

PSIKONÖROİMMÜNOLJİ

Ö. Bozo*

ÖZET:

Bu makalede yeni bir alan olan psikonöroimmünoloji'nin (PNI) ortaya çıkışı ve günümüze kadar bu alanda ne tür çalışmalar yapıldığı anlatılmıştır. Psikonöroimmünoloji, davranış, beyin ve bağışıklık sisteminin etkileşimini inceleyen alan olarak tanımlanmaktadır. Bu alandaki ilk çalışma bağışıklık sistemi işlevlerinin klasik koşullama ile değiştirilebileceğini ispatlamıştır. Bu alandaki diğer çalışmalar da göstermiştir ki; öğrenme beynin fonksiyonlarından biri olduğu için beyin ve bağışıklık sistemi arasında bir bağlantı vardır. Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi ve dolayısıyla öğrenme süreçleri arasında bağlantı olduğu hem deney hayvanları hem de insanlarda yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Psikonöroimmünoloji beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki bağı inceleyen alan olarak tanımlandığından, bu bağın kuramsal sonucu olarak, stres gibi psikolojik deneyimlerin bağışıklık sisteminin işlevleri üzerinde etkili olabileceği, bunun da hastalık süreci üzerinde bir etkisi ola-

bileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda, bu makalede stresin beyne ve bilişe, nasıl ve ne zaman zararlı olduğu tartışılmıştır. Son olarak, günümüzde oldukça popüler bir alan psikonöroimmünolojiyi bekleyen tehlikeler ve bu alanda çalışan araştırmacıların bilim sınırları içerisinde kalmak için neler yapmaları gerektiği tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: psikonöroimmünoloji, stres, bağışıklık sistemi, öğrenme.

Psychoneuroimmunology

SUMMARY:

This article explains the emergence of a new area, psychoneuroimmunology (PNI) and discusses the studies conducted in this area. Psychoneuroimmunology is defined as the study of interactions between behavior, brain, and immune system. The first study in this area proved that immune responses can be changed by classical conditioning. Other studies in this area showed that since learning is one of the functions of brain, they did prove the connection between brain and immune system. The connection between the immune system and the

* Dr., Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Psikoloji Bölümü.

brain was shown by many convincing findings of both human and animal studies. Since PNI is defined as the study of connection between the brain and the immune system, the theoretical consequence of that link is that psychological experiences, like stress, can have an effect on the immune function, which in turn may have an effect on the disease course. Thus, this article discusses how and when the stress affects the brain and cognition. Finally, the frightening sides of the popularity of psychoneuroimmunology and the points that needs to be paid attention in order to stay in the limits of the 'science' are discussed.

Key Words: psychoneuroimmunology, stress, immune system, learning.

GİRİŞ

Psikonöroimmünoloji (PNI), davranış, beynin ve bağışıklık sisteminin etkileşimini inceleyen alan olarak tanımlanmaktadır (Maier ve ark. 1994). Halk arasında çok uzun yıllardır dile getirilen stresin sağlık üzerindeki olumsuz etkisine günümüzde psikonöroimmünoloji alanı –mekanizmasını da kanıtlayarak- açıklama getirmektedir (Glaser ve Kiecolt-Glaser 2005). Başka bir deyişle, psikonöroimmünoloji, stresli durumların ve bu durumların yarattığı olumsuz duyguların, nasıl olup da fizyolojik değişikliklere yol açtığını açıklığa kavuşturmaktadır. Psikonöroimmünolojinin derinliklerine inmeden önce, davranış bilimcilerin bağışıklık sistemi ile ilgili çok da detaylı bir bilgiye sahip olmadıklarını göz önünde bulundurarak, bağışıklık sistemini tanıttıcı kısa bir bilgi vermenin iyi olacağı düşünülmüştür. Bağışıklık sistemi doğal ve spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık, sadece memelilerin değil, sünger gibi daha alt sınıflardaki organizmaların da sahip olduğu bir özelliktir. Doğal bağışıklık hücreleri belirli bir patojene karşı koruma sağlamaktansa, gerektiğinde çok kısa bir süre içerisinde birbirinden farklı bir çok patojene karşı saldırıya geçerler (Segerstrom ve Miller 2004).

Doğal bağışıklıktaki en büyük sayıdaki hücre grubu nötrofil, makrofaj ve fagositik hücrelerden oluşan ve hedeflerini yiyen granülositlerdir. Bu hücreler tarafından verilen genel tepkiye iltihaplanma tepkisi denir. İltihaplanma tepkisinde nötrofiller ve makrofajlar yaralanan bölgeye akın ederler ve işgalci hücrelere hasar vermek için toksik maddeler salgırlar ve hem işgalci hücreleri hem de hasar görmüş dokuyu yerler. Makrofajlar ayrıca sitokin adı verilen iletişim moleküllerini salgırlar. Sitokinlerin ateşte, iltihaplanma tepkisinde, ve yaraların iyileşmesine yardımcı olmada büyük etkisi vardır. İnterlökin (IL)-1, IL-6, ve TNF α (tumor necrosis factor alpha) sitokinlerden bazılarıdır. Parazitlere karşı savaşta ve alerjilerde rol alan mast hücre ve eozinofiller de diğer granülositlerdir (Segerstrom ve Miller 2004).

