

## Uyku ve bağışıklık sistemi

Zerrin Pelin<sup>1</sup>

**Özet:** Uyku ve bağışıklık sistemi birbirlerine bağlı olarak çalışır. Bağışıklık sistemindeki aktivasyonlar uykunun yapısını değiştirirken uyku vücudun enfeksiyonlara karşı verdiği tepkinin şekillenmesine yardım eder. Bağışıklık sistemin enfeksiyon ajanları tarafından uyarılması, uykunun süresinin uzamasına ve yoğunluğunun artmasına neden olur. Uykunun artması ise bağışıklık sisteminin güçlenmesine destek olur. Uyku, bağışıklık sisteminde yer alan lökositleri, lökosit ürünlerini, sitokin ve antikor oluşumu üzerine etki göstererek enfeksiyonların gelişmesini engeller, enfeksiyonlar sırasında iyileşmenin hızlanmasını sağlar ve aşılar verilen cevabın belirlenmesinde rol oynar. Sağlıklı kişileri koruyabilmek ve enfekte olmuş kişilerin hastalık süreçlerini daha rahat geçirebilmelerini sağlamak, hatta yoğun bakım ihtiyaçlarını azaltabilmek için uyku ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkileri bilmek ve uygulamaya koyabilmek önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Uyku, bağışıklık, Covid 19, uyku yoksunluğu.

### Sleep and immune system

**Summary:** Sleep and immune system are synergically worked. Immune system stimulation create changes in sleep and sleep in turn supports body to give appropriate response to infectious agent. Activation of immune system by infectious bodies cause increase in sleep time and intensity. In case of sleep improvement, immune system could work more efficiently. Sleep affects various immune parameters like leukocytes, products of leukocytes, cytokines and antibodies and consequently promote host defenses, improve the healing process during infection and determine the degree of response to vaccine. It is important to know the relationship between sleep and immune system in order to prevent healthy subjects from infectious diseases, to provide favorable infectious outcome and even to prevent the necessity of intensive care unit.

**Keywords:** Sleep, immunity, Covid 19, sleep deprivation.

Pelin Z. Uykü ve bağışıklık sistemi. Zeugma Health Res. 2020;2(1):46-50. *Sleep and immune system*

1: Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gaziantep, Türkiye.

Corresponding author: Zerrin Pelin: [zerrin.pelin@hku.edu.tr](mailto:zerrin.pelin@hku.edu.tr)

ORCID ID: 0000-0002-8841-0068

Received: March 15, 2020. Accepted: March 25, 2020.

Uyku ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi günlük hayatımızda farkında olmadan sıklıkla gözlemekteyiz. Enfeksiyonu olan bir kişinin kendini yorgun hissedip uyumak istemesi ya da iyi bir gece uykusunun enfeksiyon hastalıkları için en iyi önerilerden biri olması sık karşımıza çıkan durumlardır. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve milyonlarca insanı enfekte eden Covid 19 salgını sırasında da düzenli ve yeterli uyumanın önemi sıklıkla vurgulanmaktadır. Uyku-bağışıklık sistemi ilişkisinin incelendiği çalışmalarda uzun süreli uykusuzluğun hayvanlarda ölüme yol açtığı, bu duruma bağışıklık sisteminin bozulmasının getirdiği sistemik bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu bildirilmiştir.

Uykuyu oluşturan santral sinir sistemi ve bağışıklık sistemi, çevresel uyarıları algılayabilen, uygun cevapları yaratarak bu bilgileri uyaranlara karşı cevap oluşturabilmek için işleyen ve sürekli çevreye adaptasyon gösterebilme kabiliyeti olan iki süper sistemdir. Bu görevleri yaparken iki sistem birbiriyle yakın ilişki içindedir. Örneğin akut bir zihinsel ya da fiziksel stres ortaya çıktığında santral sinir sistemi aktive olarak nöroendokrin ve otonom sinir sistemleri aracılığıyla enflamatuvar bir yanıt oluşmasını sağlar(1). Öte yandan enfeksiyöz bir tablo da bağışıklık sistemini aktive ederek davranışsal, nöroendokrin ve otonom sinir sistemi cevaplarını yaratır. Enfeksiyon hali ya da santral sinir sistemi dolaşımında ortaya çıkan değişiklikler özellikle astrosit ve mikrogliaların aktive olarak sitokin düzeylerinde değişiklik yaratmasına neden olurlar. Beyinde farklı sitokin yolları bulunmaktadır. Enfeksiyon ya da iskemi durumlarında paraventriküler bölgede, arcuate çekirdekte, hipotalamik ve hipokampal yapılarda interlökin 2 yapımı indüklenir (2). Santral sinir sisteminde ortaya çıkan ve bağışıklık sistemi ile koordine ortaya çıkan bu değişiklikler sonucu harekette yavaşlama, sosyal çekiniklik, iştahsızlık, uyku hali ve mutsuzlukla şekillenen hastalık davranışı adı verilen vücudu korumaya yönelik bir tablo karşımıza çıkar (3).

