



Uyku ve Bağışıklık Sistemi

Dr. Duygu Yazıcı^{1,2}, Prof. Dr. Yüksel Peker^{1,3,4,5,6,7}

¹ Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

² İsviçre Alerji ve Astım Araştırmaları Enstitüsü (SIAF), Davos, Graubünden, İsviçre

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Harvard Üniversitesi, Uyku ve Sirkadyen Bozukluklar Bölümü, Boston, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri

⁵ Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji, Alerji ve Yoğun Bakım Bölümü, Pittsburgh, Pennsylvania, Amerika Birleşik Devletleri

⁶ Göteborg Üniversitesi Sahlgrenska Akademisi, Göteborg, İsveç

⁷ Lund Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji ve Alerji Bölümü, Lund, İsveç

GİRİŞ

Uyku-bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin halk arasında ilk yüzyıllardan beri en sık konuşulan konulardan biri olduğu bilinmektedir (Besedovsky ve ark., 2019). Bir enfeksiyon durumunda yorulur, uyku gereksinimi artar ve "iyi bir gece uykusunun en iyi ilaç" olduğu söylenir. Aynı zamanda, uzun süreli uykusuzluklarda vücudun savunma sisteminin zayıfladığı ve nezle, grip ya da başka bir enfeksiyon kapmaya daha yatkın hale geldiği de varsayılmaktadır. Bu ilişkilerle ilgili ilk bilimsel analizler, M.Ö. 350 yılında Aristo'nun "Uyku ve Uykusuzluk Üzerine" adlı kitabında yapıldığı bildirilmiş; uykunun sindirim sırasında mideden çıkan sıcak buharlar tarafından tetiklendiği ve ateşli hastalarda benzer bir uyku tepkisinin gözlemlenebileceği anlatılmıştır (Besedovsky ve ark., 2019).

Yirminci yüzyılın başlarında ise araştırmacılar, uyanıklık sırasında artan, uykuyu tetikleyen ve uyku sırasında tekrar temizlenen bir hipnotoksinin olduğunu varsaymışlardır. Bu bağlamda, 1980'lerde keşfedilen ilk hipnotoksinin, bakteri hücre duvarı bileşeni "muramil" peptidi olduğu ortaya çıkmış ve 2000 yıldan daha uzun bir süre önce olduğu gibi, gastrointestinal sistemden türediği varsayılmıştır. Bağışıklık sistemini aktifleştiren ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1beta (IL-1 β) gibi uyku düzenleyici sitokinlerin salınmasına neden olan muramil peptit ve diğer mikrobiyal ürünlerin uykunun en derin şekli olan yavaş dalga uykusunun (YDU) homeostatik düzenlemesine katkıda buldukları da hayvan modelleri ile gösterilmiştir. Her iki sitokinin de bulaşıcı bir hastalığa maruz kalma durumunda YDU yanıtına benzer şekilde aracılık ettiği bildirilmiştir (Majde & Krueger, 2005).

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında yapılan erken çalışmalarda da, köpeklerde tam uyku yoksunluğunun birkaç gün sonra ölüme yol açtığı gösterilmiştir. Daha sonraki kontrollü çalışmalarda da sıçanlarda tam uyku yoksunluğunun 2-3 hafta sonra ölüme neden olduğu gösterilmiştir (Rechtschaffen ve ark., 1983). Aynı şekilde tam uyku yoksunluğu yöntemi uygulandıktan sonra sistemik bir bakteriyel enfeksiyona maruz bırakılan sıçanların bağışıklık sistemlerinde bozulma olduğu rapor edilmiştir (Everson, 1993). Son zamanlarda yapılan diğer deneylerle birlikte, tüm bu gözlemler, uykunun bağışıklık sistemi için yaşamsal bir önemi olduğunu göstermektedir.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Genel anlamda bağışıklık sistemi (immün sistem), vücuda karşı iç ve dış tehditleri tespit edip, ortadan kaldıran bir savunma

sistemidir. Bu sistem vücudun her tarafına hücreler yardımıyla ulaşır. Lökositler veya akyuvarlar olarak adlandırılan hücreler, iki ana kategoride sınıflandırılır: 1) Granülositler (doku mast hücrelerine dönüşen nötrofiller, eozinofiller veya bazofiller) gibi özgün olmayan, doğal, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri, doku makrofajlarına dönüşen kan monositleri (ör., deride Langerhans hücreleri, beyinde mikroglia benzeri makrofajlar), dendritik hücreler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler gibi özgün olmayan lenfositler; 2) Özgün, edinilmiş bağışıklık sistemi hücreleri olarak da adlandırılan kemik iliğinde (B lenfositleri veya B hücreleri) veya timusta (T lenfositleri veya T hücreleri) gelişen ve benzersiz reseptörleri (B hücresi reseptörü, T hücresi reseptör) ekspresyen eden ve özel bir antijenik peptidi tanıyan hücreler (Abbas ve ark., 2018). Lökositler, birincil (kemik iliği, timus) ve ikincil (lenf düğümleri, dalak, mukoza ile ilişkili lenfatik doku) lenfoid organlarda ortaya çıkar, gelişir ve bu lenfoid organlar ve dokular arasında kan dolaşımı ve lenfatik damarlar yoluyla vücut boyunca trafik oluştururlar. Lökositler birbirleri ve diğer immün olmayan hücreler ile çözünür mediyatörleri (sitokinler, kemokinler, yüzey molekülleri, veziküller, vb) ve hücreden hücreye teması (yüzey moleküllerini içeren) kullanarak iletişim kurarlar. Bu hücrelerin savunma mekanizmaları, humoral (çözünür araçlar) ve hücresel bağışıklık (fagositoz, sitotoksisite) olarak sınıflandırılabilir ve artan özgüllükle çoklu artış düzeylerini içerir (Şekil 1).

Vücudun iç ve dış yüzeylerindeki mukozal ve deri epitelyumu, antimikrobiyal peptitler ve aynı zamanda immün olmayan hücreler tarafından da üretilen kompleman faktörleri tarafından korunan fiziksel bariyerlerdir (Şekil 1). Bir patojen bu engelleri kırarak vücudu istila etmeyi başarır, dokuda yerleşik makrofajlar veya dendritik hücreler, genlerde kodlanmış doğuştan gelen bağışıklık sensörleri olan patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors, PRR) ile zorluğu tanırlar. PRR'ler, sırasıyla inflamazom veya NF- κ B gibi enflamatuar sinyal yollarını aktifleştirerek IL-1, IL-6 ve TNF gibi akut faz sitokinlerinin, antiviral aktiviteye sahip interferonların (IFN), prostaglandinler (PG) gibi vazoaktif mediyatörlerin ve daha fazla lökosit çeken kemokinlerin (kemotaksis) salgılanmasını sağlar. Lokal olarak, bu süreçler klinik enflamasyon belirtileri (kızarıklık, şişme, ısınma, ağrı, işlev bozukluğu) ve fagositozun hızlı doğal bağışıklık mekanizmaları veya patojeni yok eden antimikrobiyal maddelerin salınmasıyla sonuçlanır (ör., reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species, ROS]). Sistemik olarak, bu akut faz tepkisi, ateş ve hastalık davranışı gibi merkezi sinir sistemlerine neden olur.