Doğal bağışıklıkta rol alan diğer bir hücre de doğal katil hücrelerdir. Doğal katil hücreler, hücrelerin yüzeyindeki kendi doku moleküllerinin yokluğunu farkederek ve üzerlerine toksik maddeler salgılayarak bu hücreleri yok ederler. Doğal katil hücrelerin, henüz spesifik bağışıklık etkin hale gelmeden virütik enfeksiyonların erken fazlarını sınırlandırmada ve malign hale gelmiş organizmanın kendi hücrelerine saldırıma önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Son olarak, bir protein ailesi olan kompleman de doğal bağışıklığın bir parçasıdır. Kompleman proteini fagositi ve iltihaplanmayı düzenleyen mikroorganizmalara bağlanır. Kompleman aynı zamanda antikorlar tarafından sağlanan bağışıklığa da yardımcı olur (Segerstrom ve Miller 2004).

Spesifik bağışıklığın özelliği doğal bağışıklığa göre daha spesifik ve yavaş olmasıdır. Lenfositlerin hücrelerinin yüzeylerinde reseptörler vardır. Her hücredeki reseptör sadece bir moleküler şekle ya da antijene uyar ve bu yüzden de sadece bir çeşit antijene tepki verir. Aktive edildiğinde, bu antijene özel hücreler belli bir antijene karşı hücre popülasyonu oluşturmak için bölünürler. Bu sürece çoğalma tepkisi denir.

Ancak tam bir korunma sağlanana kadar günler geçebilir ve bu yüzden de, bu sağlanana kadar vücut doğal bağışıklığa güvenmek zorundadır (Segerstrom ve Miller 2004).

Spesifik bağışıklıkta görev yapan üç çeşit lenfosit vardır: T-yardımcı hücre, T-sitotoksik hücresi ve B-hücre. T-yardımcı hücrelerin başlıca görevi immün tepkisinin geri kalanını yönlendiren ve büyüten sitokinleri üretmektir. T-sitotoksik hücreleri, virüsler yüzünden enfekte olmuş hücreleri tanır ve onları yok eder. B-hücreleri ise antikor denilen çok fonksiyonlu çözümlü proteinler üretirler. Bakteriyel toksinleri nötralize etmek, serbest bir virüse bağlanarak onun hücrelere girişini engellemek ve opsonizasyon bu antikorların fonksiyonlarındandır. Beş çeşit antikor vardır: Salgılarda bulunan immünglobülin (Ig) A, alerjilerle ilgili olan mast hücrelerine bağlanan IgE, kan dolaşımından antijenleri temizleyen IgM, dokuya yayılıp plasentaya geçen IgG, ve B-hücreleri tarafından üretilen fakat henüz önemi bilinmeyen IgD (Segerstrom ve Miller 2004). Bağışıklık sisteminin ve elemanlarının kısaca işleyişini anlattıktan sonra psikonöroimmünoloji alanını tanıtmaya geçebiliriz.

Daha önce de belirtildiği üzere, psikonöroimmünoloji (PNI), davranış, beyin ve bağışıklık sisteminin etkileşimini inceleyen alan olarak tanımlanmaktadır (Maier ve ark. 1994). Azar (1999) psikonöroimmünolojinin başlangıcını şöyle anlatmıştır: Psikonöroimmünolojinin babası sayılan Robert Ader, 1970'lerin başında farelerde tat kaçınması üzerinde çalışırken, fareleri siklofosomid – sakarin eşlemeleriyle koşulladıktan sonra sönme denemeleri sırasında bazı farelerin öldüklerini gözlemledi. Bu ölümler koşullama sırasında kullanılan sakarin miktarına göre değişiyordu. Ader'in bu durumu açıklayan hipotezi şuydu: Fareleri sakarinden kaçınmaya koşullarken, aynı zamanda siklofosomid'in etkisiyle farelerin bağışıklık sistemi de bastırılmaya koşullanmış oluyordu. Böylece, fareler ne zaman sakarine maruz bırakılırsa, bağışıklık sistemleri bastırılmış oluyordu. Ader

bu hipotezini bir immünolog olan Nicholas Cohen'i tanıdıktan sonra test etme şansını buldu ve daha sonra bu ikili bağışıklık sisteminin işlevlerinin klasik koşullama ile değiştirilebileceğini ispatladıkları çalışmalarını yayınladılar (Ader ve Cohen 1975). Öğrenme beyin fonksiyonlarından biri olduğu için, Ader ve Cohen bu çalışmaları ile beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki bağlantıyı da göstermiş oldular.

