

**Murat UZTİMÜR**^{1, a}
Hakan KEÇECİ^{1, b}¹ Bingöl Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bingöl, TÜRKİYE^a ORCID: 0000-0001-9294-1825^b ORCID: 0000-0001-8236-100X

Periferel Dolaşımdaki T Helper/T Sitotoksik Hücre Oranının Bazı Hastalıkların Prognozu Üzerine Etkileri

İmmün sistem hücresel bağışıklığın sağlanmasında önemli rol oynayan T lenfositler ve alt tiplerini barındırır. Bunlar hem tıp hem de veteriner hekimlikte çeşitli hastalıkların prognozunu belirlemeye yardımcı eder. T lenfositlerin periferel dolaşımdaki düzeyleriyle, CD4⁺/CD8⁺ oranları birçok hastalıkta incelenmiştir. Özellikle sağlıklı insan ve hayvanlarda CD4⁺/CD8⁺ oranının genellikle bire eşit veya birden büyük (≥ 1) olduğu saptanmıştır. Bu oranın belirtilen değerden düşük çıkmasının, canlıların periferel dolaşımındaki T lenfosit dengesinin bozulduğunu, organizmada hastalığa karşı yeterli immün yanıtın verilmediğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Bu nedenle T lenfosit ve alt tipleri (CD4⁺, CD8⁺) ve bunların birbirlerine olan oranlarının (CD4⁺/CD8⁺) belirlenmesi çeşitli hastalıkların tanısı, tedavi ve hatta iyileşip iyileşmeyeceğinin belirlenmesinde önemli birer kriterdir.

Anahtar Kelimeler: İmmün sistem, T lenfositler, T helper, T sitotoksik, CD⁺4/CD⁺8 oranı

The Effects of T Helper/T Cytotoxic Cell Ratio in the Peripheral Circulation on the Prognosis of Some Diseases

The immune system contains T lymphocytes and their subtypes, which play an important role in providing cellular immunity. They help determining the prognosis of various diseases in both medicine and veterinary medicine. Peripheral circulation levels of T lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratios have been studied in many diseases. Especially in healthy humans and animals, the CD4⁺/CD8⁺ ratio was generally found to be equal to or greater than one (≥ 1). If this ratio is lower than the specified value, it is considered as an indication that the balance of T lymphocytes in the peripheral circulation of the living thing is disturbed, and that the organism does not give an adequate immune response against the disease. Therefore, the determination of T lymphocyte and its subtypes (CD4⁺, CD8⁺) and their ratios to each other (CD4⁺/CD8⁺) are important criteria for diagnosis, treatment and even determination of whether various diseases will be cured or not.

Key Words: Immune system, T lymphocytes, T helper, T cytotoxic, CD⁺4/CD⁺8 ratio

Giriş

İlkel ya da kompleks yaşama sahip canlı organizmaların en temel özellikleri arasında savunma sistemi yer alır. Bu savunma immün sistem tarafından gerçekleştirilir. Sistemin gerçek hedefi vücuda yerleşen veya muhtemel olan enfeksiyon odaklarının ortadan kaldırılmasıdır(1).

İlkel yapıları organizmaların sahip oldukları savunma sistemi oldukça basittir. Fakat kompleks yapılarında bu durum oldukça karmaşıktır. Kompleks savunma sistemine sahip olanların ayrıca doğal savunma sistemleri de vardır. Bu doğal savunma sistemi sayesinde çeşitli mikroorganizma ve çevresel etkilere karşı canlılar daha etkin korunurlar (1, 2).

