerdir. Elde edilen bu ir-END ler, hipofize ait beta-END ile çok yakın biyokimyasal özelliklere sahiptir.

Monositlerin aktivasyonundan sonra oluşan IL-1,hipofiz hücrelerinde ACTH salınımını indükler(27). Ayrıca IL-1 ve IL-2, mRNA'nın POMC'ni üretmesi için bir aktivatör görevi gören CRF'nin yerine yerleşerek aynı fonksiyonları gösterirler. (POMC=Proopiomelanocortin; hipofizde, özellikle anteriyör ve intermediyer lobda bulunan ve ACTH, endorfinler gibi peptid ve/veya hormonların prokürzorudur ve önemli bazı nöroendokrinolojik fonksiyonları bulunan endojen bir maddeder, genleri belirlenmiştir.) Sitokinler ayrıca beyin glial hücrelerini aktive ederek, serebral enfeksiyonlarda koruyucu etkiyi artırırlar. Arjinin-vazopresin(AVP) ve Oksitosin, gamma-IFN üretimi için T-hücrelerine gerekli olan IL-2 yerine geçebilecek aktiviteye sahiptirler(13).

Timus hormonlarından Timosin Fraksiyon-5(TF-5), hipofiz fonksiyonunu ve HPA eksenini direk etkileyerek ACTH, beta-END ve kortizolün üretilmesine neden olurlar. Ayrıca,TF-5,GC'lerin etkisine benzer şekilde hiperglisemiye yol açarlar ki, sonucta yara iyileşmeleri ve konakçı savunması kolaylaşır.

CNS ile LRS arasındaki etkileşimin varlığının bir başka kanıtı da immunglobulin süpergen familyasına ait Ig-benzeri birtakım moleküllerin sadece CNS'de glial hücreler tarafından üretildiğinin belirlenmiş olmasıdır(51).

6.STRES VE IMMUNOKOMPETANS

Bundan önceki kısımlarda stres durumlarında organizmada meydana gelen ve CNS ile LRS veya immun sistem arasındaki çoklu ve çift yönlü etkileşillere neden olan 'nöroimmunoendokrinolojik' mekanizmalar açıklanmıştır. Stres durumlarında- özellikle"distres"hallerinde immun sistemin baskılandığı ve hastalıklara duyarlılığın arttığı belirtilmiştir. Şimdi de stresörlerin organizmayı nasıl etkilediğini ve hastalıklara yol açtığını inceleyelim.

Son yıllarda yapılan "davranış immunolojisinden metodolojik sorunlar ile ilgili çalışmada (8). üç önemli konu tartışılmıştır:

a-Stres süresindce bulunan immunolojik değişiklikler başarısızdır. fakat yaşamı devam ettirmek için gerekli olan temel yanıtın "Dövüş/Kaçış şeklinde olması normaldir,

b-Akut streslerin immunokompetans üzerine önemli zorlayıcı etkisi yoktur. Çünkü etkiler genellikle organizma tarafından düzeltilmektedir. Yalnız kronik stresler immunitenin bozulmasıyla hastalığın ortaya çıkmasına/gelişmesine yol açarlar. Son zamanlarda, insanların yaşama biçimleri ve gelişme ürünlerinin açmış olduğu birtakım değişmeler nedeniyle kronik stresler artmıştır. Hayvanların evcilleştirilmesi veya modern üretim işletmelerinde intansif yöntemlerin uygulanmaya konulması bu duruma fırsat vermiştir.

ç-Immunitenin fonksiyonel düzeyde değişmesine dair objektif bir veri yoktur ve stres sırasında farklı olarak elde edilen sonuclar biyolojik olarak-klinik uygulamalar ile-uygunluk göstermemektedir.

Bu konuyla ilgili araştırma sonuclarında bazı tutarsızlıkların olması yukarıda verilen nedenlerin bir sonucu olsa gerekir. Bu yüzden tek bir parametre ile stres durumlarında immuniteyi doğru olarak ölçebilmek olanaksız görülmektedir ve tek bir endojen meddenin herhangi bir normunu-ölçümüne ilişkin parametreler bütün ilgili mekanizmaları açıklama gerçeğinden uzaktır.

6.1. Stres ve Enfeksiyöz Hastalık Duyarlılığı

Bu konu ile ilgili ilk ve klasik örnek L.Pasteur'ün tavuklarda vücut ısısının düşürülmesiyle B.anthracis etkenının tavuklar için patojenite kazanması denemeleridir. Bu klasik denemenin önemi konakcı, mikroorganizma ve çevrenin enfeksiyöz hastalığın etyolojisine etki eden faktörleri belirlemede ortaya çıkmaktadır.

Daha sonraki yıllarda konuyla ilgili bir çok denemeler yapılmış olup, fiziksel ve fizyolojik-hatta psikolojik-uyarılar ile hayvanların enfeksiyöz, organik ve neoplastik hastalıklara karşı duyarlılığın arttığı incelenmiştir(20). Fakat hastalık yapıcı faktörler arasındaki komplike etkileşmelerden dolayı enfeksiyöz etkenlere maruz kalma riski ve konakçının enfeksiyona yanıtı gibi kolularda stresi hastalıkları hazırlayıcı nedenler arasında görmek uzun süre tam anlaşılamamış veya konuyla ilgili geniş araştırmalar yapılmamış ise de, son yıllarda bu eksikliğin giderilmesi ayrıca stresinde önemli ekonomik kayıplara yol açan faktörlerden biri olmasının anlaşılmasından sonradır ki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır(13,20).

Domuşlar batı ülkelerinde intansif hayvancılık yapılan çiftlik hayvan türlerinden biridir. Domuzlarda gastroenterit ve diyarenini insidensinin artması, domuz yavrularında perinatal streslerin önemli bir sonucudur. Yavruların yaşamlarının ilk günlerinde soğukta kalmaları, hastalıklara duyarlılığa artırmaktadır. Yapılan kontrollü denemlerde vücut ısısı veya çevre ısısı ile Transmisible Gastroenteriditis (TGE)'in klinik görünümü arasında direk bir ilişkinin olduğu bulgusuna konmuştur. Üç aylık domuzlar sıcak ortamda (30°) yaşadıklarında TGE'e maruz kalmaları halinde diyare görülmediği, buna karşılık TGE'ye maruz kalmadan önce 2-4 hafta süreyle daha düşük ısıda beslenen domuzlarda hastalık klinik olarak belirgin bir artış göstermiştir. Ayrıca TGE durumlarında hastalıktan sonra da ısının önemi vardır. Çünkü hayvanların normal ısıya adapte olmaları için geçen sürenin optimal olması gerekir(13).

Taşıma hastalığı (Shipping Fever) sığırlarda görülen ve hakkında genişçe bilgi birikimi bulunan bir hastalıktır. Hayvanların transportu, hayvan sağlığını direk etkilemektedir. Transport işleminin hastalıklara hazırlayıcı faktör olması ve enfeksiyonlara duyarlılığı artırması taşıma süresine, taşıma ısısına, şok etkisi yapap yapmadığına, taşımanın ilk olup olmamasına, hayvanın genel sağlık durumuna yaşına ve iklim koşullarına göre değişiklik gösterir. Çevresel stresörler içinde yer alan taşıma işlemi, hayvanlarda kanın bileşimini ve immuniteyi etkilediği hastalıklara duyarlılığı şiddetlendirdiği ve mortalitteyi artırdığı belirlenmiştir(30). Mortalite artışında en büyük neden metabolizmaya bağlı değişmelerin yanısıra virol ve bakteriyel etkenlerin duyarlılık kazanıp sekonder enfeksiyonlar meydana getirmesidir. Ayrıca taşıma sırasında hayvanın strese girmesi nedeniyle GC düzeyinin artması, dolayısiyle immun sistemin baskılanması önemli nedenler asasındadır.