Merkezi Sinir Sistemi ve Bağışıklık Sistemi

Ader ve Cohen'in çalışmasından sonra (1975) merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi göstermek için pek çok araştırma yapılmıştır. Pennis (1997) bağışıklık sistemi ve nöroendokrin sistemi arasındaki bağlantıyı ikiye ayırmıştır: Birincisi, dalak ve lenf düğümleri gibi bağışıklık sistemi organlarını donatan sinirlerin oluşturduğu fiziksel bağlantı, ikincisi ise interlökinler, nörotransmitterler ve hormonları içeren moleküler bağlantı. Maier ve arkadaşları da (1994) merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki iki yönlü ilişkiyi ele almış ve Felten ve arkadaşlarının (1987) araştırmasına atıfta bulunmuşlardır. Bu çalışmada Felten ve arkadaşları (1987) beyin bağışıklık sistemi ile olan fiziksel bağlantısını sempatik sinir sisteminin timus, kemik iliği, dalak ve lenf düğümleri sinirlerle donatması aracılığı ile yaptığını belirtmişlerdir. Bu sinir donatımlarının yanısıra, bağışıklık sisteminin organlarında ve sinir hücrelerinde, beyin hücrelerinin uçları tarafından salgılanan katekolaminler için reseptörler vardır. Benzer şekilde, T ve B hücrelerinin de böbreküstü bezleri tarafından salgılanan glukokortikoidler için reseptörleri vardır. Bu nedenle, hipotalamus lezyonları, hipotalamik bölgelerin elektrikle uyarılması ya da lenfositler üzerinde yer alan ve hormonların bağlandığı reseptörlerdeki bir tıkanıklık gibi bağışıklık sisteminin tepkisini de değiştirmektedir. Pennis (1997) zihinsel durumların bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini şu şekilde anlatmıştır. Stres hipotalamus-hipofiz bezi-böbreküstü bezleri

(hypothalamic pituitary adrenal) eksenini tetikler ve bu da hipotalamusu kortikotropin salgılayıcı faktör üretmesi için uyarır. Kortikotropin salgılayıcı faktör de böbreküstü bezlerinin kortikosteroid salgılamasını sağlar. Bu süreç, kandaki glukoz seviyesini yükselterek interlökin-1 üretimini engeller ve bu da iltihaplanma tepkisinin şiddetini azaltır.

Bu iki yönlü ilişkinin diğer yönü bağışıklık sisteminden merkezi sinir sistemine doğrudur. Maier ve arkadaşları (1994) merkezi sinir sisteminin, beynin hem kimyasal hem de elektriksel faaliyetlerini değiştiren bağışıklık davranımı süreci hakkında detaylı bilgi alması gerektiğini belirtmiştir. Maier ve arkadaşları (1994) bağışıklık davranımı sürecinde beyinde meydana gelen faaliyet değişikliklerine bir çok örnek vermişlerdir. Uygulanan bir antijenden dolayı B hücrelerinin çoğalması sonucunda meydana gelen hipotalamik nöral faaliyet (Besedovsky ve ark. 1977) ve hipotalamustaki nörotransmitter değişimi (Carlson ve ark. 1987) bunlara örnektir. Bağışıklık sisteminden merkezi sinir sistemine doğru olan rota ile ilgili Pennis (1997) sitokin kuramından bahsetmiştir. Bu kuram IL-1, IL-6, ve TNF- α 'nın bağışıklık sisteminin beyne olan mesaj taşıyıcıları olduğunu iddia etmiştir. Pennis (1997) bu kuramı vücut ısısındaki artışın, bu mesaj taşıyıcılarının harekete geçmesi ve kan beyin bariyerini aşabilmek için gerekli seviyeye ulaşmasına göre çok hızlı geliştiğini söyleyerek eleştirmiştir. Watkins ve arkadaşları (1994) bağışıklık sistemi mesajlarının beyne doğru nöral bir rota takip ettiğini ve siniri kesildiğinde hastalık belirtilerinin bloke edildiğini bularak bu duruma alternatif bir açıklama getirmişlerdir.

Stres ve Stresin Bağışıklık Sistemi ve Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Psikonöroimmünoloji (PNI) beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki bağı inceleyen alan olarak tanımlandığından, Azar (1999) bu bağın kuramsal sonucu olarak, stres gibi psikolojik deneyimlerin bağışıklık sisteminin işlevleri üzerinde etkili olabileceğini, bunun da hastalık

süreci üzerinde bir etkisi olabileceğini belirtmiştir. Bu kuramsal çıkarıma paralel olarak PNI literatüründe en hızlı büyüyen alan stresin bağışıklık sistemi ve sinir sistemi üzerindeki etkisi konusundadır. Bu bağlamda yapılan bir çok araştırma (Kemeny ve Gruenewald 1999, Rabin 1999, Ader, Felten ve Cohen 2001, Glaser ve Kiecolt-Glaser, 1994; aktaran Cohen, Miller, Bruce ve Rabin 2001; s. 9) psikolojik stresin davranışsal ya da nörobiyolojik yollarla antikor üretimini etkileyebileceğini belirtmiştir.