Bağışıklık sistemi elemanlarının uyku-uyanıklık regülasyonunda da etkisi bulunmaktadır. Uyku non-REM ve REM adı verilen 2 farklı uyku döneminden oluşur. Non-REM uykusu kendi içerisinde evre 1, evre 2 ve evre 3 (derin yavaş uyku) olarak ayrılır. Evre 1, uykuya geçiş sırasında ortaya çıkan uyku dönemidir. Bu dönemi evre 2 adı verilen, K kompleksleri ve uyku içciklerinin bulunduğu uyku dönemi izler ve bu dönem uykunun yaklaşık %50'sini oluşturur. Derin yavaş uyku olarak da adlandırılan evre 3, düşük frekanslı, yüksek amplitüdü yavaş dalgalarla şekillenir ve uykunun yaklaşık %20'si evre 3'tür. REM uykusu ise beynin uyanıklıktaki kadar aktif olduğu kas aktivitesinin ise olmadığı bir evredir ve uykunun yaklaşık %20'si REM uykusundan oluşur. Ortalama 8 saatlik gece uykusu, 90-120 dakikalık non-REM-REM uykusuna ait döngülerden meydana gelir. Gecenin ilk kısmında derin yavaş uyku daha hakim bir uyku iken gecenin ikinci yarısında REM uykuları daha baskın hale gelir. TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , büyüme hormonu salgılatıcı hormonu (GHRH), prostoglandin D2 ve adenosin non-REM uykusu üzerine, vazoaaktif intestinal peptit (VIP), nitrik oksit (NO) ve prolaktin REM üzerine etkilidir. Bağışıklık sistemi elemanlarından IL1, IL6 ve TNF uykusu üzerine etkili bulunmuş önemli sitokinlerdir. IL1 $\beta$  ve TNF  $\alpha$ 'nın düşük dozlarda enjeksiyonunun bile non-REM uykusunun arttırdığı gösterilmiştir. IL1 $\beta$  ya da TNF  $\alpha$ 'nın endojen üretiminin arttığı şartlarda, örneğin aşırı beslenme ya da enfeksiyöz hastalık durumlarında da non-REM uykusu artmaktadır. Tersine IL1 $\beta$  ya da TNF  $\alpha$ 'nın üretimini inhibe eden süreçlerde ise spontan uykunun inhibe olduğu gösterilmiştir. İnterferon (IFN), IL2, IL4, IL6, IL10, IL13, IL15 ve IL18'in içinde olduğu sitokinlerin de uyku düzenlemesinde rolleri olduğu düşünülmekle birlikte bu etkileri IL1 $\beta$  ve TNF  $\alpha$  kadar güçlü bulunmamıştır. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada antienflamatuvar işlevli sitokinlerden IL4,IL10 ve IL13'ün non-REM uykusunu azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan başka bir çalışmada proenflamatuvar sitokinlerden IFN- $\gamma$ , IL2, IL6, IL15 ve IL18'in non-REM uykusunu arttırma yönünde etki gösterdiği vurgulanmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında proenflamatuvar sitokinlerin non-REM uykusunu arttırıcı, antienflamatuvar sitokinlerin ise azaltıcı rolleri olduğu söylenebilmektedir (4,5,6,7).

Enfeksiyonların uykuya etkisine bakıldığında 1980 yılı sonrası yapılan hayvan çalışmalarında, bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi patojenlerin REM uykusunu azaltırken non-REM uykusunun miktarında ve yoğunluğunda artışa yol açtıkları ortaya konmuştur. Bu patojenlerin uyku üzerine etkilerini direk ya da patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMP) gibi ayrışma elemanları vasıtasıyla gösterdikleri düşünülmektedir. Endotoksinler, lipid A, muramil peptidler, viral çift sarmallı RNA; PAMP adı verilen yapılara verilebilecek örneklerdir(8,9). Bunlar arasındaki muramil