Sığırlarda-özellikle yüksek süt veren ineklerde-laktasyon döneminde artan metabolizma gereksinmeleri nedeniyle-eğer yeterince beslenmiyorlar ise-sekonder stresler artacağı için enfeksiyonlara duyarlılıkta bu olumsuz nedenlerle orantılı olarak yükselmektedir.

Atlarda ise transport ve cerrahi uygulamaların strese yol açtığı ve onucta bazı latent enfeksiyöz etkenlerin reaktivite kazandığı araştırılmıştır. Midilli atlarında trasport ve cerrahi işlemlerinin stresör etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada(36):strese maruz kalmış atlarda mikroorganizma(Salmonella Sp.) saçılması ve diyarenin görülmesi stresten enaz 3 gün sonraya kadar devam ettiği ve stresten sonra 24 saat içinde nötropeni'nin gelişik bu kan tablosunun 5 gün etkisini koruduğu gözlenmiştir. Araştırmacı denek atlarının birinde "peracut kolitis" görülmesi nedeniyle oksitetresiklin (OTC) sağaltımı uygulamış, fakat bu antibiyotiğin Salmonella sp. eksekresyon süresini uzattığını gözlediğinden ve cerrahi işlemleri gibi stres durumlarında patojenite reaktivasyonuolduğundan OTC'in kullanılmasının sakıncalı olacağı sonucuna varılmıştır. Aynı araştırmacı Salmolella sp. taşıyıcısı olduğu bilinen atlarda bu antibiyotiğin kullanılmasının uygun olmıyacağını önermiştir.

Bu gün modern işletmelerde yapılmakta olan intansif hayvan yetiştiriciliğinin de bir takım stres sorunlarının bulunduğu bilinmektedir. İzolasyon, kalabalık kümes ortamı gibi sosyal-stresler tavukların enfeksiyöz etkenlere dirençleri üzerine değişik etkiler meydana getirmektedir. Aşırı sosyal streslerin piliçlerde S.aureus ve E.coli'ye duyarlılığı azaltığı halde, Newcastle hastalığı virusu(NDV)'na karşı ve M.gallisepticum'ma a duyarlılığı artırmaktadır.
Ayrıca yüksek düzeyde sosyal streslerin tavuklarda Marek hastalığı virusu gibi tümoral hastalık etkenlerine patojenite kazandırmada yardımcı olmaktadır(13).

Öte yandan bir başka çalışmada (14) değişik düzeydeki sosyal streslerin tavukların E.coli'ye duyarlılıkları incelenmiştir. Düşük derece sosyal streslerin hastalığın direncini artırdığı halde, yüksek dereceli sosyal streslerin ise azaltığı sonucu elde edilmiştir. Aynı araştırmada üç hafta süreyle, beş ayrı kümeste yaşayan tavuklarda büyük oranda değişik sosyal streslerin yaşandığı bildirilmiştir.

Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği ve bu sonuçların insan sağlığı için ışık tutacağı ama kesin bir kriter olmadığı konuyla ilgili yapılan derleme yazıda (47) belirtilmiştir.

6.2. Stres ve Kanser

Stres ve kanser arasındaki ilişkileri açıklamaya yönelik genişçe literatür bilgileri bulunmaktadır(17,40,44). Fakat bu yayınların sonuçları, kullanılan deneklerin farklılığı ve kullanılan sistemlerden dolayı değişik sonuçlara. farklı yorumlara neden olmaktadır. Büyük orandaki değişiklikler, farklı kanser tipinin çalışılması, deneylerde kullanılan hayvanların heterojen yanıtlar vermesi, uygulanan stresin farklı olması, sonuçları değerlendirmede kullanılan immunolojik parametrelerin değişken olması gibi nedenlerle elde edilen bulgular arasında tam bir uyum sözkonusu olmamaktadır. Bundan başka deney hayvanlarında elde edilen sonuçlar ile insanlardaki kanser oluşumlarını yorumlamak ta bazı yanılgılara neden olmaktadır. Bu türlü olumsuzlukları en aza indirmek amacıyla bazı kriterlerin dikkate alınması önerilmiştir.(17) Bu kriterler: a-stresin uygulandığı sürenin uzunluğu, B-uygulanan stresin özelliği(kısıtlama, elektrik soku, besinle sınırlama v.s.) c-çalışılan tümör tipi (viral yada kimyasal olup olmadığı), d-kanser/tümör oluşturmada kullanılan parametrelerin özellikleridir. Deneysel çalışmalarda kullanılan ve çok önceden sonucu tahmin edilebilen düzeyde stres oluşturmak için kullanılan bazı yöntemler şunlardır: günde bir saat kısıtlama, günde bir saat elektrik şoku, günde bir saat yüzdürme yeya zor kullanarak denek hayvanının döndürülmesi yada donma derecesine yakın bir ısıda soğuğa maruz bırakma gibi uygulamalardır.

Tümör gelişim kinetiklerindeki anlamlı farklılıklardan dolayı çalışılan kanser tipi de önemlidir. Örneğin viral tümörler, pasajlanarak spontan oluşturulan tümörlerdir. Buna karşılık kimyasal yolla oluşturulan tümörler farklı karekteri gösterir. Viral tümörlerden Murine sarcoma virüsü (MSV), 2-4 haftada maksimum büyüklüğü ulaşıp, sonradan geriler. Oysa poliyoma virus tümörü bir ayda palpe edilebilir duruma gelir ve genellikle üç ay içinde ölüme yol açar. Öte yandan meme tümör virusu (MTV) bir iki yılda büyüyemez, herhangi bir patolojik tabloya yol açmaz. Bu nedenle stresin konakçıya etkilerinin neler olduğunu incelerken, kullanılan tümör türünün ve diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca tümör ve stresin birlikte etkisi karşılıklı olabilir, stres oluşturulan hayvanlarda küçük bir tümör ölüme yol açtığı halde, çok daha büyük tümör stres oluşturulmayan hayvanlarda öldürücü olmayabilir.

Bu faktörlerde dikkate alındığında tümör gelişmesinde kullanılabilecek daha Objektif ölçümler tümörün büyüklüğü, sayısı, matestazlar, reddedilme veya ortaya çıkışın latentliği gibi kriterler olabilir (17).

Deneysel veriler göstermektedir ki hayvanlarda viral tümörler varken stres oluşturulması durumunda genellikle tümör büyümesi kolaylaşmaktadır(40). Tümörün ve tümör hücrelerinin implantasyonundan önce stres oluşturulması genellikle tümörün büyümesini inhibe etmektedir. Strese maruz kalındığında immunsüpresyona bağlı olarak tümör gelişiminin kolaylaşması ortaya çıkarken, stresin bitiminde immun yanıtta geriye dönüş olarak bir artış gözlenmektedir. Bu nedenle faktörlerin ne derece etki yaptığı strese maruz kalan sürenin uzunluğuna ve organizmanın durumu adekte olmasına göre sonuçlar değişebilmektedir(13). Viral tümörlerin gelişimini etkileyen diğer faktörler:kullanılan hayvanın türü, yaşı, genetik özellikleri, enfeksiyonun seyri, virusun virülent veya çok virülent olup olmadığı, denek hayvanının steroidlerle yada diğer immunosüpresif maddeler ile çoğaltılıp sağaltılmadığıdır(40). Ayrıca denek hayvanının kullanılan tümörlere karşı duyarlı olup olmadığıda sonuçları etkileyen önemli bir faktördür.

