

# Nöroimmünoloji

## Nöroirnmünomodülasyon ve İmmün Sistemin Asimetrik Serebral Kontrolü

Yrd. Doç. Dr. Şenol DANE\*  
Uz.Dr.Mustafa YILMAZ\*\*

Nöroirnmünomodülasyon, immün sistemin sinir sistemi tarafından düzenlenmesi anlamına gelir, immün mikroçevre, immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistemlerin yapısal ve humoral komponentlerinden oluşan bir multisistem olarak tarif edilmiştir (1,2). Santral sinir sisteminin, timus ve diğer lenfoid organları zengin bir nöronal ağ ile innerve ettiği belirlenmiştir (3-5). Ayrıca sempatik innervasyon yolu ile sinir sistemi ve immün sistem arasında fonksiyonel bir ilişkinin varlığı tesbit edilmiştir (6).

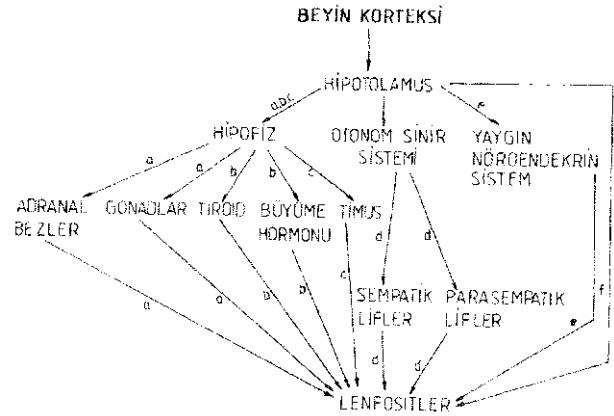
Santral sinir sistemi ile immün sistem arasındaki ilişkiler Jankovic ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (7) (Şekil 1).

Nöroirnmünomodülasyonun Şekil 1'de gösterildiği gibi birçok yollar ile gerçekleştirildiği ileri sürülmüştür. Bunu destekleyen çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir. Stres durumlarında salgılanan hormonların immün sistemi regüle edici aktiviteleri bulunmuştur (8). Büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının immün mekanizmaları etkilediği gösterilmiştir (9-12). Doğumda timusu çıkarılmış sıçanlara, timus ekstresi vermenin onları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, timusun hormonal fonksiyonunun varlığı bilinmektedir (13,14). Hipotalamusun fasikulus longitudinalis dorsalis yolu ile post ganglionik liflerden salınan norepinefrinin lenfositleri etkilediği bulunmuştur (15). Bundan başka santral sinir sisteminin diffüz nöroendokrin sistemi yoluyla immün sistemi etkilediği iddia edilmiştir (16). Nöroirnmünomodülasyonda; nörotransmitter nöropeptitlerin, mediatörlerin, modülatörlerin, hormonların ve ilgili intrasellüler ve membran reseptörlerinin rol aldığı düşünülmektedir (7). Enkefalinler burada en önemli rolü oynayan maddeler arasındadır (17-21).

Santral sinir sisteminin immün sisteme etkisinin diğer biyolojik sistemlerde olduğu gibi asimetrik olabile-

ceği düşünülmüştür. İlk olarak 1982 yılında Geschwind ve Behan tarafından yapılan bir çalışma ile ortaya çıkarılmış ve bu çalışma büyük bir ilgi toplamıştır. Bu çalışmada otoimmün hastalıklar (özellikle miyastenia gravis), migren ve gelişimsel öğrenme bozukluklarının (disleksi, kekemelik) solaklarda ve solakların birinci dereceden akrabalarında, sağlaklar ve onların akrabalarında göre daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Aynı zamanda myastenia gravis ve migren'ii hastalarda solaklık oranını normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (22).

immün sistemin asimetrik serebral kontrolünün fizyolojik temellerini ortaya çıkarmak için deneysel çalışmalar da yapılmıştır, Neveu ve arkadaşları tarafından



Şekil 1. Nöro-immüno-endokrin bağlantılar.

- Hipotalamus-hipofiz-adrenal ve gonadlar-lenfositler.
- Hipotalarnus-hipofiz-tiroid-lenfositler.
- Hipotalamus-hipofiz-timus-lenfositler.
- Hipotalamus-otonom sinir sistemi-lenfositler.
- Hipotalamus-diffüz nöroendokrin sistem-lenfositler.
- Hipotalamus-lenfositler.