İmmün sistem hücre, doku ve moleküllerden oluşan, tümör hücreleri dahil bütün patojenleri algılayıp onları ortadan kaldıran, canlıları hastalıklara karşı koruyan son derece gelişmiş bir sistemdir. Canlıda enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara, tümör hücrelerine ve tahrip edilmiş dokulara karşı savunmada görev alan, hücre ve moleküllerin birlikte bir düzen içinde verdikleri tepkiye ise immün yanıt denir (3). İmmün sistem bazı madde ve mikroorganizmaları zararsız olarak tanımlarken, diğer küçük yapıdakileri tehlikeli görüp vücutta ciddi sorunların meydana gelmesine yol açabilir. Bu noktada etkili bir immün sistem, temelde zararlı yapıları yararlı olanlardan ve kendisine ait bileşenleri de kendine ait olmayanlardan ayırt edebilmelidir (4). İmmün sistem, doğal (innate) ve kazanılmış (adaptif) immünite olarak ikiye ayrılmaktadır.

1. Doğal immünite

Fizyolojik olarak sağlıklı canlılarda bulunur ve patojen etkenlere karşı konulmasında ilk savunma hattını oluşturur. Patojen etkenleri hızla ortadan kaldıran doğal bir savunma sistemidir (2, 4). Bu sistemin immünolojik bir hafızaya sahip olmayışı, vücutta daha önceden karşılaşmış olduğu antijenlerle ilk defa karşılaşmış gibi reaksiyon vermesine sebep olur. Bu durum bir dezavantaj olarak nitelendirilebilir (3). Doğal immünitenin en basit bileşenlerini anatomik ve fizyolojik bariyerler oluşturur. Bu yapılar; epitel tabakası, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler (natural killer-NK) ve bir kısım plazma proteinlerinden meydana gelmektedir (2).

Geliş Tarihi : 20.11.2021
Kabul Tarihi : 02.02.2022

Yazışma Adresi Correspondence

Hakan KEÇECİ
Bingöl Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bingöl – TÜRKİYE

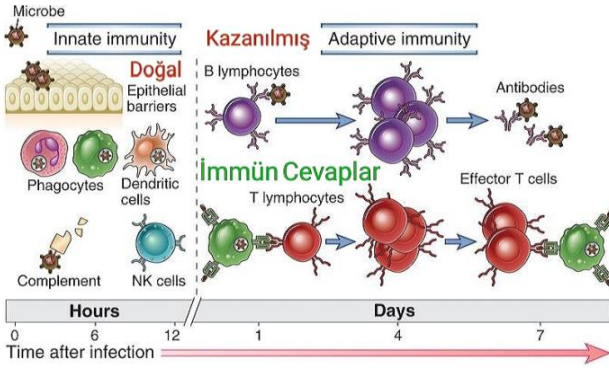
hkececi@bingol.edu.tr

2. Kazanılmış immünite

Doğal savunma hattının ikinci basamağını oluşturur ve antijen spesifik bir immün sistem hücresi olarak tanımlanır. Bu hücre immünolojik bir hafızaya sahip olması sayesinde daha önce karşılaştığı bir antijene karşı hızlı ve etkin bir immün yanıt vermektedir (Şekil 1) (4, 5).

Kazanılmış immünite, çeşitli özelliklere sahip olması nedeniyle vücuttaki antijenlere karşı koymada birtakım avantajlara sahiptir;

- Farklı antijenlere karşı özgün olması (seçici davranması) ve bir belleğe sahip olması,
- Klonal genişlemeyle antijenlere özgü lenfositlerin çoğalması,
- Özelleşmeyle çeşitli mikroplara karşı en uygun immün reaksiyon oluşturmaları ve kendi antijenlerine karşı reaksiyon göstermemesi, böylece yabancı antijenlere verilen yanıtta kendi immün sisteminin zarar görmemesi olarak sıralanabilir (1, 2).