peptidlerin barsak florasındaki bakteriler aracılığı ile salgılanarak IL1 $\beta$  ya da TNF  $\alpha$ 'nın artışına yol açıp uykuya neden olduğu güncel genel kanıdır(10) Bu nedenle son yıllarda sıklıkla karşımıza çıkan mikrobiyota kavramı, uyku ile ilişkili hastalıklarda da gündeme gelmektedir. Aşı çalışmalarına bakıldığında aşya karşı oluşacak antikor cevabının aşı sonrası derin yavaş uykuda ortaya çıkacak artış ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. E.coli ile yapılan bir hayvan çalışmasında, non-REM uykusunda enfeksiyonun yarattığı bir artış olduğunda mortalite ve morbidite oranlarının azaldığı gösterilmiştir(11). Uykuya ait bu verilerin olması Covid 19 hastalarında yapılacak uyku çalışmalarının mortalite ve morbiditeyi tahmin etmekte yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Uykunun bağışıklık sistemi üzerine etkileri incelendiğinde çok çeşitli parametrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Bu parametreler arasında lökositler ve alt grupları, sirkülasyondaki sitokin seviyeleri, spesifik lökositlerin ürettiği sitokinler, antikor konsantrasyonu, kandaki kompleman konsantrasyonları ve hücre sitotoksitesine ilişkin parametreler bulunmaktadır. Uyku yoksunluğu çalışmaları, bağışıklık sistemi üzerine etkilerin çalışılmasındaki en etkin bilimsel çalışma metodudur. Bazı çalışmalar total uyku yoksunluğunun etkilerini araştırırken bazı çalışmalarda kısmi uyku yoksunluğu uygulamaları yapılmaktadır. İnsanda yapılan deprivasyon çalışmalarında 48 saatin üzerindeki çalışmalar çok etik bulunmamakta ve insan vücudu üzerine yaratabileceği olumsuz tablolar nedeniyle tartışılmaktadır. Bu nedenle uzun süreli, ancak kısmi yoksunlukta bırakma ile şekillenen çalışmalar tercih sebebi olmaktadır.

Farklı saat aralıklarında yapılan uyku yoksunluğu ya da uyku kısıtlaması çalışmalarında toplam lökosit sayısında azalma olduğu ortaya konmuştur. Toplam monosit sayısında, lenfosit alt gruplarında (B hücreleri, CD4 ve CD8 T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler) uyku yoksunluğu sırasında azalma gösterip toparlanma uykusu sırasında tekrar yükseldiği gösterilmiştir. Uyku kısıtlaması yapılan hayvanlarda IL6'nın artarak TNF artışına yol açtığı ve bu durumum yardımcı T hücrelerini uyararak vücudu korumak için uyarıda bulunduğunu göstermektedir. Tam uyku kısıtlaması yapılan kişilerde NK hücrelerinin azalması ve toparlayıcı uyku sonrası bu hücrelerin normal seviyeye geri dönmesi, uykunun bağışıklığı sağlamadaki önemini şiddetle vurgulamaktadır (12). Aşya karşı oluşan yanıt düzeylerini inceleyen bir çalışmada ise aşı öncesi 4 gün boyunca 4 saat uyumalarına izin verilen deneklerde aşı cevabının normal uyuyanlara göre daha az geliştiği tespit edilmiş(13), dolayısıyla antikor oluşumunda da uykunun önemi ortaya konmuştur.

Enfeksiyon dönemlerinde non-REM uykusunun artışı ve yoğunlaşması, uykuyu vücudu enfeksiyonlara karşı korumada akut faz cevabı yaratabilen önemli bir süreç olma hipotezine dönüştürmüştür. Tavşanlarda farklı enfeksiyon ajanlarıyla yapılan çalışmalarda derin yavaş uykunun artmasının yaşama şansını da belirleyen unsurlardan biri olduğunun ortaya konması, enfeksiyonun nasıl bir süreç izleyeceğine dair uykunun önemini vurgulamaktadır. Dirençli enfeksiyonlarda uyku süresinin uzatılmasının yaşam süresi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (14,15,16). Dolayısıyla hastane yatış sürecinde ve yoğun bakımlarda uyku kalitesini arttıracak prensiplerin bilinmesi ve uygulanması hastaların mortalite ve morbiditelerini azaltmakta büyük önem arz etmektedir. Ortamın sessiz olması, gün ışığına göre ışığın organize edilmesi, beslenme saatlerinin normal rutine göre ayarlanması gibi basit düzenlemelerle uyku kalitesini hastane ortamlarında da arttırabilmek mümkündür.