Dhabhar ve McEwen (1997,1999) stresi bir uyarı ile başlayan -stres yaratıcı-, bu uyarının beyinde faaliyet yaratan -stres algısı- ve bunun da fizyolojik sistemi faaliyete geçiren -stres tepkisi- olaylar zinciri olarak tanımlamıştır. Stresin davranışsal, otonom ve hormonal olmak üzere üç bileşeni vardır (James 1884; Lange 1887: aktaran Carlson, 2001: s. 358 – 359). Sempatik adrenal medullanın epinefrin ve norepinefrinin salgılanmasıyla yönetilen otonom bileşeni ve HPA ekseninde yer alan hipofiz bezinin salgıladığı epinefrin, norepinefrin ve steroid stres hormonu tarafından yönetilen hormonal bileşen, organizmayı tehlikeli durumlarda hızlı bir şekilde kaçmaya ya da savaşmaya hazırlar (Carlson 2001). Eğer stres yaratıcı bir ya da iki dakikadan uzun sürerse HPA devreye girer ve hipotalamusun paraventiküler çekirdeği kortikotropin salgılayıcı faktör'ü salgılar. Kortikotropin salgılayıcı faktör'ün salgılanması ön hipofiz bezinin adrenokortikotropik hormonunu salgılamasını sağlar ve bu hormon da adrenal korteksi uyararak hayvanlarda glukokortikoidler, insanlarda da kortizolün salgılanmasını sağlar (Carlson 2001). Stresin bağışıklık sistemini etkilemesi glukokortikoidler aracılığı ile olur çünkü glukokortikoidler etkin bir bağışıklık sistemi faaliyetini sağlamak için bir çok geni harekete geçirebilen bağışıklık sistemi hücrelerine engel olur (Marx 1995).

Sapolsky (1996), stresin beyne neden zararlı olduğunu tartışmıştır: Glukokortikoidler insanların akut stresi atlattığını sağlar, fakat

glukokortikoid salgılanması uzun süre devam ederse ters bir etki yaratabilir. McEwen ve arkadaşları (1992) farelerin glukokortikoide uzun süre maruz kaldıklarında bunun başta oldukça fazla glukokortikoid reseptörüne sahip olan hipokampus olmak üzere beyinde kimyasal ve yapısal değişikliklere yol açtığını göstermiştir. McEwen ve arkadaşları (1992), glukokortikoide bir kaç ay maruz kalındığında, nöronlarda kalıcı kayıplar dahi olabileceğini belirtmişlerdir. Yeni doğmuş farelere elle dokunulduğunda farelerde nörokimyasal ve davranışsal olarak iyi yönde bir değişim olur (Francis ve ark. 1996). Bu pozitif değişikliklerden bazıları glukokortikoidin daha az salgılanması, daha az nörodejenerasyon ve yaşlılıkta daha az bilişsel eksikliklerdir (Meaney ve ark. 1988). Francis ve arkadaşları (1996) elle dokunmanın glukokortikoidler üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmayı şu şekilde açıklamıştır: Elle dokunma hipokampusu doğru olan serotonojik projeksiyonları tetikleyen tiroid hormonunu faaliyete geçirir ve bu da hipokampus nöronlarındaki glukokortikoid reseptörlerinin artmasına yol açar. Daha fazla reseptör hipokampusun glukokortikoidleri daha iyi sezmesi demek olduğu için, daha fazla negatif geribildirim ketlemesi olacaktır.

Arnsten (1998), akut stresin biliş üzerindeki etkisini tartışmıştır. Arnsten'e (1998) göre insanlar kontrol edemedikleri stresle karşılaştıklarında dikkatleri dağınık ve düzensizleşirler, çalışma belleği yetenekleri azalır, davranışlarını alışkanlıklar kontrol etmeye başlar ve olayla ilgili bellekleri her zamankinden daha iyi olur. Aggleton'a (1992) göre stres sırasında çevresel ve merkezi sinir sisteminde katekolaminlerin (dopamin, epinefrin, ve norepinefrin) salgılanması, amigdalayı aktive eder, prefrontal korteksi ise pasifize eder. Bu da arka kortikal ve alt kortikal alanın davranışları kontrol etmesini sağlar. Amigdala duyguların ifade edilmesinden ve uyarılar ile duygu arasında ilgi kurmaktan sorumlu olduğu için bu fonksiyonlar stres sırasında salgılanan katekolaminler sayesinde gelişir. Fakat prefrontal korteks davranışlara

rehberlik eden çalışma belleğinden, uygun olmayan davranışların engellenmesinden, planlama ve organizasyondan sorumlu olduğu için stres sırasında salgılanan katekolaminler bu fonksiyonlarda bozulmaya yol açar.

Stres Ne Zaman Zararlıdır?

Stresin etkilerini anlamak için bir çok çalışma yapılmıştır fakat hala "stres kötüdür" diyememekteyiz. "Stres kötüdür" diyebilmemiz için bazı ölçütlere sahip olmamız gerekir. Bu ölçütlerden biri stresin "kontrol edilebilirliği"dir. Sklar ve Anisman, (1980) farelerde tek seanslık kaçınılamaz şokun tümörün daha erken belirmesine, tümör büyüklüğünde aşırı büyümeye ve hayatta kalma süresinde azalmaya yol açtığını ancak, kaçınılabılır şokun bu tür etkileri ortaya çıkarmadığını bulmuşlardır. Daha da ilginç, Brosshot ve arkadaşları (1998), insanların stres ile ilgili düşük kontrol algısının yardımcı T hücre sayısında azalmaya, yüksek kontrol algısının da B hücreleri sayısında artışa yol açtığını bulmuşlardır. Bu yüzden, değişikliğe yol açan stresin kendisi değil stresin kontrol edilebilirliğidir.

