







TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ  
TURKISH ACADEMY OF SCIENCES

**BAĞIŞIKLIK, BESLENME**  
**ve**  
**YAŞAM TARZI RAPORU**

Kasım 2020, Ankara

**Bağışıklık, Beslenme ve Yaşam Tarzı Raporu**

Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 42

ISBN: 978-605-2249-55-0

**Editör:** Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

**Program Sorumlusu:** Gökçen ORAL

**Grafik Tasarım:** Fatih Akın ÖZDEMİR, Ece YAVUZ

**Baskı:** Berk Grup Matbaacılık

Kasım 2020, 1000 Adet

Bu raporda yer alan tüm yazıların dil, bilim, etik ve hukuk açısından bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Türkiye Bilimler Akademisi'nin sorumluluğu bulunmamaktadır.



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ  
TURKISH ACADEMY OF SCIENCES

**BAĞIŞIKLIK, BESLENME**  
**ve**  
**YAŞAM TARZI RAPORU**

**TÜBA-GIDA ve BESLENME ÇALIŞMA GRUBU**

**Yürütücü**

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

**Çalışma Grubu Üyeleri**

Prof. Dr. Reşat APAK

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ATAR

Prof. Dr. Ali AYDIN

Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

Prof. Dr. İrfan EROL

Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN

Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

Prof. Dr. Hasan YETİM



# İÇİNDEKİLER

<b>Sunuş</b> · Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER / TÜBA Başkanı .....	7
<b>Sunuş</b> · Prof. Dr. Kazım ŞAHİN / TÜBA Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Yürütücüsü .....	9
Bağışıklık Sistemine Genel Bakış .....	11
<i>Prof. Dr. Resul Karakuş</i>	
Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	21
Makrobesin Ögelerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	21
<i>Prof. Dr. Makbule Gezmen Karadağ, Arş. Gör. Dr. Gülşah Şahin</i>	
Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	35
A, E, C ve B Grubu Vitaminlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	37
<i>Prof. Dr. Aylin Ayaz</i>	
D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi .....	53
<i>Prof. Dr. Muazzez Garipağaoğlu</i>	
Mineral Maddelerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	69
<i>Prof. Dr. Belma Turan</i>	
Fitokimyasalların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	97
<i>Prof. Dr. Betül Çiçek</i>	
Prebiyotik, Probiyotik, Sinbiyotiklerin ve Fermente Gıdaların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .	113
<i>Prof. Dr. Tarkan Karakan</i>	
Beslenme Modelleri ve Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	121
<i>Prof. Dr. Ayla Gülden Pekcan</i>	
Fitoterapötik Ajanlar Kullanılırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar .....	135
<i>Prof. Dr. Hakan Parlakpınar</i>	
Vücut Ağırlığı ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi .....	147
<i>Prof. Dr. Hilal Yıldırım, Arş. Gör. Sabriye Arslan</i>	
Tütün ve Alkol Tüketiminin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	165
<i>Prof. Dr. Feyza Erkan Krause</i>	
Uyku ve Bağışıklık Sistemi .....	185
<i>Prof. Dr. Füsun Mayda Domaç, Prof. Dr. Derya Uludüz, Prof. Dr. Aynur Özge</i>	
Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi .....	195
<i>Prof. Dr. A. Haydar Demirel, Dr. Öğr. Üyesi Şenay Akın</i>	
Psikolojik Stres ve Bağışıklık Sistemi .....	207
<i>Dr. Öğr. Üyesi Alparslan Cansız, Prof. Dr. Yavuz Selvi</i>	
Çevresel Faktörler ve Bağışıklık Sistemi .....	215
<i>Prof. Dr. Seçil Özkan</i>	
Özet .....	222





## SUNUŞ

Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), seçkin üyeleri ile birçok alanda bilimsel önceliklerin belirlenmesi ve politikaların geliştirilmesine yönelik bilim temelli danışmanlık hizmeti sunmaktadır. Son zamanlarda ülkemizde ve dünya gündeminde yer alan COVID-19 küresel salgını ile ilişkili olarak; bağışıklık, beslenme ve yaşam tarzı arasındaki ilişkinin, önemli bir gündem olduğu görülmektedir. Bu salgın temel bir ihtiyaç olan dengeli beslenmenin ve gıda sektörünün sürdürülebilirliğinin önemini bir kez daha bizlere göstermiştir. Günümüzde toplumların gıda maddelerine erişimleri kolaylaşırken sağlık açısından sorun oluşturacak üretim ve tüketim tekniklerinden uzak durmak zorlaşmaktadır. İnsan vücudunun temiz ve güvenilir gıdaya ulaşması sağlıklı toplumların temelini oluşturduğunu bilerek bireylerin ve toplumların sağlıklarına özen göstermeleri önemlidir. Bu çerçevede, TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubumuzca topluma katkı sağlayacağını düşündüğümüz “Bağışıklık, Beslenme ve Yaşam Tarzı Raporu” multidisipliner bir bakışla hazırlanmıştır.

Bağışıklık sistemi vücudu; bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler vb. patojenik organizmalardan koruyan savunma sistemidir. Sağlıklı bir yaşam sürmek için aktif ve güçlü bir bağışıklık sistemi olmazsa olmazdır. Yeterli ve dengeli beslenme bağışıklık sistemindeki hücreler dahil tüm hücrelerin en iyi şekilde çalışması için gereklidir. “Aktif” bir bağışıklık sisteminin enfeksiyon dönemlerinde enerji ihtiyacı artmaktadır. Bu nedenle en iyi immünolojik aktivasyon için optimal beslenme önemli bir yer tutmaktadır. Diyet bileşenleri ve bazı mikro besinler yaşam boyunca etkili bir bağışıklık sisteminin geliştirilmesi ve sürdürülmesi açısından önemlidir. Örneğin, arjinin, vitamin A ve çinko bağışıklık sisteminin güçlenmesine katkı sağlar. Ayrıca bu beslenme şekli, sağlıklı mikrobiyota oluşumuna da katkı sağlayarak bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler yaratır. Öbür yandan yetersiz beslenme, bağışıklık sisteminin zayıflatmasına neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminin zayıflaması sonucunda vücut hastalıklara karşı predispoze hale gelebilir. Bu bağlamda, optimum düzeyde aktif immün sistem için yeterli ve dengeli beslenmek elzemdir. Bağışıklık sisteminin optimum düzeyde tutulabilmesi için beslenme alışkanlıklarımızı da kapsayan yaşam tarzımız önemli bir yere sahiptir. Bu rapor ile bu alanlarda güncel ve doğru bilgilerin derlenmesi ve kamuoyunun bilgi ve istifadesine sunulması hedeflenmiştir.

Tüketilen ürünlerin fiyatının ve kaynak zenginliğinin bölgesel olarak değişim göstermesi, tüm bireylerin aynı düzeyde dengeli beslenmesinin önüne geçmektedir. İnsanlar zaman zaman pazarlama ve yanlış yönlendirme yöntemlerine maruz kalmaktadır. Böylelikle bireyler için hayati ve temel bir hak olan sağlıklı beslenme hakkının da insanların elinden alınması, beraberinde riskler getirmektedir. İnsan, hayvan ve çevre sağlığını ön planda tutan “Tek Sağlık Konsepti”nde gıda ve bağışıklık sistemi önemli bir yer tutmaktayken giderek artan dünya nüfusu ise sağlık ve beslenme konularına daha bütünsel bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

“Bağışıklık, Beslenme ve Yaşam Tarzı Raporu”nun hazırlanmasında katkı ve desteklerinden dolayı TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu üyelerine, rapora yazıları ile katkı sağlayan bilim insanlarına ve çalışanlarına teşekkür ediyor, raporun ülkemiz bilim ve sağlık camiası ile milletimizin sağlığı için yararlı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Muzaffer ŞEKER  
TÜBA Başkanı



## SUNUŞ

Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Gıda ve Beslenme Çalışma Grubunun katkıları ile toplumun sağlık ve beslenme konuları hakkında en doğru ve bilimsel bilgiye ulaşması konusunda faaliyetlerini yürütmektedir. Bu bağlamda, bu Çalışma Grubu, global bir pandemi olan COVID-19 nedeniyle daha da önem kazanan bağışıklık sistemi, beslenme ve yaşam tarzı arasındaki ilişkiyi bilimsel veriler ışığında, toplumu bilgilendirmek amacıyla, “BAĞIŞIKLIK, BESLENME ve YAŞAM TARZI RAPORU”nu, konun uzmanlarının katkıları ile kaleme almıştır. Raporunda, bağışıklık sistemine genel bakış, makro ve mikro besin maddelerinin bağışıklık sistemi üzerine etkileri, fitokimyasallar, prebiyotik ve probiyotikler ile bağışıklık arasındaki ilişkiler, beslenme modelleri, alkol ve tütün kullanımı, uyku, egzersiz, psikolojik stres ve çevresel faktörlerin bağışıklık sistemi ile bağlantıları konuları bilimsel bir çerçevede detaylı olarak derlenmiştir.

Dengeli beslenme, vücudun gereksinimlerini karşılayan besin maddelerinin uygun oranlarda alımı olarak tanımlanabilir. Tek Tıp Konsepti çerçevesinde, düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yeterli ve dengeli besin madde tüketimi sağlığımızın korunması açısından vazgeçilmezdir. Dengeli ve yeterli beslenme, enfeksiyonlara ve kronik hastalıklara karşı, etkili ve uygun şekilde dengelenmiş bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Yeterli ve dengeli beslenmeye bağlı olarak, bağışıklık sistemi hücrelerinin gelişimi, devamlılığı, optimal işlevişi değişmektedir. Dolayısıyla yetersiz beslenme bağışıklığın azalmasına, hastalığa yatkınlığın artmasına, fiziksel ve zihinsel gelişimin aksamasına yol açabilir. Güçlü bir bağışıklık sistemi için ihtiyaç duyulan enerji, öncelikli olarak diyetten sağlanırken, diyet kaynakları yetersiz kaldığında ise vücut depoları gibi endojen kaynaklar da kullanılabilir. Protein-enerji malnütrisyonu, yansal hücrelerin faaliyetlerini arttırarak bağışıklığın yetersiz bir hale gelmesine neden olabilir. Yeterli ve kaliteli protein tüketimi antioksidan savunma sistemi ve bağışıklık üzerine yararlı etkiler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalar yalnızca toplam protein alımının değil, diyetteki spesifik amino asitlerin (glutamin, glutamat, arginin, metiyonin, sistein ve treonin gibi) bağışıklığı optimize etmek için gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır. Vitaminler ve mineraller gibi temel mikro besinler de, bağışıklık sistemimizin işlevsel bütünlüğü ve duyarlılığı için önemli bir rol oynar. Vitamin A, piridoksin, kobalamin, folat, C, D ve E gibi vitaminler ile Zn, Cu, Se ve Fe gibi mineraller bağışıklık sistemini desteklemek için çok önemli fonksiyonlara sahiptirler. Bu nedenle mikro besinlerin takviyesi, bağışıklığı artırarak vücudun doğal savunma sistemini destekleyebilir ve gizli açlık durumunu ortadan kaldıracaktır. Beslenme durumu ve besin tüketim şekilleri (aldığı besinler, besin öğeleri ve besleyici olmayan biyoaktif bileşenler), sinir ve endokrin sistem gibi diğer fizyolojik sistemler ile doku onarımı, metabolizmanın düzenlenmesi, termoregülasyon, uyku, vücudun genel yorgunluğu ve ruh sağlığı gibi süreçleri de etkileyerek kronik hastalıklara yakalanma riski üzerinde de etkili olmaktadır. Bağışıklık sistemi hücreleri ve mediatörler protein, yağ ve karbonhidrat yapısında olup, vitamin ve mineraller aracılığı ile etkinlik gösterirler. Yetersiz beslenmenin yanı sıra aşırı gıda tüketimi sonucunda artan vücut yağ içeriği de sistemik yansal reaksiyonların şiddetini arttırarak bağışıklık sisteminin zayıf hale gelmesine neden olabilir. Sonuç olarak yetersiz beslenme immün sistemin baskılanmasına neden olarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırırken, aşırı beslenme ve obezite ise yansal hastalıklara karşı duyarlılığı tetikleyebilmektedir. Gelişmiş ülkeler dâhil tüm dünyada, yaşam tarzıyla ilgili hastalıklar ciddi bir sorun haline gelmiştir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, diyetin yaşam tarzıyla ilgili hastalıklara duyarlılığı etkileyen ana faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Yaşam tarzı ve bununla ilişkili olarak beslenme alışkanlıkları bağışıklığın oluşması ve devamlılığında önemlidir. Günümüzde bazı besin öğelerinin alımı ile hastalık risklerinin azaltılmasına yönelik beslenme modelleri geliştirilmektedir. Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri-2030 ilkeleri doğrultusunda, sağlıklı yaşam için, besinlerin üretim- tüketim stratejileri ve uygulanacak diyet çeşitliliğinin belirlenmesine ilişkin çalışmalar yapılmaktadır.

Raporun düzenlenmesinde öncülük eden ve katkılarını esirgemeyen Sayın Başkanımıza, TÜBA-Gıda ve Beslenme Grubu üyelerine, rapora katkı sağlayan bilim insanlarına ve TÜBA çalışanlarına teşekkür ederim. “BAĞIŞIKLIK, BESLENME ve YAŞAM TARZI RAPORU”nun halkımızın sağlığı ve beslenme alanında faydalı olacağını düşünüyorum, hayırlı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN  
TÜBA Asli Üyesi

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Yürütücüsü



- 1 -

# Bağışıklık Sistemine Genel Bakış

**Prof. Dr. Resul KARAKUŞ**

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

*rkarakus@gazi.edu.tr; resul\_karakus@yahoo.com*



## Bağışıklık Sistemine Genel Bakış

### GİRİŞ

**Bağışıklık** (immünite) **sistemi** (immün sistem) çeşitli hücreler, organlar ve dokulardan oluşan kompleks bir sistemdir. Bağışıklık sisteminin dengeli bir biçimde çalışabilmesi diğer sistemlerin de eksiksiz ve dengeli çalışıyor olmasına bağlıdır. Bu sistemin bazı öğeleri fetal hayatta gelişmeye başlar ve doğumla birlikte gelişimini özellikle ilk birkaç yıl içinde ivmesi oldukça yüksek bir biçimde kısmen sürdürür. Bu kompleks sistem doğal ve edinsel bağışıklık olmak üzere temel iki kategoride incelenir. **Doğal bağışıklık** (non-spesifik, doğumsal, innate, içkin) doğum anında görece hazır olan, ilerleyen zamanda kısmen gelişen bir alandır. **Edinsel bağışıklık** (kazanılmış, spesifik, adaptif) ise öz'e ("self") yabancı ("non-self") antijenler ile temas sonrası belirli bir noktada devreye giren ve çok özel hücreler, mekanizmalar tarafından yönetilen bir alandır. Tarihsel bir diğer kategorizasyon "hümorale" ve "hücresele" bağışıklık olarak yapılmıştır. "**Hümorale bağışıklık**" kökenleri 19. yüzyıla dayanan, ilk etapta düşünsel düzeyde ortaya atılan, bir kaç on yıl sonra deneysel olarak kanıtlanmış bir kategoridir. "**Hücresele bağışıklık**" 1960'lı yıllar ile birlikte kanıtlanmış olan bir kategorizasyondur ve bağışıklığın hücreler ile de aktarılabilceğini anlatır (1). Bugün artık gerek doğal gerek edinsel bağışıklığın, gerek hümorale gerek hücresele bağışıklığın sınırlarının tam olarak nerede oluştuğunu nerede bittiğini belirlemek, iddia etmek güçtür. Bunlar çok büyük ölçüde iç-içe geçmiş süreçler, kategorilerdir ve bir **bağışıklık yanıtının** oluşumunda işbirliği halinde çalışmak durumundadırlar.

### Doğal ve edinsel bağışıklığın genel özellikleri

Doğal bağışıklık filogenetik olarak çok daha yaşlı bir sistemdir. Fiziksel ve kimyasal bariyerler (cilt, mukus, epitel, antimikrobiyal peptitler), çeşitli hücresele ve çözünür komponentlerden oluşur (2). Doğal bağışıklığı oluşturan öğeler çevrelerinde bulunan maddeleri tanıyabilecek reseptörlere sahiptirler. Bu reseptörlere patern (motif) tanıma reseptörleri (PRR, "Pattern recognition receptor") denir. PRR'lerin ilk tanımlandığı biçimi patojenlerde olduğu için mikrobiyal birçok patern "patojenle assosiyeli (ilişkili) moleküler patern" (PAMP) olarak tanımlanmıştır. Zamanla PRR'lerin öz proteinlere karşı da reaksiyon verebildiği gözlenmiştir. Hücresele stres ve/veya hücresele hasar durumlarında ortaya çıkan ve "tehlike/hasar assosiyeli moleküler paternler" (DAMP, danger/damage associated molecular pattern) olarak adlandırılan öz yapılara ait paternler de doğal bağışıklık yanıtının bir tür tetikleyicisidir. Isı şok proteinleri ve bazı nükleer proteinler DAMP örnekleri olarak verilebilir (3,4). Doğal yanıtlar, adaptif yanıtların tetiklenmesini ve yanıtın yönlendirilmesini sağlar. Bu köprü görevini gören iki temel öğe vardır: MHC (insandaki karşılığı HLA) sınıf II ile ilişkili olarak antijen sunumu yapabilen (antijen sunucu) hücreler (özellikle dendritik hücreler, DC) ve sitokin adı verilen bir grup çözünür molekül (5).

Edinsel bağışıklığın temel aktörü ise lenfosit grubu hücrelerdir. Edinsel bağışıklık yanıtları sekonder lenfoid bölgelerde tetiklenir ve aktive olup efektör fonksiyon kazanan lenfositler periferik dokulara geçme potansiyeli edinirler. Edinsel bağışıklık oldukça spesifiktir ve T ve B-lenfositlerin reseptör çeşitliliği açısından çok zengin bir repertuar sergiler. Edinsel bağışıklığın en öne çıkan özelliği ise bellek fonksiyonuna sahip olmasıdır. Bu sayede tekrarlayan maruziyette çok daha hızlı ve büyük çapta bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkabilir. T-lenfositler üzerinden gelişen bağışıklık "hücresele", B-lenfositler ve bunların ürünlerinin merkezde olduğu yanıtlar da "hümorale" olarak özetlenebilir. Hücresele bağışıklık etkeni, konağı (hücre) ile birlikte ortadan kaldırarak (infekte hücrelerin ortadan kaldırılması ve makrofajların aktivasyonu gibi), hümorale bağışıklık yanıtlar ise antikor üzerinden yürüyen mekanizmalarla etkeni ortadan kaldırarak homeostaza dönüşü sağlarlar.

## Doğal bağışıklığın temel öğeleri

**1-Antimikrobiyal etkili protein ve peptitler (AMP): Defensinler** çok çeşitli mikroorganizmaya karşı etkili moleküllerdir. Fagositik (nötrofil) ve sekretuar (sitotoksik T-lenfosit) hücrelerin granül içeriğinde de bulunan defensinler amfipatik moleküllerdir ve hedef hücredeki lipit tabakalar ile kolaylıkla etkileşip hedefte bir ozmotik imbalansa yol açarak hedefin ortadan kaldırılmasını sağlar (6-8). **Katolisidinler** epitel hücreleri, monosit-makrofaj ve nötrofillerin sekonder granüllerinde yoğun olarak bulunur. Genetik olarak artmış katolisidin aktivitesine sahip bireylerde rosacea gibi patolojilerden de sorumlu tutulmaktadır (9,10). **Histatinler** insan tükürük bezlerinde yapısal olarak sentezlenmektedir ve LPS'yi nötralize edici kapasitelerinin yanı sıra hedef mikroorganizmada ATP kaçışına neden olarak hedefin ortadan kaldırılmasına katkı sağlarlar (11,12). Keratinositler ve kıl folikülleri tarafından yapısal olarak sentezlenen bir diğer AMP S100 ailesi üyelerinden **psöriyasindir**. Çinko sekestrasyonu yaparak antimikrobiyal etki (özellikle E.coli-sidal) gösterir ve defensin sentezini artırır; aşırı sentez ve sekresyonu çeşitli epidermal hiperproliferatif hastalıkların etyolojisinde sorumlu tutulmaktadır (9,13,14). **Dermsidin** ter bezlerinde eksprese ve bakteriler ve çeşitli mantarlara karşı etkili, geniş bir pH aralığı ve yüksek tuz konsantrasyonlarında da işlev görebilen bir AMP'dir (15). Kemokinler ise temelde kemoatraktan özellikte moleküllerdir ancak son yıllarda belirli konsantrasyonlarda AMP etkileri de gözlenmiştir. Özellikle CXCL6, CXCL9 ve CXCL10'un AMP özellikleri söz konusudur (16,17)

**2-PRR'ler ve paternin tanınması:** PRR'ler hücre ilişkili ve çözünür formda olabilirler. Hücre ilişkili olanlar genelde tanıma tepkisi ile sitoplazmaya/nükleusa bir sinyal iletimini tetiklerken, çözünür olanlar reaksiyona girdikleri paternler için opsonizan gibi davranabilirler (18). **Toll-benzeri reseptörler** (TLR) doğada yaygın olarak korunmuş bir molekül grubudur ve farklı dimerik formlar ile her türlü mikroorganizma türüne ait paternler ile reaksiyon oluşturabilirler. TLR üzerinden yürüyen sinyaller genelde inflamatuvar mediyatör ve yolakların tetiklenmesi ile sonuçlanır (18,19). **Nod-benzeri reseptörler** (NLR) ise sitoplazmik yerleşimlidir ve mikrobiyal paternlerin yanı sıra örneğin aşılarda adjuvan olarak kullanılan alüminyum tuzları veya asbest, silika, urat kristalleri gibi inorganik maddelere karşı da reaksiyon geliştirilmesini sağlarlar (19,20). Sitozolik yerleşimli çeşitli başka reseptörler de (cGAS, DAI, IFI16) mikrobiyal dsDNA ile aktive olabilirler ve özellikle anti-viral etkinliğe sahip Tip I İnterferon (IFN)'ların sentezini tetiklerler. IFN sentezine götüren yolaklardan bazıları hücrede otofaji denilen olguyu da tetikleyebilir. Otofaji, hücrenin kendi organellerini bir endozom içine alarak bunları degrade etmesidir; bu sırada sitozolik mikroorganizmalar da ortadan kaldırılmış olur (4,21,22). NLR gibi belirli PRR'ler üzerinden yürüyen sinyallerin kümülatif etkisi ile sitoplazmada homeostazda bulunmayan çeşitli yapılar oluşabilmektedir. **İnflamazomlar** çok önemli inflamatuvar etkileri olan IL-1 $\beta$  ve IL-18'in aktif forma dönüşmelerini sağlayan oluşumlardır ve normal koşullarda saptanamazlar. Bu sitokinlerin çok önemli etkileri olduğundan inflamazom hemen tek birkaç uyarı ile değil, çok daha kontrollü ve belirli uyarıların biraraya gelmesi ile oluşur. İnflamazomlar stres altındaki veya hasarlı hücreyi piroptoz denilen ve inflamatuvar nitelikte bir apoptoz olan hücre ölümüne de yönlendirebilir (20,23-26).

Çözünür PRR'ler plazmada ve mukozal yüzeyler gibi alanlarda da bulunurlar. Bu tür PRR'ler içinde **pentraksinler, kolektinler ve fikolinler** yer alır. Bu PRR'lerin bazıları bakteriyel duvar komponentlerine, apoptotik hücrelerin veya bakteriyel membran yapılarında bulunan fosfolipit moleküllerin uç gruplarına, serbest histonlara ve C1q'ya bağlanabilir. C1q ile etkileşim kompleman sistemini aktive edebilirler (27,28).

**3-“Innate”-benzeri hücreler:** Cilt ve mukoza hücreleri arasında T- ve B-lenfositlerden çok farklı özel lenfosit grupları da bulunur. İnterapitel/epidermal  **$\gamma\delta$ T-lenfositler** mikrobiyal invazyona karşı sınırlı bir epitop tanıma özelliği sergiler ve buralarda konumlanarak öncü hücreler olarak görev yaparlar. Mikrobiyal HSP'leri, nükleotidler ve diğer fosfolipit yapıları tanıyabilirler. **NK-T hücreleri** (invariant NK-T) epitel arasında bulunabilen ve yine sınırlı çeşitlikte epitop tanıma özelliği olan bir diğer lenfosit grubudur. NK-T'ler periferik lenfoid organlarda da bulunabilirler ve belirli glikolipit antijenleri tanıma özellikleri vardır. **MAIT** (“Mucosa-associated invariant T”) hücreleri de doğal bağışıklık unsurları arasındadır. Çeşitli mikrobiyal komponentleri tanıyabilirler ve insan karaciğerinde



T-lenfositler içindeki oranları yaklaşık %50'yi bulabilmektedir. Yakın zamanda MHC sınıf I-b ile antijen sunumu üzerinden aktive olabilen ve ciltte regülatuar ve doku onarımı fenotipi sergileyen bir CD8+ T hücre de tanımlanmıştır (29-32). Plevra, periton gibi vücut boşluklarında bulunan özel bir B-lenfosit grubu da bulunur. Bunlara **B-1 B-lenfosit** adı verilir ve genelde “doğal antikor” olarak adlandırılan ve IgM izotipinde olan antikorları spontan sentez ve sekrete ederler. Bu antikorlar özellikle intestinal lümeninde bulunan bakteri komponentlerine spesifite gösterirler (33,34).