Şekil 1. Canlıda doğal ve kazanılmış bağışıklık süreci (2)

2.1. Kazanılmış immün sistem yanıtı

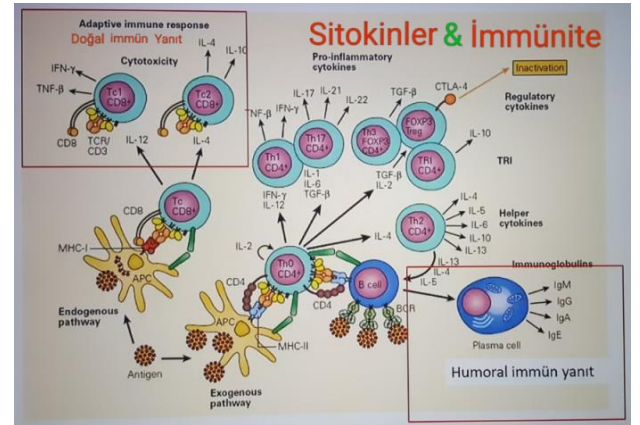
Antijenlere spesifik lenfositler tarafından gerçekleştirilir. Bu lenfositler işlevsel olarak farklı görevlere sahip T ve B lenfositlerden oluşur. B lenfositler ürettikleri antikolar aracılığıyla doğrudan hücre dışı savunmada görev alırken, T lenfositler hücre-hücre etkileşimi yoluyla hücre içi savunmasında görev alırlar (6). T ve B lenfositler kemik iliğinde üretilmektedir. T lenfositlerin olgunlaşması timusta, B lenfositlerin de kemik iliğinde gerçekleşir. Olgunlaşmış B ve T lenfositler periferel dolaşıma naif (genç) lenfositler olarak salınır. B lenfositler tarafından salgılanan antikolar plazma hücrelerine farklılaşır. T lenfositler ise T helper (CD4⁺) ya da T sitotoksik (CD8⁺) hücrelerine dönüşür (2)

2.2. T lenfositler ve alt tipleri

T lenfositler hücre sel bağışıklıkta görev alan kazanılmış immünitenin bir bileşenidir. Bunlar, TCR (T Cell Receptor) ya da CD3 (yüzey farklılaşma antijeni) olarak da bilinirler (1). T lenfositlerin CD4⁺ (T helper - yardımcı T) hücreleri ile CD8⁺ (T cytotoxic - sitotoksik T) olarak iki alt tipi vardır. Bunlar hücre yüzeyindeki

biyobelirteçler ve fonksiyonlarındaki farklılığa bağlı olarak ayrılmaktadır. Periferel dolaşımdaki lenfositlerin % 20-40'ını oluşturan sitotoksik CD8⁺ lenfositler kanser ve enfekte olmuş hücreleri direk olarak ortadan kaldırmakta ve immün sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. CD4⁺ hücreler ise enfeksiyonlara karşı immün yanıt oluşturarak, diğer immün sistem hücrelerine yardım eden yapılarıdır (7). Ayrıca CD4⁺ periferel dolaşımdaki lenfositlerin %35-60'ını meydana getirmektedir.

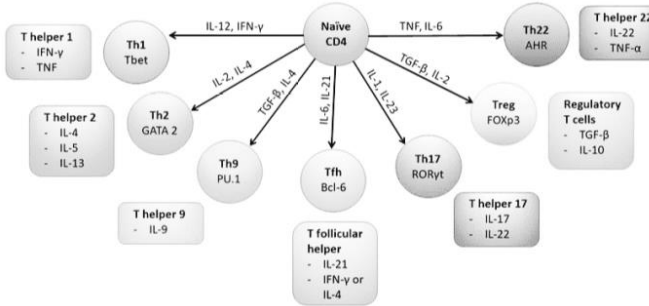
Vücut bir aşılama veya enfeksiyona maruz kalması halinde, T lenfositler hemen aktif duruma geçer ve klonal bir genişleme yapar. Böylece immün yanıt sürecinin başlamasına yol açar. Vücuda giren antijenlerin kullanılabilmesi için aracı hücrelere gereksinim vardır. T hücreler yalnızca protein antijenlerinin peptit halini tanıyan doku uyumluluk kompleksinin (major histocompatibility complex-MHC) sınıf I MHC ve sınıf II MHC moleküllerine bağlandığı zaman tanınabilmektedir. Bu sayede immün yanıt süreci başlatılmış olur. Sınıf I MHC molekülü hücre içindeki çekirdekli somatik hücrelerde yer alır ve CD8⁺ sitotoksik T hücreleri tarafından da tanınmaktadır. Sınıf II MHC molekülü ise hücre dışında ve antijen sunan hücrelerin üzerinde yer almaktadır. Yine sınıf II MHC molekülü CD4⁺ yardımcı T lenfositler tarafından tanınır, bilinmektedir. Antijen sunumu ile aktiveleşen T lenfositler çoğalma ve farklılaşma sürecine girerler (Şekil 2) (3, 7).