Stresin kontrol edilebilirliğinin yanısıra, stres tipi de değişikliğe yol açar. Sklar ve Anisman (1981), erkek farelerde sosyal stresin tümör büyümesinde fiziksel stresten daha ciddi etkileri olduğunu bulmuşlardır. Stres literatüründe en tutarlı bulgulardan biri, diğer negatif etkilerinin yanısıra, kronik stresin bağışıklık sistemini bastırdığıdır. Cremaschi ve arkadaşları (2000), kronik stresin tiroid hormonunun serum seviyesini düşürdüğünü, bu düşüşün özellikle de triodotiyronin (T3) hormonunun serum seviyesinde olduğunu göstermişlerdir. Bakım ciddi bir kronik stres olarak kabul edildiğinden, kronik stresin bağışıklık üzerindeki etkisini anlamak için hasta bakıcılarla bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar bakıcı olmak ile lenfositlerde glukokortikoidlere karşı duyarlılığın düşmesi (Bauer ve ark. 2000), kontrol grubu ve daha önceden bakıcı olanlara göre bakıcıların aşuya karşı geliştirdikleri antikör sayısında azalma, ve zatürreye karşı yapılan bakteri aşısına gelişen

IgG antikor sürekliliğini ketlenmesi (Glaser ve ark. 2000), B-lenfosit büyüme hormonu mRNA'nın aşağıya doğru düzenlenmesinin (Wu ve ark. 1999) ve hatta yaşam süresinin kısalması ile (Glaser ve Glaser 1999) ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, stres ile kronik stres sahibi oldukları kabul edilen tıp öğrencilerine verilen düşük doz rDNA hepatit B aşısına karşı oluşan antikor seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (Jabaaij ve ark. 1993).

Cohen ve arkadaşları (1991) stres ile soğukalgınlığına karşı hassasiyet arasındaki ilişkiyi araştırmış ve stres ve soğukalgınlığı arasındaki ilişkiyi, stres seviyesi yüksek kişilerde soğukalgınlığının artmasına değil de, yüksek stresli insanlarda artan enfeksiyon oranına atfetmişlerdir. Stone ve arkadaşları (1992), rino virüsüne maruz kaldıktan sonra klinik soğukalgınlığı geliştirmiş insanlarla enfeksiyon kapamayan insanları karşılaştırmış ve enfeksiyonlu insanlara nazaran soğukalgınlığı geliştirmiş insanların son bir yılındaki ortalama stres yaratan yaşam olaylarının sayısının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Cohen'in (2005) 20 yıl boyunca yaptığı çalışmalardan sonra vardığı sonuçlar genel olarak göstermiştir ki, stres yaratan durum ne olursa olsun, stresli yaşam olayının süresi arttıkça soğukalgınlığı geliştirme riski de o kadar artar. Bu sonuç hem RV39 hem de Hanks rino virüsleri için geçerli olmakla birlikte, virüs enjekte edilen kişinin aşıyı veya aşısız olması da farketmemektedir.

Herbert ve Cohen (1993) insanlarda stres ve bağışıklık üzerinde bir meta-analiz çalışması yapmışlardır. Stresi yas, sınav stresi gibi ayrı, negatif yaşam olayları olarak tanımlayıp, bağışıklık sisteminin işlevsel ve sayısal değerlerine bakmışlardır. Bu meta-analizde Herbert ve Cohen (1993) stres ile bağışıklık sistemi değerlerinin düşmesi (mitojenlere karşı çoğalma davranımı ve doğal katil hücre aktivitesi) arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır. Daha önceki araştırmaların sonuçları

da stresin kandaki beyaz kan hücre sayısı ve yüzdesiyle, immünglobülin seviyesiyle ve uçuk virüsüne karşı antikor konsantrasyonu ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bunların yanısıra, araştırmalar stresin, immunoglobulin sayısı ile, Yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin yüzdesiyle negatif yönde ilişkili olduğunu bulmuştur. Daha sonraki analizler, nesnel stresli olayların öznel, bireyin kendi bildirdiği stresli olaylara göre bağışıklık sisteminde daha büyük değişikliklere yol açtığını göstermiştir.