Stresin tümör meydana getirme gücünü etkileyen önemli bir faktör de kullanılan stresin 'kaçınılabilir' yada " kaçınılmaz" olmasıdır. Çünkü kaçınılabilir streslerde denek hayvanı kendisini savunabilmektedir. Kaçınılamayacak streslerde-örneğin çok uygulamasındaratlarda inoküle edilen kümörlerin büyümesinin artığı gözlendiği halde, kaçınılabilir şoka maruz kalan denek hayvanlarında tümör gelişmesinde önemli bir etki gözlenmez(44) Özellikle kaçınılamaz stres durumlarında, stres nedeniyle CNS aktive olması ve üretilen endojen maddelerin (nöropeptid ve nörohormonlar) HPA eksenini uyararak sonuçta hipofiz ile adrenal korteksten/medullodan immun sistemi başkılayan bazı steroidlerin salgılanmasıyla, oluşan immun sistem-tümör etkileşimi yukarıda açıklanan oluşum mekanizmaları ile çalışır. Eğer organizma kendini savunacak güçte değilse (bazı stresörlerin etkisiyle baskılanmış ise) sonuçta tümör oluşabilir düşüncesi ağırlık kazanmaktadır.

6.3. Stres ve Tümoral İmmunite

Konuyla ilgili olarak yapılan ilk deneysel çalışmalarda değişik stres tipleri (kısıtlama, ışık, gürültü v.s.) uygulanarak sonradan deney hayvanında lenfoid organ ve hücrelerde ne gibi değişmelerin olduğuna bakılmıştır.Bu amaçla yapılan bir deneyde gürültü ışık ve kısıtlama stresine maruz bırakılan farelerde immunizasyondan sonra antikor yapımı baskılandığı gözlenmiştir.

Akut stresler sonucunda farelerde primer ve sekonder antikor yapımı baskılanırken, düşük elekrik şoku ile oluşturulan uzun süreli stresler-de ise antıkor yapımı artmıştır. Bu bulgular akut stres etkilerinin giderilebileceğini ve kronik stres etkilerinin kalıcı olduğunu göstermektedir. Böylece zararlı olanın kronik stresler olduğu gerçeği-ortaya çıkmaktadır.

Daha sonra yapılan çalışmalarda stresin oluşum nedenleri daha etraflıca incelenmiştir. Akut, fakat şiddetli bir rotesyonal stresin farelerdeki etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada denemeye alınan fareler koyun kırmızı kan hücreleri (SRBC) ile immunizasyondan sonra, deneklerde antikor yapımı ve dalak PFC aktiviteleri incelenmiş, ayrıca stresin adrenal hormon yanıtına etkisini ölçmek için adrenalektomi uygulanmış şu sonuçlar elde edilmiştir. Herhangi bir işlem uygulanmamış farelerde dalak Ly-1 (Th-lenfositler) hücrelerinde stresin anlamlı derecede düşme yaptığı gözlenirken, adrenalektomi yapılmış ve stres uygulanmış farelerde ise Ly-2 (Ts/c-lenfositler) hücrelerinde önemli derecede artış gözlenmiştir. Böylece stresli hayvanlarda adrenalektomi uygulaması T-hücre subpopolasyonlarını etkilerken, B-hücre aktivasyonuna "direk"etkinin olmadığı sonucu elde edilmiştir. Bu bulgular streslı hayvanların adrenal fonksiyonu ve artmış kortikosteroid düzeylerinin dalak T-hücre subpopulasyonun etkileyebileceğini ve B-hücre fonsiyonlarının da adrenal kortikosteroid sistemden bağımsız olarak çalıştığını göstermektedir.(13).

Benzer sonuclar okimura ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmalarda da elde edilmiştir. Araştırmacılar(32,33) kısıtlama stresinin immunizasyon öncesinde uygulanması halinde, deneklerde anlamlı derecede PFC aksivasyonunda ve SRBC'ne karşı antikor yapımında azalmalar olduğu, ayrıca antijen enjeksiyonundan sonra stres uygulandığında antikor yapımında değişme olmadığını gözlenmiştir. Bunlardan başka T-bağımlı olmıyan antijenler(TNP=trinitrofenilat ve TNP-LPS)ile immunize edilen farelerde stres uygulaması, PFC aktivitesinde azalmaya neden olmuştur. Elde edilen bu soruçlar stresin, T-hücresi regülatör fonksiyonlarına etkili olmasına karşın, B-hücrelerini etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Literatür verilerde bu sonuçların tersine, soyuk ve sütten kesme streslerinin humoral immuniteyi etkilediğini bildirenler de bulunmaktadır. Son bir çalışmada(13) konuyla ilgili genişçe, karşılaştırmalı araştırma örnekleri sunulmuştur. Açıklanan sonuçların farklı olmasının en büyük nedeni, kullanılan deney hayvanının, uygulanan stres çeşidi ve süresinin değişik olmasından kaynaklanmaktadır.

6.4. Stres ve Hücresel İmmunite

Hücresel İmmunite (CMI=Cell mediated immunity), antijenle karşılaştıktan sonra mononükleer hücrelerin aktive olması ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlarda temel olarak görev alan hücre tipleri: T-hücreler ve mononokleer fagositlerdir. T-hücrelerinin genel anlamda CMI'da başlıca iki görevi bulunmaktadır:

a-Regülatör Fonksiyon:bunu Th ve TS hücre atttipleri,

b-Effektör Fonksiyon:bu görevide Td(T-aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve Ts/c-hücre alttipleri yerine getirirler.

CMI reaktivitesinin doğru ölçülebilmesi için genellikle in vivo olarak DTH tesleri veya kontaksensitizasyon (CS) reaksiyonları kullanılır. Bu reaksiyonlar in vitro ortamlarda ise daha çok lenfosit blastogenezisi veya poliklonal T-hücre aktivatörleri (PHA, Con-A, PWM) kullanılarak lenfokin yapımı veya deney hayvanlarında spesifik CMI reaktivitesi gösteren entijenler ile çalışılmaktadır.

Stres durumlarında CMI'nın özel bir önemi vardır. Çünkü T-hücreleri eşsiz derecede önemli çözülür maddeler (lenfokinler) salgılarlar ve bu maddelere duyarlıdırlar(20). Bu nedenle stres durumlarında nöroendokrin yanıt olarak salgılanan hormonlar ve peptidlerin CMI fonksiyonlrında önemli etkilerin old ğu söylenebilir. Örneğin, HPA sisteminin aktivasyonu ve kortikosteroidlerin salğılanması insanlarda, evcil hayvanlarda ve labaratuvar hayvanlarında T-hücre sistemi üzerine büyük etkilerinin olması, şiddetli stresi izleyen saatler içinde lenfopenin'in görünmesi uzun süreli /kronik stres hallerinde timus involusyonunun oryatay çıkmasıyla anlaşılmaktadır(13).

6.4.1 Stres ve In-vivo Hücresel Immunite

CMI'nin stres durumlarındaki aktvitesini ölçmek için bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Stres uygulanan hayvanlarda geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (DTH) genellikle baskılanmış olarak bulunmuştur.

Soğuk ($5^{\circ}C$) ve sıcak ($36^{\circ}C$) yada kısıtlama ile farelerde oluşturulan streslerin Dinitroflorobenzen (DNFB) ile meydana getirilen DTH reaksiyonlarında kompleks sonuçlara neden olduğu incelenmiştir. Tek tip bir stresin deney hayvanladında CMI yanıtını hem artırıp, hemde azaltabileceği düşünülmektedir. Çünkü bu etkileşim test edilen T-hücre yanıtını kontrol eden regülatör hücre tipine bağımlılık göstermektedir. Bu sonuçları destekleyen bir çalışmada (33) DTH'nin indüksiyonundan önce veya sonra uygulanan kısıtlama stresinin, uygulama zamanına bakılmaksızın DTH reaksiyonununda % 50 azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.