Şekil 2. Doğal ve kazanılmış immün yanıt oluşumunda ortaya çıkan sitokinler (2)

Bu süreçte CD4⁺ T lenfositler; T helper 1 (T_H1), T helper 2 (T_H2), T helper 9 (T_H9), T helper 17 (T_H17), T helper 22 (T_H22), folliküler T helper (T_{fh}) ve regülatör T (T_{reg}) hücrelerine farklılaşırlar (8). Farklılaşmış T helper hücreler salgılamış oldukları çeşitli sitokinler ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hem humoral, hem de hücre sel bağışıklığın sağlanmasında önemli rol oynarlar.

- T_H1 lenfositleri hücrel immüniteyi sağlamak amacıyla IL-2, IFN- γ , tümör nekrotizan faktör- β (TNF- β) salgılayarak bakteriyel, viral, protozoer ve fungal enfeksiyonlara karşı koyar.
- Hümmoral immüniteyi sağlayan T_H2 lenfositleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini salgılayarak özellikle IgG ve IgE yanıtları ile bir kısım parazit enfeksiyonlarına karşı koymaktadır.
- T_H9 lenfositleri IL-9 sitokinini salgılayarak allerji ve otoimmün hastalıklarının gelişmesini önlerler.
- T_H17 lenfositleri IL-17 sitokinini salgılayarak hücre dışı bakterilere ve virüslere karşı önemli düzeyde koruma sağlarlar.
- Th22 ise IL-22 sitokinini salgılamaktadır.
- Tfh hücreleri temel olarak germinal merkezde bulunan B lenfositlerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlarken, STAT3, Bcl-6 ve ICOS'tan oluşan önemli transkripsiyon faktörlerini de salgırlar (Şekil 3) (9-12)



Şekil 3. T lenfosit alt tipleri

CD4⁺ T lenfositler istilacı patojenlerle mücadele etmek için enfeksiyon odağına birçok sitokin gönderir. Bu lenfositler dendritik hücreler aracılığıyla naif CD8⁺ T lenfositlerin aktivasyonuna ve B lenfositlerin antikor üretmesine yardımcı olmaktadır (12).

CD8⁺ T lenfositler ise patojenik etkenleri ortadan kaldırmada 3 savunma stratejisi uygular:

- I- IFN- γ ve TNF- α sitokinlerinin salgılanması yolu
- II- Perforin ve granzim gibi sitotoksik granüllerin salgılanması yolu
- III- Fas/Fas1 yolunun etkileşimidir (13).

2.3. CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit Hücrelerinin Çeşitli Hastalıklardaki Oranları ve Yorumlanması

Periferel dolayımdaki T helper-CD4⁺ hücrelerinin T sitotoksik -CD8⁺ hücrelerine olan oranı, T lenfositler arasındaki dengeyi tanımlamada kullanılmaktadır. Bu oranın belli değerlerin altında veya üstünde olması immün sistem hakkında önemli ipuçları verir (14).

Periferel kandaki CD4⁺/CD8⁺ hücrelerin oranı, sağlıklı insan ve hayvanlarda genellikle bire eşit (=1) veya birden (≥ 1) büyük olarak tespit edilmiştir. Genellikle sığırlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu oranın 1'den büyük olması, canlının sağlıklı olduğunu ve immün sisteminin dengede kaldığını gösterir (14, 15). CD4⁺/CD8⁺ oranının normal değerinin altında kalması ise, canlının bazı enfeksiyonlara karşı hassas hale geldiğinin işaretidir. Ayrıca immün yanıtın bozulduğu ya da kanser ve çeşitli otoimmün hastalıklara yatkın olabileceği düşünülür (16, 17).