Bağışıklık Sisteminin Koşullanması

Daha önce de belirtildiği gibi, psikonöroimmunoloji alanı Ader ve Cohen'in (1975) klasik koşullama deneyi ile başlamıştır. Bu deneyden beri, bağışıklık sisteminin bastırmaya ya da geliştirmeye koşullamak için bir çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların her biri beyin ile bağışıklık sistemi arasındaki bağlantıyı ispat etmiştir. Ader (1989), bağışıklık sistemi davranımının koşullanma ile değiştirilmesi üzerine olan verileri gözden geçirmiş ve bu koşullama operasyonunun (burada bağışıklık sisteminin bastırma kullanılmış) sistemik lupus eritematosus'a (SLE) eğilimli farelerin bağışıklık sisteminin farmakoterapisinde uygulanmasını tartışmıştır. Deri veremi benzeri otoimmün sistemi hastalıklarına sahip hayvanlar üzerinde yapılan koşullama deneylerine dayanarak, Olness ve Ader (1992) SLE tanısı almış 11 yaşında bir ergen kız üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Kız koşullu uyarıcı olarak morina balığı karaciğerinin yağının (cod liver oil) tadı ile gül parfümünün kokusu ile eşleştirilen siklofosfamid alır. İlk eşleşmelerden sonra, siklofosfamid tedavileri arasında tat tek başına sunulmuştur. Bu koşullamanın yardımıyla 12 ay boyunca kız 12 siklofosfamid tedavisi yerine 6 kez siklofosfamid tedavisi gördü ve klinik olarak ilerleme gösterdi ve 5 ay sonrasında da iyi olmaya devam etti. Bağışıklık sisteminin koşullama ile bastırılan çalışmaların yanısıra, bağışıklık sisteminin geliştirici çalışmalar da yapılmıştır. Hiramoto ve ark. (1987) dişi farelerde sakarin ve LiCl'i (koşullu

uyaran) poli I:C enjeksiyonu ile eşleştirerek (koşulsuz uyaran) doğal öldürücü hücre davranımını klasik koşullama ile düzenlemişlerdir. Koşullu uyarana daha sonradan maruz bırakmalar koşullanmış farelerde doğal öldüren hücre faaliyetini geliştirmiştir. Benzer şekilde, Buske-Kirschbaum ve arkadaşları (1994), insanlarda klasik koşullama ile doğal katil hücre faaliyetini yükseltmiştir. Deneysel gruptaki sağlıklı gönüllülerin doğal katil hücre faaliyetini harekete geçirmek için kendilerine şekerli su ile beraber epinefrin enjekte etmişlerdir. Deneysel gruptaki katılımcılar şekerli suyun tek başına sunulmasından sonra doğal katil hücre faaliyetinde önemli gelişmeler göstermişlerdir. Kısaca, bağışıklığın koşullama ile hem bastırılabileneceğine hem de geliştirilebileceğine dair ikna edici bulgular vardır. Başka bir deyişle, bağışıklık sistemi ve öğrenme süreçleri ve de dolayısıyla merkezi sinir sistemi arasında bağlantı olduğu deney hayvanları ve insanlarla yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Psikolojik Müdahaleler ve Bağışıklık Sistemi

Psikonöroimmünoloji literatüründe bir çok araştırma strese karşı tampon görevi üstleneceği düşünülen müdahalelerin, bağışıklık sistemindeki strese bağlı baskılanmayı engelleyici ya da azaltıcı etkilerini incelemiştir. Bu araştırmaların çoğu, stres yönetimi ya da stres azaltıcı amaçlarla yapılan müdahalelerin, gelişmiş immün fonksiyonları ya da immün sistemindeki strese bağlı değişikliklerin düzelmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Marshland, Bachen, Cohen ve Manuck 2001). Miller ve Cohen (2001), bağışıklık sistemi ile psikolojik müdahaleler arasındaki ilişki temelinde, psikonöroimmünoloji literatüründe beş ana psikolojik müdahale kategorisi olduğunu belirtmişlerdir. Birincisi, stres yönetimi müdahaleleridir. Meta-analiz çalışmaları stres yönetiminin bağışıklık sisteminde değişmeye neden olmadığını göstermiştir. Örneğin stres yönetimi sonrasında bağışıklık sistemi hücrelerinin işlevlerinde değişme olmamıştır.

İkincisi, gevşeme egzersizleridir. Stres nedeniyle düzensizleşen bağışıklık sisteminin gevşeme egzersizleri ile düzenlenmesi beklenirken, meta-analiz sonucunda, IgA'nin salgılanmasındaki toplam artışa dair güvenilir bilgi dışında bu yönde kanıt bulunamamıştır. Üçüncü müdahale çeşidi olarak, kendini açmanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi ile ilgili olarak çelişkili bilgiler vardır. Epstein-Barr virüsüne karşı antikör titrelerinde güvenilir düşüşler bulunurken, kandaki TH veya TC sayımlarında güvenilir bir değişim olmamıştır. Hipnoz müdahaleleri başarılı ise, katılımcıların uygulanan antijenlere karşı immün davranımlarını değiştirmek için yönergeleri takip edebilmeleri gerekmektedir. Meta-analizleri bu dördüncü müdahale yöntemi hakkında çelişkili bilgiler sunmaktadırlar. Katılımcılar bağışıklığı bastırmada kullanılan yönergeleri başarılı bir şekilde takip ederken, bağışıklığı geliştirmede kullanılan yönergeleri takip edememişlerdir. Son olarak, daha önce de belirtildiği gibi, literatür koşullama müdahalelerinin yeterliliği hakkında güçlü destekler sunmaktadır.