**4-Lenfositler dışındaki hücreler:** Mikroorganizmalar tüm bariyerleri geçip doku aralığına veya dolaşıma ulaştıklarında bunları ortadan kaldıracak çeşitli fagositik ve nonfagositik hücreler söz konusudur. Mikroorganizmalar, bunların komponentleri ve artıkları fagositer hücreler tarafından alınır ve lizozomal enzimler aracılığı ile temel yapıtaşlarına yıkılır veya antijenik peptit sunum yolları tetiklenir (35,36). Dolaşımdaki **monositler** ve farklı dokularda farklı adlandırılan **makrofajlar** (karaciğerde Kupffer, beyinde mikroglia, kemikte osteoklast gibi) “mononükleer-fagositik sistem”i oluştururlar. Makrofajlar, monositlerin dokulara geçmesi ile bu hücrelerden farklılaşırlar ve potent bir fagositoz kapasitesi ve yüksek lizozomal enzim kapasiteleri mevcuttur. Monosit-makrofajlar yüzeylerinde çok sayıda ve çeşitli PRR bulundurlar; PRR’lerin yanı sıra antikorlar ve kompleman proteinleri için de çeşitli reseptörleri eksprese ederler (35-38). **Nötrofiller** dolaşımda sayıca en çok bulunan lökosit grubudur ve inflamasyona bağlı olarak hızla doku aralıklarına göç edebilir. Mikroorganizmalara karşı moleküler oksijene bağımlı ve bağımsız çok etkili moleküllere sahiptirler (39,40).

**5-Antijen sunucu hücre (ASH)’ler:** Doğal bağışıklık yanıtları sırasında antijen veya bunu taşıyan yabancı ögeyi fagosite edip, ilgili peptidlerini MHC sınıf II molekülleri aracılığı ile yüzeyinde sunan hücrelerdir; bu biçimde sunulan antijenler CD4+T-lenfositler tarafından tanınır. ASH’lerin majör örnekleri dendritik hücre (DC) ve makrofajlardır. Konvansiyonel DC’lerin prototipik örneği ciltteki Langerhans hücreleridir. Yabancı bir ögenin PRR’ler üzerinden tanınıp, fagosite edilmesiyle inflamatuvar mediyatörlerin de etkisi altında DC’ler bölgesel lenf nodlarına göç ederler (41-43). Bu göç süreci DC’nin matürasyon sürecini de barındırır; matürasyon sırasında gerçekleşen değişiklikler temelde bölgesel lenf noduna göçün gerçekleşmesi ve sunulan peptide özgü naive (henüz spesifik antijeni ile karşılaşmamış) T-lenfositin, sunulan peptit ile reaksiyona girme olasılığının artırılması biçimindedir. Antijenik peptit spesifik naive T-lenfosit tarafından tanınıp lenfosit aktive olduğunda DC apoptoza uğrar. DC’nin yabancı antijen ile reaksiyonu ve uygun koşullar altında göçü sırasında gerçekleşen önemli olgulardan biri de fagosite edilen yapının yıkımı, degradasyonudur; bu süreç sonucunda antijenik yapının peptitleri MHC molekülleri ile sunulabilir hale gelir (41, 44-46).

**6-Antijen işlenmesi ve MHC ile sunumu:** Antijen yapıtaşlarına degrade edilerek peptit kısımları MHC ile hücre yüzeyinde sunulur. Tüm çekirdekli matür hücreler MHC sınıf I eksprese ederken, MHC sınıf II ekspresyonu ancak immün hücrelerde gözlenir. İmmün olmayan belirli hücreler de özellikle IFN $\gamma$  etkisi altında MHC sınıf II eksprese edebilirler (47,48). Yabancı peptidler kabaca bir iş bölümü çerçevesinde sunulurlar: hücre içi mikroorganizma peptidleri MHC sınıf I ile CD8+T-lenfositlere, hücre dışı olanlar ise MHC sınıf II ile CD4+T-lenfositlere sunulur. DC’ler apoptotik hücre ve parçalarını da fagosite edebilir ve bunları “çapraz sunum” denilen olgu ile sunarlar. Naive lenfositler bir antijenik peptidi ancak ve ancak MHC ile ilişkili ise tanıyabilirler; bu duruma MHC kısıtlılığı da denir (49-51). Antijen işlenmesinde MHC I ve II’ye göre bazı farklar söz konusudur. Hücre dışından fagosite edilen bir yapı, endozom içinde degrade edilir ve MHC sınıf II için uygun büyüklükte peptit yapılar oluşur. Yeni sentezlenen MHC sınıf II molekülleri bu endozomal yapılarla füzyona uğrar ve MHC sınıf II’nin peptidi bağlama bölgesine uygun peptitler yüklenir ve oluşan MHC:peptit kompleksi hücre yüzeyinde sunulabilir (52-56). Sitoplazmada bulunan proteinler (örneğin hücre içi bir mikroorganizma) degrade edilerek MHC sınıf I ile ilişkili olarak hücre yüzeyinde sunulurlar. Proteazom adı verilen yapılar bu proteinleri MHC sınıf I tarafından bağlanabilecek uygun büyüklükte peptit yapılarına degrade eder ve oluşan peptitler özel transport proteinleri üzerinden endoplazmik retikulum (ER) alınır. ER’da yeni sentezlenmiş olan MHC sınıf I moleküllerinin peptit bağlama oluklarına, sitoplazmadan gelen bu peptitler yüklenir ve bu biçimde oluşan kompleks hücre membranına taşınarak sunum gerçekleştirilir (57-64).

## Edinsel bağışıklığın temel öğeleri

Edinsel bağışıklık yanıtı doğal bağışıklık yanıtları üzerine kurulur. Gelişen edinsel bağışıklık yanıtı, tetikleyici yabancı antijen ve bunun kaynağı ortadan kaldırıldıktan sonra bazal duruma, homeostaza dönüş gerçekleşir. Edinsel bağışıklığın en önemli efektör hücreleri T ve B-lenfositlerdir. Bu yanıtlar sekonder lenfoid doku veya organlarda gelişebilir. T-lenfositler “hücresele” bağışıklığı, B-lenfositler de “hümorele” bağışıklığı yürütür. Hücresele bağışıklığın hedefinde, kendisinin uyarılmasına neden olan antijeni barındıran, eksprese eden hücreler ve/veya bu antijenin kaynağını fagosite etmiş hücreler vardır. Hümorele bağışıklık 19. Yüzyıl sonlarında ilk etapta hipotetik olarak ortaya atılmıştır. Latince “humor, humori” (sıvı, sıvılarla ilgili anlamına gelmektedir; salgı, salgısal değil) kavramına dayanır ve “vücut sıvıları” (antikorları içeren vücut sıvıları) ile aktarılabilen bir bağışıklığı anlatmak için kullanılmıştır. Hümorele bağışıklık temelde B-lenfositlerin sentezlediği antikörlerin bir fonksiyonu olarak oluşur ve antikörler efektör fonksiyonlarını hücre dışı antijen ve bu antijenin kaynağına karşı yürütürler. Gerek T gerekse B-lenfosit aktivasyonu ve izleyen aşamalarında ortak biçimde adlandırılan belirli fazlar vardır. ASH'nin sunduğu antijenik yapıyı tanıyan spesifik lenfosit ilk etapta minimal proliferasyona uğrar. Ardından ekspansiyon fazı gelir ve tetikleyici etmen azaldıkça kontraksiyon fazı gelişir ve bağışıklık yanıtı nihayetinde bellek lenfositleri bırakarak sönümlenir (65-67).

### 1-Hücresele Bağışıklık

Naive lenfositler sürekli sekonder lenfoid organlar arasında resirkülasyona uğrarlar. Naive durumda yüzeylerinde eksprese ettikleri kemokin reseptörleri bu trafiği bu biçimde düzenleyici faktördür. DC de fagosite ettiği antijeni afferent lenfatiklerle bölgesel lenf noduna taşır ve lenf nodunda parakortikal bölgeye yerleşir; bu göç sırasında antijenik yapı degrade edilir ve MHC ile sunum oluşturulur (44,46,65). Sunulan antijene spesifik olan hücre, tüm lenfositler arasında teorik olarak çok düşük bir oranda bulunur (~1:10<sup>7</sup>). Gerek lenf nodunda gerekse DC'nin yüzeyinde naive lenfositin sunulan antijen ile temas edebilme olasılığını artıran bir dizi değişiklik gözlenir. Naive lenfosit de bölgesel lenf noduna giriş yaptıktan sonra parakortikal bölgelere yerleşir. Sunulan peptit ile T-lenfositin reseptörü (TCR) ilk etapta minimal temas eder. Bu temas bir reaksiyon için gerekli değişiklik oluşturmuyor ise lenfosit uzaklaşır, oluşturuyor ise (spesifik tanıma olduğu anlamına gelir) T-lenfositte aktivasyon için gerekli değişiklikler tetiklenir (66-69). T-lenfositin aktivasyonu için TCR'nin sunulan antijeni tanıması yetmez; kostimulatuar olarak gruplandırılan belirli moleküller (CD28) üzerinden ikinci bir sinyal de gereklidir. Kostimulatuarlar üzerinden de sinyaller alındığında T-lenfositte IL-2 sentezi yoğun olarak indüklenir. Tüm bu süreçte IL-2 otokrin bir büyüme faktörü gibi çalışır (68,70,71). Aktivasyonu izleyen süreçte T-lenfosit efektör fonksiyonlar geliştirir ve bunlara efektör T-lenfositler denir. Bunlar periferik dokulara göç özelliği kazanırlar ve antijenik yapıları sekonder lenfoid organların dışında da tanıyabilirler. Naive CD4+T-lenfosit farklılaşma ile yardımcı T-lenfositlere (Th, T-helper), naive CD8+T-lenfosit de farklılaşma ile sitotoksik T-lenfositlere (CTL) dönüşürler. Th lenfositler IL-2'nin yanı sıra IFN- $\gamma$ , IL-3, IL-4 ve GM-CSF gibi mediyatörleri de sentezlemeye başlarken, CTL'ler ise perforin ve granzim gibi sitotoksik proteinlerinin sentezini indükler (71,72). Bu farklılaşma aşamasına içkin bir süreç daha işler: lenfositlerin hemen mikro-çevresinde hangi sitokinlerin ağırlıklı olarak bulunmasına bağlı olarak Th'ye farklılaşmış bir hücre Th1 veya Th2'ye farklılaşır. IFN $\gamma$  etkisi daha çok Th1'e doğru bir yönelim oluştururken, IL-4'ün daha etkin olması durumunda Th2'ye doğru bir yönelim gözlenir (70,73,74). Farklılaşma yalnızca efektör hücrelerin oluşmasını getirmez, aynı zamanda bellek lenfositler de oluşur. Bellek lenfositler santral (bunlar daha çok lenfoid dokularda kalır; proliferasyon gücü yüksek) bellek ve efektör (periferik dokulara geçerler; proliferasyon potansiyeli düşük ama efektör fonksiyon kapasitesi yüksektir) bellek olarak gruplandırılırlar (75-77).

Th1 ve Th2 efektör fonksiyonlarını periferde ve diğer hücreler üzerinde oluşturdukları etki ile gösterirler. Th1 lenfositler yoğun olarak IFN $\gamma$  sekrete eder ve bu sitokinin makrofajlar üzerinde ciddi aktive edici etkisi vardır; fagosite edilmiş mikroorganizmalar bu biçimde daha etkin olarak ortadan kaldırılır. Makrofajdaki bu süreç “klasik makrofaj aktivasyonu” olarak adlandırılır (77-81). Th2 lenfositler ise önemli bir efektör etkisini B-lenfositler üzerinde gösterir: sekrete ettikleri IL-4, IL-5, IL-13 ve diğer mediyatörler üzerinden B-lenfositlerin daha nötralizan antikör sentezini destekler

(82-83). CTL'lerin efektör fonksiyonu, kendi aktivasyonuna yol açan yabancı antijeni eksprese eden hücreleri ortadan kaldırarak yerine getirir. CTL granüllerinde bulunan perforin, granzim ve granülizin gibi hedef hücrede apoptozu indükleyen proteinler hedef hücre membranına aktarılır; CTL'ler çok kısa sürede, çok sayıda hedef haline gelmiş hücreyi tanıyabilir ve bunlarda apoptozu tetikleyebilir (80,84-86).

Bağışıklık yanıtına neden olan antijen, etken vb yanıtın kendisi ile ortadan kaldırıldıkça, T-lenfositlerin proliferasyonu için gereksinim ortadan kalkmış olur. Uyarından yoksun kalan T-lenfositler yüzeylerinde CTLA-4 eksprese etmeye başlarlar. CTLA-4, aktivasyonda görevli olan CD28 ile aynı ligandlarla etkileşir, bu ligandlara afinitesi çok daha yüksektir ama fonksiyon olarak tam karşıt çalışır: CTLA-4 üzerinden hücreye aktarılan sinyaller hücrede apoptozu tetikler. Böylelikle bağışıklık yanıtı sırasında proliferere olmuş T-lenfositlerin yaklaşık %95'i tekrar ortadan kaldırılmış olur. (84,87,88).

## 2-Hümmoral Bağışıklık

19. yüzyıl sonlarında infeksiyöz hastalıklara bağlı ölümler bilim insanlarını mikroorganizmaları hayvanlara vererek, elde edilen serumları insanları tedavi amaçlı kullanmasına götürmüştür. Bu uygulamanın altında yatan düşünce ise "bağışıklığın aktarılabildiğine" dayanmaktaydı (89). Bir üst bölümde hücrese bağışıklık için anlatılmış olan aktivasyon aşamaları (aktivasyon, klonal ekspansiyon, farklılaşma, efektör fonksiyonlar, kontraksiyon) hümmoral bağışıklığın temel aktörü olan B-lenfositler için de geçerlidir.

Bir infeksiyon durumunda sekonder lenfoid organlara gelen lenfatik sıvı serbest formda birçok antijen ve mikroorganizmaya dair çeşitli fragmanlar barındırabilir. Bir lenf nodunda folikül olarak adlandırılan bölgeler naive B-lenfositlerin yoğun olarak bulunduğu, resirküle olup tekrar geldikleri bölgelerdir. Burada foliküler DC (FDC) adı verilen özel bir DC de bulunur. B-lenfositler, T-lenfositlerin aksine, antijenik yapıların serbest formlarını tanıyabilir, bunlara karşı yanıt verebilir. Serbest formdaki bir antijenik yapı B-lenfositin yüzeyinde eksprese ettiği membran immünoglobulini (mIg) ile tanındığında antijenik yapı B-lenfositin aktivasyonu sağlayabilir; bu tür antijenler genellikle repetitif epitop barındırır ve bunlara T-bağımsız antijen denir; bu biçimde gelişen bağışıklıkta oluşan antikor izotipi genellikle afinitesi düşük IgM izotipidir ve bellek B-lenfosit oluşumu gözlenmez veya çok sınırlı oluşabilir (90). Repetitif epitop barındırmayan protein antijenler B-lenfosit aktivasyonu için T-yardıma gerek duyarlar. Bu tür antijenik yapılar mIg ile tanınabilir ama tanıma B-lenfosit aktivasyonu için gerekli eşik sinyali sağlayamaz. Bu tür antijenlerin bir B-lenfosit aktivasyonuna neden olabilmeleri için T-lenfositlerin ilgili B-lenfositleri ile etkileşmeleri (T-lenfositin "yardımı" gereklidir) gerekmektedir. Bu etkileşim T ve B-lenfositlerin doğrudan teması ve/veya T-lenfositin sekrete ettiği sitokinlerin B-lenfositte etkisi ile olur (91,92). T-lenfositlerin bir grubunun "yardımcı T-lenfosit" olarak adlandırılmasının arkasında yatan durum bu deneylerden/çıkarsamalardan kaynaklıdır.

Naive B-lenfositler resirkülasyonları sırasında folikülleri antijenik yapılar açısından tararlar. Eksprese ettikleri mIg ile spesifik antijen teması gerçekleştiğinde ilgili B-lenfosit klonunda öncelikle anti-apoptotik yollar aktive olur. Yüzeyinde T-lenfositler ile temasta rol alacak çeşitli moleküllerin, IL-2 ve IL-4 gibi sitokinlerin reseptörlerinin ve bazı kemokin ligand reseptörlerinin ekspresyonu artar. Bu aşamada B-lenfosit klonu minimal bir proliferasyona uğrar ve çok düşük miktarda antikor sentezler. Bu aşamada ikili bir trafik gözlenir: T-lenfositteki değişiklikler T-lenfositin foliküllere (B-lenfosit alanları), aktive olmaya çalışan B-lenfositin de T-bölgelerine doğru hareketi gerçekleşir ve bu iki hücre T-B ara yüzü denilen bir bölgede temas ederler. Bu süreçte görev alan T-lenfositlere foliküler T-lenfosit (Tf) de denmektedir. T-lenfositten "yardım" alan B-lenfosit tekrar foliküllere dönerek burada germinal reaksiyon adı verilen bir seri reaksiyon dizisini başlatır. Bu reaksiyon ile ilgili klon ciddi oranda ekspansiyon olur, izotip dönüşümü, afinite matürasyonu ve bellek B-lenfositlere farklılaşma bu reaksiyon sayesinde mümkün olur (82,93).

Hümmoral bağışıklığın efektör hücresi B-lenfositler, efektör molekülleri antikorlardır. Antikorlar hücre dışı mikroorganizmalar ve bunların toksin ve muhtelif diğer ürünlerini hedefler. Aynı biçimde

vürusların veya hücre içi bakterilerin hücre dışı fazlarında da etkindir. Antikorlar nötralizan nitelikte olabilir; bu durumda antikorun bağlanması ile hedefin etkinliği ortadan kaldırılmış olur. Oponizasyon bir diğer önemli antikor fonksiyonudur; mikroorganizma ve bunların ürünleri oponize edilerek fagositoz için yönlendirilirler. Antikor ile yoğun biçimde oponize olmuş infekte bir hücreye veya bir mikroorganizmaya NK hücreleri eksprese ettikleri antikor sabit bölgesini bağlayan Fc-reseptörleri ile bağlanarak “antikor-bağımlı hücrel sitotoksinite” denilen mekanizma ile hedefi ortadan kaldırırlar. Antikorlar kompleman sistem aktivasyonu üzerinden de ilgili hedefin lizisini veya fagositozunu kolaylaştırırlar. Kompleman sisteminin aktivasyonu da genel olarak inflammatuar süreçleri artırır.

## Kaynaklar

1. Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol* 2003;4(5):425-8.
2. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005;5(11):866-79.
3. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 2014;5(1):36-44.
4. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 2012;249(1):158-75.
5. Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology* 2016;148(2):125-39.
6. Sankaran-Walters S, Hart R, Dills C. Guardians of the gut: enteric defensins. *Front Microbiol* 2017;8:647.
7. Pace BT, Lackner AA, Porter E, Pahar B. The role of defensins in HIV pathogenesis. *Mediators Inflamm* 2017;2017:5186904.
8. Kim JM. Antimicrobial proteins in intestine and inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2014;12(1):20-33.
9. Brandwein M, Bentwich Z, Steinberg D. Endogenous antimicrobial peptide expression in response to bacterial epidermal colonization. *Front Immunol* 2017;8:1637.
10. Melnik BC. Rosacea: the blessing of the celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. *Acta Derm Venereol* 2016;96(2):147-56.
11. Puri S, Edgerton M. How does it kill?: understanding the candidacidal mechanism of salivary histatin 5. *Eukaryot Cell* 2014;13(8):958-64.
12. Brand HS, Veerman EC. Saliva and wound healing. *Chin J Dent Res* 2013;16(1):7-12.
13. Zackular JP, Chazin WJ, Skaar EP. Nutritional immunity: S100 proteins at the host-pathogen interface. *J Biol Chem* 2015;290(31):18991-8.
14. Gläser R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* 2005;6(1):57-64.
15. Schitteck B. The multiple facets of dermcidin in cell survival and host defense. *J Innate Immun* 2012;4(4):349-60.
16. Linge HM, Collin M, Nordenfelt P, Mörgelin M, Malmsten M, Egesten A. The human CXC chemokine granulocyte chemoattractant protein 2 (GCP-2)/CXCL6 possesses membrane-disrupting properties and is antibacterial. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(7):2599-607.
17. Linge HM, Collin M, Giwerzman A, Malm J, Bjartell A, Egesten A. The antibacterial chemokine MIG/CXCL9 is constitutively expressed in epithelial cells of the male urogenital tract and is present in seminal plasma. *J Interferon Cytokine Res* 2008;28(3):191-6.
18. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783-801.
19. Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009;21(4):317-37.
20. Franchi L, Park JH, Shaw MH, Marina-Garcia N, Chen G, Kim YG, et al. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cell Microbiol* 2008;10(1):1-8.
21. Unterholzner L. The interferon response to intracellular DNA: why so many receptors? *Immunobiology* 2013;218(11):1312-21.
22. Hornung V, Latz E. Intracellular DNA recognition. *Nat Rev Immunol* 2010;10(2):123-30.
23. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140(6):821-32.
24. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016;16(7):407-20.
25. Evavold CL, Ruan J, Tan Y, Xia S, Wu H, Kagan JC. The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity* 2018;48(1):35-44.e6.
26. Pelka K, De Nardo D. Emerging concepts in innate immunity. *Methods Mol Biol* 2018;1714:1-18.

27. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. *Immunol Rev* 2016;274(1):202-17.
28. Howard M, Farrar CA, Sacks SH. Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease. *Semin Immunopathol* 2018;40(1):75-85.
29. Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol* 2015;16(11):1114-23.
30. Van Kaer L, Wu L, Joyce S. Mechanisms and consequences of antigen presentation by CD1. *Trends Immunol* 2016;37(11):738-54.
31. Wong EB, Ndung'u T, Kasprovicz VO. The role of mucosal-associated invariant T cells in infectious diseases. *Immunology* 2017;150(1):45-54.
32. Linehan JL, Harrison OJ, Han SJ, Byrd AL, Vujkovic-Cvijin I, Villarino AV, et al. Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair. *Cell* 2018;172(4):784-796.e18.
33. Baumgarth N. B-1 cell heterogeneity and the regulation of natural and antigen-induced IgM production. *Front Immunol* 2016;7:324.
34. Holodick NE, Rothstein TL. B cells in the aging immune system: time to consider B-1 cells. *Ann NY Acad Sci* 2015;1362:176-87.
35. Rosales C, Uribe-Querol E. Phagocytosis: a fundamental process in immunity. *Biomed Res Int* 2017;2017:9042851.
36. Stuart LM, Ezekowitz RA. Phagocytosis: elegant complexity. *Immunity* 2005;22(5):539-50.
37. Chen Y, Zhang X. Pivotal regulators of tissue homeostasis and cancer: macrophages. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:23.
38. Self-Fordham JB, Naqvi AR, Uttamani JR, Kulkarni V, Nares S. MicroRNA: dynamic regulators of macrophage polarization and plasticity. *Front Immunol* 2017;8:1062.
39. Odobasic D, Kitching AR, Holdsworth SR. Neutrophil-mediated regulation of innate and adaptive immunity: the role of myeloperoxidase. *J Immunol Res* 2016;2016:2349817.
40. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol* 2014;15(7):602-11.
41. Deckers J, Hammad H, Hoste E. Langerhans cells: sensing the environment in health and disease. *Front Immunol* 2018;9:93.
42. Benvenuti F. The dendritic cell synapse: a life dedicated to T cell activation. *Front Immunol* 2016;7:70.
43. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2015;15(8):471-85.
44. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002;82(1):97-130.
45. West HC, Bennett CL. Redefining the role of Langerhans cells as immune regulators within the skin. *Front Immunol* 2018;8:1941.
46. Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol* 2016;37(12):855-65.
47. Ramachandra L, Simmons D, Harding CV. MHC molecules and microbial antigen processing in phagosomes. *Curr Opin Immunol* 2009;21(1):98-104.
48. Hastings KT. GILT: Shaping the MHC Class II-restricted peptidome and CD4(+) T cell-mediated immunity. *Front Immunol* 2013;4:429.
49. Parham P. Putting a face to MHC restriction. *J Immunol* 2005;174(1):3-5.
50. Csencsits KL, Bishop DK. Contrasting alloreactive CD4+ and CD8+ T cells: there's more to it than MHC restriction. *Am J Transplant* 2003;3(2):107-15.
51. Blander JM. The comings and goings of MHC class I molecules herald a new dawn in cross-presentation. *Immunol Rev* 2016;272(1):65-79.
52. Mantegazza AR, Magalhaes JG, Amigorena S, Marks MS. Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. *Traffic* 2013;14(2):135-52.
53. Kaufman J. Antigen processing and presentation: evolution from a bird's eye view. *Mol Immunol* 2013;55(2):159-61.
54. Mohan JF, Unanue ER. A novel pathway of presentation by class II-MHC molecules involving peptides or denatured proteins important in autoimmunity. *Mol Immunol* 2013;55(2):166-8.
55. Eisenlohr LC. Alternative generation of MHC class II-restricted epitopes: not so exceptional? *Mol Immunol* 2013;55(2):169-71.
56. ten Broeke T, Wubbolts R, Stoorvogel W. MHC class II antigen presentation by dendritic cells regulated through endosomal sorting. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(12):a016873.
57. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol* 2013;31:443-73.
58. Comber JD, Philip R. MHC class I antigen presentation and implications for developing a new generation of therapeutic vaccines. *Ther Adv Vaccines* 2014;2(3):77-89.
59. Kloetzel PM. The proteasome and MHC class I antigen processing. *Biochim Biophys Acta* 2004;1695(1-3):225-33.
60. Del Val M, Lázaro S, Ramos M, Antón LC. Are membrane proteins favored over cytosolic proteins in TAP-independent processing pathways? *Mol Immunol* 2013;55(2):117-9.
61. Raghavan M, Wijeyesakere SJ, Peters LR, Del Cid N. Calreticulin in the immune system: ins and outs. *Trends Immunol* 2013;34(1):13-21.