Veteriner hekimlikte bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Rivas ve ark. tarafından Staphylococcus aureus ile deneysel olarak oluşturulan mastitis enfeksiyonunda periferel kandaki lenfosit alt tiplerinde herhangi bir değişimin meydana gelip gelmediği araştırılmıştır. Bu çalışmada enfeksiyonun başlangıç aşamasında CD4⁺ T lenfosit yüzdesiyle CD4⁺/CD8⁺ oranının önemli düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar sonuçta bu durumun S.aureus kaynaklı mastitisinin erken tanımlanması veya etkili bir koruma için kullanılabilecek önemli bir parametre olabileceğini bildirmiştir (15).

Yine buzağılarda Mycoplasma bovis'le oluşturulan deneysel enfeksiyonda CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit yüzdesinin çalışma süresince artış göstermesi ve bu enfeksiyonda CD4⁺/CD8⁺ oranının dengede olmayışı, T hücre immün yanıtın azalmış olabileceğini gösteren faydalı ve kullanışlı bir biyobelirteç şeklinde değerlendirilmiştir (18).

Köpeklerde yaygın bir dermatolojik hastalık olan generalize demodikoziste CD4⁺ ve CD8⁺ düzeylerine bakıldığında, tedavinin başlangıç evresinde CD4⁺ T lenfosit sayısında önemli düzeyde azaldığı, tedaviyi takip eden günlerde CD4⁺ ve CD8⁺ yüzdelerinin önemli düzeyde arttığı, bu parametrelerin tedavi sürecinin yönetilmesinde önemli birer indikatör olabileceği bildirilmiştir (19).

Atopik dermatitli köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, CD4⁺ T hücreleriyle CD4⁺/CD8⁺ oranının önemli düzeyde arttığı ve bu artışın hastalığı ayırt etmede ya da hastanın durumunun takibinde önemli bir faktör olabileceği ifade edilmiştir (20). Bu çalışmaya paralel başka bir araştırmada ise allerjik dermatitisli kedilerde köpeklerdekine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sağlanan verilerin de prognoz açısından önemli olabileceği kanaatine varılmıştır (21).

Atopik dermatitli hayvanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda periferel dolaşımdaki T lenfosit alt tiplerinden CD4⁺, CD8⁺ yüzdesi ve CD4⁺/CD8⁺ lenfosit hücre oranlarının bu hastalıklarda dikkat çekici düzeyde değişimler gösterdiği ve mevcut hastalıkların takibinde kullanılabilir biyobelirteçler olabileceği vurgulanmıştır (21-23).

Leishmania chagasia ile enfekte köpeklerde CD4⁺, CD8⁺ yüzdesi ve CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit alt profilinin çıkarılmasının bu hayvanlara ait tedavi protokolünün oluşturulmasında, ayrıca immünolojik durumunun takibinde faydalı ve kullanışlı birer parametre olabileceği belirtilmiştir (24).

Babesia canis ile enfekte köpeklerde, klinik semptomların görüldüğü andan itibaren başlayan ve tedavi işlemlerinin bitmesine kadarki süreçte T lenfosit alt tiplerinde meydana gelen değişimler incelenmiştir. Köpeklerde klinik semptomlar görüldüğü anda periferel dolaşımdaki CD4⁺ - CD8⁺ yüzdelerinde önemli düzeyde azalmalar tespit edilmiştir. Tedavi başlatıldıktan sonra da CD4⁺ T lenfosit profilinde düzelmeye olduğu, buna bağlı hücresel bağışıklığın uyarılması sonucu köpeklerde babesiosis'e ait klinik semptomların ortadan kalktığı tespit edilmiştir (25).