Psikonöroimmünoloji alanında yapılan çalışmalarda, bağışıklık sistemi ile psikolojik faktörler (örn, öğrenme, stres, psikolojik müdahale) arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır. Ancak, bu çalışmalar değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Çok yakın bir zamana kadar iyi, güvenilir çalışmalar hayvan çalışmaları olmuş ve insan çalışmaları da sadece geriye dönük, öznel (kendi kendine bildirim dayalı) ve korelasyonel çalışmalar olmuştur. Yakın zamanlarda, insanlarla bazı deneysel çalışmalar yapılmıştır, ancak insanları hasta yapmak etik olmadığı için, insanlarla bu alanda deneysel çalışmalar yapmak kolay değildir. Bunun yanı sıra, farklı disiplinlerde araştırmacıların farklı hayvan türleri ile çalışmaları kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması açısından sorunlar yaratmaktadır. Dahası, disiplinlerarası (çok disiplinli) bir alan olan psikonöroimmünolojinin dil sorunu vardır. Örneğin, tolerans bir psikolog ve bir immünolog için farklı şeyler ifade etmektedir.

Son olarak, her insanın bağışıklık sisteminin işleyişı farklı olduğu için belli bir temel düzeyi elde etmek çok zordur.

Psikonöroimmünolojinin babası sayılan Ader'e göre psikonöroimmünolojinin yükselişı hem memnun edici hem de korkutucudur.

Psikonöroimmünolojinin bulgularını uygulamak-taki acelecilik uzun vadede alana kötü yönde hizmet edebilir (Azar 1999). Bu yüzden, "bilim" sınırları içerisinde kalmak için hem araştırma yaparken hem de başkalarının çalışmalarının bulgularını yorumlarken dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

Ader R (1989) Conditioned Immune Responses and Pharmacotherapy. *Arthritis Care Res*, 2(3): 58–64.

Ader R, Cohen N (1975) Behaviorally Conditioned Immunosuppression. *Psychosom Med*, 37(4): 333–340.

Ader R, Felten DL, Cohen, N (2001) *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press.

Aggleton JP (1992) *The Amygdala*. New York, Wiley – Liss.

Arnsten AFT (1998) The Biology of Being Frazzled. *Science*, 280: 1711–1712.

Azar B (1999) Father of PNI Reflects on the Field's Growth. *APA Monitor*, 30(6). Retrieved July 23, 2007 from <http://www.apa.org/monitor/jun99/pni.html>.

Besedovsky HO, Sorkin E, Felix D ve ark (1977) Hypothalamic Changes During the Immune Response. *Eur J Immunol*, 7: 323–330.

Bauer ME, Vedhara K, Perks P ve ark (2000) Chronic Stress in Caregivers of Dementia Patients is Associated with Reduced Lymphocyte Sensitivity to Glucocorticoids. *J Neuroimmunol*. 103(1): 84–92.

Brosschot JF, Godaert GL, Benschop RJ ve ark (1998) Experimental Stress and Immunological Reactivity, A Closer Look at Perceived Uncontrollability. *Psychosom Med*, 60: 359–361.

Buske-Kirschbaum A, Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994) Conditioned Modulation of NK Cells in Humans: Alteration of Cell Activity and Cell Number by Conditioning Protocols. *Psychol Beitr*, 36(1-2), 100 – 111.

Carlson SL, Felton DL, Livnat S ve ark (1987) Alterations of Monoamines in Specific Central Autonomic Nuclei Following Immunization in Mice. *Brain Behav Immun*, 1: 52–64.

Carlson NR (2001) *Physiology of Behavior*. Massachusetts: Allyn and Bacon.

Cohen S (2005) The Pittsburgh Common Cold Studies: Psychological Predictors of Susceptibility to Respiratory Infectious Illness. *Int J Behav Med*, 12(3): 123-131.

Cohen S, Miller GE (2001) Stress, Immunity, and Susceptibility to Upper Respiratory Infection. R Ader, DL Felten, N Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology (Vol 2)*, New York, Academic Press, s. 499-509.

Cohen S, Miller GE, Rabin BS (2001) Psychological Stress and Antibody Response to Immunization: A Critical Review of the Human Literature. *Psychosom Med*, 63: 7-18.

Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP (1991) Psychological Stress and Susceptibility to the Common Cold. *N Engl J Med*, 325(9): 606–612.

Cremaschi GA, Gorelik G, Klecha AJ ve ark (2000) Chronic Stress Influences the Immune System Through the Thyroid Axis. *Life Sci*, 67(26): 3171-3179.

Dhabhar FS, McEwen BS (1997) Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Cell-Mediated Immunity in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. *Brain Behav Immun*, 11(4): 286-306.

Dhabhar FS, McEwen BS (1999) Enhancing Versus Suppressive Effects of Stress Hormones on Skin Immune Function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 (3): 1059-1064.

Dhabhar FS, McEwen BS (2001) Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations, R Ader, DL Felton, N Cohen (eds.), *Psychoneuroimmunology (Vol 1)*, USA, Academic Press, s. 301-338.

Felten DL, Ackerman, KD, Wiegand, SJ ve ark. (1987) Noradrenergic, Sympathetic Innervation of the Spleen: I. Nerve Fibers Associate with Lymphocytes and Macrophages in Specific Compartments of the Splenic White Pulp. *J Neurosci Res*, 18: 28–36.