Normal sağlıklı kişilerde de uyku süresi ile enfeksiyon hastalıklarının gelişmesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Beş saat ve altında uyuyan kişilerde, yaşadıkları 2 yıl boyunca pnömoni geçirme riski ve son bir ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma olasılığının 7-8 saat uyuyan kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(17). Deneysel olarak virüs ile teması sağlanan 5 saat altı uyuyan kişilerde de enfeksiyon belirtilerini gösterme oranlarının arttığı bildirilmiştir(18). Pandemi süresince yeterli ve düzenli uyunan uykunun, enfekte olunması durumunda bile belirtilerin daha hafif seyretmesi açısından destek olacağı bu çalışmalardan da anlaşılmaktadır. Dolayısıyla karantina süresince normal rutinemizi değiştirmeden sağlıklı uyuyabileceğimiz koşulları oluşturmamız gerekmektedir.

Covid 19 nedeniyle İtalya 'da uygulanan karantina sırasında yapılan bir çalışmada kişilerin uyku kalitelerinde bozulma ve uyku saatlerinde kayma olduğu bulunmuştur. Uyku kalitesindeki bozulma kişilerde depresyon ve anksiyetelerindeki artışa bağlanırken, uyku saatlerindeki kaymalar, karantina süresince uyumadan önce yoğun olarak teknolojik alet kullanımının artması ile

ilişkilendirilmiştir(19). Çin’de pandemi sırasında yapılan başka bir çalışmada, kişilerin anksiyete ve depresyon oranlarının oldukça yüksek olduğu, bu durumun da uyku kalitesinde bozulmalara yol açtığı belirtilmektedir(20). Yine aynı çalışmada uyku kalitesinde bozulmanın kişilerde intihara meyli arttırabileceği ve bu konuda dikkatli olunması gerektiği de vurgulanmaktadır. Pandemi döneminde uyku kalitesinin bozulması sağlıklı bireyleri enfeksiyona karşı zayıf hale getirmekte ve salgın kontrolünde var olan güçlükleri de arttırmaktadır.

## SONUÇ

Hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz ve pek çok kişi için sessiz bir süreç olarak görülen uyku dönemi, aslında yaşam simidi fonksiyonundadır. Covid pandemisi sırasında ve sonrasında hastaların mortalite ve morbiditeleri ile ilgili belirlemelerin yapılabilmesi için uyku çalışmalarına yoğun olarak ihtiyaç bulunmaktadır. Sağlıklı kişileri koruyabilmek ve enfekte olmuş kişilerin hastalık süreçlerini daha rahat geçirebilmelerini sağlamak, hatta yoğun bakım ihtiyaçlarını azaltabilmek adına uyku kalitesini arttırabilmek için yapılabilecek ufak düzenlemeler bile önemli olacaktır.

**Teşekkür:** Yok.

**Çıkar çatışması:** Yok.

**Finans:** Yok.

## KAYNAKLAR

1. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 1920–1925.
2. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 901–912.
3. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci* 2014; 37: 39–46.
4. Borbély AA, Tobler I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 1989; 69: 605–670.
5. Kubota T, Brown RA, Fang J, et al. Interleukin-15 and interleukin-2 enhance non-REM sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1004–R1012.
6. Kubota T, Fang J, Brown RA, et al. Interleukin-18 promotes sleep in rabbits and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R828–R838.
7. Kubota T, Majde JA, Brown RA, Krueger JM. Tumor necrosis factor receptor fragment attenuates interferon-induced non-REM sleep in rabbits. *J Neuroimmunol* 2001; 119: 192–198.
8. Zielinski MR, Gerashchenko D, Karpova SA, et al. The NLRP3 inflammasome modulates sleep and NREM sleep delta power induced by spontaneous wakefulness, sleep deprivation and lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun* 2017; 62: 137–150.
9. Krueger JM, Majde JA. Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. *Crit Rev Immunol* 1994; 14: 355–379.
10. Krueger JM, Pappenheimer JR, Karnovsky ML. The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *J Biol Chem* 1982; 257: 1664–1669.
11. Toth LA, Tolley EA, Krueger JM. Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203: 179–192.
12. Öztürk L, Pelin Z, Karadeniz D, et al. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep Res Online* 199; 2: 107–111.
13. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002; 288: 1471–1472.
14. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, et al. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol* 2011; 187: 283–290.

15. Mullington J, Korth C, Hermann DM, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278: R947–R955.
16. Haack M, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of sleep on endotoxin-induced host responses in healthy men. *Psychosom Med* 2001;63: 568–578.
17. Patel SR, Malhotra A, Gao X, et al. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep (Basel)* 2012; 35: 97–101.
18. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, et al. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 2009;169: 62–67.
19. Cellini, N., Canale, N., Mioni, G., et al. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *Journal of Sleep Research* 2020; doi:10.1111/jsr.13074
20. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med* 2020;doi:10.1016/j.sleep.2020.04.019