62. Rock KL, Farfán-Arribas DJ, Colbert JD, Goldberg AL. Re-examining class-I presentation and the DRiP hypothesis. *Trends Immunol* 2014;35(4):144-52.
63. Tran TM, Colbert RA. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 and rheumatic disease: functional variation. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(4):357-63.
64. Paulsson K, Wang P. Chaperones and folding of MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2003;1641(1):1-12.
65. Grailer JJ, Kodera M, Steeber DA. L-selectin: role in regulating homeostasis and cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci* 2009;56(3):141-7.
66. Rodríguez-Fernández JL, Riol-Blanco L, Delgado-Martín C, Escribano-Díaz C. The dendritic cell side of the immunological synapse: exploring terra incognita. *Discov Med* 2009;8(42):108-12.
67. Mirsky HP, Miller MJ, Linderman JJ, Kirschner DE. Systems biology approaches for understanding cellular mechanisms of immunity in lymph nodes during infection. *J Theor Biol* 2011;287:160-70.
68. Fu H, Ward EJ, Marelli-Berg FM. Mechanisms of T cell organotropism. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(16):3009-33.
69. Takeda A, Sasaki N, Miyasaka M. The molecular cues regulating immune cell trafficking. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(4):183-95.
70. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity* 2016;44(5):973-88.
71. Boyman O, Kolios AG, Raeber ME. Modulation of T cell responses by IL-2 and IL-2 complexes. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 92):S54-7.
72. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol* 2016;28(5):514-24.
73. Bono MR, Tejon G, Flores-Santibañez F, Fernandez D, Roseblatt M, Sauma D. Retinoic acid as a modulator of T cell immunity. *Nutrients* 2016;8(6).pii: E349.
74. Nair MG, Herbert DR. Immune polarization by hookworms: taking cues from T helper type 2, type 2 innate lymphoid cells and alternatively activated macrophages. *Immunology* 2016;148(2):115-24.
75. Zhan Y, Carrington EM, Zhang Y, Heinzel S, Lew AM. Life and death of activated T cells: how are they different from naive T cells? *Front Immunol* 2017;8:1809.
76. Huang W, Chao NJ. Memory T cells: a helpful guard for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without causing graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):211-9.
77. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Liotta F, Annunziato F. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry A* 2014;85(1):36-42.
78. Tindemans I, Peeters MJW, Hendriks RW. Notch signaling in T helper cell subsets: instructor or unbiased amplifier? *Front Immunol* 2017;8:419.
79. Glennie ND, Scott P. Memory T cells in cutaneous leishmaniasis. *Cell Immunol* 2016;309:50-4.
80. Hall BM. T cells: soldiers and spies--The surveillance and control of effector T cells by regulatory T cells. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(11):2050-64.
81. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol* 2014;192(7):2953-8.
82. Butler NS, Kulu DI. The regulation of T follicular helper responses during infection. *Curr Opin Immunol* 2015;34:68-74.
83. Mesquita D Jr, Cruvinel WM, Resende LS, Mesquita FV, Silva NP, Câmara NO, et al. Follicular helper T cell in immunity and autoimmunity. *Braz J Med Biol Res* 2016;49(5):e5209.
84. Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells? *Clin Cancer Res* 2015;21(22):5047-56.
85. de Poot SAH, Bovenschen N, Granzyme M: behind enemy lines. *Cell Death Differ* 2014;21(3):359-68.
86. Chang HF, Bzeih H, Chitirala P, Ravichandran K, Sleiman M, Krause E, et al. Preparing the lethal hit: interplay between exo- and endocytic pathways in cytotoxic T lymphocytes. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(3):399-408.
87. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev* 2009;229(1):12-26.
88. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev* 2009;229(1):5-11.
89. Graham BS, Ambrosino DM. History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(3):129-34.
90. Avci FY, Li X, Tsuji M, Kasper DL. Carbohydrates and T cells: a sweet twosome. *Semin Immunol* 2013;25(2):146-51.
91. Fillatreau S, Manz RA. Tolls for B cells. *Eur J Immunol* 2006;36(4):798-801.
92. Pereira JP, Kelly LM, Cyster JG. Finding the right niche: B-cell migration in the early phases of T-dependent antibody responses. *Int Immunol* 2010;22(6):413-9.
93. DeFranco AL. The germinal center antibody response in health and disease. *F1000Res* 2016;5. pii: F1000 Faculty Rev-999.

- 2 -

# Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

## 2.1. Makrobesin Ögelerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

**Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ**

**Arş. Gör. Dr. Gülşah ŞAHİN**

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara





# MAKRO BESİN ÖGELERİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

## GİRİŞ

İnsan bağışıklık sistemi çok karmaşık olup vücudun her bölgesine dağılmış bir dizi organ, doku, hücre tipi ve moleküllerden oluşmaktadır. Bağışıklık sistemi hücreleri hızla yenilenmekte ve gelişimi, devamlılığı, optimal işleyişi yeterli ve dengeli beslenmeye bağlı olarak değişmektedir. Bazı besin öğelerinin eksik ya da fazla olması bağışıklık hücrelerinin sayısını ve aktivitesini olumsuz etkilemektedir (1, 2).

Bireyin genel beslenme durumu ve besin tüketim örüntüleri (aldığı besinler, besin öğeleri ve besleyici olmayan biyoaktif bileşenler) bağışıklık sisteminin işleyişini etkiler; bu etki fiziksel bariyerler (örn. cilt, intestinal mukoza membranı), mikrobiyom, doğal bağışıklık sistemi (örn. makrofaj fonksiyonu ve polarizasyon) ve edinsel bağışıklık sistemi (örn., T ve B hücresi fonksiyonu) seviyesinde ortaya çıkabilir (3). Bağışıklık sistemi, sağlıklı hücre yapımı ve dağılımı, invaziv patojenik mikroorganizmalar ile savaşma (doğal ve edinsel bağışıklık) ve otoantijenleri ayırt etme (edinsel bağışıklık) için besin öğelerine ihtiyaç duyar. Çünkü inflamatuvar yanıtta elzem olan bağışıklık sistemi hücreleri ve mediatörler protein, yağ ve karbonhidrat yapısında olup, vitamin ve mineraller aracılığı ile etkinlik gösterirler (4). Kronik enfeksiyon ve yetersiz beslenme kombinasyonu bağışıklık yanıtını bozar, bağışıklık hücresi miktarını etkiler, inflamatuvar araçları artırır ve lökotrienleri azaltır (5, 6).

Bu bölümde makro besin öğeleri olan karbonhidrat, protein ve yağların bağışıklık sistemindeki rolüne değinilmiştir.

## Karbonhidratlar

Karbonhidratlar vücudun temel enerji kaynağı olmasının yanı sıra bağışıklık sisteminin işleyişinde önemli role sahiptir. Karbonhidratlar yaygın yüzey molekülleri olduğundan, bunların bağışıklık sisteminde tanıma için kritik olduklarını varsayılmaktadır. Son yıllarda karbonhidrat içeren moleküllerin (örneğin, lipopolisakkarit), bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde Toll-benzeri reseptörler tarafından tanınabileceği ve bu tanınmanın hücre aktivasyonu ve sitokin üretimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Şekerler, immünolojik hafızayı ve immünoglobulin sınıf değişimini indüklemeyen, T hücresinden bağımsız antijenler olarak tanımlanmıştır (7).

Glikoproteinler, glikolipidler ve protein içermeyen polisakkaritlerin edinsel bağışıklığın önemli parçaları olduğu bilinmektedir (7). İnsan hücrelerinin dış zarları, kişiye özel glikoproteinlere (insan lökosit antijenleri) sahiptir. İnterferonlar ise virüslere, bakterilere, parazitlere ve tümör hücrelerine yanıt olarak salınan glikoproteinlerdir (8). Doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık tepkisinde yer alan anahtar moleküllerin neredeyse tamamı glikoproteinlerdir. T hücreleri ve antijen sunan hücreler arasındaki bağlantıda glikoproteinlere bağlanan oligosakkaritler, bağlanma yüzlerini yönlendirmeye, proteaz koruması sağlamaya ve spesifik olmayan lateral protein-protein etkileşimlerini kısıtlamaya yardımcı olur (9).

Glikozilasyon; hücreler arası iletişim, bağışıklık yanıtı ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok biyolojik sistemin kontrolüne yardımcı olmak için kullanılır (8). Humoral bağışıklık sisteminde, tüm immünoglobulinler ve tamamlayıcı bileşenlerin çoğu glikozile edilir. Şekerler için ana işlev, bağlı oldukları proteinlerin stabilitesine katkıda bulunmak olsa da, belirli glikoformlar, tanıma olaylarında rol oynarlar (9). Glikolipidler ise doğal öldürücü T hücre yanıtını indüklemek için önemlidir (10).

Karbonhidratların bağışıklık yanıtındaki etkisi yalnızca hücre yapısında yer almasından değil aynı zamanda kan glikozu üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Karbonhidratların kan glikozu üzerine etkisinin değerlendirilmesinde glisemik indeks (GI) kavramından yararlanılmaktadır. Kan glikozunu hızlı yükselten besinler “glisemik indeksi yüksek” olarak tanımlanırken, yavaş yükselten besinler “glisemik indeksi düşük” olarak tanımlanır (11). Yemek sonrası kan glikozundaki aşırı dalgalanmaların nitrik oksit oluşumuna yol açtığı kabul edilir ve bu da süperoksit ile birleşerek güçlü bir uzun ömürlü prooksidan molekül olan peroksinitrit üretir. Bu nedenle, yüksek GI besinlerin tüketimi oksidatif strese ve hem akut hem de kronik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunabilir (12). Basit karbonhidratların ve yüksek glisemik indeksli besinlerin aşırı tüketiminin hiperglisemiye, kronik inflamasyona, metabolik sendroma, abdominal yağ dokusunda artışa, tip 2 diyabete ve ayrıca düzensiz bağışıklık yanıtına yol açabileceği bilinmektedir (13). Glikoz ve metabolitleri (metil glioksal gibi) proteinler ve vücut dokuları ile reaksiyona girebilmektedir. Bu reaksiyonlar, toksik olan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin yanı sıra ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşturabilir ve basit karbonhidratlar bu yolla bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca kronik aşırı glikoz alımı, glikoz metabolizmasını değiştirebilir (14).

Aşırı glikoz, fruktoz ve/veya sükröz tüketiminin bağışıklık sistemini bozmasının bir diğer yolu abdominal yağ dokusu ve adipozitleri artırmasıdır. Adipozitlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinler kronik inflamasyona yol açabilir ve bağışıklık sistemine yanlış alarm verebilir. Bir süre sonra bağışıklık sisteminin yanıtı azalır ve enfeksiyonlara yanıt gecikir. Ayrıca, obez bireyler enfeksiyonla savaşmak için gerekli olan beyaz kan hücresine daha az sahip olma eğilimindedir ve sahip oldukları hücreler daha az fagositik aktivite göstermektedir (15). İn vitro kanıtlar da basit şekerlerin beyaz kan hücresi fagositozunu azalttığını ve muhtemelen kandaki inflamatuvar sitokin göstergelerini yükselttiğini göstermektedir (16). Basit şekerlerin aşırı tüketimi, öğünün glisemik indeksini artırarak beyaz hücre fagositozunu azaltabilir (15). Ancak glisemik indeksin bağışıklık üzerine etkisine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmacılar diyet GI ve glisemik yükü (GY ile inflamatuvar biyobelirteçlerin serum konsantrasyonları arasında ters bir ilişki bulurken (17), diğerleri önemli bir ilişki bulmamıştır (18). Güncel bir meta-analizde diyet GI ve glisemik yükünün yetişkinlerde yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), leptin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin serum konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (19).

## Diyet Posası

Diyet posası insan ince bağırsağında sindirilmeyen veya emilmeyen ancak bakteriyel fermantasyona uğrayan karbonhidrat polimerleridir (20). Diyet posası ksilanlar,  $\beta$ -glukanlar, fruktanlar,  $\beta$ -mannanlar, selüloz, hemiselüloz ve pektin gibi çeşitli polimerleri içermektedir. Selüloz, hemiselüloz ve pektin bitki hücre duvarlarının ana bileşenleridir. Bu moleküler karbonhidratlardan bazıları (fruktooligosakkaritler, inülin gibi) kolonda bulunan sağlığı geliştiren bakteri türlerinin tercihli büyümesini uyarabilen veya değiştirebilen prebiyotikler olarak kabul edilir (21).

Diyet posası suda çözünabilirliğine göre “çözünür posa” ve “çözünmez posa” olarak sınıflandırılır. Posanın suda çözünürlüğü vücuttaki etkileri için önemli bir belirleyicidir. Çözünmez posa türleri, fekal hacim arttırıcı etkiye sahiptir. Çözünür posa türlerinin çoğu ise fekal hacim artışına katkıda bulunmaz, ancak bağırsak bakterileri tarafından fermente edilir ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi metabolitler üretilir (22). Kısa zincirli yağ asitleri esas olarak asetat, propiyonat ve butirattan oluşan organik ürünlerdir ve konakçı metabolizmasını, bağışıklık sistemini ve hücre çoğalmasını düzenlemede anahtar rollere sahiptir. Kısa zincirli yağ asitleri kolonositlerde (özellikle butirat) enerji kaynağı olarak kullanıldıkları çekum ve proksimal kolonda yüksek konsantrasyonda bulunur, ancak aynı zamanda portal ven yoluyla periferik dolaşıma da taşınabilir. Periferik dolaşımdaki seviyeleri düşük olsa da, KZYA'nın sinyal molekülleri olarak hareket ettikleri ve konakta farklı biyolojik süreçleri düzenledikleri kabul edilmektedir (23).

Bitkisel besinlerden zengin diyetler birçok farklı türde diyet posası sağlayarak mikrobiyota çeşitliliğini desteklemektedir (20). Düşük diyet posası alımı sadece mikrobiyal çeşitliliğin ve KZYA üretiminin azalmasına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda bağırsak mikrobiyal metabolizmasını, daha az elverişli substratların, özellikle diyetle ve endojen olarak sağlanan proteinlerin ve konakçı münlerin kullanımına doğru kaydırır ve bu durum konakçı için zararlı olabilir (22).

## Proteinler

Aminoasitler, hücre ve dokulardaki proteinlerin yapı taşlarıdır. Endojen ve/veya ekzojen proteinlerden elde edilebilen aminoasitler, hücrenin hayatta kalması, devamlılığı ve proliferasyonu için temel öneme sahiptir. Özellikle memeliler, bağışıklık yanıtına yardımcı olmak için aminoasit katabolizmasını artırarak patojen enfeksiyonunu kontrol etmek için biyokimyasal ve metabolik yollar geliştirmişlerdir. Bu mekanizma aynı zamanda konakçının enfeksiyonlara karşı kendi inflamatuvar yanıtlarını kontrol etmesi için avantaj sağlar (24).

Aminoasitler, çeşitli spesifik proteinlerin (sitokinler ve antikorlar dahil) sentezi için gereklidir ve enfeksiyöz patojenlere karşı bağışıklık yanıtının anahtar metabolik yollarını düzenler (25). Aminoasitler bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde; T lenfosit, B lenfosit, doğal öldürücü hücre ve makrofaj aktivasyonunda; hücrel redoks durumu, gen ekspresyonu ve lenfosit proliferasyonu ile antikor, sitokin ve diğer sitotoksik maddelerin üretiminde önemli role sahiptir (26). Aminoasitlerin bağışıklık yanıtındaki rolü Tablo 1'de özetlenmiştir (25). Normal bağışıklık yanıtını sürdürmek ve konağı çeşitli hastalıklardan korumak için diyetle tüm aminoasitlerin yeterli miktarda sağlanması gereklidir. Aminoasit dengesizliği ve antagonizmanın besin alımı ve kullanımı üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle, diyetteki fazla amino asit arzı bağışıklık sistemi için zararlı olabilir (25).

İnflamatuvar süreç protein metabolizmasını etkilemekte olup bu etkilerin çoğu proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. Proinflamatuvar sitokinler interlökin (IL) -1b, IL-6 ve TNF-, negatif nitrojen, kükürt ve mineral dengesi gibi yaygın metabolik etkilere sahiptir. Kas proteini, bağışıklık tepkisi için yeni hücreleri, glutasyon ve proteinleri sentezlemek için aminoasitleri sağlamak üzere katabolize edilir. Ayrıca, aminoasitler glikoza (bağışıklık sistemi için glutamin ile birlikte tercih edilen bir yakıt) dönüştürülür. Bu katabolik sürecin bir sonucu olarak üriner nitrojen ve kükürt atımında artış meydana gelir (27).

**Tablo 1.** Aminoasitlerin bağışıklık yanıtındaki rolü (25)

Aminoasit	Ürünler	Majör fonksiyonları
Aminoasitler	Proteinler	Hümmoral ve hücrel bağışıklık faktörleri ve enzimler
Alanin	Direk	Apoptozisin inhbisyonu; lenfosit proliferasyonunun stimülasyonu; hücrel sinyal mekanizması aracılığıyla Ab üretiminde artış
Arjinin	Nitrik oksit	Sinyal molekülü; patojenlerin öldürülmesi; sitokin üretiminin düzenlenmesi; otoimmüb hastalıklarda mediyatör
Dallı zincirli aminoasitler	Direk Glutamin	Protein sentezinin regülasyonu ve hücrel mTOR sinyalizasyonu ile sitokinlerin aktivasyonu ve Ab üretimi Bağışıklık sistemi hücreleri için temel yakıt; T lenfosit proliferasyonunun regülasyonu, protein sentezi ve sitokin ve antikor üretimi; makrofaj fonksiyonlarının aktivasyonu; apoptozisin inhbisyonu
Sistein	Taurin	Antioksidan; hücrel redoks durumunun regülasyonu

**Tablo 1. Aminoasitlerin bağışıklık yanıtındaki rolü (25) (devam)**

Aminoasit	Ürünler	Majör fonksiyonları
Glutamat	GABA	Nörotransmitter; T-hücre yanıtı ve inflamasyonun inhibisyonu
Glutamin	Glu ve Asp	Nörotransmitterler; malat mekiğinin bileşenleri; hücre metabolizması
Glisin	Direk Serin Hem	Hücre membranındaki glisin geçitli kanal aracılığı ile kalsiyum akışı Tek karbon metabolizması; seramid ve fosfotidilserin oluşumu Hemproteinler (örn; hemoglobin, myoglobin, katalaz ve sitokrom); karbon monoksit üretimi (CO, sinyal molekülü)
Histidin	Histamin Ürokanik asit	Alerjik reaksiyonlar; vazodilatör ve santral asetilkolin sekresyonu Deride bağışıklık yanıtının modülasyonu
Löysin	Hidroksimetilbütirat	Bağışıklık yanıtının regülasyonu
Lizin	Direk	Nitrik oksit sentezinin regülasyonu; antiviral aktivite
Metionin	Homosistein Betain Kolin Sistein	Oksidan; nitrik oksidan sentezinin inhibitörü Homosisteinin metionine metilasyonu; tek karbon metabolizması Betain, asetilkolin ve fosfotidilkolin sentezi Glutatyon sentezi ve H <sub>2</sub> S (sinyal molekülü) üretimi
Metionin	DCSAM	Proteinlerin ve DNA'nın metilasyonu; poliamin sentezi; gen ekspresyonu
Fenilalanin	Direk Tirozin	Tetrahidropterin (NO sentezined kofaktör) sentezinin regülasyonu Nöronal fonksiyon ve hücre metabolizmasını regüle eden nörotransmitterlerin sentezi
Prolin	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P5C	Patojenlerin öldürülmesi; intestinal bütünlük; sinyal molekülü; bağışıklık Hücrel redoks durumu; DNA sentezi; lenfosit proliferasyonu; ornitin ve foliamin oluşumu; gen ekspresyonu
Serin	Glisin Direk	Antioksidan; tek karbon metabolizması; nörotransmitter Apoptozisin inhibisyonu; lenfosit proliferasyonunun stimülasyonu; muhtemel hücrel sinyalizasyon mekanizması aracılığı ile Ab üretiminde artış
Taurin	Taurin kloramin	Antiinflamasyon
Treonin	Direk	İntestinal bağışıklık fonksiyonunun korunmasında gerekli olan müsin proteininin sentezi; apoptozisin inhibisyonu; lenfosit proliferasyonunun stimülasyonu; antikör üretiminde artış

**Tablo 1.** Aminoasitlerin bağışıklık yanıtındaki rolü (25) (devam)

Aminoasit	Ürünler	Majör fonksiyonları
Triptofan	Serotonin	Nörotransmitter; inflamatuvar sitokinler ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	N-asetilserotonin	Tetrahidrobiopterin sentezinin inhibitörü; antioksidan; inflamatuvar sitokinler ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	Melatonin	Antioksidan; inflamatuvar sitokinler ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
	Antranilik asit	Proinflamatuvar T-helper-1-sitokinlerin üretiminin inhibisyonu; otoimmün nöroinflamasyonun önlenmesi; bağışıklıkta iyileşme
Tirozin	Dopamin	Nörotransmitter; bağışıklık yanıtının regülasyonu
	Epinefrin ve norepinefrin	Nörotransmitterler; hücre metabolizması
	Melanin	Antioksidan; inflamatuvar sitokinler ve süperoksit üretiminin inhibisyonu
Arjinin ve metionin	Poliaminler	Gen ekspresyonu; DNA ve protein sentezi; iyon kanal fonksiyonu; apoptozis; sinyal transdüksiyonu; antioksidanlar; hücre fonksiyonu; lenfosit proliferasyonu ve farklılaşması
Arjinin, Metionin ve Glisin	Kreatin	Antioksidan; antiviral; antitümör
Arjinin, prolin ve glutamin	Ornitin	Glutamat, glutamin ve poliamin sentezi; mitokondri bütünlüğü
Sistein, glutamik asit ve glisin	Glutatyon	Serbest radikal temizleyici; antioksidan; hücre metabolizması (örn; lökotrienler, mercapturate, glutatyonilsperrimidin, glutatyon-NO eklenmiş ve glutatyonilproteinlerin oluşumu); sinyal transdüksiyonu; gen ekspresyonu; apoptozis; hücrel redoks durumu; bağışıklık yanıtı
Glutamin, aspartat ve glisin	Nükleik asitler	Genetik bilginin kodlanması; gen ekspresyonu; hücre döngüsü ve fonksiyonu; protein ve ürik asit sentezi; lenfosit proliferasyonu
	Ürik asit	Antioksidan
Glutamin, glutamik asit ve prolin	Sitrülin	Antioksidan; arjinin sentezi
Glutamin ve triptofan	NAD(P)	Oksidoredüktazların koenzimi; poli (ADP-riboz) polimerazın substrarı
Lizin, metionin ve serin	Karnitin	Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu için mitokondriye transportu; enerjinin asetilkarnitin olarak depolanması

## Glutamin

Glutamin, insan vücudunda en çok bulunan, bağışıklık yanıtı oluşturan hücreler de dahil olmak üzere birçok hücre için önemli bir enerji kaynağı olan, elzem olmayan bir aminoasittir. Aynı zamanda, özellikle bağışıklık yanıtı sırasında bağışıklık hücreleri gibi hızlı bölünen hücreler için gerekli nükleotid sentezinde öncü görevi görür. Enfeksiyon sırasında, bağışıklık hücreleri tarafından glutamin tüketim oranı, glikozunkine eşdeğer veya daha fazladır. Glutamin, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere bir dizi bağışıklık hücrelerinin işlevlerinde rol oynar. Glutamin, hücre metabolizması, sinyal transdüksiyon proteinleri, hücre savunması ve onarım düzenleyicilerinin çeşitli genlerinin ekspresyonunu düzenler ve hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Glutamin etkisi ayrıca sinyal yollarının fosforilasyon yoluyla aktivasyonunu içerir, Bu nedenle, glutaminin işlevi, metabolik yakıt veya protein sentezi öncülünün ötesine geçer. Bu aminoasit ayrıca, gen ekspresyonuna veya sinyal yollarının aktivasyonuna etki ederek lökosit fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir (28).