Francis D, Diorio J, LaPlante P ve ark (1996) The Role of Early Environmental Events in Regulating Neuroendocrine Development. Moms, Pups, Stress, and Glucocorticoid Receptors. *Annu New York Acad of Sci*, 794: 136–152.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (1994) *Handbook of Human Stress and Immunity*. San Diego (CA): Academic Press.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2005) Stress-Induced Immune Dysfunction: Implications for Health. *Nat Rev Immun*, 5: 243-251.

- Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB ve ark (2000) Chronic Stress Modulates the Immune Response to A Pneumococcal Pneumonia Vaccine. *Psychosom Med*, 62(6): 804–807.
- Goldman – Rakic PS (1986) The Frontal Lobes. F Plum (ed.), *Handbook of Physiology*, New York, Raven, s. 373–417.
- Kemeny ME, Gruenewald TL (1999) Psychoneuroimmunology Update. *Semin Gastrointest Dis*, 10: 20-29.
- Kiecolt-Glaser JK, Glaser R (1999) Chronic Stress and Mortality Among Older Adults. *J Am Med Assoc*, 282(23): 2259-2260.
- Herbert TB, Cohen S (1993) Stress and Immunity in Humans: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med*, 55(4): 364-379.
- Hiramoto RN, Hiramoto NS, Solvason HB ve ark (1987) Regulation of Natural Immunity (NK Activity) by Conditioning. *Annu New York Acad of Sci*, 496: 545-552.
- Jabaaij L, Grosheide PM, Heijtkink RA ve ark (1993) Influence of Perceived Psychological Stress and Distress on Antibody Response to Low Dose rDNA Hepatitis B Vaccine. *J Psychosom Res*, 37(4): 361-369.
- James W (1884) What is an Emotion? *Mind*, 9: 188–205.
- Lange CG (1887) *Über Gemüthsbewegungen*. Leipzig, East Germany: T. Thomas.
- Maier SF, Watkins LR, Fleshner M (1994) Psychoneuroimmunology: The Interface Between Behavior, Brain, and Immunity. *Am Psychol*, 49(12): 1004 -1017.
- Marshland AL, Bachen EA, Cohen S, Manuck SB (2001) Stress, Immunity, and Susceptibility to Infectious Disease. A Baum, TA Revenson, JE Singer (eds.), *Handbook of Health Psychology*, New Jersey, Erlbaum, s. 683-695.
- Marx J (1995) How the Glucocorticoids Suppress Immunity. *Science*, 270(13): 232–233.
- McEwen BS, Gould EA, Sakai RR (1992) The Vulnerability of the Hippocampus to Protective and Destructive Effects of Glucocorticoids in Relation to Stress. *Br J Psychiatry Suppl*, 15:18-23.
- Meaney MJ, Aitken DH., van Berkel C ve ark (1988) Effect of Neonatal Handling on Age-Related Impairments Associated with the Hippocampus. *Science*, 239: 766–768.
- Miller G, Cohen S (2001) Psychological Interventions and the Immune System: A Meta-Analytical Review and Critique. *Health Psychol*, 20(1): 47-63.
- Morell V (1995) Zeroing in on How Hormones Affect the Immune System. *Science*, 269, 773 -775.
- Olness K, Ader R (1992) Conditioning As An Adjunct in the Pharmacotherapy of Lupus Erythematosus: A Case Report. *J Dev Behav Pediatr*, 13: 124 –125.
- Pennis E (1997) Tracing Molecules that Make the Brain-Body Connection. *Science*, 275: 930–931.
- Rabin BS (1999) Stress, Immune Function, and Health: The Connection. New York: Wiley-Liss.
- Sapolsky RM (1996) Why is Stress Bad for Your Brain? *Science*, 273: 749–750.
- Sapolsky RM (1997) The Importance of A Well-Groomed Child. *Science*, 12: 1620-1621.
- Seegerstrom SC, Miller GE (2004) Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Review of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*, 130(4): 601-630.
- Sklar LS, Anisman H (1979) Stress and Coping Factors Influence Tumor Growth. *Science*, 204 (4405): 513–515.
- Sklar LS, Anisman H (1980) Social Stress Influences Tumor Growth. *Psychosom Med*, 42(3): 347-65.
- Sklar LS, Anisman H (1981) Stress and Cancer. *Psychol Bull*, 89(3): 369 - 406.
- Stone AA, Bovbjerg DH, Neale JM ve ark (1992) Development of Common Cold Symptoms Following Experimental Rhinovirus Infection is Related to Prior Stressful Life Events. *Behav Med*, 18(3): 115–120.
- Watkins LR, Wiertelak EP, Furness LE ve ark (1994) Illness-Induced Hyperalgesia is Mediated by Spinal Neuropeptides and Excitatory Amino Acids. *Brain Res*, 664(1-2): 17-24.
- Wu H, Wang J, Cacioppo JT ve ark (1999) Chronic Stress Associated with Spousal Caregiving of Patients with Alzheimer's Dementia is Associated with Downregulation of B-Lymphocyte GH mRNA. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54A(4): 212–215.