Sıcak ve soğuk streslerinin DTH ve CS reaksiyonlarına, dolayısıyla immun sistem üzerinde stresin meydana getirdiği etkileri ölçmeye yönelik deneyler buzağılar ve tavuklar üzerinde de yapılmıştır. Böyle bir çalışmada (21). M. tuberculosis'den elde edilen PPD'ye karşı DTH reaktivitesinin veya DNFB ile sensitizasyonu takiben CS reaksiyonunun veya intradermal PHA enjeksiyonunundan önce ısı stresi uygulaması yapılmıştır. Bu denemede 3 haftalık buzağılar, 2 hafta süre ile 35°C lik sıcağa ve -5°C'lik soğua maruz bırakılmıştır. Sıcakta tutulan buzağılarda DTH reaksiyonunda % 42, CS reaksiyonunda % 38 azalma olduğu gözlenmiştir. PHA reaksiyonu ise 1 hafta süreyle sıcakta (35°C) de kalanlarda değişmez iken, 2 hafta süreyle aynı ısıda kalanlarda % 80 azalmıştır. Buna karşılık soğukta kalanlarda önemli bir değişme gözlenmemiştir. Souk stresi 1-2 hafta sonra CS yanıtını % 39 azalttığı izlenmiştir. PPD'ye karşı spesifik DTH reaksiyonu soğuk stresinden 1 hafta sonra % 42 artmışken, 2 hafta sonra % 14 de düşmüştür. Bu azalma, immun adaptasyona bir kanıt oluşturmaktadır.

Soğuk stresinin etkilerini inceleyen bir çalışmada (34) yeni doğan buzağılar denek olarak kullanılmıştır. Gebeliğin son döneminde anneleri kısıtlanmış diyetle beslenen buzağılar doğumu izleyen ilk günlerde ılımlı soğuk stresine maruz bırakılınca, kontrollere göre denek hayvanlarda hem kısıtlanmış diyetin hemde soğuğun yaratmış olduğu stresler nedeniyle subkutan hemoraji ve ödemler gözlenmiş, aynı hayvanlarda kolostral immunglobulinlerin emiliminde gecikmeler belirlenmiştir. Bu bulgular transplasental immunglobulin alamıyan hayvan türlerinin (sığırlar) yeni doğanlarının doğumu izleyen günlerde anne sütüyle beslenmeleri bakımından önem taşımaktadır.

Geyikler üzerinde yapılan denemelerde, yakın zamanda yakalanmış yabani geyiklerde PPD deri testine duyarlılık oranının çiftlik koşullarında yaşayanlara oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir (13). Burada en büyük etken yabani geyiklerin yakalama sırasında veya çiftlik koşullarına adapte olmalarında çektikleri çevresel streslerin olumsuz etkileri nedeniyle immun sistemin baskılanmasıdır. Aynı araştırmada tüberküloz insidensinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buna neden olarak gebelik sırasında meydana gelen endokrinolojik değişmelerin tüberküloza karşı CMI direncinin azaldığı gösterilmiştir. Benzer mekanizmaya dayalı gebe kadınlarda da tüberküloz görülmesinin ve Bepra semptomlarının gebelik döneminde artmasının nedeni CMI'nın koruyuculuğunun azalmasıyla açıklanmıştır (13).

Tavuklarda ise 5 gün süreyle 36°C'de ve 1°C'de tutma sonunda DNFB'ye duyarlılık ve PHA ile uyarılan sakallarda şişme reaksiyonunda, aynı sürede 26°C'de tutulanlara oranla önemli azalmalar gözlenmiştir(39).

Bütün bu bulgular değişik ısı/kısıtlama ve benzeri çevresel streslerin hayvanlarda CMI'da azalma meydana getirdiğini dolayisiyle hastalıklara duyarlılığın arttığını göstermektedir.

6.4.2. Stres ve İn-vitro Hücresel İmmunite

Stresin hücresel immunite (CMI)'ye etkilerini araştırmak amacıyla deney hayvanları üzerinde ve özellikle invitro ortamlarda pekçok çalışma yapılmış olup değişik stresörlerin immunokompetans üzerine etkileri araştırılmıştır.

Isı ztresi uygulamalarında prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde ve hatta gelişmiş memelilerde veya memeli hüçrelerinde bir takım proteinlerin sentezlendiği son yıllarda belirlenmiştir. Bu proteinlere ilk olarak ısı şoku uygulamalarında belirlenmeleri nedeniyle "Isı Şoku Proteinleri" (Heat Shock Proteins-HSPs) veya "stres proteinleri) denilmektedir. Bu proteinler başlıca moleküler ağırlıklarına göre HSP-90, HSP-70, HSP-60 şeklinde adlandırılmışlardır. Bu proteinler daha çok strese uğramış hücrelerde bulunurlar. Örneğin E.coli'de normal yaşama koşullarında toplam hücre proteinleri içinde HSP-60 ve HSP-70 % 5 iken ısı stresinden sonra bu oran 9 15'e kadar çıkmıştır. Memelilerde bulunan HSP-90 normal koşullarda hücre stoplazmasında bulunur iken ısı şoku sonrasında nükleus etrafında toplandıkları elektron-mikroskopik çalışmalar ile belirlenmiştir(18,52). Aynı araştırmacılar HSP'lerin tümörlere karşı direnç oluşturma, otoimmunite, antijen presentasyonu, sınıf II antijenlerinin presentasyonu, steroid reseptörlerin hücresel DNA'ya bağlanmalarının korunması ve benzeri gibi pek çok immunofizyolojik fonksiyonlarının olabileceklerini bildirmişlerdir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda (33) sınırlı stres uygulaması sonucunda dalak hücrelerinde Con-A reaktivitesinin azaldığı ve Con-A ile T-süpresör hücrelerinin indüklenmesinin stres etkisiyle bozulduğu gözlenmiştir. Ayrıca, farelerde hareketsizlik stresinin timusta ki T-hücre populasyonlarında anlamlı derecede değişmelere neden olmaktadır. Stres süresince ve stresin bitiminden üç gün sonraya kadar Ts-hücrelerde ve stresin bitiminden bir gün sonra da Th-hücrelerde görülen sayısal azalma daha sonra normale dönmüştür. Aynı deney grubunda olan ve strese maruz kalan farelerde timusun ağırlığı kontrol grubuna göre % 58 daha azalmış(atrofiye olmuş)'tur (13).

Keller ve arkadaşlarının(19) yaptıkları deneysel çalışmada yüksek elektrik şoku uygulanan farelerde önemli derecede kortikosteroid düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Önceden adrenalektomi yapılan farelerde şok uygulaması yapılınca kortikosteroid düzeyininçok daha az olduğu ölçülmüş, aynı hayvanlara kortikosteoid sağaltımı uygulanmış, sonuçta normal gruptaki hayvanlar düzeyinde "lökositopeni" gözlenmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, elektrik şoku HPA sistemini aktive etmekte ve kan lenfositlerinin sayıları stres durumunda artan kortikosteroidlerin etkisi ile baskılanmaktadır. Böylesi denemelerde stresin kaçınılıp-kaçınılamaz karekterde oluşu önemlidir. Çünkü kaçınılabilir stres durumlarının immun sistem üzerine etkileri geçicidir.

Evcil hayvanlar üzerinde de yapılan ölçümlerde ayrırma stresinin immun sistemi etkilediğini ve T-hücre mitogenezisinin azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular sosyal ayırma streslerinin de immuniteyi etkilediğini göstermektedir. Sığırlarda da in-vitro periferik kan lökosit ölçümlerinde transport işleminden sonra azalmış bir lenfoproliferatif T-hücre yanıtının oluştuğu belirlenmiştir.