Ciddi metabolik stres durumunda glutamin gereksinimi, sentez hızını aşmakta ve glutamin depoları azalmaktadır ve glutamin duruma göre elzem hale gelmektedir. Vücut ekzojen kaynaklardan glutamin desteğine gerek duymaktadır. Glutamin desteği olmadığında plazma düzeyi düşmekte ve glutamin sağlamak amacı ile kas dokusu yıkımı başlamaktadır (29). Glutamin düzeyindeki azalma, bağışıklık fonksiyonunda bozulma ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (30). Glutamin tükenmesi lenfosit proliferasyonunu azaltır, yüzey aktivasyon proteinlerinin sitokinler üzerindeki ekspresyonunu ve üretimini bozar ve bu hücrelerde apoptozu indükler (28). Glisemi gibi glutamin düzeyinin de immün, renal ve santral sinir sistemi gibi vital sistemlerin fonksiyonlarının sağlanması için sabit bir düzeyde sürdürülmesi gereklidir (30).

Bağışıklık hücreleri büyük ölçüde hayatta kalması, çoğalması ve işlev görmesi glutamin varlığına bağlıdır. Katabolik koşullarda glutamine gereksinim artmasına karşın tüm bireylerde glutamin eksikliği meydana gelmemektedir. Bu nedenle tüm hastalarda glutamin suplesmanına gerek duyulmamaktadır. Bazı katabolik durumlarda ve/veya diyetdeki glutaminin yetersiz olduğu durumlarda, aminoasit desteği gerekli olabilir. Ancak beslenme müdahalesinin sıklığı, hastalık veya stres durumuyla ilişkili optimal dozlar ve diğer aminositler veya dipeptit kombinasyonları ile birlikte uygulamaya ilişkin mevcut bilgiler yetersizdir (28).

## Arjinin

Büyüme, fizyolojik stres gibi durumlarda elzem hale gelmesi nedeniyle “duruma göre elzem” veya “yarı elzem” olarak sınıflandırılan arjinin, vücutta çoğu proteinin bir bileşeni ve protein olmayan, nitrojen içeren bazı bileşiklerin substratı olarak bulunan bir aminoasittir. Arjinin dolaylı olarak adozin trifosfatın hızlı rejenerasyonuna, hücre proliferasyonuna, vazodilatasyona, nörotransmisyonu, kalsiyum salınmasına ve bağışıklığa katılır (31).

Arjinin varlığının T-hücre proliferasyonu ve fonksiyonu için esansiyel olduğu bildirilmektedir (32). Arjininin kritik hastalıklarda inflamatuvar yanıtı ve enfeksiyon hızını azalttığı gösterilmiştir. L-arjinin suplemantasyonunun bağışıklık fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, L-arjininin CD4+ T-hücre proliferasyonunda anlamlı derecede artışa neden olduğu ve enfeksiyöz komplikasyon insidansını azalttığı saptanmıştır (33). Arjininin bağışıklık sistemi üzerine yararlı etkilerinin yalnızca T hücreleri ile sınırlı olmadığı, aynı zamanda kemik iliğinde pro-B hücrelerinin pre-B hücrelerine dönüşümünde gerekli olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, doğal öldürücü hücrelerin ve lenfokinle aktive olmuş öldürücü hücrelerin fagositik aktivitesini artırmaktadır (34).

Arjinin miyeloid hücreler (makrofajlar, granüositler ve dendritik hücreler) tarafından iki enzim aracılığıyla metabolize edilir: (1) Arjinini nitrik oksit (NO) ve sitrülün üreten iki aşamada oksitleyen nitrik oksit sentaz (NOS); ve (2) Arjinini üre ve L-ornitine dönüştüren arjinaz (35). Arjininin iNOS veya arginaz 1 ile metabolizması radikal olarak farklı biyolojik ürünler üretir. iNOS büyük miktarlarda NO üretir ve fizyolojik koşullar altında parazitleri, bakterileri, virüsleri ve kanser hücrelerini öldürmede ve vazodilatasyon üretmede önemli bir rol oynar. Argininaz 1, ornitin ve üre üretir.

Ornitin, poliaminler ve prolin dahil olmak üzere farklı ürünlerin bir öncüsüdür ve bu nedenle hücre çoğalmasında ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynayabilir (32). Hücresel bağışıklık tepkisi aktive edildiğinde, IL-1, IL-2, p-IFN ve TNF-a gibi sitokinlerin salgılanması baskındır. Bu, vücutta sistemik bir inflamatuvar tepkiye neden olur ve ardından iNOS ekspresyonu yukarı doğru düzenlenir. Aşırı NO üretimi sepsis ve hemodinamik kararsızlıkla ilişkilendirilirken, vücudun enfekte eden organizmaları temizlemesi için iNOS ekspresyonu gereklidir. Bu aktivasyon, normal T hücre fonksiyonu ve gelişimi için de önemlidir. Tersine, hücresel bağışıklık tepkisi aşağı düzenlendiğinde, IL-4, IL-10 ve IL-13'ün ekspresyonu baskındır. Bu, artan arjinaz ekspresyonuna ve ardından poliamin ve prolin sentezi için ornitinin kullanılabilirliğine yol açar. Arjinaz işlevi, genel arjinin kullanılabilirliğini düzenlemenin merkezinde yer alır ve arjinin depoları için iNOS ile rekabet eder (34).

Arjininin insülin, büyüme hormonu, prolaktin ve insülin benzeri büyüme faktörü-I için potansiyel sekreatog olması arjininin bağışıklık fonksiyonları üzerinde NO'den bağımsız etki göstermesine neden olabilmektedir. İnsülin ve büyüme hormonu majör dokularda glikoz ve aminoasit metabolizmasını etkileyerek bu besin öğelerinin lökositler için biyoyararlılığını etkilemektedir. Büyüme hormonu aynı zamanda T lenfositlerin üretimini, T-hücrelerinin sitokinlere yanıtını ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitelerini artırabilmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I lenfositlerin kemik iliğinde maturasyonunu desteklemekte ve lenfositlerin sayı ve aktivitesini artırmaktadır (25).

Sağlık ve stres durumlarında oral arjinin alımı bağışıklık sistemi üzerinde yararlı etkiye sahiptir. Ancak arjinin suplemanının sağkalım üzerine etkisi net değildir. Bunun yanı sıra arjininin iNOS için substrat olması ve iNOS'un inflamatuvar süreçte artmasının NO üretiminde artışa neden olması nedeniyle sullenmatasyon olumsuz etkilere neden olabilir. Nitrik oksit üretiminde artış dolaşımın bozulmasına ve organ disfonksiyonuna katkı sağlayabilir (26).

## **Kükürtlü aminoasitler**

Kükürtlü aminoasitler (metionin, sistein) ve bunların başlıca metabolitleri sağlık ve hastalıkta büyük önem taşımaktadır. Metionin, elzem aminoasit olarak sınıflandırılırken, sistein, metioninden sentezlenebildiği için yarı elzem olarak sınıflandırılır. Bu iki aminoasit arasındaki metabolik yolda ara ürün olarak homosistein yer almaktadır. Homosistein sentezi, B vitamini alımı (folik asit, B6 ve B12 vitaminleri) ve folat metabolizmasını etkileyen fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmlerinden etkilenmektedir. Sülfat ve taurin, kükürtlü aminoasit metabolizmasının başlıca son ürünleridir (27).

Bağışıklık sistemi proteinlerinin sentezi için diyetle yeterli miktarda metionin ve sistein alımı önemlidir (27). Metionin dekarboksile S adenosilmetionin üretimi yoluyla, DNA ve proteinlerin metilasyonuna, spermidin ve sperminin sentezine ve gen ekspresyonunun düzenlenmesine katılan bir metil grubu donörüdür. Poliaminler, lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması için önemli olduğundan metionin, bir protein bileşeninin ötesinde rol oynayabilir. Ayrıca metionin, sinir fonksiyonu ve lökosit metabolizması için gerekli olan kolin ve dolayısıyla fosfatidilkolin ve asetilkolinin sentezi için bir substrattır (25).

Sistein glutatyonunun öncüsüdür ve glutatyon sentezinin diyetle alınan kükürtlü aminoasit miktarından etkilendiği bilinmektedir (25). Glutatyon, antioksidan savunmada, vücudu bağışıklık tepkisi sırasında oksidatif hasardan korumada ve T hücre çoğalmasını desteklemede çok önemli bir role sahiptir (27). Glutatyon, serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini (örn. Hidroksil radikali, lipid peroksil radikali, peroksinitrit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) temizler ve detoksifikasyonda görev alır (25).

Metionin ve sistein metabolizmasından elde edilen kükürtlü bir aminoasit olan taurin bağışıklık sistemi ile ilişkili hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Lenfosit hücrelerindeki serbest amino asit havuzunun %50'si taurinden oluştuğu bilinmekle beraber bu hücrelerdeki etkisi henüz net değildir. Uyarılan makrofajlar ile açığa çıkan oksidanların artışı sonucunda üretilen hipokloröz asitin taurin ile etkileşime girerek "taurin kloramin" isimli bağışıklık sistemini düzenleyici bir maddenin oluştuğu ve bu maddenin sinyalizasyon aşamalarında etkin olabileceği düşünülmektedir (36).

## Yağlar

Yağ asitleri insan vücudundaki tüm karmaşık lipidlerin yapı taşlarıdır ve bu nedenle birçok temel fizyolojik süreç için gereklidir. Yağ asitleri hücre zarı içindeki fosfolipidlerin, glikolipidlerin ve sfingolipidlerin temel bileşenleridir, önemli enerji kaynaklarıdır, hücre içi protein geçişleri için gereklidirler; hormonlar ve önemli hücre içi ve hücre dışı araçlar ve haberciler olarak görev alır (37). Besinlerle alınan yağlar, elzem yağ asitlerinden dolayı hayati fonksiyonlarının yanı sıra, yağda çözünen vitaminlerin emilimi için de elzemdir (4).

Güncel veriler diyetle alınan yağın miktarının ve türünün bağışıklık sistemi açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir (38, 39). Yağ asitlerinin bağışıklık sistemi hücrelerinde birçok göreve sahip olmasının yanı sıra toplam yağ alımındaki farklılık insanlarda bağışıklık yanıtı etkilemektedir. Günlük yağ alımının enerjiye katkısı %36'dan %25'e düştüğünde lenfosit yanıtı ve doğal öldürücü hücrelerin aktivite kapasitesi artmaktadır (4). Buna ek olarak yağ alım miktarındaki azalmanın sitokin üretimi ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık da dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık yanıtı göstergelerini güçlendirdiği belirtilmiştir (1). Dolayısıyla diyetle toplam yağ miktarı arttıkça bağışıklık sistemi baskılanabilmektedir (4).

Yağ asitlerinin bağışıklık yanıtı ve inflamatuvar yanıtı etkilemesindeki olası mekanizmalar şu şekilde özetlenmiştir (1):

- Serum lipoproteinleri: diyet yağ miktarı ve kompozisyonu bağışıklık hücrelerinin aktivitesini etkileyebilen serum lipoprotein profilinde değişikliğe neden olabilmektedir. LDL-kolesterolda artışın lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe edebildiği, HDL-kolesterolün ise fagositozu artırabildiği bildirilmiştir.
- Eikozonoid türü ve konsantrasyonu: çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) metabolizmasında aynı enzimler yer aldığından n-3 ve n-6 yağ asitlerinin dengesi üretilen eikozonoid türü ve konsantrasyonunu etkilemektedir.
- Oksidatif stres: Artan PUFA tüketimi oksidatif stresi artırmakta, antioksidan besin öğeleri ile dengelenemediğinde lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Okside LDL'nin inflamatuvar yanıtta yer alan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi maddeleri kodlayan genlerin ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir.
- Membran akışkanlığı: Hücre membranında yer alan diyet yağ asitleri membran akışkanlığı değiştirebilmektedir. Bu değişiklik intrasellüler etkileşim, reseptör ekspresyonu, besin ögesi transportu ve sinyal transdüksiyonunu etkileyebilmektedir.
- Nükleer transkripsiyon faktörleri: Yağ asitleri ve oksidasyon ürünleri peroksizom prelüferatör aktive reseptörler için ligandlardır. Bu reseptörler farklı hücre türlerinde çeşitli anabolik ve katabolik fonksiyonları regüle etmektedir. Peroksizom prelüferatif aktive faktör-, okside-LDL ve retinoik asit reseptör RXR-köpük hücrelere dönüşümünde önemli role sahiptir. Bazı yağ asitleri retinoik asit reseptörüne bağlanarak bu reseptör tarafından düzenlenen gen ekspresyonlarını değiştirmektedir.

## Doymuş Yağ Asitleri

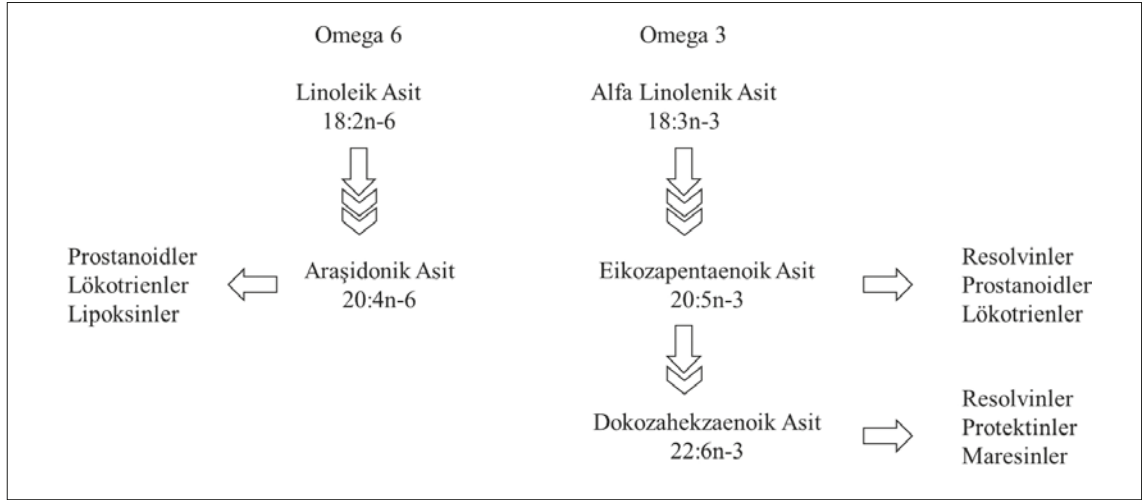
Doymuş yağ asitleri prostaglandin E2 (PGE2) dönüşümünü artırarak bağışıklık sistemini yıkıcı bir şekilde etkileyebilir. Prostaglandin E2 proinflamatuvar özellikte olup IL-17 miktarını artırır ve farklı yollarla makrofajı aktive eder. Ayrıca diyet yağları bağışıklık hücrelerinin zararının lipid bileşimini değiştirerek bağışıklık fonksiyonlarını bozabilir (40).

Sağlıklı insan deneklerle yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki doymuş yağ asitleri, C-reaktif protein, IL-1 reseptör antagonisti, IFN-ve C-C kemokin ligandı 5 gibi çeşitli inflamasyon belirteçleri ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (41). Yüksek konsantrasyonlarda doymuş yağ asitlerinin sitotoksik etkileri ortaya çıkardığını ve makrofajlar tarafından farklı mekanizmalar yoluyla algılanan endoplazmik retikulum (ER) stresini indüklediğini ortaya konulmuştur (42).



## Omega 3 ve Omega 6 Yağ Asitleri

Şekil 1. Omega 6 ve Omega 3 yağ asitleri metabolizması (3)



Bağışıklık uyaranlarına verilen yanıtlar, bir bağışıklık yanıtının hem başlatılmasını hem de çözümlenmesini gerektirir (43). Bu koordineli yanıtın merkezinde, eikozanoidler ve dokozaenoidler de dahil olmak üzere sinyal moleküllerinin sentezi için substrat görevi gören omega-6 (n-6) ve omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bulunmaktadır (Şekil 1). Diyet, elzem yağ asitlerinin (linoleik asit (18, 2; n-6) ve alfa linolenik asit (18, 3; n-3)) yanı sıra daha uzun zincirli ve daha fazla doymamış serileri olan araşidonik asit (AA; 20, 4n-6), eikozapentaenoik asit (EPA; 20, 5; n-3) ve dokozaheksaenoik asidi (DHA; 22, 6; n-3) de içeren çeşitli önemli PUFA'ların kaynağıdır (3).

Eikozanoid sentezi için gerekli yağ asitleri öncülerinin hücre membranında varlığı diyetle modifiye edilebilmektedir (4). Membran PUFA içeriğinin, özellikle daha uzun zincirli omega-3 serisi ile yapılan diyet manipülasyonu, membranın AA içeriğini azaltma ve AA metabolizmasını antagonize etme yeteneklerinin yanı sıra çeşitli bağışıklık hücreleri tiplerini güçlendirmesi nedeniyle de büyük ilgi yaratmıştır. Araşidonik asitten üretilen, prostaglandin E2 ve 4 serisi lökotrienleri de içeren bazı eikozanoid türevleri, alerjenlere karşı duyarlılığın artırılması ve hastalık şiddetinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, hem erken immünolojik gelişim sırasında hem de yerleşik bağışıklık antijen arayüzü sırasında yeterli daha uzun zincirli omega-3 yağ asidi düzeyi hastalık riskini azaltabilir (3).

Omega-3 yağ asitlerinin epitelial hücreler üzerindeki faydalı etkisi, nükleer ve transmembran reseptörlerin aktivasyonunun yanı sıra hücrel membranların n-6/n-3 PUFA içeriğinin restorasyonundan gelir. Alta yatan inflamasyonun varlığında, n-3 PUFA'lar bozulmuş bariyer fonksiyonunu eski haline getirebilir ve proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltabilir. Bununla birlikte, tartışılan verilerin çoğu in vitro çalışmalar ve hayvan modellerinden gelmektedir. Gözlemlenen sonuçların doğrudan klinik önemi hakkında daha az şey bilinmektedir. Çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda n-3 yağ asitlerinin bağışıklık yanıtına ilişkin sonuçlar çelişkilidir (44).

Sonuç olarak, güncel literatürde doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri içeriği zengin diyetlerin proinflamatuvar etkilere sahip olduğu; çoklu doymamış yağ asitlerinin ise alınan yağ asit türüne bağlı olarak antiinflamatuvar veya proinflamatuvar düzenleyici etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir (4).

### Protein enerji malnütrisyonu

Diyetle yeterli miktarda enerji ve protein alımı, optimum bağışıklık fonksiyonu için gereklidir. Yetersiz alındıklarında bağışıklık sisteminin yanıt kapasitesini azaltır, timusun yapısını ve fonksiyonunu bozar ve antijenlere karşı T-hücresinin hafıza reaksiyonunu azaltır (15). Makro veya bazı mikro besin

ögelerinin yetersiz alım sonucu oluşan primer malnütrisyon çocuklarda klinik olarak önemli düzeyde bağışıklık yetmezliği ve enfeksiyonlarla ilişkilidir (45).

Hücrel bağışıklık sistemi protein enerji malnütrisyonundan humoral bağışıklık sistemine göre daha belirgin olarak etkilenmektedir. Timusun yapısı ve fonksiyonu hasar görmekte, T hücrelerinin antijenlere yanıtı azalmaktadır (45).

Primer malnütrisyon dünya genelinde sekonder bağışıklık yetmezliğin temel nedenleri arasında yer almaktadır. Primer malnütrisyon lenfoid organlarda atrofiye, şiddetli T lenfosit eksikliğine ve patojenlere karşı duyarlılıkta artışa, viral enfeksiyonların tekrar aktive olmasına ve fırsatçı enfeksiyonların gelişimine neden olmaktadır. Mukoz membranlarda bariyer defektleri respiratuvar, gastrointestinal ve idrar yolunun patogenezi için kritik öneme sahiptir. Bu durum mikrobiyal floradaki değişiklik ile ilişkilidir (45).

**Tablo 2.** Malnütrisyonun bağışıklık sistemi üzerine etkileri (45)

Klinik özellikler	Primer besin ögesi eksikliği	İlişkili besin ögesi eksikliği	İmmün sistem	İmmün yanıt
Kavrukluk, bodurluk, boya göre ağırlığın düşük olması, büyüme (z skor), nongenetik boy kısalığı	Protein enerji yetersizliği (marasmus)	Çinko, Magnezyum, Selenyum, Bakır, Demir, A Vitamini	Timüs atrofsi, ↓ lenf nodları, tonsiller, ↑ IgA, IGG normal veya ↑	↓Deri reaktivite testi;  ↓ sitokin yanıtı; aşılarla yanıt olasılığı; bakteriyel, viral, parazitik, fırsatçı enfeksiyon riski
Aydede yüz, ödem, apati, ↓ kas kütlesi, hepatomegali, anemi	Protein yetersizliği (kwashiorkor)	Çinko, Magnezyum, Selenyum, Bakır, Demir, A Vitamini	T hücrelerinin alt kümelerinde değişiklik, ↑ IgA, IGG normal veya ↑	↓Deri reaktivite testi;  ↓ sitokin yanıtı; aşılarla yanıt olasılığı; bakteriyel, viral, parazitik, fırsatçı enfeksiyon riski

## Sonuç

Tüm hücreler gibi bağışıklık sistemindeki hücrelerin en iyi şekilde çalışması için yeterli ve dengeli beslenme gereklidir. En iyi immünolojik sonuçlar için optimal beslenme, bağışıklık hücrelerinin işlevlerini destekleyen, patojenlere karşı etkili yanıtlar başlatmalarına izin veren, aynı zamanda yanıt gerektiğinde hızla çözen ve altta yatan kronik inflamasyonu önleyecektir. Bağışıklık sisteminin enerji ve besin ögesi talepleri, dış kaynaklardan, yani diyetten veya diyet kaynakları yetersizse, vücut depoları gibi endojen kaynaklardan karşılanabilir (46). Yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması için TÜBER 2015 önerileri şu şekilde sıralanabilir:

- Günlük enerji gereksiniminin % 45-60'ının karbonhidratlardan, %20-35'inin yağlardan ve %10-20'sinin ise proteinlerden gelmesi önerilmektedir.
- Karbonhidrat kaynağı olarak basit şekerler yerine glikemik indeksi düşük ve vitamin mineral kaynağı olan tam tahıllar, kurubaklagiller, sebze ve meyvelerin tüketilmesi önerilir.
- Protein alımının en az %50'si biyolojik değeri yüksek olan hayvansal kaynaklı proteinlerden sağlanmalıdır.

- Günlük diyet enerjisinin %20-35'inin yağlardan gelmesi ve trans yağ asidi alımının ise enerjinin %1'inden az olması önerilmektedir. Toplam yağdan gelen enerjinin %10'u (tercih %7-8) doymuş yağlardan (hayvansal besinlerde bulunan yağ, tereyağı, içyağı, kuyruk yağı), %12-15'i tekli doymamış yağlardan (zeytinyağı, fındık yağı, kolza- kanola yağı) ve %7-10'u ise çoklu doymamış yağlardan (n-6 yağ asidi içeren mısırözü, soya, ayçiçeği ve pamuk yağı ve n-3 yağ asidi içeren balık, balık yağı, ceviz, keten tohumu) gelmelidir. Toplam yağ alımında enerjinin %5-10'u omega-6 (LA: linoleik asit), %0.6-1.2'si ise omega – 3 (ALA: alfa linolenik asit) yağ asitlerinden sağlanmalıdır. Özellikle yağlı balıklar omega 3 yağ asitleri yönünden oldukça zengindir. Sağlık üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle; balık tüketiminin haftada en az 2-3 porsiyon (yaklaşık 300-500 g) olması önerilmektedir. (47).

