

İMMÜN SİSTEM STRES VE DEPRESYON

Dr. İshak ÖZKAN *, Dr. İnci TUNCER **, K.Naci KIRCA ***,
Dr. M. Demirhan AYBAŞ ****, Dr. Duygu FINDIK *****

ÖZET

İmmün sistem organizmayı enfeksiyonlardan ve dış etkenlerden korumaktadır. İmmün sistemle merkezi sinir sistemi arasında bir etkileşme vardır. Bu etkileşme nörohümeral mekanizmalar aracılığıyla olmaktadır. Psikososyal stresler ve depresyon immün sistemi baskılamaktadır.

SUMMARY

Immune System Stress and Depression

The immune system protects the organism against infection and external effects. There is interaction between the immune system and central nervous system. This interaction is mediated by the neurohumeral mechanism. Psychosocial stress and depression suppress the immune system.

GİRİŞ

İmmün sistem kan hücrelerini içeren hücresel yapısı, immünglobulinler, kompleman ve sitokinleri (immünmodülatörler) içine alan hümeral yapısı ile organizmayı enfeksiyonlardan ve bazı dış etkenlerden korumak üzere gelişmiş bir sistemdir. Antijen denilen maddelerin bağışıklık sistemi hücreleri ile temas etmesi ve reaksiyona girmesi sonucu oluşan bağışık cevaptan birisi hümeral bağışıklık cevabıdır. Bunun temeli, kan ve diğer vücut sıvılarında bulunan, gamaglobulin yapısında antijene özgül antikorlardır. Bunların genel adı immünoglobulinlerdir. İnsanda, (İmmünglobulin-Ig) IgA, IgD, IgE, IgG, IgM olmak üzere beş ayrı immünglobulin tarif edilmiştir. Bunlar çeşitli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda ve bazı aşırı duyarlılık olaylarında rol oynarlar. Kompleman ise serumda bulunan, ısıya duyarlı C₁ C₉ a kadar ve alt komponentleri olmak üzere 11 adet değişik protein molekülleridir. Komplemanların eksikliği çeşitli enfeksiyöz hastalıkları artırmakta ve bazı otoimmün hastalıklarda da bazı fraksiyonlarının eksik olduğu bilinmektedir (1,-2). İmmün sistemle beyin, psikososyal stresler ve depresyon arasında karşılıklı ilişkilerin olduğu pek çok yazar tarafından ileri sürülmektedir.

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ve İMMÜN SİSTEM

Merkezi sinir sistemi ile beden fonksiyonları arasındaki ilişki, otonom sistem fonksiyonlarının ve nörohümeral mekanizmaların ortaya çıkmasıyla güncellik kazanmıştır. Hastalık yapıcı etkenler ve hastalığa karşı savunma mekanizmalarının temel yapılarının santral sinir sisteminde bulunduğu görüşü giderek önem kazanmaktadır.

Önceleri zihni hastalıklar arasında bir ilişkinin olmadığı düşünülüyordu. Son yıllarda, zihnin hastalığın ortaya çıkışını etkileyebileceği inancı, hayvan deneylerinden elde edilen

* S.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri A.B.D. Öğr. Üyesi, Yard. Doç.

** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi, Yrd. Doç.

*** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. Öğr. Üy., Yard. Doç.

**** Ankara Sigorta Hst. Psikiyatri Kl. Asistanı

***** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. eski asistanı.

modeller ve klinik çalışmalardan ortaya çıkan bulgularla desteklenmiş, merkezi sinir sistemi ile beden fonksiyonları arasındaki ilişkide immün sistemin rolünün olduğu vurgulanmıştır (3).

Limbik sistemin önemli bir kısmı olan hipotalamus, emosyonların ve duygusal hayatın vazgeçilmez bir parçasıdır. Öfke, üzüntü, sıkıntı gibi duygular, cinsel duygu ve davranışlar, analık güdüsü, kaçma ve kurtulma gibi bazı içgüdüsel dürtüler, ödül ve ceza gibi motive davranışların hipotalamustan kaynaklandığı veya buradan yönlendirildiği bilinmektedir. Yine hipotalamusun, kardiyovasküler regülasyon, kan osmolaritesi, su ve gıda emilimi, vücut ısısı gibi homeostatik mekanizmaların düzenlendiği bir merkez olduğu ve biyolojik ritimlerle ilişkisi bulunduğu bildirilmektedir (4).