Bu çeşit streslerde temel neden transporta bağlı olarak HPA sistemi aktivasyonu sonucunda plazma kortikosteroid düzeyinin yükselmesidir. Yabani geyiklerin yakalanmasını izleyen 4 hafta süresince periferik kan hücrelerinde lökosit blastogenezisinin baskılandığı, PHA, Con-A ve PWN gibi mitojenlere karşı gösterdikleri yanıtlarla ölçülmüş olup; yakalanmadan sonra 1 hafta içinde % 90 mitojenik aktivitenin baskılandığı belirlenmiştir. Fakat yakalanmadan 1 ay sonra bu baskılanma oranının % 30'a düştüğü kaydedilmiştir(13).

Strese maruz kalan hayvanın genel durumunun ve yaşının da sonucu etkilediği bir gerçektir. Bu amaçla yapılan calışmada (10) 7 gün süreyle ayırma stresi uygulanan rantlardan kan ve kemik iliği örnekleri alınarak yapılan incelemelerde NK hücre aktivitesinin yaşlı ratlarda, gençlere oranla daha çok baskılandığı belirlenmiştir. Bunun nedeni dalaktaki büyük granüllü lenfositlerin (LGL) diğer dokulara daha kolay göç etmelerinden ileri gelmektedir.

## 7. EVCİL HAYVANLARDA STRESİN TANISI ve SAĞALTIM YAKLAŞIMI

İnsanların daha sağlıklı beslenmek amacıyla hayvansal besinlere olan ilginin giderek artması, ayrıca hayvancılık sektörünün giderek daha kazançlı hale gelmesi gibi nedenlere bağlı olarak son yıllarda evcil hayvanların yaşama koşulları bir takım değişmelere uğramıştır. Bu cümleden olmak üzere gerek besi hayvancılığında

meydana gelen barınma koşullarının değişmesi, gerekse biyolojik araştırmalarda kullanılan deney hayvanları üzerindeki uygulamaların hayvan sağlığını etkilediği ve bu uygulamalar sonucunda hayvanlarda çeşitli streslere bağlı olarak bağzı bozuklukların ortaya çıktığı kesinlikle bilinmektedir. Bilimsel gelişmelerin bir sonucudur ki, hayvanat bahçelerinde yabani hayvanlara yada diğer evcil hayvanlara olabildiğince daha geniş ve doğal yaşama ortamı hazırlama gereksinimi doğmuştur. Ne yazık ki besi amacıyla çiftliklerde beslenen ve birim zaman ve birim girdilerle beraber daha çok kazanç sağlamak amacıyla beslenen tavuklar ve diğer kümes hayvanları, sığırlar, koyunlar v.s. yukarıdaki kapsamın dışında kalmaktadırlar. Dolayısiyle bu hayvanların rahat yaşama, zenginleştirilmiş sosyal ortamda bulunma gibi şansları yoktur. Benzer nedenlerden dolayı çevresel ve yönetimsel stresörlerin (gürültü, sıcak, soğuk, yetersiz beslenme, kötü uygulamalar, gaga kesimi, kuyruk kesimi gibi rutin işlemler) çiftlik hayvanları üzerinde olumsuz etkileri daha çok olmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı evcil hayvanlarda veya çiftlik hayvanlarından sağlığı etkileyen stres faktörlerinin belirlenmesi ve etkilerinin incelenmesi bir zorunluk haline gelmiştir.

Çünkü bir (d u y u  o r g a n ı ) gibi fonksiyon gördüğü belirlenen immun sistem, dış etkilerden çok daha kolay etkilenmektevve hayvan sağlığını multi-sistematik olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Stresin kesin bir ölçümü olmamakla birlikte immun sistemin etkilenmesi, fonksiyonlarının bozulması dikkate alınarak immun fonksiyon ölçümlerinin yapılmasının bir "biyolojik ölçüm" (bioassay) olabileceği düşünülmektedir(13).

Stresin farklı hayvan türlerinde ne gibi etkiler meydana getirdiği deneysel olarak belirlenip, elde edilen verilerin bir ölçü olarak kullanılması yararlı olabilir. Fakat çevresel uyarılara karşı çeşitli nöroendokrin yanıtlar oluştuğundan yalnızca bir hormonun incelenmesi ve buna dayalı olarak hayvan sağlığı hakkında karar verilmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle "fonksiyonel immunoassay'ler" kullanılmasının ağrı ve stresin değerlendirilmesinde daha kesin veya yararlı sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür(13). Bu amaçla denemeye alınan hayvanın, alıkoyma, kısıtlama ve benzeri stresörlerden uzak olması, hayvanın temel fizyolojisini etkileyen akut ve kronik streslere maruk kalmamış olması gibi faktörlerde dikkate alınmalıdır. Bu nedenle Riley (40) deney koşullarında elde edilen stres ölçüm sonuçlarının pratikte olanlara (klinik gözlemlere) tam uymadığını vurgulamıştır, Deneme aşamasında bile uygulamaların kısa sürede

immunolojik ve hematolojik değişmelere yol açtığına dikkat çekilmiştir. Örneğin, aynı araştırmacı 1-2 yıl stressiz ortamda barındırılan hayvanların geleneksel stresli ortamlarda barındırılan lara oranla tümörlere karşı farklı direnç göstermelerinin, kronik streslerin etkisini ortaya koyması bakımından önemli bulmuştur.

Çiftlik hayvanlarında bazı kan parametrelerinin ve endojen maddelerin- -özellikle kortikosteroidlerin- ölçümü ve immun sistem üzerine etkilerini belirlemek bakımından şimdilik tek bir indikatör olarak görülmektedir. Bu konuyla ilgili litaratür veriler bu düşüncenin doğruluğunu desteklemektedir(24,41). Faküt bu ölçümlerinde yeterli olamayacağını, daha çok inceleme gerektiğini bildirenlerde vardır(13).

Stresin sağıltılması konusunda ise son yıllarda belirli gelişmeler olmuş, yararlı sonuçlar alındığı bildirilmiştir(5,15,49). Bu çalışmalarda değişik streslere maruz kalmış laboratuvar ve çiflik hayvanlarına uygulanmış bir çok minaral, vitamin ve diğer kimyasal maddelerin immunomodülatör etkileri tartışılmıştır. Özellikle "distres"lerin immun sistemi baskılaması ve hastalıklara duyarlılığı artırması nedeniyle olumsuz etkileri gidermek ve hayvanları hastalıklardan korumak, baskılanmış immun sistemi düzeltmek veya immun fonksiyonları artırmak amacıyla kullanılan immunomodülatörler arasında çok bilinen ve veteriner hekimlikte kullanımı yaygın olan maddelerden biri levamizol'dür.

Levamizol; immun sistemin etkileyici fonksiyonlarını artırmak amacıyla 2-3 mg/kg-CA hesabıyla subkutan(SC) olarak belirli aralıklarla uygulanabilir. Ayrıca doz, uygulama zamanı, hayvanın yaşı ve genel durumu dikkate alınarak levamizolün uygulanmasında yarar vardır. Çünkü fazla dozda sık aralıklarla uygulanması immunosüpresyon meydana gelebilir(7). Bundan başka levamizol mastitlerin sağaltılmasında, viral enfeksiyonlardan ileri gelen immunosüpresyonu azaltmada özellikle sığırlarda kullanıldığı, çoğunlukla iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir(5).