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD

\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD  
ERZURUM

besine uzanma testi ile fareler sağlak ve solak olarak iki gruba ayrılmış ve farelerin dalaklarından alınan lenfositler kültür ortamına ekilmiştir. Bu kültür ortamına mitojen maddeler (mitoz bölünmeyi stimüle ederek lenfosit sayısını arttıran maddeler) ilave edilmiş ve gama sintilasyon yöntemiyle kültür ortamına ekilen lenfositlerin proliferasyon derecesi belirlenmiştir. Sonuçta lenfositlerin proliferasyonunun solak farelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

Renoux tarafından bu konu ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada ise fareler iki gruba ayrılmıştır. Bir grubunun sol, diğer grubun sağ neokorteksi cerrahi olarak çıkarılmıştır. Her iki grubun hayvana T lenfositlerin sayısını ve aktivitesini arttıran sodyum dietil dithiocarbamat (imuthiol) maddesi parenteral yol ile eşit dozlarda verilmiştir. Sağ neokorteksi çıkarılmış farelerde imuthiol'un herhangi bir etkisi görülmezken, sol neokorteksi çı-

karılmışlarda T lenfositlerin sayısında artış olduğu gözlenmiştir (24)

Hipotalamusun birçok fizyolojik fonksiyonlar için kontrol ve düzenleme merkezi olması; otonom sinir sistemini timus, dalak, kemik iliği gibi lenfoid organları innerve etmesi ve bu konuda yapılan deneysel çalışmalar, sinir sistemi ile immün sistem arasında sıkı ilişkiler olduğunu yani sinir sisteminin immün sistemi modüle ettiğini göstermektedir.

Sol hemisferin konuşma ve motor fonksiyonlarda, sağ hemisferin bilinçsel ve uzaysal fonksiyonlarda dominant olması, immün sistemin nöromodülasyonunun da asimetrik olabileceğini düşündürmektedir (25). Yukarıda anlatılan çalışmalar bu konuyu desteklemektedir. Ancak bu konularda yapılacak çalışmalarla sinir sistemi ile immün sistem ilişkileri daha iyi aydınlanacak, ve birçok hastalığın (özellikle otoimmün) fizyopatolojisi ve tedavisi hakkında yeni ufuklar açılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Jankovic BD. Structural correlates of immune microenvironment. BD Jankovic, K Isakovic (eds). Microenvironmental aspects of immunity. Newyork; Plenum, 1973:1-4.
2. Jankovic BD. The immune microenvironment is a multisystem. Immunology Letters 1979; 1:145-6.
3. Von Müllendorf, W. Handbuch der mikroskopischen anatomie der menschen nervensystem. Berlin:Springer, 1 Teil 1928
4. Ghali WM, Abdal-Rahman S, Nagi M, and Mahran ZY. Intrinsic innervation and vasculature of pre post-natal human thymus. Acta Anatomica 1980; 108:115-23.
5. Bulloch K, Moore RY. Innervation of the thymus gland by brain stem an spinal cord in mouse and rat. Anatomy 1981; 162:157-66.
6. Williams JM, Peterson RG, Shea PA, Schedtje JF, Bauer D and Felton DL. Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: evidence for a functional link between the nervous and immune systems. Brain Res Bull 1981; 60:83-4.
7. Jankovic BD, Jovanova-Nesic K, Markovic BM. Neuroimmunomodulation: Potentiation of delayed hypersensitivity and antibody production by chronic electrical stimulation of the rat brain. Int J of Neuroscience 1988; 390:153-64.
8. Monjan AA. Stress and immunological competence: studies in animals. R.Ader (eds). Psychoneuroimmunology, New York. Psychoneuroimmunology, 185-228.
9. Pierpaoli W, Fabris N, Sorkm E. Developmental hormones and immunological maturation. GEW Wolstenholme, J Kuipht (eds). Hormones and immune response London.-Churchill, 1970;126-43.
10. Ahlqvist J. Endocrine influence on lymphoid organs, immune response, inflammation and autoimmunity. Stocholm: Almqvist Int, 1976.
11. Leger J, Masson G. Factors influencing an anaphylactic reaction in the rat. Federation Proceedings 1947; 6:150-1.
12. Nilzen A. The influence of the thyroid gland on hypersensitivity reactions in animals. I Acta Allergologica 1954; 7:231-45.
13. Jankovic BD, Isakovic K, Horvat J. Effect of a lipid fraction from rat thymus on delayed hypersensitivity reactions of neonatal thymectomized rats. Nature 1965; 208:356-7.
14. Luckey TD. Thymic hormones. Baltimore: University Press, 1973,
15. Jankovic BD, Isakovic K. Neuro-endocrine correlates of immune response. I Effects of brain lesions on antibody production, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. International Arch Allergy Appl Immunol 1973; 45:360-72.
16. Pearse AG, Takor TT. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. Federation Proceedings 1979; 38:2288-94.
17. Hughes J. Centrally acting peptides, London. MacMillan, 1978.
18. Plotnikoff NP, Miller GC. Enkephalins as immunomodulators. Intern J of Immunopharmac 1983; 5:437-41.
19. Jankovic BD, Marie D. Modulation of invivo immune responses by enkephalins, Clin Neuropharmac 1986; 9:476-8.