Hipotalamus, insan duygusal hayatı, davranışları ve beden fonksiyonları üzerinde etkili bir merkez olduğu kadar, immün sistemle merkezi sinir sisteminin ilişkilerinin araştırılmasında özel önemi olan bir beyin alanıdır. Beyin ve immün fonksiyon arasındaki ilişkinin sistematik olarak incelenmesi, beyin lezyonlarının anafilaktik şok üzerindeki etkilerini ele alan bir seri çalışma ile başlamış ve bununla ilgili olarak tavşan ve kobaylarda bilateral orta beyin lezyonlarının anafilaktik şok üzerindeki etkilerini ele alan çalışmalar yapılmıştır. Tavşan ve kobaylarda bilateral orta beyin lezyonlarının anafilaktik ölümü inhibe ettiği bildirilmiş, anafilaktik şokun, hipotalamusun tüberal bölgesindeki fokal lezyonlarla önlenebileceği gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalarda; kobaylarda bazal hipotalamusun anterior, median ve posterior bölgelerinde yapılan bilateral elektrolitik lezyonların anafilaksi üzerindeki etkisi incelenmiş ve anterior lezyonların anafilaksiyi önlediği bulunmuştur (4).

Hipotalamik uyarımın gecikmiş tip aşırı hücrel duyarlılığı artırdığı, hipotalamus veya retiküler formasyonun bilateral lezyonlarında düşük antikor titrasyonu bulunduğu ve posterior hipotalamus lezyonlarında kompleman fikse edici antikorların baskılandığı tespit edilmiştir (4). Diğer taraftan immünizasyon işleminin hipotalamik noradrenerjik aktiviteyi değiştirdiği, hipotalamusun ventromedial nukleuslarındaki nöronların uyarılma hızlarını artırdığı bilinmektedir (5). Anemisi, granülositopenisi, kilo kaybı veya lenfositopenisi olmayan primer benign veya malign beyin tümörlü hastalarda cilt testi antijenlerine karşı normallere göre gecikmiş tip aşırı duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (4).

Immün sistemin çeşitli nöroendokrin hormonlardan etkilendiği, özellikle glukokortikoidlerin ve kortikosteroidlerin, T hücrelerinin olgunlaşmasını baskıladığı fare ve sıçanlarda yapılan deneylerle ortaya konmuş, ancak bu durumun insanlarda görülmediği bildirilmiştir (6). Nöroendokrin hormonlardan etkilenen immün sistem, aynı zamanda merkezi sinir sistemini de etkilemekte, bu da antijenik uyarımı takiben hipotalamusun uyarılması ve plazma kortizol düzeyinin artması ile açıklanmaktadır (5).

Katekolaminlerin, lenfositlerin hem dağılımını, hem de fonksiyonlarını etkiledikleri, lenfosit kültürlerine ilave edildiklerinde antikor oluşumunu baskıladıkları bildirilmektedir. İn vivo şartlarda bu etkinin lenfosit dağılımını değiştirebilme yetenekleri ile bağlantılı olduğu da görülmektedir. Gönüllülere yapılan epinefrin enjeksiyonunun periferik kanda toplam lenfosit sayısında ve natürel killer hücrelerde artmaya, T hücrelerinde ise nisbi azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (7).

Birçok çalışmada hipotalamik lezyonların, hem anafilaksi mediatörlerinin salınımını, hem de bunlara karşı hedef organ cevaplarını değiştirebileceği gösterilmiştir (8). Nöroimmün bağlantılarından en iyi bilinenin hipotalamik-pitüiter-adrenal aks olduğu, bu-

rada kortikosteroidlerin salınımının potansiyel bir biyokimyasal yol sağladığını, böylece katekolaminlerin immün sistemde bir etkiye sahip oldukları, opioid peptitlerin stres esnasında salındıkları, ağrıdaki rollerine ilaveten immünmodülatör olarak rol oynadıkları bildirilmiştir (9). İmmünizasyonun hipotalamik noradrenerjik aktiviteyi değiştirdiği, sıçanlarda hipotalamusun ventromedial nukleuslarındaki nöronların uyarılma hızını artırdığı saptanmış, immün cevap ile hipotalamus arasında bir "feed back" mekanizmasının varlığı ortaya atılmıştır (5).