## Referanslar

1. Kelley, D.S., 2001. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition*, 17(7-8): p. 669-673.
2. Hirbod-Mobarakeh, A., Mahmoudi, M., and Rezaei, N., *Nutrition, immunity, and aging, in Immunology of aging*, A. Massoud, & Rezaei, N., Editor. 2013, Springer Science & Business Media.: Berlin, Heidelberg. p. 263-284.
3. Venter, C., Eyerich, S., Sarin, T., and Klatt, K.C., 2020. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients*, 12(3).
4. Nergiz Ünal, R., 2016. Diyet yağı ve yağ asitleriyle immün sistem etkileşimi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 2(2): p. 32-35.
5. Cunningham-Rundles, S., McNeeley, D.F., and Moon, A., 2005. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 115(6): p. 1119-1128; quiz 1129.
6. Kau, A.L., Ahern, P.P., Griffin, N.W., Goodman, A.L., and Gordon, J.I., 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351): p. 327-336.
7. Cobb, B.A. and Kasper, D.L., 2005. Coming of age: Carbohydrates and immunity. *European Journal of Immunology*, 35(2): p. 352-356.
8. Smith, R., Tran, K., Richards, K., and Luo, R., 2015. Dietary carbohydrates that modulate the immune system. *Clinical Immunology, Endocrine & Metabolic Drugs*, 2(1): p. 35-42.
9. Rudd, P.M., Elliott, T., Cresswell, P., Wilson, I.A., and Dwek, R.A., 2001. Glycosylation and the immune system. *Science*, 291(5512): p. 2370-2376.
10. Sun, L., Middleton, D.R., Wantuch, P.L., Ozdilek, A., and Avci, F.Y., 2016. Carbohydrates as t-cell antigens with implications in health and disease. *Glycobiology*, 26(10): p. 1029-1040.
11. Foster-Powell, K., Holt, S.H., and Brand-Miller, J.C., 2002. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American journal of clinical nutrition*, 76(1): p. 5-56.
12. Buyken, A.E., Goletzke, J., Joslowski, G., Felbick, A., Cheng, G., Herder, C., et al., 2014. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: Systematic review of observational and interventional studies. *The American journal of clinical nutrition*, 99(4): p. 813-833.
13. E Smith, R., Tran, K., M Richards, K., & Luo, R., 2015. Dietary carbohydrates that modulate the immune system. *Clinical Immunology, Endocrine & Metabolic Drugs*, 2(1): p. 35-42.
14. Smith, R.E., *Medicinal chemistry-fusion of traditional and western medicine second edition*. Vol. 2. 2014: Bentham Science Publishers.
15. Myles, I.A., 2014. Fast food fever: Reviewing the impacts of the western diet on immunity. *Nutrition journal*, 13(1): p. 1-17.
16. Kafeshani, M., 2014. Diet and immune system. *Immunopathologia Persa*, 1(1): p. e04.
17. Bulló, M., Casas, R., Portillo, M., Basora, J., Estruch, R., García-Arellano, A., et al., 2013. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(5): p. 443-450.
18. Mager, D.R., Iñiguez, I.R., Gilmour, S., and Yap, J., 2015. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (fragile) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (nafld). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(1): p. 73-84.
19. Milajerdi, A., Saneei, P., Larijani, B., and Esmailzadeh, A., 2018. The effect of dietary glycemic index and glycemic load on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 107(4): p. 593-606.

20. Holscher, H.D., 2017. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2): p. 172-184.
21. Hansen, N.W. and Sams, A., 2018. The microbiotic highway to health—new perspective on food structure, gut microbiota, and host inflammation. *Nutrients*, 10(11): p. 1590.
22. Makki, K., Deehan, E.C., Walter, J., and Bäckhed, F., 2018. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell host & microbe*, 23(6): p. 705-715.
23. Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., and Bäckhed, F., 2016. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6): p. 1332-1345.
24. Grohmann, U., Mondanelli, G., Belladonna, M.L., Orabona, C., Pallotta, M.T., Iacono, A., et al., 2017. Amino-acid sensing and degrading pathways in immune regulation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 35: p. 37-45.
25. Li, P., Yin, Y.L., Li, D., Kim, S.W., and Wu, G., 2007. Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition* 98(2): p. 237-252.
26. Saka, M., 2016. Arjinin ve glutaminin immün sistem üzerine olan temel etkileri. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics* 2(2): p. 52-55.
27. Grimble, R.F., 2006. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *The Journal of nutrition*, 136(6): p. 1660S-1665S.
28. Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., Curi, R., and Newsholme, P., 2018. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, 10(11).
29. Schloerb, P.R., 2001. Immune-enhancing diets: Products, components, and their rationales/discussion. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 25(2): p. S3.
30. Newsholme, P., Lima, M., Procopio, J., Pithon-Curi, T., Bazotte, R., and Curi, R., 2003. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(2): p. 153-163.
31. Nieves Jr, C. and Langkamp-Henken, B., 2002. Arginine and immunity: A unique perspective. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(10): p. 471-482.
32. Popovic, P.J., Zeh III, H.J., and Ochoa, J.B., 2007. Arginine and immunity. *The Journal of nutrition*, 137(6): p. 1681S-1686S.
33. Kang, K., Shu, X.-l., Zhong, J.-x., Yu, T.-t., and Lei, T., 2014. Effect of l-arginine on immune function: A meta-analysis. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 23(3): p. 351.
34. Tong, B.C. and Barbul, A., 2004. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 4(8): p. 823-832.
35. Bronte, V., Serafini, P., Mazzoni, A., Segal, D.M., and Zanovello, P., 2003. L-arginine metabolism in myeloid cells controls t-lymphocyte functions. *Trends in immunology*, 24(6): p. 301-305.
36. Akyol Mutlu, A., 2016. Kükürlü aminoasitler ve glutatyonun immün sistem üzerine olan etkileri. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics* 2(2): p. 47-51.
37. Venter, C., Meyer, R.W., Nwaru, B.I., Roduit, C., Untersmayr, E., Adel-Patient, K., et al., 2019. Eaaci position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*, 74(8): p. 1429-1444.
38. Margioris, A.N., 2009. Fatty acids and postprandial inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(2): p. 129-137.
39. Leavy, O., 2015. Immune regulation: Brain–fat axis in adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 15(5): p. 267.
40. Kalinski, P., 2012. Regulation of immune responses by prostaglandin e2. *The Journal of Immunology*, 188(1): p. 21-28.
41. Perreault, M., Roke, K., Badawi, A., Nielsen, D.E., Abdelmagid, S.A., El-Sohemy, A., et al., 2014. Plasma levels of 14: 0, 16: 0, 16: 1n-7, and 20: 3n-6 are positively associated, but 18: 0 and 18: 2n-6 are inversely associated with markers of inflammation in young healthy adults. *Lipids*, 49(3): p. 255-263.
42. Christ, A., Lauterbach, M., and Latz, E., 2019. Western diet and the immune system: An inflammatory connection. *Immunity*, 51(5): p. 794-811.
43. Schett, G. and Neurath, M.F., 2018. Resolution of chronic inflammatory disease: Universal and tissue-specific concepts. *Nature communications*, 9(1): p. 1-8.
44. Radzikowska, U., Rinaldi, A.O., Celebi Sozener, Z., Karaguzel, D., Wojcik, M., Cypryk, K., et al., 2019. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients*, 11(12).
45. Cunningham-Rundles, S., McNeeley, D.F., and Moon, A., 2005. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(6): p. 1119-1128.
46. Childs, C.E., Calder, P.C., and Miles, E.A., 2019. Diet and immune function. *Nutrients*, 11(8).
47. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.

- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.2. Vitaminlerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**



## 2.2.1.

# A, E, C ve B Grubu Vitaminlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

**Prof. Dr. Aylin AYZ**

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara  
*aylinayzbdb@gmail.com*





## A, E, C ve B Grubu Vitaminlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

### GİRİŞ

Bağışıklık sistemi vücudu enfeksiyonlara, yaralanmalara ve hastalıklara karşı korumada önemli role sahiptir. Vücudun farklı bölgelerinde bulunan organlar, dokular ve hücreler bağışıklık sistemini oluşturmaktadır. Bademcikler, lenf nodları, timus, dalak, Peyer plakları, lenf damarları ve kemik iliği immün sistemi oluşturan yapılarıdır. Beyaz kan hücreleri (BKH/lökositler), immün sistem hücreleri olup, kemik iliğinde yapılmaktadır. Beyaz kan hücreleri, kan dolaşımıyla yakın temasta olan lenf damarları içinde dolaşıma katılmaktadır. Plazmada BKH farklı türlerde bulunmaktadır: *nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler (makrofajlar) ve plazma hücreleridir* [1].

Vücudun bağışıklık sisteminin temel fonksiyonu, konağı patolojik mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlara karşı korumak, hasarlı dokuları temizlemek ve vücutta büyüyen malign hücrelerin sürekli gözetimini sağlamaktır. Genel popülasyondaki bireyler arası immün fonksiyondaki değişiklikler, yaşı, cinsiyet, egzersiz düzeyi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, stres, menstrüel döngü, obezite ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmektedir [2, 3].

Akut solunum yolları enfeksiyonları, dünya çapında en temel morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu enfeksiyonlar, mevsimsel influenza epidemikleri ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu kaynaklı yeni koronavirüs hastalığı salgını COVID-19'dur [4, 5]. Toplumsal hijyen uygulamaları ve eğer varsa aşılama, enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlayan etkili mekanizmalardır. Morbidite ve mortalite sayılarının yüksek olması, solunum ve diğer enfeksiyonların etkilerini azaltmak için bağışıklık sistemini desteklemede ek stratejiler gerekliliğini göstermektedir [6].

Bağışıklık ve enfeksiyon ile ilgili toplum sağlığı tartışmalarında çoğunlukla bağışıklık sisteminin optimal fonksiyonunu destekleyen beslenme stratejileri gözden kaçmaktadır. Makro besin ögelerinin bağışıklık sisteminin işlevinde görev aldığı uzun zaman önce anlaşılmıştır. Örneğin protein yetersizliği olduğu durumlarda bağışıklık sisteminin zayıfladığı ve BKH sayısı ile immün sistem proteinlerinin düzeyinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda ise, beslenme ve bağışıklık sistemini araştıran bilim, mikro besin ögelerinin uygulamalı bilimine doğru yön değiştirmiştir. Vitaminler, mineraller ve ilgili kofaktörlerin sinerjistik ilişkisinin mekanizmasını anlamak önem kazanmıştır. Günümüzde beslenme ve bağışıklık arasında önemli korelasyonlar bulunmuştur. Özellikle mikro besin ögelerinin immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Mikro besin ögelerinin hastalıklara karşı direnci artırdığı ve inflamatuvar yanıtı olumlu yönde etkileyebileceği kanıtlanmıştır [3].

Makro besin ögelerinin ve/veya mikro besin ögelerinin yetersiz alımı doğuştan gelen immün konak korumasını baskılayabilmektedir. Beslenme, tüm enfeksiyonları aynı şekilde etkilememektedir. Viral ve bakteriyel diyare, tüberküloz, pnömoni ve sıtma gibi enfeksiyonlarda bireyin beslenme durumu önemlidir. Ancak tetanoz ve viral ensefalit gibi enfeksiyon hastalıklarında beslenme durumunun etkisinin az olduğu bildirilmiştir [3].

Hayvan çalışmaları ve tek bir besin ögesi yetersizliği olan insanlara yönelik yapılan çalışmalarda, belirli bir vitamin, mineral ve iz elementin rolünün vücut direncinin devamlılığı için gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Bu vitaminler A, D, E gibi yağda çözünen vitaminler ile C vitamini, folik asit, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> ve riboflavin gibi suda çözünen vitaminlerdir. Yetersiz besin ögesinin diyetle eklenmesiyle immün fonksiyon düzeltilmekte ve enfeksiyonlara karşı direnç artmaktadır. Burada önemli olan bu mikro besin ögelerinin diyetle yeterli düzeylerde alınmasıdır. Bu durum immün sistem hücrelerinde antioksidan/oksidan dengenin devamlılığını sağlamakta ve oksidatif strese karşı hücreleri korumaktadır. Ancak bu mikro besin ögelerinden bazılarının önerilen düzeylerden çok yüksek miktarlarda alınması ise fonksiyonel yararları bozabilmektedir [3, 7].

Günümüzde bazı vitaminlerin antioksidan etkiler gösterdiği bilinmektedir. Bu besin öğelerindeki eksiklik/yetersizlikler, immün fonksiyonu farklı yollarda baskılamakta, enfeksiyon ve kanserlere karşı duyarlılığı artırmaktadır. Hastalığın varlığı, bu mikro besin öğelerinin düzeylerini önemli oranda azaltmaktadır. Bu mikro besin öğelerinden A, D, E, C, B<sub>6</sub> ve folik asit vitaminleri immün yanıtı etkilemektedir [3].

## A Vitamini ve Bağışıklık Sistemi

A vitamini, vücutta hücreSEL bağışıklık, büyüme, üreme, kemik metabolizması, epitel yüzeylerin devamlılığı ve görmede önemli fonksiyonu olan mikrobesein öğelerinden biridir [8, 9]. Diyetle alınan retinoidler hayvansal kaynaklı besinlerde, karotenoidler ise bitkisel kaynaklı besinlerde bulunmaktadır [10]. Günümüzde A vitaminin aktif bir metaboliti olan retinoik asitin (RA), normal bağışıklık sisteminin gelişimi ve düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir [9, 11].

Retinolün bağışıklık sisteminde, özellikle, doğuştan gelen ve hücre-aracılı immünite ile humoral anti-kor yanıtlarının düzenlenmesinde rolü bulunmaktadır. Bunu, lenfositlerin farklılaşması, antikör üretimi, makrofaj fagositozu ve doğal öldürücü hücreler (NK), düzenleyici Treg ve yardımcı T hücre aktivitesi üzerine etki ederek gerçekleştirmektedir [12]. A vitamini eksikliğinde, mukozal epitel bütünlük bozulmakta ve böylece gözler, solunum ve gastrointestinal sistem çeşitli patojenlerin saldırısına karşı duyarlı hale gelebilmektedir.

A vitamini eksikliği, fetüste ve erken çocukluk döneminde önemli etkilere sahiptir. Çocuklukta görülen yüksek körlük prevalansı ve bazı bölgelerde malnutrisyonda ölüm artışından sorumludur. Fetüste A vitamini eksikliği, doğumdan sonra kazanılmış immün yanıtta azalmaya ve küçük lenfoid doku gelişimine neden olmaktadır [9, 13]. Az gelişmiş/gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz beslenen çocuklara A vitamini desteği verildiğinde, sıtmaya karşı koruma sağladığı ve virüs kaynaklı enfeksiyonlardan ölümleri azalttığı rapor edilmiştir. Kortizon tedavisi alan hayvanlara A vitamini desteği verildiğinde, kortizonun bağışıklık sisteminin baskılayıcı etkilerini önlediği belirtilmiştir. Ayrıca A vitamini desteğinin insanlarda antikör titrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir [14]. Ayrıca, A vitamini BKH fonksiyonu ile enfeksiyon ve karsinojenlere karşı direnci artırarak; enfeksiyonlara karşı korunmada ilk savunma hattı olan deri ve mukoz membranlarının devamlılığının korunmasında yardımcı olmaktadır [3].

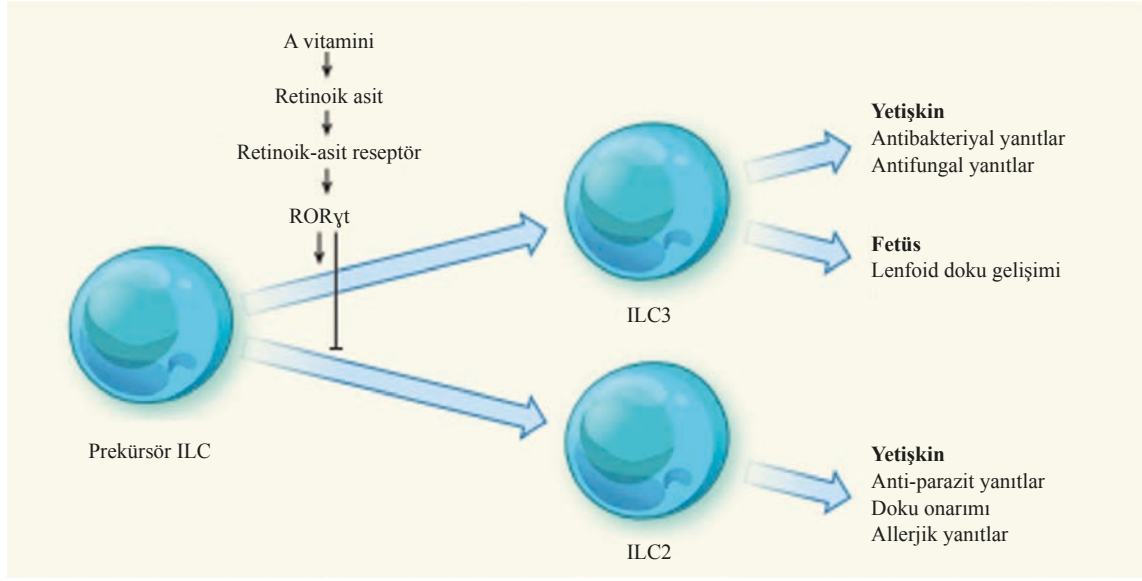
Son zamanlarda A vitamininin Th1 hücrelerini stabilize ettiği belirlenmiştir. Bu hücreler, intraselüler patojenlere ve interferon- $\gamma$  (IFN  $-\delta$ ) üretimine karşı bağışıklık sistemi için önemlidir. Bu hücrelerin farklılaşmasında ve Th17 hücrelerine dönüşümünü önlemede A vitaminin rolü vardır [12].

A vitamini metaboliti retinoik asit ve reseptörü, tip 3 doğuştan lenfoid hücrelerin (ILC3'ler) prekürsör hücrelerinden oluşması ve olgunlaşması için gerekli olan hormon reseptörü olan ROR $\gamma$ t'nin ekspresyonuna katkıda bulunmaktadır. Yetişkinlerde, ILC3'ler mikrobiyal patojenlere karşı inflamatuvar yanıtı başlatmakta; fetüste bu inflamatuvar yanıtla benzeyen lenfoid dokuların gelişimini uyarmaktadır. Bu yolak üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, A vitamini eksikliğinin bağışıklık üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır. Yetişkinlerde, anti-parazit bağışıklıkta, doku onarımında ve alerjik yanıtlarda görev alan tip 2 doğuştan lenfoid hücrelerin (ILC2'ler) oluşumuna öncülük etmekte; fetüste vitamin yetersizliğinin küçük lenfoid doku gelişimine ve doğumdan sonra kazanılmış adaptif immün yanıt eksikliğine neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 1) [9, 13].

A vitamini yetersizliğine bağlı olarak T-hücre büyümesini desteklemede rolü olan IL-12 ve proinflamatuar TNF- $\alpha$  üretimindeki artış, aşırı inflamatuvar yanıt oluşturabilir; ancak, A vitamini desteği ile bu etkilerin önlenmesi gösterilmiştir [15].

Pnömoni ve A vitamini ilişkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir meta analiz çalışması sonucunda, A vitamini takviyesinin diyareyi azalttığı fakat pnömoni üzerindeki etkilerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir [16]. A vitamini ile beraber çinko desteği verilen 6-15 aylık çocuklarda diyare ve solunum yolu enfeksiyonlarında artış gözlenmiştir [17].

**Şekil 1:** A vitamini doğuştan gelen ve adaptif (kazanılmış) immün yanıtı düzenlemektedir [9].



Karotenoidlerin immün sistem üzerinde farklı etkilerinin olması, A vitamini metabolizmasındaki rolünden dolayı olduğu düşünülmektedir. Provitamin A olmayan karotenoidlerden olan lutein, kantaksantin ve laykopenin immün sistem üzerine belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir. Genelde karotenoidler, T-hücre proliferasyonunu modüle etmektedir. İnsanlarda karotenoidler ile ilgili yapılan suplemantasyon çalışmalarında, diyetin  $\beta$ -karoten (havuç suyu), laykopen (domates suyu), veya lutein (ıspanak tozu) ile zenginleştirilmesi ile bir dereceye kadar T-hücre proliferasyonuna aracılık ettiği bulunmuştur [10].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, A vitaminin RA aracılığıyla gen ekspresyon düzeyini etkilediği böylece çok sayıda fizyolojik işlemi düzenlediği anlaşılmıştır. A vitamini ve RA, immün sistemin regülasyonu ve homeostazında rol almaktadır. A vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, A vitamini eksikliği/yetersizliği durumunda hastalıklara karşı bağışıklık sisteminin yanıtları ve bulaşıcı hastalıkların kontrolü etkilenecektir. Bu nedenle diyetle önerilen düzeyde A vitamininin alınması bağışıklık sisteminin devamlılığı açısından önemlidir.

## E Vitamini ve Bağışıklık Sistemi

E vitamini,  $\alpha$ -tokoferolün biyolojik aktivitesini gösteren tüm tokoferol ve tokotrienollerin genel tanımıdır. E vitamininin doğal olarak oluşan sekiz formu bulunmaktadır:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\delta$ - tokoferoller ve  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\delta$ - tokotrienollerdir [18].  $\alpha$ -Tokoferol, E vitamininin dokularda en yoğun bulunan formudur [19]. Yapılan çalışmalarda, E vitaminin  $\gamma$ -tokoferol,  $\delta$ - tokoferol ve  $\gamma$ -tokotrienol formlarının kronik hastalıklara karşı önleme ve tedavide  $\alpha$ -tokoferolden üstün, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikte oldukları bildirilmiştir. E vitamininin bu formları, reaktif oksijen türlerini süpürmekte, siklooksijenaz- ve 5-lipoksijenaz tarafından katalizlenen eikosanoidleri engellemekte, NF- $\kappa$ B ile STAT3/6 gibi proinflamatuvar sinyalizasyonu baskılamaktadır.  $\alpha$ -Tokoferolün aksine, diğer E vitamini formları önemli ölçüde sitokrom P450 (CYP4F2) ile başlatılan yan zincir  $\omega$ -oksidasyon aracılığıyla karboksikromanollere metabolize olmaktadır. Uzun zincirli karboksikromanoller, özellikle 13'-karboksikromanoller, metabolize olmamış vitaminlerden daha güçlü anti-inflamatuvar etkiye sahiptir, böylece *in vivo* E vitamini formlarının yararlı etkilerine katkı sağlayabilmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarında  $\gamma$ -tokoferolün ve tokotrienollerin inflamasyonla ilişkili hastalıklarda yararlı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir [19].

E vitamini, vücut dokularının tüm hücrelerinde bulunan zincir reaksiyonlarını kıran ve yağda çözünebilen en önemli antioksidandır. Ayrıca bağışıklık hücrelerinin normal fonksiyonu için önemli bir vitamindir [18]. E vitamininin oksidatif hasara karşı koruyucu etkisine bağlı olarak, insanlarda DNA oksidasyon ürünü olan 8-oksodeoksiguanozin düzeyinde azalma beklenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise, beyaz kan hücrelerinde DNA oksidatif hasar düzeyini düşürerek veya 8-oksodeoksiguanozinin idrarla atımını artırarak E vitamininin koruyucu etkisi bildirilmiştir [20, 21].

E vitamini eksikliği, yeterli ve dengeli beslenen sağlıklı bireylerde nadiren gözlenmektedir. T ve B hücre fonksiyonları, E vitamini eksikliğiyle bozulmaktadır. İmmün hücreler, çoklu doymamış yağ asidi içeriklerinden özellikle oksidatif hasar için yüksek risk oluşturmaktadır. İmmünomodülatör etkilerinin yanında, E vitamini antioksidan özellikleriyle karsinogenezde ve ateroskleroz gelişimini sınırlandırmasıyla iskemik kalp hastalıklarında önemli bir rol oynamaktadır. E vitamini desteğinin, özellikle yaşlı bireylerde ve hayvanlarda hem hücre aracılı hem de humoral immün fonksiyonları arttırdığı belirlenmiştir [18].

$\alpha$ -Tokoferol, sitokin salınımıyla monosit proinflatuar aktivitesini ve plazma akut faz C reaktif proteinin (CRP) düzeyini düşürebilmektedir [22]. Randomize kontrollü bir çalışmada  $\alpha$ -tokoferol takviyesinin serum CRP düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir [23].