İzoprinozin de levamizol'e benzer etkilere sahip bir bileşik olup viral enfeksiyonlar ve diğer çevresel stresörlerden ileri gelen immunosüpresyonu düzeltmek amaçıyla kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı belirlenmiştir(5,15). İzoprinozin domuzlarda ve danalarda 75 mg/kg-CA hesabıyla oral yolla kullanıldığı ve baskılanmış CMI'yi düzelttiği bu nedenle veteriner hekimlikte kullanılabileceği alınan olumlu sonuçlardan ortaya çıkmaktadır.

Erken yaşta (2-3 haftalık) sütten kesme sonucunda meydana gelen stresi düzeltmek amacıyla kullanılan Imuthiol (sodyum dietilditiokarbemat)'ün de immunomodülatör etkileri nedeniyle iyi sonuçlar

verdiği görülmüştür. Imuthiol, T-hücre fonksiyonlarını artırıcı etkileri sahip olduğundan uygulamada levamizol gibi doz ve uygulama şekli türlere ve yaşa göre değişmeler göstermektedir(5).

Sığırlarda 20 mg/kg-CA hesabıyla intramusküler (IM) verilen vitamin C nötrofil oksidatif metabolizmasını ve antikora bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) artırdığı, ayrıca deksametazon'un uygulamasıyla meydana gelen immunosupresyonu geri çevirdiği bildirilmiştir(42).

Vitamin E ve bir iz element olan Selenyum'unda stres halinde evcil hayvanlarda besinlerle birlikte verilmesinde yararlı sonuçlar alınmıştır(48,49). Özellikle vitamin E'nin hücresel membranlardaki oksidatif dejenerasyonları önlemesi ve immunositlerin fonksiyonlarının devamını sağlaması nedeniyle çiftlik hayvanlarında stres durumlarında kullanılmasının oldukça yararlı etkilerinin bulunduğu, bu nedenle immunomodülatör olarak kullanılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Çünkü bu vitamin çeşitli enfeksiyonlara karşı konakçı direncini artırdığı, değişik streslerden ileri gelen kortikosteroid düzeylerini veya bunların baskılayıcı etkilerini azalttığı, vitamin A ve vitamin C ile birlikte kullanılması halinde kanserden korunmada "indirek" olarak etkili olmaktadır. Bu nedenle çiftlik hayvanlarında laktasyondan ve transporttan önce olası streslere karşı koruyucu olarak kullanılabilir. Benzer şekilde buzağıları sütten kesme, aşılama, boynuz kesme, buzağı besisinden yetişkin besisine geçişte, sert iklim koşullarında, grup halinde barınağa alınmaya başlandığında ve çeşitli enfeksiyon hallerinde strese girerler ve immun sistemleri kolayca baskılanır. Yukarıda sayılan bu çevresel stresörlerin etkilerinden korunmak amacıyla vitamin E suplementasyonu yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir(29).

Ayrıca son yıllarda elde edilen rekombinant sitokinler (rekombinant bovin IFN-alfa 1)'inde değişik enfeksiyonlarda (özellikle viral enfeksiyonlarda) stresin meydana getirdiği immunosüpresyonu düzeltmek amacıyla kullanılabileceği de bildirilmiştir(5).

## 8. S O N U Ç

Evcil hayvanlarda, özellikle modrn üretim yapılan işletmelerde sıcak, soğuk, kalabalık, karıştırma, sütten kesme, sınırlı besleme, gürültü ve kısıtlama gibi stresörlerin varlığı hayvan sağlığını yakından ilgilendirmektedir. Stres sırasında CNS aktivasyonunun etkisi altında oluşan fizyolojik değişmeler hayvanlarda çok çeşitli tepkimelere yol açar.

Başlangıçtaki "Dövüş/Kaçış" tepkimesi sempatik adrenomedüller sistemin kontrolü ile gelişir, metabolik, kardiyovasküler aktivite artışına yol açar. Bunu adrenokortikal uyarım etkisi altındaki "Korunma-Geriçekilme" tepkimesi izler. Böylece tepkimeler çemberi genişler, nöroendokrin faktörlerın salınımı ile oluşan ve CNS kontrolünde gelişen koşullandırma (öğrenme/adaptasyon) tepkimesi ile organizmadaki etkileşim çemberi tamamlanır. Eğer organizma stres sonucu oluşan bu tepkimeleri olumlu yönde tolere edebilirse stresin etkisi geçici olur; tolere edemesse stresin etkisi kalıcı veya uzun süreli olur ki zararlı olanda bu son durumdur. Her ne kadar kronik streslerin immuniteyi baskılayıp-baskılayamıyacağı pek çok faktöre bağlı olması nedeniyle tartışmaya açık ise de kesin olan CNS ile LRS arasındaki çift yönlü etkileşimlerin stokinler, immunotransmitterler, nörohormonlar ile meydana geldiği ve bu çok yönlü etkileşimlerin beyindeki öğrenmeye yönelik yanıtları etkilemesidir. Böylece organizma hastalıklara duyarlı hale gelmektedir(22). Bu bağlamda bazı noktaların dikkate alınması konunun önemi açısından bir zorunluluk olarak nitelenmektedir.

1- Hastalık-çevre arasındaki etkileşimlerin varlığı kesindir. Bu konudaki bilgiler stresin non-spesifik fizyolojik mekanizmaları uyararak, spesifik immunolojik olayları değiştirdiği ve hayvanları hastalıklara duyarlı hale getirdiğini doğrulamaktadır.

2- Çevresel stresörler hayvanları avirülent mikroorganizmalara karşı duyarlı hale getirmektedir. Bu duyarlılık yaş, cinsiyet, genetik yapı, iklim koşulları ve beslenme gibi değişkenlere bağlılık göstermektedir.

3- Stresler her zaman konakçı direncini azaltmaya bilir. Bu durum bazı faktörlere (yaş, genel sağlık durumu v.s) bağlılık gösterip, oluşumundan immunofizyolojik mekanızmaların strese karşı gösterdiği etkileşimler sorumludur. Örneğin steroidlere duyarlı hayvan türleri stres durumlarında hastalıklara daha kolay yakalanırlar.

4- Bazı çevresel stresörlerin etkilerinden hücresel immünite (CMI) sorumludur. Bu nedenle organizma stresörü (örneğin patojen mikroorganizmalar) tanıyor ise ona karşı savunma sistemi, hücresel yanit daha farklı olmaktadır. Hayvanların aşılı olup, olmaması bu bakımdan çok önemlidir.

5- Stresin hayvanlardaki antikor sentesi üzerine etkileri türlere bağlı olmak üzere değişkenlik gösterir. Çünkü kanatlılar üzerinde yapılan denemelerde değişık derecelerdeki ısı stresinin antikor

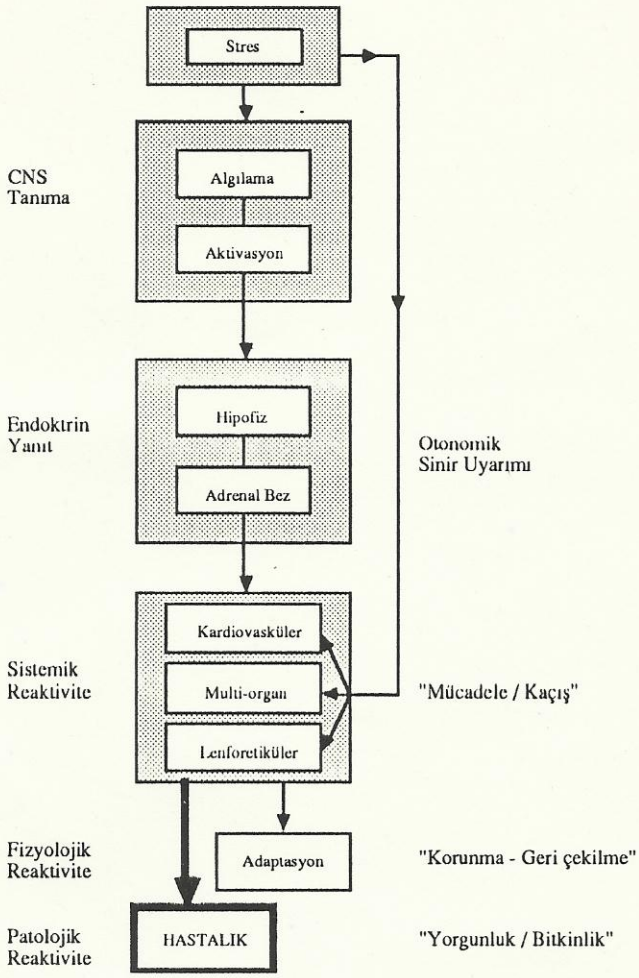
sentezi üzerine etkileri farklı bulunmuştur.