İmmünolojik reaksiyonlar üzerindeki psikososyal etkiler nörofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilmekte, psikolojik faktörlere bağlı olarak oluşan somatik hastalıkların psişik belirtilerinin, somatik belirtilere dönüşmesi immün sistem yoluyla olmaktadır. Ayrıca immün sistemin nöroendokrin hormonlara ve transmitterlere duyarlı olduğu, immün aktivitenin glukokortikostroidler, ACTH, endorfin, ankefalinler ve asetilkolin ile değişikliğe uğradığı saptanmıştır (4-10).

STRES VE İMMÜNİTE

Akut stres geçici immünsupresyona benzer bir etki yapmaktadır. Akut şiddetli stres etkisi altında tavşanların damar düz kaslarının sempatik uyarılmaya duyarlılıklarının, sınavdaki öğrencilerde IgA sekresyon hızının arttığı, işyükü yüksek olanlarda öğlen alınan kan örneklerinde plazma kortizol düzeyinin, sabah normal kortizol düzeylerine göre düşük olduğu saptanmıştır (8, 11, 12).

Glaser ve ark. (1987) Alzheimer hastası olan ailelerde, uzun dönem stres etkisi altında immün cevapları araştırmışlardır. Bu ailelerde stresi daha az bulmuşlar, ancak total T lenfositlerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır (13). Aynı yazar ve ark. yine, kötü evlilik yapmış, ayrı yaşayan ve boşanmış kadınlarla yaptıkları başka bir araştırmada; bir yıl ve daha az süre ayrı yaşayan kadınlarda, kontrol grubuna göre, natürel killer (NK), helper hücresi ve blastojenik cevabı düşük seviyede, EBV VCA ya karşı ise yüksek antikör titrasyonu bulmuşlar, bu bulgunun boşanmanın daha fazla mortaliteye yol açtığını gösteren epidemiyolojik bulgularla uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (14).

Yakın zamanda ailesinden birini kaybetmiş veya ailede ciddi hastası olanlarda yapılan bir araştırmada; bu çeşit stres karşısında, depresyon faktörü yüksek olanlarda mitojen ve allojenik hücrelere cevapta bozulma tespit edilmiştir (15). Kadınlarda işsizliğin immünolojik etkileri dokuz ay boyunca prospektif olarak araştırılmış, dokuz aylık işsizlik sonunda, işsizlerde lenfositlerin "phytohemaglutinin" reaktivitesinin ve tüberkülin (PPD) testine cevabın önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur (16).

DEPRESYON VE İMMÜNİTE

Stres karşısında immün fonksiyonlarda değişiklikler meydana gelmektedir. Stres aynı zamanda depresyonun, pek çok psikosomatik hastalığın ve bazı davranış değişikliklerinin de sebebidir. Bu nedenle depresyonda da immün fonksiyonlarda değişmelerin olabileceği kabul edilmektedir. Bunu açıklayan bazı immün değişikliklerle ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Major depresyonu olan bir grup hastada serebrospinal sıvıdaki CRF-LI (Kortikotropin releasing faktör benzeri immün aktivite) artmış bulunmuştur. CRF-LI şizofreni ve demansta artış göstermemiştir (17). Major depresyonlu kronik ağrılı, major depresyonsuz kronik ağrılı hastalarla normaller karşılaştırılmış, serebrospinal sıvıda CRF-LI konsantrasyonları major depresyonlularda önemli derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (18).

Depresyon oluşumunda biyojenik aminlerin önemi pek çok araştırmanın konusu olmuş, depresyonla biyojenik aminler arasındaki ilişkinin varlığı ortaya konmuştur. Son zamanlarda biyojenik aminlerle immün sistem arasındaki ilişki de araştırma konusu olmaktadır. Bazı depresyonlu hastaların serumlarında kortizol düzeyleri anormal derecede yüksek bulunmuş ve depresyonlu hastalarda kortizol üretiminin baskılanmasında bir anormallik olduğu gösterilmiştir. Yine CRF infüzyonuna karşı ACTH salgılanmasında da azalma olduğu görülmüştür (19, 20)

Depresyonlu hastalarda, immün fonksiyonlarla ilgili olduğu bilinen B ve T hücrelerinde de bazı değişiklikler bulunduğu, lenfosit alt grupları ve monoklonal antikolarla yapılan immün florasan tekniği ile incelenmiştir. Depresyonlu hastalarda T₄ ve T₁₁ hücrelerinde önemli derecede azalma bulunduğu, normallere göre mitojenik cevapta, total B ve T hücrelerinde azalma tespit edildiği, yine B ve T hücrelerinin çoğalmalarının azaldığı saptanmıştır (20, 21, 22).