Klinik çalışmalar, E vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarında rolü olduğunu göstermektedir. Bakımevinde kalan 617 hasta üzerinde yapılan bir randomize kontrol çalışmasında, bir yıl süresince 200 IU/gün E vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyon riskinde azalmaya neden olduğu; ancak alt solunum yolu enfeksiyonlarını azaltıcı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [24]. E vitamininin önerilen düzeylerin üzerinde alınmasıyla yaşa bağlı olarak azalan T hücre-aracılı immün fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir [25]. Yapılan bir çalışmada yaşlı bireylere E vitamini suplementasyonunun yapılmasıyla NK hücre aktivitesinin, nötrofil kemotaksis ile fagositozunun ve mitojen kaynaklı lenfosit proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir [26]. Başka bir çalışmada ise, E vitamini desteğinin, T hücre-aracılı immünitede antikor üretimini artırarak hepatit B virüsü ve tetanoz aşılara karşı olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir [27]. Özellikle yaşlı bireylerin çoğunluğunda E vitamini düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. RDA (Recommended Dietary Allowance) E vitamininin, yetersizlik/eksiklik düzeyini 40 IU'ın altı olarak belirlemiştir. Özellikle yaşlılarda 400-800 IU arasında E vitamini alımlarının enfeksiyonları azalttığı belirtilmiştir [3].

## B Grubu Vitaminler ve Bağışıklık Sistemi

B grubu vitaminler suda çözünebilen vitaminlerdir. Tiamin, riboflavin, niasin, B<sub>6</sub> vitamini, pantotenik asit, biotin, folik asit ve B<sub>12</sub> vitamini B grubu vitaminleridir [28]. B<sub>6</sub> vitamini, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin immün sistem üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir [29, 30]. B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit, protein, DNA ve RNA sentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle immün sistemde önemli role sahiptir. B<sub>6</sub> vitamini yetersizliğinde, lenfosit üretimi azalmaktadır. Folik asit yetersizliğinde de benzer etkiler gözlenmektedir. B<sub>12</sub> vitamininin fonksiyonu folik asitle ilişkili olduğu için, yetersizliğinde protein ve nükleik asit sentezi olumsuz yönde etkilenmektedir [28].

Belirli bir antijene ilk maruziyetten önce, yalnızca birkaç lenfosit tarafından tanınmaktadır. Bu lenfositler, aynı spesifik antijeni tanıyabilen, aynı özel hücrelerden oluşan bir popülasyon oluşturmak için klonal seleksiyona (proliferasyon ve farklılaşma) uğramaktadır. Lenfosit farklılaşması ve proliferasyonunu E, C ve B<sub>6</sub> vitaminleri düzenlerken; B<sub>6</sub> vitamininin ayrıca lenfositlerin olgunlaşmasında da rolü olduğu bulunmuştur [31-33].

B grubu vitaminlerin anti-inflatuar etkileri ve COVID-19 varlığında olası etkileri aşağıda belirtilmiştir:

- 1) **B<sub>1</sub> Vitamini (Tiamin):** Yetersizliğinde, inflamasyon yanıtı artarak anormal antikor yanıtları gözlenmektedir. Antikorlar ve özellikle T-hücrelerinin, SARS-CoV2 virüsüne karşı bağışıklık yanıtında önemli rolü bulunmaktadır. Tiamin yetersizliği de yetersiz antikor yanıtlarına ve sonrasında

da daha şiddetli semptomlara sebep olmaktadır [34]. Ayrıca hastalığın ileri evrelerinde verilen “Acetazolamide” ilacı, karbonik anhidraz izoenzimlerini inhibe ederek pulmoner ödemini önlemek ve oksijen seviyelerini hızla yükseltmektedir. Tiamin, karbonik anhidraz izoenzim inhibitörü olarak da görev yaptığı için [35]; COVID-19’un erken evrelerindeki hastalara yüksek dozlarda tiamin verilmesinin hipoksiyi ve hastanede kalış süresini azaltabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarının tedavisinde yüksek doz tiaminin katkısının olup /olmayacağı ile ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır [36].

- 2) **B<sub>2</sub> Vitamini (Riboflavin):** UV ışığı ile birlikte riboflavin, DNA ve RNA gibi nükleik asitlerde geri dönüşü olmayan hasara neden olan mikrobiyal patojenlerin kopyalanmasını engellemektedir. Riboflavin ve UV ışığının MERS-CoV virüsüne karşı etkili olduğu daha önceden gösterildiği için, SARS-CoV-2’ye karşı da faydalı olabileceği düşünülmüştür [37]. Riboflavin-UV’nin, SARS-CoV-2’nin bulaşıcı titresini insan kanında [37] ve plazma ile trombosit ürünlerinde [38] tespit edilen limitlerin altına düşürdüğü bildirilmiştir. Bu durum, COVID-19’un transfüzyon bulaşma riskinin bir kısmını hafifletebileceği ve ileri derecede hasta COVID-19 hastalarında kandaki diğer patojenleri azaltabileceği şeklinde yorumlanmıştır [36].
- 3) **B<sub>3</sub> vitamini (Niasin):** Niasin, kronik sistemik inflamasyon sırasında önemli role sahip olan koenzimlerden NAD ve NADP’nin yapı taşıdır [36]. NAD+, inflamasyonun erken aşamalarında salınmakta ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ ’yı azaltan immünomodülatör özelliklere sahiptir [39, 40]. Son kanıtlar, IL-6’nın COVID-19 hastalarında inflamatuvar fırtınayı kontrol etmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir [41]. Ayrıca, niasin nötrofil infiltrasyonunu da azaltarak, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı olan hastalarda anti-inflamatuvar bir etki göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, hamsterlerde, niasin ve nikotinamidin akciğer dokusu hasarını önlediği bulunmuştur [42]. Ayrıca nikotinamid, viral çoğalmayı (vaccinia virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü, enterovirüsler, hepatit B virüsü) azaltmakta ve vücudun savunma mekanizmalarını güçlendirmektedir. Niasinin akciğer koruyucu ve bağışıklığı güçlendirici rolleri düşünüldüğünde, COVID-19 hastalarında yardımcı tedavi olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir [43, 44].
- 4) **B<sub>5</sub> Vitamini (Pantotenik asit):** Serum kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürme, yara iyileşmesi, inflamasyonu azaltma ve mental sağlığı iyileştirme gibi çok sayıda fonksiyonu olan bir vitamindir [34]. Pantotenik asidin immün sistem üzerine etkilerini gösteren çok az sayıda çalışma olmasına rağmen, ileri araştırmalarda kullanılabilir bir vitamin olduğu bildirilmiştir.
- 5) **B<sub>6</sub> Vitamini:** B grubu vitaminler genellikle “B kompleks” olarak birlikte çalışmaktadır. Bu sinerjinin bir örneği AIDS hastalarında gözlenmiştir. Çünkü bu hastaların diyetlerinde B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminleri yetersizdir. Ayrıca B<sub>6</sub> vitamini yetersizliği genellikle sık diyet yapan, fazla şeker ve rafine besin tüketen genç kadınlar ve ergenlik dönemindeki kız çocuklarında yaygındır. Yaşlı bireylerde, B<sub>6</sub> vitaminindeki yetersizlikler lenfosit mitojenik yanıtı bozmaktadır. Ancak bu durumun, diyetle B vitamini alımı sonrası geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir [3].

B<sub>6</sub> vitamini, sitokinler ve antikorlar gibi proteinlerin yapı taşları olan aminoasitlerin endojen sentezi ve metabolizması için gereklidir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, B<sub>6</sub> vitamini yetersizliğinin, humoral ve hücre aracılı immünite de dahil olmak üzere adaptif immünitenin etkilerini bozduğu gösterilmiştir. Özellikle bu vitaminin eksikliğinin lenfosit proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması ile sitokin ve antikor üretimini etkilediği gösterilmiştir [45-47]. Vitamin eksikliğinin önlenmesi immün fonksiyonları olumlu yönde etkilemektedir [47].

B<sub>6</sub> vitamini yetersizliği lenfosit olgunlaşmasını ve büyümesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, timus bezinde küçülmeye neden olmakta, antikor üretimi ve T-hücre fonksiyonunu da bozmaktadır [3]. Yaşlı deneklerde [48], böbrek yetersizliği olan hastalarda [49] ve yoğun bakım hastalarında [50] pridoksin desteğiyle immün yanıtın iyileştiği gözlenmiştir. Yaşlı bireylerde B<sub>6</sub> vitamini eksikliği, kan lenfositlerinin, özellikle yardımcı T-hücreleri ve interlökin (IL) 2 üretiminin mitojen yanıtı ve sayısını azaltmaktadır. Ancak, B<sub>6</sub> vitamini desteği ile immün göstergelerde düzelme gözlenmiştir [51]. Bir hafta süresince 1 mg/gün B<sub>6</sub> vitamini tüketen genç kadınlarda, len-

fosit proliferasyonun arttığı, ancak IL-2 üretiminin etkilenmediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, B<sub>6</sub> vitamini desteği 2.1 mg/gün'e kadar artırılmış ve doza bağlı olarak lenfosit proliferasyonun da arttığı bildirilmiştir [52]. Bu durum, maksimum *ex vivo* lenfosit mitojen yanıtı için, B<sub>6</sub> vitamini alımının RDA'nın düzeyinden daha yüksek olması gerektiğini göstermektedir [52, 53].

B<sub>6</sub> vitaminin aktif formu olan pridoksal 5'-fosfat (PLP), 150'den fazla enzimatik reaksiyonda görev alan bir kofaktör olup, immümodülatör etkileriyle metabolitleri üreten yollarda görev alarak inflamasyonu düzenleme de yardımcı olmaktadır [53]. Framingham çalışmasına katılan 2229 yetişkin bireyde, PLP düzeyi en düşük olan bireylerde kronik inflamasyon düzeyi en yüksek iken; en yüksek PLP düzeyine sahip kişilerde ise en düşük inflamasyon skorları bulunmuştur [54].

Ayrıca triptofan-kinürenin yolağındaki çeşitli enzimatik reaksiyonlar B<sub>6</sub> koenzimi PLP'ye bağlıdır. Bu yolağın, proinflamatuvar immün yanıt sırasında aktifleştiği bilinmektedir. Gebelikte fetüsün immün toleransında kritik öneme sahiptir [55]. Çeşitli triptofan türevlerinin, lenfositler gibi (özellikle T-helper 1) belli tipteki immün hücrelerin proliferasyonunu önleme veya apoptozisi uyardığı bulunmuştur. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de engelleyebilmektedir. Özellikle yaşlı bireylerde, optimal immün sistem fonksiyonu için yeterli B<sub>6</sub> vitamini alımı önemlidir [48, 51]. B<sub>6</sub> vitamininin RDA düzeyinin üzerinde alınmasının, immün sistem bozukluklarını önleyebileceği ve/veya geri döndürebileceğine dair daha fazla araştırma yapılmalıdır [32].

- 6) **B<sub>12</sub> Vitamini:** B<sub>12</sub> vitamini, hücre bölünmesinden ve hücre büyümesinden sorumlu olduğu için immün fonksiyonda önemli bir role sahiptir. Yetersiz B<sub>12</sub> vitamini alındığı zaman, BKH olgunlaşamaz ve çoğalamaz. Düşük serum B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyon düzeyine sahip, sağlıklı ve bağışıklık sistemi güçlü olan yaşlı bireylerde, pnömokok polisakkarit aşısına karşı bozulmuş antikor yanıtı gözlenmiştir [3].

İnsanlarda B<sub>12</sub> vitamini, iki enzimatik reaksiyonda koenzim olarak görev almaktadır. B<sub>12</sub> vitaminine bağımlı enzimlerden birisi, homosisteinden metionin aminoasidi sentezine dâhil olmaktadır. Metionin ise, S-adenozilmetionin sentezi için gereklidir. S-adenozilmetionin, DNA ve RNA'daki çeşitli bölgelerin metilasyonu da dahil olmak üzere birçok biyolojik metilasyon reaksiyonunda kullanılan bir metil grubu donörüdür. B<sub>12</sub> vitaminine bağımlı diğer bir enzim olan L-metilmalonil-CoA mutaz, L-metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştürmektedir. Süksinil-CoA, protein ile yağlardan enerji üretiminde ve hemoglobin sentezinde önemli bir bileşendir. B<sub>12</sub> vitamin yetersizliği tanısı almış hastalarda (pernisyöz anemi veya megaloblastik anemi gibi) NK hücre aktivitesinin baskılandığı ve dolaşımdaki lenfositlerin sayısının azaldığı bildirilmiştir [56, 57]. Yapılan bir başka çalışmada, bu immümodülatör etkilerin, vitamin yetersizliği tedavi edildiğinde düzeldiği gösterilmiştir [56].

- 7) **Folik Asit:** Hücre bölünmesinde ve kemik iliğinde kan hücrelerinin üretiminde önemli rol oynayan suda çözünebilir bir vitamindir. Ayrıca enerji üretiminde de önemli görevleri bulunmaktadır. Vücutta, folik asit, tetrahidrofolik aside (THFA) dönüştürülür. THFA, DNA ve RNA ve protein sentezinde önemli rol oynamaktadır. Folik asit yetersizliğinde kırmızı kan hücrelerinde büyüme olmaktadır. Beyaz ve kırmızı kan hücrelerinde oluşan anormallikler sonucu makrositik anemi gözlenmiştir [3].

Folat, tek karbon metabolizmasında önemli role sahiptir. Folat koenzimleri, nükleik asitlerin ve amino asitlerin endojen sentezi ile metabolizması için kritik reaksiyonlarda, tek karbon birimlerin alıcıları ve donörleri olarak hareket etmektedir. Bu nedenle folat, bağışıklık sisteminde kritik role sahiptir [32]. Hayvan çalışmaları ve insanlarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, folat yetersizliğinin enfeksiyona duyarlılığın artması ile ilişkili olduğunu göstermektedir [58]. Klinik folat yetersizliği olarak bilinen megaloblastik anemi, özellikle hücre aracı immüniteyi etkileyerek immün yanıtları bozmaktadır. Folik asit desteği yapıldığında immün fonksiyonlar düzeltilmektedir. Hayvan çalışmalarında, humoral immünitenin antikor yanıtlarının folat yetersizliğiyle de bozulabileceği gösterilmiştir. Ancak bu konuyla ilgili insan çalışmaları yetersizdir [32, 58].

B vitaminlerinin sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulmasında ve sürdürülmesinde etkili olmasının yanı sıra; COVID-19 semptomlarının önlenmesi veya azaltılması potansiyeline sahip olabileceği veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tedavi edebileceği belirtilmiştir. Yetersiz ve dengesiz beslenme durumu, insanları enfeksiyonlara daha yatkın hale getirmekte; bu nedenle, immün yeterliliğin sağlanmasında ve sürdürülmesinde sağlıklı beslenme önemlidir. Özellikle B vitaminlerinin, COVID-19 hastaları için proinflamatuar sitokinleri ve inflamasyonu azaltarak, solunum zorluğu ve gastrointestinal problemleri azaltarak, hiperkoagulabiliteyi önleyerek, potansiyel çıktıkları iyileştirerek ve hastanede kalma süresini kısaltarak immün yanıtı düzenlediği bildirilmiştir [36].

## C Vitamini ve Bağışıklık Sistemi

C vitamininin epitel bariyer fonksiyonunu destekleme, doğuştan ve adaptif immün hücrelerin fonksiyonu ve büyümesi, beyaz kan hücrelerinin enfeksiyon olan bölgeye taşınması, fagositoz ve antikör üretimi gibi bağışıklık üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır [59].

C vitamininin potansiyel antiviral ve antikanser besin ögesi olarak immün özellikleri, Linus Pauling tarafından açıklanmıştır [3]. C vitamini, elektronları alıcı moleküllere bırakarak potansiyel indirgeyici bir ajan olarak görev yapmaktadır. Bu redoks kapasitesiyle ilişkili olarak, C vitamini, bir antioksidan ve/veya enzim kofaktörü olarak işlev gösterebilir. Plazmada C vitamini, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitleri serbest radikallerden ve reaktif oksijen türlerinden (ROS) koruyan non-enzimatik bir antioksidan olarak görev almaktadır. Serbest radikal ve ROS'lar normal metabolik süreçler, aktif immün hücreler ile kirlenici ve toksinlere maruziyet sonucu üretilen yan ürünlerdir [3, 60]. C vitamini özellikle nötrofil ve monosit mobilizasyonu olmak üzere lökosit fonksiyonunun bir uyarıcısıdır. Enfeksiyon nöbetleri süresince BKH tarafından C vitamini kullanıldığı için, C vitamini düzeyi azalmaktadır. C vitamini desteğinin sağlıklı yetişkin ve çocuklarda, nötrofil kemotaksisini arttırdığı gösterilmiştir. Takviyeler, immünooglobulin sentezi ve sitokin üretimini arttıran enfeksiyona yanıt olarak, bağışıklık sistemini, T lenfositlerinin proliferasyonunu artırarak uyarmaktadır [3].

Antioksidan özellik gösteren besin öğelerinin eksikliği veya optimal düzeyin altında alınması immün fonksiyonları bozabilmektedir. En sık kullanılan C vitamini eşik değerleri, hipovitaminosis C için yaklaşık  $\leq 23-28 \mu\text{mol/L}$  ve eksiklik için  $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 'dir [6]. C vitamini yetersizliği veya eksikliği düşük ve orta gelirli ülkelerde (Meksika, Brezilya, Hindistan vb.) daha yaygınken; yüksek gelirli ülkelerde ise (ABD, Singapur, Yeni Zelanda vb.) genellikle gözlenmemektedir [6].

Enfeksiyon durumunda C vitamini düzeyleri düşmektedir. Normal kan düzeylerine tekrar ulaşması için daha yüksek miktarlarda alınması gereklidir [59]. Bu yüksek alımlar ve kan seviyeleri iyileşmiş klinik bulgularla ilişkilidir. Örneğin, pnömoni hastalarına  $\geq 200\text{mg/gün}$  C vitamini desteği, azalan plazma ve hücrel C vitamini düzeylerini tekrar yükseltmekte ve solunum semptom skorlarında ve hastanede kalma süresinde azalma sağlamaktadır [61].

Besin ögesi yetersizliklerine bağlı olarak, lenfosit sayısında azalmalar, immün hücrelerin mikrobiyal öldürme ve fagositoz yeteneğinde bozulmalar, sitokin üretiminin değişmesi, antikör yanıtının azalması ve hatta yara iyileşmesinde bozulma gözlenebileceği bildirilmiştir [33]. C vitamini yetersizliği bulunan kişiler, pnömoni gibi ciddi solunum hastalıklarına daha duyarlıdır [59, 62]. Bu konuda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, özellikle diyetle alımı düşük olan bireylerde C vitamini desteğiyle pnömoni riskinde önemli bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir [63]. Yaşlı bireylerde, özellikle plazma C vitamini düzeyinin düşük olduğu durumlarda, hastalığın şiddeti ve ölüm riskinin, suplemantasyonla azaldığı belirtilmiştir [63]. C vitamini takviyesinin, soğuk algınlığı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının süresini ve şiddetini azalttığı, fiziksel stres altındaki kişilere profilaktik olarak verildiğinde ise enfeksiyon riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [62, 64].

Hastalık durumunda C vitamini desteğinin RDA'nın üzerinde alınması gerektiği önerilmektedir [6]. Yetişkinler için en az  $200 \text{ mg/gün}$  günlük C vitamini alımı önerilmektedir. Bu düzey, yetişkin kadın ve erkek bireyler için sırasıyla;  $75 \text{ mg}$  ve  $90 \text{ mg/gün}$  olan RDA düzeyinin üzerindedir [65]. C vitamini gereksiniminin sağlık durumuna bağlı olduğu unutulmamalıdır. Yetişkin hastalarda, semptomların başlangıcından itibaren normal kan düzeylerine yeniden ulaşmak için  $1-2 \text{ g/gün}$  takviye önerilmektedir.

Bu düzeyler, yetişkinlerde tolere edilebilen üst alım düzeyi olan 2 g/gün'ün altındadır [6, 65]. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 0.2 g/gün C vitamini alındığında, plazmadaki düzeyi 70 µmol/L'de doyunluğa ulaşmaktadır [66].

Oksidatif stresin arttığı durumlarda C vitaminin etkileri daha da önem kazanmaktadır. Enfeksiyonların çoğu, ROS olarak bilinen oksitleyici ajanların salınımını sağlayan fagositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu da virüsleri etkisizleştirme ve bakterileri öldürme sürecinde rol almaktadır. C vitamini suda çözünen etkili bir antioksidan olduğu için, konakçı hücreleri fagositler tarafından salınan ROS'un etkilerine karşı koruyabilmektedir [62].

Patojenlere karşı immün yanıt boyunca artan ROS üretimi, çeşitli enfeksiyonlarda C vitamini düzeylerindeki azalmayı açıklamaktadır. Soğuk algınlığı ve diğer enfeksiyonlarda plazma, lökosit ve idrarda C vitamini düzeylerinin düştüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır [67]. Hume ve Weyers, soğuk algınlığında lökositlerdeki C vitamini düzeylerinin yarıya düştüğünü ve iyileştikten bir hafta sonra normal düzeyine ulaştığını bildirmişlerdir [68]. Ayrıca soğuk algınlığı olan hastalarda 0.2 g/gün C vitamini takviyesinin, lökositlerdeki C vitamini düzeyi için yeterli olmadığı; ancak, 6 g/gün C vitamini alındığında lökositlerdeki C vitamini düzeyindeki azalmanın önlenildiği gösterilmiştir [68]. Cochrane çalışmasının sonuçlarına göre soğuk algınlığı ve C vitamini arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1). Düzenli C vitamini kullanımı, genel popülasyonda ortalama soğuk algınlığı sayısını azaltmamaktadır. Başka bir meta-analiz çalışmasında ise, altı büyük çalışmada  $\geq 1$  g/gün C vitamini kullanımını değerlendirilmiş, vitamin kullanan ve plasebo grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır (RR=0.99, %95 GA 0.93, 1.04) [69, 70].

Bir meta analiz çalışmasında, 1 g/gün C vitamini alımının, yetişkinlerde %6 ve çocuklarda %17'ye kadar;  $\geq 2$  g/gün C vitamini alımının ise yetişkinlerde %21 ve çocuklarda %26'ya kadar soğuk algınlığı süresini azalttığı bildirilmiştir [71]. Bazı vaka raporlarında, soğuk algınlığının tedavisinde C vitamini kullanımının 15 g/gün'ün üzerine çıkması önerilmektedir [72, 73]. Bu nedenle terapötik çalışmaların çoğunda genellikle C vitamininin 6-8 g/gün'e kadar kullanımını yüksek bulunmamıştır [62].

COVID-19 hastalığının pnömoni ve solunum yetmezliğine doğru ilerlemesinin, IL-6 ve endote-  
lin-1'den (ET-1) kaynaklandığı bildirilmiştir. C vitamini, çeşitli inflamatuvar durumlarda bunun gibi diğer inflamatuvar araçları azaltmaktadır. C vitamini ucuz ve güvenli bir vitamin olduğu için hastalığın başlangıcında oral yoldan düşük doz 1-2 g/gün verilebilecek bir dozdur. Ancak hastalık şiddetlendiğinde çok yüksek dozlarda C vitamininin olası etkilerinin olduğu bildirilmiştir [74].

**Tablo 1.** Düzenli C vitamini kullanımının soğuk algınlığı görülme sıklığı ve süresi üzerindeki etkileri<sup>a</sup> [62, 64]

Katılımcılar	Çalışma sayısı	Katılımcı sayısı	C vitamini etkisi (%95 GA)	p
<b>Soğuk algınlığı sıklığı<sup>b</sup></b>				
Genel popülasyon	24	10,708	%-3 (%-6, %0)	
Kısa süreli fiziksel strese maruz kalan bireyler	5	598	%-52 (%-65, %-36)	10 <sup>-6</sup>
<b>Soğuk algınlığı süresi</b>		<b>Soğuk algınlığı sayısı</b>		
Tüm çalışmalar ( $\geq 0.2$ g/gün)	31	9745	% -9.4 (% -13, %-6)	10 <sup>-7</sup>
Yetişkinler ( $\geq 1$ g/gün)	13	7095	%-8 (%-12, %-4)	10 <sup>-4</sup>
Çocuklar ( $\geq 1$ g/gün)	10	1532	% -18 (%-27, %-9)	10 <sup>-5</sup>
<b>Soğuk algınlığı şiddeti</b>				
Tüm çalışmalar	16	7209	-0.12 (-0.17, -0.07)	10 <sup>-6</sup>



Bu tablo Cochrane çalışmasının temel bulgularını özetlemektedir [64]. a Düzenli C vitamini desteği, çalışma süresince her gün C vitamini kullanımını ifade etmektedir. Soğuk algınlığı süresi ve şiddeti, çalışma süresince görülen soğuk algınlığı üzerindeki etkileri göstermekte; bSıklık, çalışma süresince  $\geq 1$  soğuk algınlığı olan katılımcı sayısını belirtmektedir.

Çin’de, orta ve ciddi düzey 50 COVID-19 hastasına, 8-10 saat arayla günde 10 g ve 20 g C vitamini verilmiştir [75]. Kritik hastalarda bolus C vitamini kullanılabilir. Yüksek doz C vitamininin uzun yıllardır kullanıldığı ve son Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) uzman paneli belgelerinde bu uygulamanın (1.5 g/kg vücut ağırlığı) herhangi bir yan etkiye sebep olmadan güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir [76].