6- Araştırmalarda kullanılan hücresel immunite ölçümleri kesin olması, hangi tip lenfosit (yardımcı, süpresör. sitotoksik) veya hücrelerin (makrofaj, nötrofil) sorumlu olduğu belirlenmelidir.

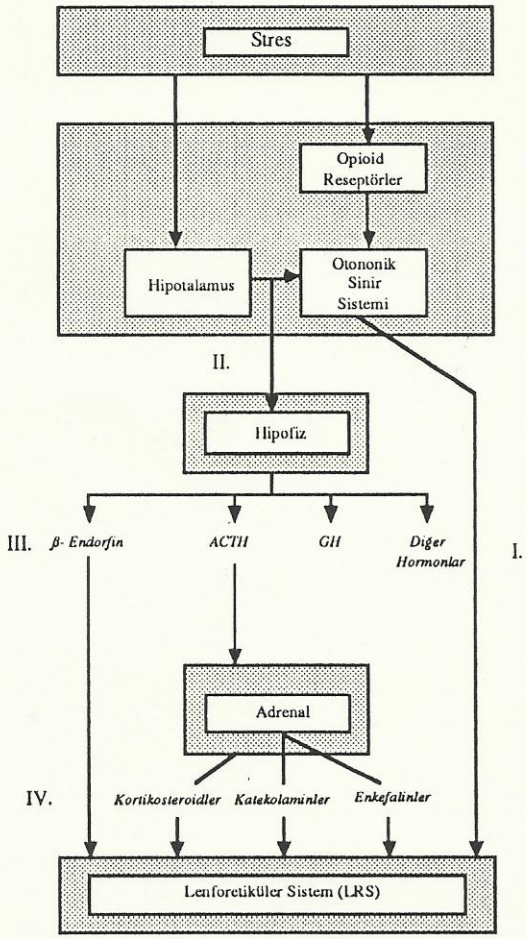
7- Elde edilen bilimsel veriler göstermiştir ki, psikolojik stresörlerin de hayvanların immun sistemini etkilediği ve hastalıklara duyarlılığı artırdığı, konakçı savunma sistemlerini değiştirdiği kesindir.

Bütün bu nedenlerden dolayı hayvan sağlığı bir bütün olarak düşünülmeli, hastalıkların etyolojisinde çevresel, psikolojik stresörlerin önemli olduğu ve özellikle modrn üretim işletmelerinde yukarıda sıralanan nedenlerin gözardı edilmemesi dolayısiyle daha iyi ürün elde etmek için yetiştirilen hayvanların temel fizyolojik gereksinmelerinin tamamen karşılanması bir zorunluluk olarak gözükmektedir.

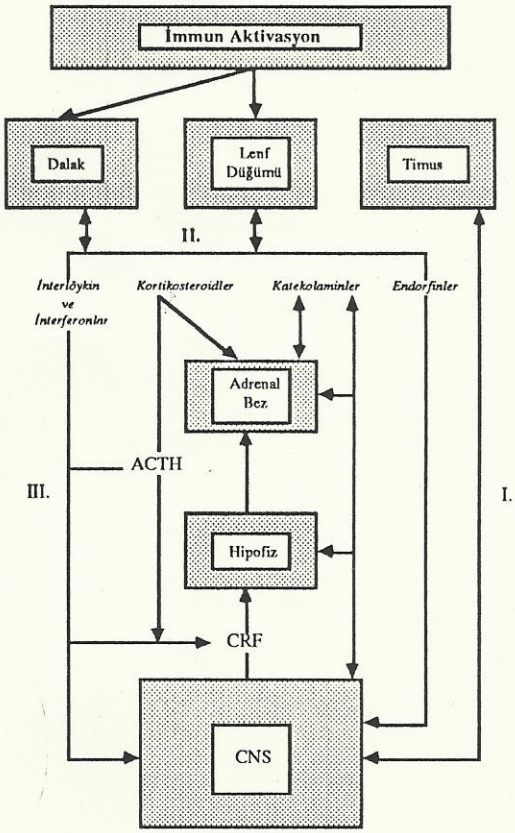
--- oOo ---




Şekil 1: Organizmanın Strese Multisistematik Yanıtı - Griffin, J.F.T., 1989




Şekil 2: Stres ve İmmunomodülasyon - Griffin, J.F.T., 1989




Şekil 3: İmmun aktivasyon ve CNS fonksiyonu - Grfifin, J.F.T., 1989

## 9. K A Y N A K L A R

1. AXELROD, J., REISINE, T.D. (1984): Stress hormones: their interaction and regulation. Science, 224:452-459.

2. BESEDOVSKY, H.O., DEL REY, A.E. and SORKIN, E. (1985): Immun-neuroendocrine interaction. J. Immunol., 135:750s-754s.

3. BLALOCK, J.E. (1984): The immune system as a sensory organ. J. Immunol., 132:1067-1070.

4. BLALOCK, J.E. (1989): A Molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroenrocrine systems. Physiol. Rev., 69:1-32.

5. BLECHA, F. (1988): Immunomodulation: a means of disease prevention in stressed livestock. J. Anim. Sci., 66:2084-2090.

6. BREAZILE, J.E. (1987): Physiologic basis and consequence of distress in animals. J. Am. Vet. Med. Assoc., 191:1212-1215.

7. BRUNNER, C.J. and MUSCOPLAT, C.C. (1980): Immunomodulatory effects of levamisole. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176:1159-1161.

8. COHEN, J.J. (1987): Methodological issues in behavioral immunology. Immunol. Today, 8:33-34.

9. FRASER, D., RITCHIE, J.S.D. and FRASER, A.F. (1975): The term "stress" in a veterinary context. Br. Vet. J., 131:653-662.

10. GHONEUM, M., GILL, G., ASSANAH, P. and STEVENS, W. (1987): Susceptibility of natural killer cell activitiy of old rats to stress. Immmnology, 60:461-465.

11. GOOD, R.A., WEST, A. and FERNANDES, G. (1980): Nutritional modulation of immune responses. Federation Proc., 39:3098-3104.

12. GORCZYNSKY, R.M., MACRAE, S. and KENNEDY, M. (1982): Conditioned immune response assocaited with allogenic skin grafts in mice. J. Immunol., 129:704-709.

13. GRIFFIN, J.F.T. (1989): Stress and immunity: a unifying concept. Vet. Immunol. Immunopathol., 20:263-312.

14. GROSS, W.B. (1984): Effects of a range of social stress severity on E. coli challenge infection. Am. J. Vet. Res., 45:2074-2076.

15. HENNESSY, K.J., BLECHA, F., BOLLMANN, D.S. and KLUBER, E.F. (1987): Isoprinosine and levamisole immunomodulation in artificially reared neonatal pigs. Am. J. Vet. Res., 48:477-480.