Feline immün yetmezlik virüs (FIV), kedilerde ölümcül seyreden ve tedavisi olmayan bir hastalıktır. Bu hastalığın tanısı ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) ve Western Blot gibi testlerle yapılmaktadır. Ancak her iki test, aşılansız kedilerin ürettiği antikörlerle hastalığı doğal olarak geçirerek atlatan kedilerin ürettiği antikörleri birbirinden ayırt edemez. Litster ve arkadaşları (26) bu problemin çözümü için periferel dolaşımdaki CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının tespitinin kullanılabilir bir belirteç olabileceği amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. FIV ile enfekte kedilerdeki CD4⁺/CD8⁺ değerinin diğer gruptakilere oranla daha düşük düzeyde kaldığını bulmuştur. Daha sonra FIV'li kedilerden elde ettiği antikörlerle sağlıklı olup FIV'e karşı aşılansız kedilerin ayrımını yapmak üzere CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranını değerlendirmiş ve bu oranın anlamlı olduğunu fark etmiştir (26). Ayrıca FIV'li kedilerde yapılan başka çalışmalarda da CD4⁺ yüzdesiyle CD4⁺/CD8⁺ oranlarının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (26-30).

Köpeklerde kanser görülme prevalansını artıran sebeplerden biri hayvanlardaki ileri yaş faktörüdür (31,32). Buna bağlı olarak tümörlü köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşlı köpeklerin periferel dolaşımdaki CD8⁺ T lenfosit yüzdeleri ile CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranlarında azalmalar saptanmıştır (32).

Yaşın ilerlemesiyle ilgili diğer bir bulgu da T lenfosit ve alt tiplerindeki (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺) önemli düzeyde azalmaların olmasıdır. Burada CD8⁺ i artıran muhtemel sebebin T lenfosit hücresine bağlı bağışıklığın gelişmesi ve yaşlanmaya karşı hassasiyetin artması şeklinde değerlendirilmiştir. Yine başka bir görüşe göre esas sebebin T lenfositlerin tümör hücrelerini tanımlaması ve ortadan kaldırılması için aktif rol oynaması şeklindedir (32, 33).

Kardiyak hastalıklarda kalpte hemodinamik ve nörohormonal değişimler meydana gelmektedir. İmmün sistemde oluşan bu tür değişimlerin kardiyak hastalıkların gelişiminde de önemli rol alabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda immün sistem hücrelerinden özellikle TNF- α konsantrasyonunda (Kontrol grup: 9 U/mL, Hasta grup: 115 U/mL) önemli düzeyde artış belirlenmiştir (34). İleri yaştaki miksomatöz mitral kapak hastalığı olan köpeklerde CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranlarının önemli düzeyde değiştiği de bildirilmiştir. Ayrıca T lenfosit alt tiplerinin belirlenmesi hastalığın patogenezinin takibinde kullanılabilir bir parametre olabileceği ve CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının bu hastalığa sahip hayvanlarda önemli oranda azaldığı (Kontrol grup: 2.28, Hasta grup: 1.14) ifade edilmiştir (35). Bu çalışmaya paralel primer mitral kapak yetmezliği şekillenen köpeklerde yapılan bir başka çalışmada, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfosit yüzdesinde değişimler ortaya çıkmış, özellikle CD8⁺ T lenfositlerde bariz düşüşler (Kontrol grup: 23.91, Hasta grup: 14.99) saptanmıştır. Ayrıca CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının da sağlıklı hayvanlara kıyasla azaldığı (Kontrol grup: 2.19, Hasta grup: 2.02) görülmüştür (36).

İnsanlarda da CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerle ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. Konuyla ilgili Rioja ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada, orta dereceli yanık meydana gelmiş hastalarda CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının belirlenmesinin oluşacak komplikasyonların önlenmesi ve erken tedavinin başlatılması hususunda kullanılacak önemli bir parametre olabileceği bildirilmiştir (37).

Yine septik şoklu hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada periferel dolaşımdaki T lenfosit düzeyleri ve CD4⁺/CD8⁺ oranlarının septik şokun prognozu ve tedavisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir önemli birer biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (38).