C vitamininin enfeksiyonları önleme, süresini kısaltma ve olumsuz etkileri hafiflettiği rapor edilmiştir. Kontrollü çalışmalarda C vitamininin soğuk algınlığının süresini kısalttığı ve bazı durumlarda ise soğuk algınlığını önlediği gösterilmiştir. Pnömoniye karşı C vitaminin önemli etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. C vitamininin enfeksiyonları önleme ve tedavi etmedeki optimal dozu ise hala bilinmemektedir [62].

Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) tarafından, Nisan ayında yayınlanan Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu’nda serviste yatarak kliniği kötüleşen, yoğun bakımda yatan hastalarda, hastaların klinik durumuna göre tedaviye yüksek doz C vitamini eklenmesinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir [77].

## Sonuç ve Öneriler

Mikro besin öğelerinden vitaminler, immün sistemde önemli role sahip bir parametredir. Tablo 2’de vitaminlerin immün sistemdeki fonksiyonlarının özet olarak verilmiştir (Tablo 2). Vitamin yetersizliklerinin immün sistemi olumsuz etkileyebileceği ve enfeksiyonlara yatkınlığı arttırabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle optimal düzeylerde mikro besin öğelerinin alınması etkili bir immün sistem fonksiyonunun devamlılığında oldukça önemlidir. Vitaminlerin global ve ülkemizdeki alım önerileri Tablo 3’te gösterilmiştir (Tablo 3). Bazı mikro besin öğelerinin RDA düzeylerinin üzerinde alınmasının immün fonksiyonu arttırdığı veya optimize ettiği ve böylece enfeksiyonlara karşı direnci arttırdığı bildirilmektedir. Ancak bir enfeksiyon durumunda vitaminlerin günlük olarak RDA’nın ne kadar üzerinde alınması gerektiği belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmalı ve optimal etkinlik için alınması gereken düzeyler belirlenmelidir.

**Tablo 2.** Vitamin yetersizlikleri ve suplemantasyonun immün sistem üzerine etkileri [33]

Vitamin	İmmün fonksiyon	Suplemantasyonun immün sistem üzerine etkileri
<b>A Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Değişen mukozal epitel bütünlüğü</li><li>• Bozulmuş T ve B hücre hareketleri</li><li>• Retinoik asit yetersizliği immün sistem fonksiyonunu bozar</li><li>• Bozulmuş doğuştan gelen immünite</li><li>• Nötrofil ve eozinofil fonksiyonları etkilenir</li><li>• NK hücrelerinin sayısı ve öldürme aktivitesinde azalma</li><li>• Makrofajların patojenleri fagositoz yeteneği azalır</li><li>• Artmış IL-12 (T-hücre büyümesini destekler) ve TNF-<math>\alpha</math> üretimi</li><li>• T hücre dağılımının ve sayısının azalması</li><li>• Th1/Th2 dengesinin değişmesi, Th2 yanıtında azalma</li><li>• B hücrelerinin farklılaşması ve büyümesini olumsuz etkiler</li><li>• Bozulmuş antikor aracılı immünite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nötrofil, eozinofil, NK hücreleri ve makrofajların immün fonksiyon üzerine olumsuz etkilerini tersine çevirmeye yardımcıdır</li><li>• Aşılarla karşı antikor titre yanıtını iyileştirir</li></ul>

Vitamin	İmmün fonksiyon	Suplementasyonun immün sistem üzerine etkileri
<b>E Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>B ve T hücre fonksiyonu da dahil olmak üzere adaptif immüntenin bozulmuş humoral ve hücre aracılı etkileri</li> <li>T hücre olgunlaşmasını azaltır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genel bağışıklık fonksiyonunu iyileştirir</li> <li>Yaşlılarda, artmış gecikmiş tip hipersensitivite (DTH) yanıtları ve artmış antikor titreleri</li> </ul>
<b>C Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artmış oksidatif hasar</li> <li>Azalmış DTH yanıtı</li> <li>Bozulmuş yara iyileşmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek dozları fagositik ve T-lenfositik aktiviteyi uyarır</li> <li>Antioksidan özellikleri, oksidatif stresten lökositleri ve lenfositleri korur</li> <li>Artmış nötrofil kemotaksisi, ancak antikor üretimini direk etkisi yok</li> <li>Yüksek dozlarda, yoğun bakım hastalarındaki kritik hastalarda daha hızlı iyileşmeye yardım edebilir</li> </ul>
<b>B<sub>6</sub> Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azalmış IL-2 üretimi</li> <li>Azalmış lenfoid doku ağırlığı</li> <li>Hücre-aracılı immünitede genel yetersizlikler – Th1'in baskılanması ve Th2 sitokin aracılı aktivite gelişimi</li> <li>Bozulmuş lenfosit olgunlaşması ve büyümesi</li> <li>Azalmış antikor yanıtları</li> <li>Azalmış mitojenlere yanıt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hücre-aracılı immüneyi onarmaya yardımcı</li> <li>Lenfosit olgunlaşması ve büyümesini iyileştirir ve T-lenfosit sayısını artırır</li> <li>Yüksek dozları, kritik hastalarda immün yanıtı iyileştirebilir</li> </ul>
<b>B<sub>12</sub> Vitamini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baskılanmış NK hücre aktivitesi</li> <li>Bozulmuş DTH yanıtı</li> <li>Hücre-aracılı immünitedeki rolüyle hücrelerde önemli azalma</li> <li>Sitotoksik T hücreleri ve T helper hücreleri oranlarında değişiklikler sonucu anormal yüksek T helper/sitotoksik T hücre oranı</li> <li>Depresif T hücre proliferasyonu</li> <li>Lenfosit sayılarında azalma</li> <li>Bozulmuş antikor yanıtı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hücre-aracılı immünitedeki rolüyle hücrelerin sayısında artış</li> </ul>
<b>Folat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bozulmuş NK sitotoksitesi</li> <li>Bozulmuş DTH yanıtı</li> <li>Sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunu engeller</li> <li>Bozulmuş timidin ve pürin sentezi (DNA ve RNA sentezini etkileyerek) ve bozulmuş immunglobulin salınımı</li> <li>Azalmış antikor yanıtı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşlı bireylerde doğuştan immüneyi artırabilir</li> <li>NK-hücre aktivitesinde yaşa-bağlı azalmayı değiştirir</li> <li>Th1 yanıtını destekler</li> </ul>

Günümüzde devam eden SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ciddi sonuçları ile solunum hastalıklarından morbidite ve mortalite oranı düşünüldüğünde yalnızca aşı ve hijyen kurallarının yeterli olmayacağı görülmektedir. Bu durumda, bireyleri ve toplumu koruyarak onların immün sistemini güçlendirmek için güvenli ve uygun maliyetli stratejiler gereklidir. Bu stratejilerden birisi immün sistem desteği için yeterli-dengeli beslenme ve uygun besin desteğinin sağlanmasıdır. Yukarıda belirtildiği gibi, optimal vitamin alımı, optimal immün fonksiyonu sağlamada, enfeksiyonları kontrol altında tutmada yardımcı ve yeni patojenik virüs türlerinin yayılmasının kısıtlanmasına yardımcı olmaktadır. Toplum sağlığı birimleri, beslenme stratejilerini de alanlarına ekleyerek toplum sağlığını geliştirmeli, mevsimsel ve viral enfeksiyonların etkilerini kısıtlamalıdır.

**Tablo 3.** Vitaminlerin RDA değerleri ve Türkiye'ye Özgü Önerilen Alım Düzeyleri [33, 78, 79]

	Önerilen Alım Düzeyleri (RDA)			Türkiye'ye Özgü Alım Düzeyleri		
	Çocuk (K/E)* 4-8 y 9-13 y 14-18 y	Yetişkin (K/E) 19-50 y	Yaşlı (K/E) 51->70 y	Çocuk (K/E) 4-6 y 7-9 y 10-13 y 14-18 y	Yetişkin (K/E) 19-50 y	Yaşlı (K/E) 51-65 y >65 y
<b>A vitamini,</b> µg/gün	400 600 900/700	900/700	900/700	400 500 600 700/900	700/900	700/900 700/900
<b>E vitamini,</b> mg/gün	7 11 15	15	15	7 7 11 15	15	15 15
<b>C vitamini,</b> mg/gün	25 45 75/65	90/75	90/75	60 69 75 75	90	90 90
<b>B<sub>6</sub> vitamini,</b> mg/gün	0.6 1.0 1.3/1.2	1.3	1.7/1.5	0.6 0.6 1.0 1.2/1.3	1.3	1.3/1.7 1.5/1.7
<b>B<sub>12</sub> vitamini,</b> µg/gün	1.2 1.8 2.4	2.4	2.4	1.2 1.2 1.8 2.4	2.4	2.4 2.4
<b>Folat,</b> µg/gün	200 300 400	300-400	400	200 200 400/300 400	400	400 400

\*K/E: Kadın ve erkek değerleri sırasıyla verilmiştir.

## Referanslar

1. Linus Pauling Institute Oregon State University, Nutrition and The Immune System. 2020. Accessed date: 31.07.2020]; Available from: [https://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/lpi-immunity-infographic\\_0.pdf](https://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/lpi-immunity-infographic_0.pdf).
2. Wu, D., et al., Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology*, 2019. 9: p. 3160.
3. Alpert, P.T., The Role of Vitamins and Minerals on the Immune System. *Home Health Care Management & Practice*, 2017. 29(3): p. 199-202.
4. Naghavi, M., et al., Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2017. 390(10100): p. 1151-1210.
5. Troeger, C., et al., Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018. 18(11): p. 1191-1210.
6. Calder, P.C., et al., Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 2020. 12(4).

7. Calder, P.C. and S. Kew, The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr*; 2002. 88 Suppl 2: p. S165-77.
8. Baysal, A., Beslenme. 2009, Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
9. Eberl, G., A is for immunity. *Nature*, 2014. 508(7494): p. 47-48.
10. Ayaz, A., A Vitamini ve A Vitamini Aktivitesi Taşıyan Moleküllerin İmmün Sistem ve Enfeksiyonlarla Olan Etkileşimi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik - Özel Konular*; 2016. 2(2): p. 62-66.
11. Hall, J.A., et al., The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity*, 2011. 35(1): p. 13-22.
12. Veldhoen, M. and C. Ferreira, Influence of nutrient-derived metabolites on lymphocyte immunity. *Nat Med*, 2015. 21(7): p. 709-18.
13. van de Pavert, S.A., et al., Chemokine CXCL13 is essential for lymph node initiation and is induced by retinoic acid and neuronal stimulation. *Nat Immunol*, 2009. 10(11): p. 1193-9.
14. Semba, R.D., Vitamin A as “anti-infective” therapy, 1920-1940. *J Nutr*; 1999. 129(4): p. 783-91.
15. Ergün, C., Antioksidan Vitaminler ve Bağışıklık Sistemi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik - Özel Konular*; 2016. 2(2): p. 56-61.
16. The Vitamin A and Pneumonia Working Group, Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries : a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality / the Vitamin A and Pneumonia Working Group. *Bulletin of the World Health Organization* 1995 ; 73(5) : 609-619, 1995.
17. Long, K.Z., et al., A double-blind, randomized, clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico. *Am J Clin Nutr*; 2006. 83(3): p. 693-700.
18. Pekmezci, D., Vitamin E and immunity. *Vitam Horm*, 2011. 86: p. 179-215.
19. Jiang, Q., Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, 2014. 72: p. 76-90.
20. Loft, S., et al., Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *European Journal of Nutrition*, 2008. 47(2): p. 19-28.
21. Azzi, A., Many tocopherols, one vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine*, 2018. 61: p. 92-103.
22. Singh, U. and I. Jialal, Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*, 2004. 1031: p. 195-203.
23. Murphy, R.T., et al., Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004. 36(8): p. 959-965.
24. Meydani, S.N., et al., Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. 292(7): p. 828-36.
25. Wu, D. and S.N. Meydani, Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014. 14(4): p. 283-9.
26. De la Fuente, M., et al., Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*, 2008. 42(3): p. 272-280.
27. Meydani, S.N., et al., Vitamin E Supplementation and In Vivo Immune Response in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 1997. 277(17): p. 1380-1386.
28. Karacabey, K., Ozdemir, N., The Effect of Nutritional Elements on the Immune System. *J Obes Wt Loss Ther* 2012. 2(9): p. 152.
29. Harbige, L.S., Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health*, 1996. 10(4): p. 285-312.
30. Greiner, T., Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials. *Nutr Res Pract*, 2011. 5(1): p. 3-10.
31. Maggini, S., Pierre, A., Calder, C.C., Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 2018. 10(10):1531.
32. Micronutrient Information Center, Immunity in Depth. 2016, Linus Pauling Institute. Accessed date: 17 August 2020. Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
33. Gombart, A.F., A. Pierre, and S. Maggini, A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 2020. 12(1): p. 236.
34. Mikkelsen K., A.V., Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the Immune System, in Nutrition and Immunity. R.N. Mahmoudi M., Editor. 2019, Springer, Cham.

35. Özdemir, Z., M. Şentürk, and D. Ekinçi, Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013. 28(2): p. 316-9.
36. Shakoor, H., et al., Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*, 2020. [Epub ahead of print].
37. Ragan, I., et al., Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PLoS one*, 2020. 15(5): p. e0233947-e0233947.
38. Keil, S.D., et al., Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sanguinis*, 2020. [Epub ahead of print].
39. Mikkelsen, K. and V. Apostolopoulos, B Vitamins and Ageing, in *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, J.R. Harris and V.I. Korolchuk, Editors. 2018, Springer Singapore: Singapore. p. 451-470.
40. Mikkelsen, K., et al., The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*, 2017. 96: p. 58-71.
41. Liu, B., et al., Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity*, 2020. 111: p. 102452.
42. Nagai, A., et al., Effects of Nicotinamide and Niacin on Bleomycin-Induced Acute Injury and Subsequent Fibrosis in Hamster Lungs. *Experimental Lung Research*, 1994. 20(4): p. 263-281.
43. Zhang, L. and Y. Liu, Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*, 2020. 92(5): p. 479-490.
44. Mehmel, M., N. Jovanović, and U. Spitz, Nicotinamide Riboside—The Current State of Research and Therapeutic Uses. *Nutrients*, 2020. 12(6).
45. Chandra, R.K. and L. Sudhakaran, Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci*, 1990. 585: p. 404-23.
46. Trakatellis, A., A. Dimitriadou, and M. Trakatelli, Pyridoxine deficiency: new approaches in immunosuppression and chemotherapy. *Postgrad Med J*, 1997. 73(864): p. 617-22.
47. Rall, L.C. and S.N. Meydani, Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev*, 1993. 51(8): p. 217-25.
48. Talbott, M.C., L.T. Miller, and N.I. Kerkvliet, Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1987. 46(4): p. 659-664.
49. Casciato, D.A., et al., Immunologic Abnormalities in Hemodialysis Patients: Improvement after Pyridoxine Therapy. *Nephron*, 1984. 38(1): p. 9-16.
50. Cheng, C.H., et al., Vitamin B6 supplementation increases immune responses in critically ill patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2006. 60(10): p. 1207-1213.
51. Meydani, S.N., et al., Vitamin B – 6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991. 53(5): p. 1275-1280.
52. Kwak, H.K., et al., Improved vitamin B-6 status is positively related to lymphocyte proliferation in young women consuming a controlled diet. *Journal of Nutrition*, 2002. 132(11): p. 3308-3313.
53. Ueland, P.M., et al., Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Molecular Aspects of Medicine*, 2017. 53: p. 10-27.
54. Sakakeeny, L., et al., Plasma pyridoxal-5-phosphate is inversely associated with systemic markers of inflammation in a population of U.S. adults. *J Nutr*, 2012. 142(7): p. 1280-5.
55. Paul, L., P.M. Ueland, and J. Selhub, Mechanistic perspective on the relationship between pyridoxal 5'-phosphate and inflammation. *Nutr Rev*, 2013. 71(4): p. 239-44.
56. Erkurt, M.A., et al., Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract*, 2008. 17(2): p. 131-5.
57. Tamura, J., et al., Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol*, 1999. 116(1): p. 28-32.
58. Dhur, A., P. Galan, and S. Hercberg, Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci*, 1991. 15(1-2): p. 43-60.
59. Carr, A.C. and S. Maggini, Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 2017. 9(11).
60. Bruno, R.S., et al., Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med*, 2006. 40(4): p. 689-97.
61. Hunt, C., et al., The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*, 1994. 64(3): p. 212-9.

62. Hemilä, H., Vitamin C and Infections. *Nutrients*, 2017. 9(4).
63. Hemilä, H. and P. Louhiala, Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8).
64. Hemilä, H. and E. Chalker, Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(1).
65. Institute of Medicine Panel on Dietary, A. and C. Related, in Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. 2000, National Academies Press (US), Washington (DC).
66. Levine, M., et al., Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. 93(8): p. 3704.
67. Hemilä, H., Vitamin C and the common cold. *British Journal of Nutrition*, 1992. 67(1): p. 3-16.
68. Hume, R. and E. Weyers, Changes in Leucocyte Ascorbic Acid during the Common Cold. *Scottish Medical Journal*, 1973. 18(1): p. 3-7.
69. Hemilä, H., Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *British Journal of Nutrition*, 1997. 77(1): p. 59-72.
70. Bates, C.J., Vitamin C intake and susceptibility to the common cold--invited commentaries. *Br J Nutr*, 1997. 78(5): p. 857-9; author reply 861-6.
71. Hemilä, H., Vitamin C supplementation and common cold symptoms: factors affecting the magnitude of the benefit. *Med Hypotheses*, 1999. 52(2): p. 171-8.
72. Bee, D.M., J.F. Gorman, and J.L. Coulehan, Editor's Mail. *Postgraduate Medicine*, 1980. 67(2): p. 64-69.
73. Cathcart, R.F., Vitamin C, Titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Medical Hypotheses*, 1981. 7(11): p. 1359-1376.
74. Feyaerts, A.F. and W. Luyten, Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition*, 2020: p. 110948.
75. Cheng, R.Z., Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 2020. 5: p. 100028.
76. PDQ® Integrative, A., and Complementary Therapies Editorial Board., DQ High-Dose Vitamin C. 2020, Bethesda, MD: National Cancer Institute. Accessed date: 18 August 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq>.
77. (Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu. 2020: Ankara. Accessed date: 30 July 2020. Available from: <http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/Covid-19%20Raporu-Final+.pdf>.
78. IOM (Institute of Medicine), Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011: Washington, DC, USA: The National Academies Press.
79. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Ankara, 2015.

**2.2.2.**

**D Vitamininin  
Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi**

**Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU**

Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

TÜBA Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi

*mgaripagaoglu@hotmail.com*





# D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

## GİRİŞ

Balık yağı ve güneş ışığının daha 19. yüzyılda raşitizm denilen kemik hastalığını iyileştirdiği bilinmesine karşın, D vitamini 1920'li yıllarda keşfedilmiştir (1-4). D vitamini, yağda eriyen bir vitamindir. Doğal besinlerde çok az bulunur. Balık, balık yağı, karaciğer ve yumurta sarısı dışındaki besinlerde D vitamini bulunmaz (4,5). Vitamin D, kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı için esansiyel bir mikronütrienttir. Eksikliğinin osteoporoz ve kas zayıflığına neden olduğu, yaşamın ileri dönemlerinde düşme ve kırık riskini artırdığı iyi bilinmektedir. Bununla beraber 1980'li yıllardan bu yana vitamin D'yi aktive eden enzimlerin özellikle de vitamin D Reseptörlerinin (VDR) keşfi ile birlikte, vitamin D metabolizmasına ilişkin bilgilerde önemli evrilmeler olmuştur. Günümüzde D vitamini yüzlerce genin ekspresyonunu regüle eden bir hormon olarak özelleştirilmiştir. D vitamini alanında yapılan sayısız çalışma ile literatüre ciddi katkı yapılmış ve D vitamininin vücut dengesini düzenleyen pek çok süreçteki çok yönlü rolü gösterilmiş, gösterilmeye de devam etmektedir (1,2,4,6-10). Bu makalede D vitamininin bağışıklık sistemini düzenleyici rolü, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarla ilişkisi, bağışıklık mekanizmaları, serum vitamin D düzeyi, önerilen dozu, müdahale çalışmaları gözden geçirilmiş ve literatüre dayalı olarak tartışılmıştır.

## Vitamin D sentezi ve Vitamin D Reseptörleri

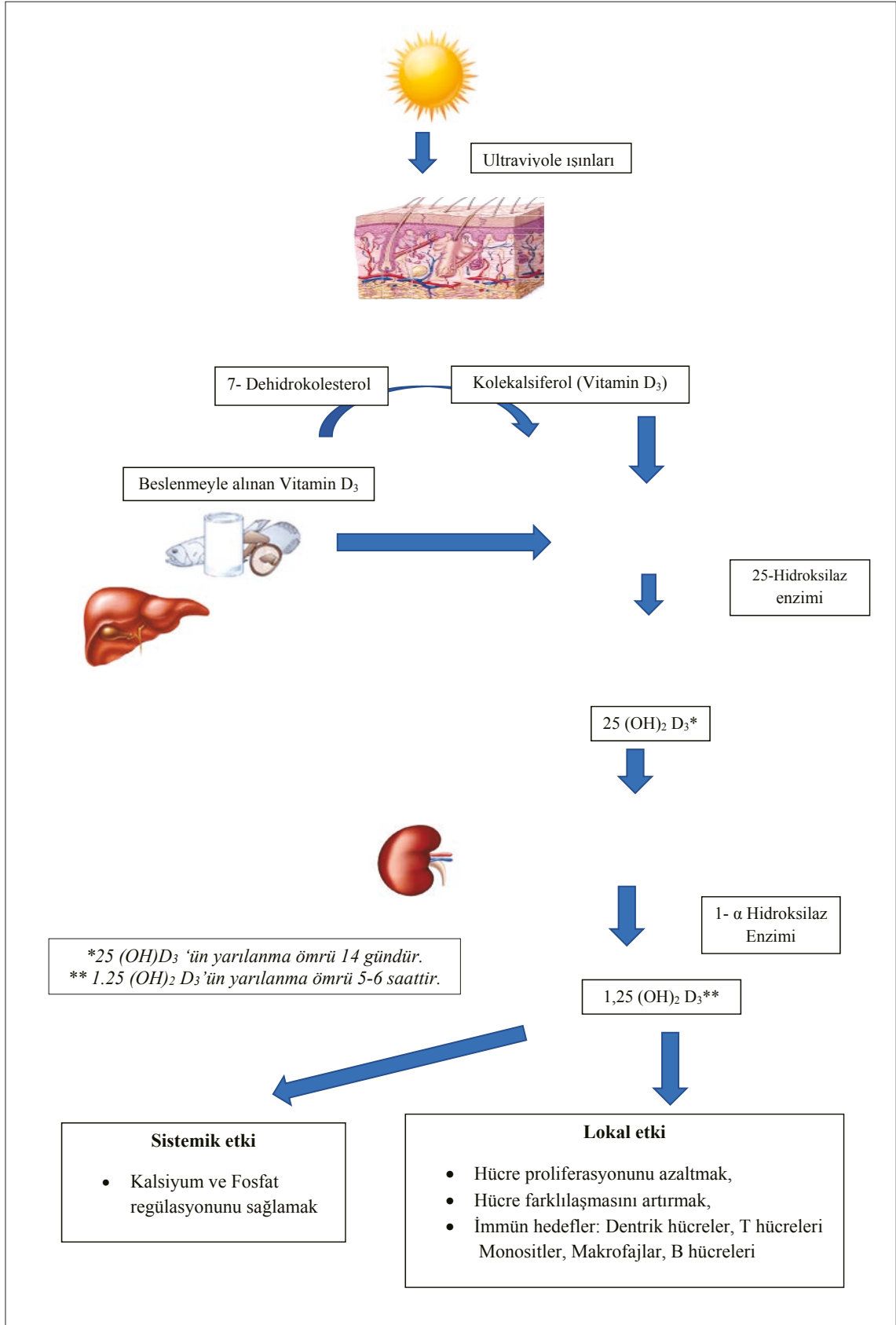
Vücutta bulunan vitamin D'nin %90-95'i, ultraviyole (UV) ışınlarının (290-320 nm) deriye yansması ile sentezlenir (2,5). Bitki, insan ve hayvan dokularında D vitamininin ön ögesi (pro vitamin) bulunur. Bitki dokularındaki ön ögesi "ergosterol", insan ve hayvan dokularındaki, "7-dehidrokolesterol" olarak adlandırılır. Derideki 7-dehidrokolesterol, UV ışınları aracılığıyla enzime ihtiyaç duymaksızın Vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşür (2,4,11,14).