16. JOHNSON, H.M. and TORRES, B.A. (1985): Regulation of lymphokine production by arginine vasopressin and oxytocine: modulation of lymphocyt function by neurohypophyseal hormones. J. Immunol., 135:773s-775s.

17. JUSTICE, A. (1985): Review of the effects of stress on cancer in laboratory animals: importance of time of stress aplication and type of tumor. Psychol. Bull., 98:108-138.

18. KAUFMANN, S.H.E. (1990): Heat schok proteins and the immune response. Immunol. Today, 11:129-136.

19. KELLER, S.E., WEISS, J.M., MILLER, N.E. and STEIN, M. (1983): Stress-induced suppression of immunity in adrenalektomised rats. Science, 221:1301-1304.

20. KELLEY, K.W. (1980): Stress and immune function: A bibliographic review. Ann. Rech. Vet., 11:445-478.

21. KELLEY, K.W., RANDALL, E., GREENFIELD, B.S., EVERMANN, J.F., PARISH, S.M. and PERRYMAN, L.E. (1982): Delayed type hypersensitivity, contact sensitivitiy, and phytohaemagglutinin skin test responses of heat and cold stressed calves. Am. J. Vet. Res., 43:775-779.

22. KELLEY, K.W. (1988): Cross-talk between the immune and enrocrine systems. J. Anim. Sci., 66:2095-2108.

23. KELSO, A., MUNK, A. (1984): Glucocorticoid inhibition of lymphokin secretion by alloreactive T-lymphocyte clones. J. Immunol., 133:784-791.

24. KHANSARI, D.N., MURGO, A.J. and FAITH, R.E. (1990): Effects of stress on the immune system. Immunol. Today, 11:170-175.

25. KREIGER, D.T. (1983): Braine peptides: What, Where, Why?. Science, 222:975-985.

26. LIOLIA, A.S., LOUDES, C., McKERLY, J.F. and KREIGER, D.T. (1980): Biosynthesis of procursor corticotropin/endorphine, corticotropin, and melanotropine, beta-lipotropin, and beta-endorphin-like meterial by cultured naonatal rat hypothalamic neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1880-1884.

27. LUMPKIN, M.D. (1987): The regulation of ACTH secretion by IL-1. Science, 238:452-454.

28. McGILLIS, J.P., ORGANIST, M.L. and PAYAN, D.G. (1987): Substance-P and immunoregulation. Federation Proc., 46:196-199.

29. MORRILL, J.L. and REDDY, P.G. (1987): Effects of vitamin E on immune responses and performance of dairy calves. Roche Technical symphosium. March 11, 1987, Daytone Beach, Florida, USA. pp:34-46.

30. MURATA, H., TAKAHASHI, H. and MATSUMOTO, H. (1988): The effects of rood transportation on periferal blood lymphocyte subpopulations, lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in calves. Br. Vet. J., 143:166-174.

31. O'DORISIO, M.S. (1987): Biochemical characteristics of receptors for vasoactive intestinal polypeptide in nervous, endocrine and immune systems. Federation Proc., 46:192-195.

32. OKIMURA, T., NIGO, Y. (1986): Stress and immune responses; I. Suppression of T-cell function in restraint-stressed mice. Japan. J. Pharmacol., 40:505-511.

33. OKIMURA, T., SATOMI, SASAKI, Y. and OHKUMA, S. (1986): Stress and immune responses; II. Identification of stress-sensitive cells in murine spleen cells. Japan. J. Pharmacol., 40:519-525.

34. OLSON, D.P. (1981): Effects of maternal nutritional restriction and cold stress on young calves; Clinical condition, behavioral reactions and lesions. Am. J. Vet. Res., 42:758-763.

35. OTTAWAY, C.A. (1987): Selective effects of vasoactive intestinal peptide on the mitogeric of murine T-cells. Immunology, 62:291-897.

36. OWEN, Rh.ap Rh., FULLERTON, J. and BARNUM, D.A. (1983): Effects of Transportation, surgary, and antibiotic therapy in ponies infected with Sallmonella. Am. J. Vet. Res., 44:46-50.

37. PAYAN, F.G., LEVINE, J.D. and GOETZL, E.J. (1984): Modulation of immunity by sensory neuropeptides. J. Immunol., 132:1601-1604.

38. PLOTNIKOFF, N.P., MURGO, A.J., MILLER, C.G., CORDER, C.N., and FAITH, R.E. (1985) Enkephalins: Immunomodulators. Federation Proc., 44:118-122.

39. REGNIER, J.A., KELLEY, K.W. (1981): Heat- and cold-stress supresses in vivo and in vitro cellular immune responses of chickens. Am. J. Vet. Res., 41: 294-299.

40. RILEY, V. (1981): Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. Science, 212:1100-1109.

41. ROTH, J.A. and KAEBERLE, M.L. (1982): Effects of the glucocorticoids on the bovine immune system. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180:894-901.

42. ROTH, J.A. and KAEBERLE, M.L. (1985): In vivo effects of the ascorbic acid on neutrophil function in healtly and dexamethasone treated cattle. Am. J. Vet. Res., 46:2434-2436.

43. SELYE, H. (1973): The evaluation of the stress concept. Am. Sci., 61:629-699.

44. SHAVIT, Y., TERMAN, G.W., MARTIN, F.C., LEWIS, J.W., LIEBESKIND, J.C. and GALE, R.P. (1985): Stress, opioid peptids, the immune system, and cancer. J. Immunol., 135:834s-837s.

45. SMITH, E.M., HARBOURR, McMENAMIN, D. and BLALOCK, J.E. (1985): Lymphocyte production of endorphins and endorphine mediated immunoregulatory activity. J. Immunol., 135:779s-782s.

46.SNYDER,D. and UNANUE,E.(1982): Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and Interleukin-1 production. J. Immunol., 129:1803-1805.

47.SOLOMON,G.F.(1981): Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. Ann. Rev. Microbiol., 35:115-184.

48.STABEL,J.R.,SPEARS,J.W.,BROWN,T.T. and BRAKE,J.(1989): Selenium effects on glutatione peroxydase and the immune response at stressed calves challenged with Pasteurella haemolytica. J. Anim. Sci., 67:557-564.

49.TENGERDY,R.P.(1989): Vitamin E, immune response, and disease resistance. Ann. N.Y. Acad. Sci., 570:335-344.

50.WEIGENT,D.A. and BLALOCK,J.E. (1987): Interaction between the neuroenrocrine and immune systems: Commen hormones and receptors. Immunol. Rev.,100:79-108.

51.WILLIAMS,A.F.(1987): A year in the life of the immunoglobulin family. Immunol. Today, 8:298-303.

52.YOUNG,R.A.(1990): Stress proteins and immunology. Annu. Rev. Immunol., 8:401-420.

----------oocOooo----------

Konu ile ilgili okunabilecek SEÇME YAZILAR:

-ADER,R.,FELTEN, D.,and COHEN, N.(1990): Interactions between the brain and the immune system. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30:561-602.

-DANTZER,R. and MORMEDE,P.(1983): Stress in farm animals; A need for reevaluation. J.Anim. Sci., 57:6-18.

-FREEMAN,B.M.(1985): Stress and the domestic fowl: Physiological fact or fantasy?. World's Poult. Sci. J., 41:45-51.

-GROSS, W.B. and SIEGEL,P.B.(1988): Enviroment-genetic influences on immunocompetence. J. Anim. Sci., 66:2091-2094.

-SIEGEL, H.S.(1985): Immunological responses as indicators of stress. World's Poult. Sci. J., 41:36-44.

-KIREMIDJIAN-SCHUMACHER,L. and STOTZKY,G.(1987): Selenium and immune responses. Environ. Res., 42:277-303.