Ayrıca meme kanserli insanlarda T lenfosit ve alt tiplerinden CD4⁺/CD8⁺ oranının bu tür vakalarda önemli düzeyde yükseldiği ve bu yüksekliğin tümörün ilerlemesiyle alakalı olduğu düşünülmüştür (39).

Miyokart enfarktüsü insanlarda yapılan diğer bir araştırmada CD4⁺/CD8⁺ T lenfosit oranının sürekli düşük bulunmasının hastalar için kötü bir prognoza işaret olduğu ortaya konulmuştur (40).

Bunların dışında paraziter enfestasyonlarda da bu kriterin işe yaradığı Kojima ve arkadaşları tarafından sarkoidoz'lu insanlarda yaptıkları çalışmayla ortaya konulmuş, özellikle parazitin oluşturduğu vitrözlü sıvıda CD4+/CD8+ T lenfositlerin oranının belirlenmesinin sarkoidoz tanısını koymada oldukça önemli bir faktör olduğu ifade edilmiştir (41).

Sonuç

Hücrel immüniteyle ilişkili durumlarda T lenfosit aktivasyonunda önemli değişimler meydana gelmektedir.

Kaynaklar

1. Alam R . A brief review of the immune system. Prim Care 1998; 25: 727-738.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.
3. Songu M, Katılmış H . Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. J Med Updates 2012; 2: 31-42.
4. Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem 2016; 60: 275-301.
5. Wang Z, Sun Y, Yao W, Ba Q, Wang H. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. Front Immunol 2021; 12: 695484.
6. Calder PC. Immunological parameters: What do they mean? J Nutr Biochem 2007; 137: 773S-780S.
7. Kennedy MA. A brief review of the basics of immunology: The innate and adaptive response. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2010; 40: 369-379.
8. Mosmann T, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989; 7: 145-173.
9. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature 1996;383: 787-793.
10. Abdulmageed M, Omar SA, Madhukar BV. Biology of T Helper Cells and Their Role in Neonatal Infection. J Pediatr Infect Dis Soc 2017; 12: 147-156.
11. Lim EY, Jackson SE, Wills MR. The CD4+ T cell response to human cytomegalovirus in healthy and immuno-compromised people. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10: 202.
12. Chatzileontiadou DS, Sloane H, Nguyen AT, Gras S, Grant EJ. The many faces of CD4+ T cells: Immunological and structural characteristics. Int J Mol Sci 2021; 22: 73.
13. Wherry EJ, Teichgräber V, Becker TC, et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. Nat Immunol 2003;4: 225-234.
14. Ohtsuka H, Koiwa M, Fukuda S, et al. Changes in peripheral leukocyte subsets in dairy cows with inflammatory diseases after calving. J Vet Med Sci 2004; 66: 905-909.
15. Rivas AL, Quimby FW, Coksaygan O, Olmstead L, Lein DH. Longitudinal evaluation of CD4+ and CD8+ peripheral blood and mammary gland lymphocytes in cows experimentally inoculated with *Staphylococcus aureus*. Can Vet J 2000; 64: 232.
16. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, et al . CD4: CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. J Int AIDS Soc 2015; 18: 20052.
17. McBrien JB, Kumar NA, Silvestri G . Mechanisms of CD8+ T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. Eur J Immunol 2018; 48: 898-914.
18. Dudek K, Bednarek D, Szacawa E, Rosales RS, Ayling, RD. Flow cytometry follow-up analysis of peripheral blood leukocyte subpopulations in calves experimentally infected with field isolates of *Mycoplasma bovis*. Acta Vet Hung 2015; 63: 167-178.
19. Oliveira CD, Larsson CE, de Camargo MM. Longitudinal assessment of T-lymphocyte subpopulations during generalized demodicosis in dogs and their relationship with remission. Vet Dermatol 2015; 26: 18-22.
20. Majewska A, Gajewska M, Dembele K, et al. Lymphocytic, cytokine and transcriptomic profiles in peripheral blood of dogs with atopic dermatitis. BMC Vet Res 2016; 12: 1-14.
21. Roosje PJ, Van Kooten PJS, Thepen T, et al. Increased numbers of CD4+ and CD8+ T cells in lesional skin of cats with allergic dermatitis. Vet Pathol 1998; 35: 268-273.
22. Tarpatki N, Terenyi M, Nagy SZ. Changes in the CD4/CD8-positive T lymphocyte ratio in the blood of atopic and non-atopic dogs. Special Issue: 7th World Congress of Veterinary Dermatology. July 24–28, 2012, Vancouver, Canada July 2012. Vet Dermatol 2012; 23 Suppl 1: 58.
23. Martins GDC, Júnior OADOM, Botoni LS, et al. Clinical-pathological and immunological biomarkers in dogs with atopic dermatitis. Vet Immunol Immunopathol 2018; 205: 58-64.
24. Viana KF, Aguiar-Soares RDO, Ker HG, et al. Setting the proportion of CD4+ and CD8+ T-cells co-cultured with canine macrophages infected with *Leishmania chagasi*. Vet Parasitol 2015; 211: 124-132.
25. Adaszek L, Jarosz L, Kalinowski M, et al. Changes in selected subpopulations of lymphocytes in dogs infected with *Babesia canis* treated with imidocarb. Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere 2015; 43: 94-100.
26. Litster A, Lin JM, Nichols J, Weng HY. Diagnostic utility of CD4%: CD8low% T-lymphocyte ratio to differentiate