SONUÇ

Immün sistem ve immün fonksiyonlarla merkezi sinir sistemi arasında gerek nörohümeral mekanizmalar aracılığıyla, gerekse direkt olarak sinirsel uyarılma yoluyla bir ilişki bulunmaktadır. Stres karşısında immün fonksiyonlardaki değişimler pek çok araştırmacı tarafından hem hayvanlarda, hem de insanlarda belirlenmiştir. Depresyonla immün mekanizmalar arasında da bir ilişkinin olduğu yapılan araştırmalarla belirtilmiştir. Immün sistem, beyin ve psikişik fenomen arasındaki bu yoğun çalışmaların psikişik fenomene değişik açılardan bakmamıza neden olacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan, H.: temel Mikrobiyoloji ve bağışıklık Bilimi. Barış Yay. Bornova/İzmir 334-355, 1987.
2. Gülmezoğlu, E.: bağışıklığın Temelleri. Hac. Ü. Yay. Ankara 38-158, 1983.
3. Solomon, G., Amkraut, A.: Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. Annu. Rev. Microbiol. 35, 155-184, 1981.
4. Stein, M., Steven, J.S., Steven, E.K.: Immune Disorder. Kaplan, H.I. (Ed), Comprehensive Textbook of Psychiatry, Fourth ed. Vol.2, Baltimore/London, Williams and Wilkins, 1206-1212, 1985.
5. Basedovsky, H. et al.: The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. Science. 221, 564-565, 1983.
6. Cupps, T., Fauci, A.: Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. Immunol. Rev. 65, 133-150, 1982.
7. Cray, B., et al.: Epinephrine changes in the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of humans. J.Immunol. 131, 1178-1181, 1983.
8. Caplan, R.D., Sidney, C. and John, French, R.P. JR.: White collar work load and cortisol: disruption of a circadian rhythm by job stress. J. Psychosom. Res. 23 (3), 181-193, 1978.
9. Locke, S.E., Kraus, L., Leserman, J. et al.: Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. Psychosom. Med. 46, 7-14, 1984.
10. Marx, J.: The immune system "belongs in the body." Science. 227, 1190-1192, 1985.
11. Kiecolt-Glaser, J.K., Garner, W., Speicer, C. et al.: Psychosocial modifiers of innunocompetence in medical students. Psychosom. Med. 46, 7-14, 1984.

12. Repoort, R., Bevan, J.A.: Acute stress reduces the sensitivity of the vasculature to sympathetic control. *Experientia*. 35, 1609-1611, 1979.
13. Kiecolt-Glaser, J.K., Ronald, G., Edwin, C.S. et al.: Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom. Med.* 49, 523-535, 1987.
14. Kiecolt-Glaser, J.K., Laura, D.F., Paula, O. et al.: Marital quality, marital disruption and immune function. *Psychosom. Med.* 49(1), 13-34, 1987.
15. Linn, B.S., Linn, M.W., Jensen, J.: Stressful events, dysphoric mood and immune responsiveness. *Psychol. Rep.* 54, 219-22, 1984.
16. Arnetz, B.B., Wasserman, J., Pertini, B. et al.: Immune function in unemployed women. *Psychosom. Med.* 49(1), 3-11, 1987.
17. Nemeroff, C., Winderlov, E., Bisette, G. et al.: Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 226, 1342-1344, 1984.
18. France, R.D., Bruno, U., K. Ranga, R.K. et al.: CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in chronic pain patients with and without major depression. *Biol. Psychiatry*. 23, 86-88, 1988.
19. Holsboer, F. et al.: Blunted corticotropin and normal cortisol response to human corticotropin-releasing factor in depression. *N. Engl. J. Med.* 311, 1127, 1984.
20. Schleifer, S.J., Keller, S.E., Meyerson, A.T. et al.: Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch. gen. Psychiatry*. 41, 484-486, 1984.
21. Kronfol, Z., Silva, J., Greden, J. et al.: Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci.* 33, 241-247, 1983.
22. Krueger, R. et al.: Lymphocyte subsets in patients with major depression: preliminary findings. *Adv. Immunol.* 1,59, 1984.