- feline immunodeficiency virus (FIV)-infected from FIV-vaccinated cats. *Vet Microbiol* 2014; 170: 197-205.
27. Hoffmann-Fezer G, Thum J, Ackley C, et al. Decline in CD4+ cell numbers in cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1992; 66: 1484-1488.
 28. Walker C, Canfield PJ, Love DN. Analysis of leucocytes and lymphocyte subsets for different clinical stages of naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol* 1994; 44: 1-12.
 29. Hofmann-Lehmann R, Holznagel E, Ossent P, Lutz H. Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: Hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 33-42.
 30. Baxter KJ, Levy JK, Edinboro CH, Vaden SL, Tompkins MB. Renal disease in cats infected with feline immunodeficiency virus. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 238-243.
 31. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980; 29: 287-330.
 32. Watabe A, Fukumoto S, Komatsu T, Endo Y, Kadosawa T. Alterations of lymphocyte subpopulations in healthy dogs with aging and in dogs with cancer. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 142: 189-200.
 33. Provinciali M, Moresi R, Donnini A, Lisa RM. Reference values for CD4+ and CD8+ T lymphocytes with naïve or memory phenotype and their association with mortality in the elderly. *Gerontology* 2009; 55: 314-321.
 34. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
 35. Druzhaeva N, Nemeč Svete A, Ihan A, et al. Peripheral blood lymphocyte subtypes in dogs with different stages of myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2021; 35: 2112-2122.
 36. Farabaugh AE, Freeman LM, Rush JE, George, KL. Lymphocyte subpopulations and hematologic variables in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 505-509.
 37. Rioja LF, Alonso P, De Haro J, De la Cruz J. Prognostic value of the CD4/CD8 lymphocyte ratio in moderately burned patients. *Burns* 1993; 19: 198-201.
 38. Chen X, Ye J, Ye J. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets and prognosis in patients with septic shock. *Microbiol Immunol* 2011; 55: 736-742.
 39. Yang X, Ren H, Sun Y, et al. Prognostic significance of CD4/CD8 ratio in patients with breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10: 4787-4793.
 40. Syrjälä H, Surcel HM, Ilonen J. Low CD4/CD8 T lymphocyte ratio in acute myocardial infarction. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 326-328.
 41. Kojima K, Maruyama K, Inaba T, et al. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. *Ophthalmology* 2012; 119: 2386-2392.