Şekil 1'de görüldüğü gibi güneş ışınları aracılığı ile deride sentez edilen ya da beslenmeyle alınan ve bağırsaklardan emilen D vitamini, biyolojik olarak aktif değildir. Vücutta 2 farklı adımda gerçekleşen reaksiyondan sonra aktifleşir. Birinci reaksiyon karaciğerde, ikinci reaksiyon böbreklerde gerçekleşir. Vitamin D<sub>3</sub>, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi (CYP24A) ile 25. karbonuna bir hidroksil (OH) eklenerek, 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e [25(OH)D<sub>3</sub>], böbreklerde 1-α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1. karbonuna bir OH daha eklenerek 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] dönüştürülür (2, 4, 11-14).

Aktif vitamin D, serumda vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak dokulara, organlara, hücrelere taşınır, Reseptörlerine bağlanır ve bir dizi reaksiyondan sonra günümüzde bilinen yaygın etkilerini ortaya çıkarır (11,12). Reseptörlerden nükleustakiler, vitamin D'nin genomik etkilerine, sitoplazmadakiler ise genomik olmayan etkilerine aracılık ederler (15).

Nükleer reseptörlere yüksek afiniteyle bağlanan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, konformasyonel değişikliğe uğrayarak VDR'lerini aktive eder. Aktive olmuş VDR'ler retinoid X reseptörleri-α (RXRα) ile etkileşerek heterodimer oluşturur. VDR-RXRα heterodimeri ilgili genin promotör bölgesinde vitamin D yanıt elementine (VDRE) bağlanır. Oluşan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXRα kompleksinin tüm vücutta sayısız metabolik aktivitede rol aldığı, 900'den fazla geni modüle ettiği bilinmektedir (1,2,11,15-17). Aktif vitamin D sentezi, derinin güneş ışınlarına maruziyetinden sonraki 16 saat içinde tamamlanır (11).

Şekil 1: D Vitamini Sentezi ve Fizyolojik Etkileri



## Vitamin D Reseptörleri

Steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR'lerin, vitamin D'nin biyolojik etkileri olarak bilinen hücre çoğalmasının inhibisyonu, hücre farklılaşmasının uyarılması, hormonal sistemlerin kontrolü ve immünmodülasyonda rol aldıkları bilinmektedir (11,14,15). Reseptörlerin her birinde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (2).

Vitamin D reseptörleri kemik, deri, bağırsak ve böbrek gibi farklı dokularda bulunur. Aynı zamanda non-klasik organlar olarak bilinen beyin, göz, kalp, pankreas  $\beta$  adacık hücreleri, immün hücreler, kas, adipoz doku, tiroid, paratiroid ve adrenal bezlerde de bulunur. Non-klasik dokuların çoğunda, D vitaminini aktive eden enzimler salgılanır. Böylece vitamin D'nin lokal aktivasyonu aracılığıyla "non-klasik etkileri" gerçekleşir (2,7,14,17). Etkiler arasında: Büyümenin düzenlenmesi, hücre fonksiyon ve farklılaşma durumu, immün cevabın düzenlenmesi, beyin gelişimi, kardiyovasküler süreçler yer almaktadır (3,7,14,16,18). D vitamininin non-klasik etkilerinin insan sağlığı üzerindeki önemi, günümüz bilim insanlarının yoğun ilgi duyduğu bir alandır (1,14,16,17).

## Vitamin D, Bağışıklık Sistemi ve Sağlık Üzerine Etkisi

Bağışıklık sistemi, vücudun doğal savunma sistemidir. Hücreler, dokular ve organlardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Vücudu bakteriler, virüsler, parazitler, funguslar gibi saldırganlara karşı korur. İmmün sistem vücudu öncelikle deri, mide asidi, mukus, öksürük refleksi, gözyaşındaki enzimler ve ter gibi bariyerlerle korur. Bariyerlerde herhangi bir şekilde hata olursa, immün sistem vücuda girmek isteyen yabancılara saldıran, tahrip eden beyaz kan hücrelerini (akyuvarlar ya da lökositler), kan proteinlerini ve antikorları, interferon gibi bazı kimyasalları üretir. Bağışıklık sistemi, vücudun kendi yapısına yabancı olan maddeleri (antijenleri) tanıyabilme ve onlarla baş edebilme özelliğine sahiptir. Uygun çalıştığında nezdelen kansere kadar değişen tüm sağlık sorunlarını önler (7,18,19).

Vitamin D eksikliği ya da yetersizliği, küresel bir sorundur. Güneşin bol olduğu Suudi Arabistan (%81) ve diğer Körfez Ülkelerinde (%86 Katar) bile vitamin D eksikliğinin alarm derecesinde yaygın olduğu, beraberinde enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer birçok sağlık sorununun yaygın olduğu bildirilmiştir. (13,20).

1980'li yıllardan bu yana yapılan çalışmalarla, vitamin D'nin hastalıklara karşı konak savunmasındaki rolü, başarılı bir şekilde ispatlanmıştır. Bunlar:

1. Bağışıklık hücrelerinin vitamin D'yi aktive eden enzimleri (1- $\alpha$  Hidroksilaz) üretebildiği ve bu enzimlerin 25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'yi, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'e dönüştürebildiği,
2. Bağışıklık hücrelerinin büyük bir bölümünün VDR'lerini salgıladığı,
3. Katelisinidin,  $\beta$ -defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin indüklediği bağışıklık sisteminde, son aktif metabolit olan 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'nin üretilebildiği,
4. Bozulmuş vitamin D durumunun tüm dünyada, enfeksiyon-otoimmün nedenli birçok hastalığın yükünü artırdığı gösterilmiştir (3,4,6,7,9,14,18).

Benzer şekilde günümüzde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, klasik fonksiyonu olarak kabul edilen bağırsaklardan kalsiyum emilimi dahil, vücut dengesini düzenleyen pek çok süreçte multifaktöriyel rolünün olduğu kaydedilmiş, D vitamini ile bağışıklık sistemine ilişkin bazı etki mekanizmaları açıklanmıştır. Bunlar:

**Mekanizma I:** Epitel hücreler vücudu yaralanma ve enfeksiyonlara karşı koruyan fiziksel bariyerlerdir. Aktif vitamin D, epitel hücrelerin bağlantıları (tight, gap, adherence junctions) için gerekli olan proteinleri kodlayan genlerin up-regülasyonunda görev alır.

**Mekanizma II:** Doğal bağışıklık sistemi ve antimikrobiyal peptitlerin vücudu bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı koruduğu bilinmektedir. D vitamini doğal bağışıklık sistemi ve

antimikrobiyal peptitlerin güçlü bir uyarandır. Birçok çalışmada antimikrobiyal peptit hCAP-18/LL-37 gen sekresyonunun D vitamini tarafından up-regüle edildiği ve bu genin D vitamininin önemli transkripsiyonel hedefi olduğu gösterilmiştir.

Üçüncü sınıf antimikrobiyal bir peptid olan katelisin ve diğer bazı savunma hücrelerinin üretimi için de dolaşımdaki D vitamini düzeyinin yeterli olması gerekmektedir. Aktif vitamin D, bronşlarda, ürogenital epitel hücrelerde, keratinositlerde ve miyeloid hücrelerde katelisin salgılanmasını uyarır. Epitel dokunun herhangi bir yerindeki yaralanma ya da enfeksiyon, katelisin salgılanması ile iyileşir.

Katelisin dahil antimikrobiyal peptitler, anti bakteriyel, anti viral, anti fungal özelliklerinin dışında, kemotaksis, sitokin ve kemokin üretimi, hücre proliferasyonu, vasküler permeabiliteyi artırma gibi diğer bağışıklık düzenleyici özelliklere de sahiptir.

**Mekanizma III:** İnsan monositlerindeki antioksidan savunma sisteminin bir bileşeni olan Hidrojen Peroksit sekresyonu, vitamin D ile aktive edilir.

**Mekanizma IV:** D vitamini yara iyileşmesi ve enfeksiyonlarla savaşta rol alan diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonlarında görev alır.

**Mekanizma V:** D vitamini inflamasyonu suprese eder. Bu işlevini pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve IL-12'nin fazla üretimini sınırlayarak gerçekleştirir (1,14,19,21,22).

### **Vitamin D Yetersizliği, Eksikliği ve Hastalıklarla İlişkisi**

Güneş ışınlarının tedavi edici özelliği, Antik Yunan'dan beri bilinmekte ve enfeksiyon hastalıklarının "ilacı" olarak tahmin edilmektedir. Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat, Tüberküloz (TB) hastalığının tedavisinde güneş ışınlarından yararlanmıştı. Antibiyotiklerin keşfinden önce TB hastalığı, güneş ışınları ile tedavi edilmiştir. Niels Ryberg Finsen 1893 yılında Sistemik Lupus Eritomatus (SLE) hastalığını UV ışınları ile tedavi edebileceğini göstermiş ve bu çalışması ile 1903 yılında Nobel Tıp Ödülünü almıştır. Daha sonraki yıllarda Birleşik Krallık'ta D vitamininin en zengin kaynağı olan Morina Balığı Karaciğer Yağı, kronik romatizma ile TB tedavisinde başarı ile kullanılmış ve ölümler azalmıştır (3,4,6,7,9,18).

Vitamin D günümüzde iskelet sağlığı başta olmak üzere göğüs, kolorektal, prostat gibi bazı kanser çeşitleri, astım, egzama, Tip 1 diyabet, İrritabl Bağırsak Hastalığı, Crohn hastalığı, multipl skleroz, romatoid artrit, SLE gibi otoimmün hastalıklar, otizm, depresyon gibi nöro-psikolojik sorunlar, metabolik sendrom-obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon, alzheimer, parkinson, tekrarlayan düşükler, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gebelik preeklamsisi ve bebek ölümleri ile ilişkilendirilmektedir (6, 16,22).

### **Vitamin D ve Enfeksiyon Hastalıkları**

D vitamini eksikliği ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişki ya da şüphe, ilk kez gözleme dayalı olarak kış aylarında viral enfeksiyon insidansının pik yapması, aynı zamanda epidermal D vitamini sentezinin ve buna bağlı olarak serum D vitamini düzeyinin düşük olması ile başlamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla serum vitamin D düzeyi yetersiz olan çocuklarda özellikle influenza virüsü ile respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (23,24). Epidemiyolojik çalışmalarla, "vitamin D eksikliğinin, vücutta patojenlere duyarlılığı artırdığı hipotezi" güçlü bir şekilde doğrulanmıştır (18).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1888-1994 yılları arasında yapılan 3. Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması'nın verileri esas alınarak yapılan çalışmada, 12 yaş üzeri 18.883 kişinin demografik ve klinik faktörleri eşleştirildikten sonra, D vitamin düzeyleri ile enfeksiyon epizotları arasındaki ilişki incelenmiş ve D vitamin düzeyi 10ng/L altında olan katılımcıların 30ng/L'nin üstünde olanlara göre

1.4 kez daha fazla enfeksiyon epizoduna sahip oldukları belirlenmiştir (18). Epizotların D vitamini durumuna göre önemli derecede değiştiği, bu ilişkinin astım ve Kronik Obstructive Pulmoner Hastalığı (KOAH) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (25). Meta-analiz çalışmaları ile vitamin D eksikliğinin, ciddi enfeksiyonlara (HIV, TB, Hepatit B vb) ve sepsise duyarlılığı, hastanede yatan kritik hastalar arasında da mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (18, 26-28).

## **Tüberküloz**

Tüberküloz, Mycobacterium Tuberculosisin neden olduğu, inhalasyonla başlayan, ağırlıklı olarak akciğerleri tutan, kan ve diğer organlarda da görülebilen, tedavi edilmediğinde ölümlü sonuçlanabilen en önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir. Vitamin D eksikliği, TB enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür (7,29). Bu teori Çin’de TB ve vitamin D eksikliği konusunda yapılmış 38 çalışmadan oluşan güncel bir meta-analiz ile doğrulanmış, serum vitamin D düzeyi düşük olan bireylerde, hastalığın yüksek duyarlılıkta görüldüğü ve ağır seyrettiği bildirilmiştir (28).

Tüberküloz enfeksiyonu ile D vitamini durumu arasında gözlenen ilişki, Lui ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ün güçlü immunomodulator özelliği ile açıklanmıştır. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya Mycobacterium Tuberculosis maruziyetinin, VDR ve 1- $\alpha$  hidroksilaz geninin regülasyonunu sağlayarak  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ün  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’e dönüşme yeteneğini, beraberinde TB ve diğer enfeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katelisin peptidinin sentezini artırdığı ve böylece Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılı immün cevabın oluştuğu bildirilmiştir (30). Doğal immünitede önemli rolleri olan TLR, tonsillerde ve tonsiller bağışıklık hücrelerinde bulunur ve patojen mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar (1,18,21,24,30).

Dolaşımdaki D vitamini ile immün fonksiyon arasındaki ilişki, eksperimental çalışmalarla da ileri derecede gösterilmiştir. Tüberküloz hastası farelerde, D vitamin düzeyi düşüktüçe, hastalığın ağırlaştığı, makrofaj fonksiyonlarının bozulduğu kaydedilmiştir (7).

Düşük vitamin D düzeyi ile TB hastalığı arasındaki ilişkinin açıklanmasından sonra, hastalığın tedavisinde D vitamini etkili olabileceği hipotez edilmiştir. Wu ve arkadaşları tarafından 1.787 aktif pulmoner tüberkülozlu hasta grubu ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında: Farklı aralıklarla 1.000IU/gün ile 600.000IU/ay şeklinde uygulanan D vitamini desteğinin, her hangi bir yan etki yapmaksızın serum vitamin D ile Kalsiyum düzeyini, lenfosit sayısını ve göğüs grafisini iyileştirdiği gözlenmiş ve TB tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte D vitamini yararlı olacağı bildirilmiştir (28,31).

## **İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ve Hepatit B Enfeksiyonu**

Vitamin D eksikliğinin (20ng/L) ya da ciddi eksikliğinin (10ng/L) Hepatit B ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif olan hastalar arasında yaygın olduğu belirtilmiştir (18).

D vitamini eksikliğinin, HIV enfeksiyonunun patogenezeine, doğal ve kazanılmış bağışıklık cevabını negatif yönde modüle ederek eşlik ettiği bildirilmektedir. Düşük vitamin D düzeyinin, HIV enfektif popülasyonlarda, bağışıklık sisteminin inflamasyonunu ve aktivasyonunu artırarak, HIV ile ilişkili olmayan komorbiditeyi ve mortalite riskini artırdığı kaydedilmiştir. Profilaktik olarak kullanılan ekzojen vitamin D desteğinin, bağışıklık sistemindeki bazı değişiklikleri geriye döndürebildiği gösterilmiştir (32).

## **Antibiyotik Direnci**

Antibiyotiğe dirençli bakterilerin artmasıyla birlikte, enfeksiyonların tedavisinde yeni stratejilere ihtiyaç duyulmuştur. Bu bağlamda en güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip peptitlerden biri olan katelisin hCAP18/LL-37’nin endotoksinleri nötralize ettiği ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında, kritik

hastalarda, düşük D vitamini düzeyleri ile düşük katelisinidin LL-37 düzeylerinin birbiriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (19,33,34).

Methicilline dirençli bir bakteri olan Staphylococcus Aureus, insanlarda pnömoni, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi ve Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS) gibi ciddi hastalıklara neden olan majör bir patojendir. Katelisinidin Staphylococcus Aureusa karşı etkili olduğu belirtilmiştir (19,35).

## Yara İyileşmesi

Katelisinidin antimikrobiyal peptidlerinin (hCAP18), yaralanmadan kısa bir süre sonra epitel tarafından güçlü bir şekilde up-regüle edildiği ve ilk 48 saat boyunca en yüksek düzeyde kaldığı, yara kapanmaya başladığında, yavaş yavaş düştüğü ve yaralanma öncesi düzeylere döndüğü kaydedilmiştir. Vitamin D katelisinidin sentezi için gereklidir (19).

Diyabetik ayak ülserlerine sahip 60 hasta üzerinde yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada: 2 haftalık aralıklarla 12 hafta boyunca yapılan 50.000 IU D vitamini desteğinin, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında direkt olarak ülserlerin genişliğini ve derinliğini önemli derecede küçülttüğü, kan biyokimyasını iyileştirdiği, indirekt olarak ise glisemik kontrolü sağlayarak ülserlerin iyileşmesinde rol aldığı gösterilmiştir (36).

D vitamini ya da UV ışınları, enfeksiyon hastalıklarının ikincil tedavi edicileri olarak düşünülmektedir. Yüksek vitamin D düzeyi ve yeterli UV ışınlarına maruziyetin, influenza A virüsü, TB ve solunum yolları hastalıklarından korunmayı birlikte ve pozitif yönde artırdıkları kaydedilmiştir (11). Bununla beraber UV ışınlarına maruziyetin, her durumda olumlu sonuçlanmadığı, bazı deri ilişkili hastalıkları şiddetlendirdiği belirtilmiştir. Örneğin güneş ışınlarının Herpes Simplex Virüsünün reaksiyonlarını ilerlettiği ve uçuklara neden olduğu bildirilmektedir (11).

## Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda, Vitamin D'nin immünomodülatör etkisi konusunda pek çok çalışma yapılmış ve kanıta dayalı önemli sonuçlar elde edilmiştir. Vitamin D eksikliği ile otoimmün hastalıkların insidansı ve ciddiyeti arasında, desteği ile hastalıkların kontrolü arasında önemli ilişkilerin olduğu ortaya konmuştur. Örneğin yaşamın erken dönemindeki D vitamini eksikliğinin, non-obez diyabetik farelerde hastalığın ağır seyretmesine yol açtığı, vitamin D desteğinin deneysel otoimmün ensefalomyelit ve kollojen ile indüklenmiş artritlerde hastalıkların başlamasını ve ilerlemesini önlediği, enterokolitte inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir (3,7).

Deneysel çalışmalara paralel olarak sürdürülen epidemiyolojik çalışmalarda, güneş ışınlarına maruziyetin azalması ile birlikte Multipl Skleroz (MS), Tip 1 Diyabet ve İrritabl Bağırsak Sendromu gibi hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir. Dobsan ve arkadaşlarının MS hastalığı riski ile doğum ayı-güneşe maruziyet ve D vitamini sentezi arasındaki ilişkiyi inceledikleri sistematik derleme meta-analiz çalışmasında: Kuzey yarımkürede Nisan ayında doğan bebeklerde D vitamini düzeyinin düşük, hastalık riskinin yüksek, Ekim ayında doğan bebeklerde ise D vitamini düzeyinin yüksek, hastalık riskinin düşük olduğu güçlü bir şekilde ortaya konmuştur (37).

Sistemik Lupus Eritematoz ve Romatoid Artrit ile D Vitamini eksikliği arasında da güçlü bir ilişki bulunmuştur (3, 38).

## Tip 1 Diyabet

Pankreasın insülin üreten  $\beta$  hücre hasarının yol açtığı, multifaktöryel otoimmün bir hastalık olan Tip 1 Diyabetin insidansının tüm dünyada arttığı ve başlama yaşının erkene kaydığı bilinmektedir.

D vitamininin Tip 1 Diyabeti önleyici rolü konusunda yapılan hayvan deneylerinde, erken yaşamdaki D vitamini eksikliğinin, hastalığın riskini artırdığı, başlamasını hızlandırdığı, erken D vitamini uygulamalarının insülitisi önlemede etkili olduğu, yüksek doz D vitamini tedavisinin non-diyabetik farelerde insidansı düşürdüğü gözlenmiştir (10,39-41). Hayvan deneylerindeki bu vaatkar sonuçlara karşın, Tip 1 Diyabetli bireyler üzerinde küresel düzeyde yapılan klinik çalışmalarda, D vitamini desteğinin olumlu etkilerine ilişkin henüz önemli bir sonuç elde edilememiştir. Bununla beraber gözleme dayalı meta-analizler dahil, birçok önleme çalışmasında, tanısı 1 yıldan az olan Tip 1 Diyabetlilere yapılan D vitamini desteğinin, rezüdü β hücre fonksiyonlarını koruduğu, dolaşımdaki düşük D vitamini düzeyi ile hastalığın başlamasını hızlanması arasında doğrudan bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (10).

Tip 1 Diyabet gelişiminde erken risk faktörlerinin tarandığı geniş tabanlı bir Avrupa çalışması ile Finlandiya doğum kohortunda, yaşamın ilk yılı yapılan D vitamini desteğinin, Norveç'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise yaşamın ilk yılında haftada 5 ve daha fazla yapılan morina balığı karaciğer yağı (cod liver oil) desteğinin, Tip 1 Diyabetin gelişme riskini düşürdüğü belirtilmiştir (42-44).

### **Multipl Skleroz (MS)**

Multipl Skleroz, genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerinin neden olduğu, santral sinir sisteminin kronik inflamatar-nörodejeneratif bir hastalığıdır (29,45). Etiyopatogenezinin halen esrarengiz olduğu, hastalığı tetikleyen esas nedene ilişkin kanıtların yetersiz olduğu, buna karşın MS gelişiminde tanımlanmış kanıta dayalı risk faktörlerinden birinin D vitamini olduğu bilinmektedir. Vitamin D yetersizliğinin hastalığı aktive ettiği, destek çalışmalarının ise olumlu sonuçlar vadettiği gösterilmiştir (45,46).

Biri ABD'de, diğeri İsveç'te yapılan ve MS gelişiminde D vitamininin rolünün araştırıldığı 2 prospektif çalışmada, yüksek serum D vitamini düzeyi (> 75nmol/L) ile düşük MS riski arasında güçlü ve doğrusal bir ilişkinin olduğu kaydedilmiştir (46-48). Prospektif çalışmalardan elde edilen bulgular, pek çok gözlemsel çalışma ile desteklenmiş ve düşük serum D vitamini düzeyinin, MS riskini artırdığı ortaya konmuştur (49). Multipl Skleroz hastalığının genellikle 20-40 yaş aralığında görüldüğü, ancak kötü vitamin D durumunun, hastalığın başlama yaşını olumsuz etkilediği, vakaların %5'inin pediatrik başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (10). Vitamin D durumu ile MS riski arasındaki ilişkinin genetik olarak incelendiği çalışmalarda: Vitamin D'nin MS gelişiminde rol alan bağışıklık genlerini regüle edebildiği, Mendel Randomizasyon çalışmalarında, düşük vitamin D düzeyi ile artmış MS yatkınlığının güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (46,50,51). Kafkas toplumunda vitamin D'nin aktifleşmesinde rol alan enzimi kodlayan gen ile MS riski arasında pozitif yönde bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (52).

### **Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı, tekrarlayan kronik, inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutan Crohn hastalığında, karın ağrısı, ishal, bağırsak tıkanması ve ağırlık kaybı öne çıkan semptomlardır (29,53). Vitamin D eksikliğinin Crohn hastalığının patogenezinine eşlik ettiğine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bağırsaklarda vitamin D malabsorbsiyonunun ya da yetersiz vitamin D düzeyinin, özellikle yüksek enlemlerde yaşayan bölgelerde, Crohn hastalığını aktifleştirdiği gözlenmiştir. Yeterli D vitamini desteğinin ise doğal bağışıklığı iyileştirdiği, inflamasyonu ve Crohn hastalığının semptomlarını suprese ettiği ortaya konmuştur (53). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1986-2008 yılları arasında 72.719 kadının izlendiği, kronik hastalık risklerinin araştırıldığı, geniş tabanlı prospektif kohort bir çalışmada, 122 Crohn vakası tanımlanmış ve dolaşımdaki yüksek D vitamini düzeyinin Crohn hastalığı riskini düşürmede önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (54). Vitamin D'nin Crohn hastalığını tedavisindeki etkisi, "altın standart" olarak kabul edilen çift kör-plasebo kontrollü çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu konuda büyük-küçük ölçekli yapılan 2 çalışmada: Remisyonadaki Crohn hastalarına uzun süreli (3 ay-12 ay) yapılan yüksek doz (1200IU/gün) D

vitamini desteği ile serum D vitamini düzeyinin önemli derecede yükseldiği, antimikrobiyal peptid oranlarının arttığı, bağırsak geçirgenliğinin korunduğu ve relaps oranının düştüğü, süresinin kısaldığı bildirilmiştir (53,55,56).

Otoimmün hastalıklara ilişkin müdahale çalışmalarında, farklı doz vitamin D uygulamaları ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Romatoit Artritli hastalara tanıdan hemen sonra bolus şeklinde yapılan 300.000 IU/gün vitamin D uygulaması ile genel sağlığın iyileştiği, buna karşın hastalığın aktivitesi üzerine (inflamatuar markerlar ve T hücreleri bazında) bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (3,57).

## **Vitamin D ve Diğer Hastalıklar**

Vitamin D'nin enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar dışında kardiyovasküler sistem hastalıkları, bazı kanser eşitleri, astım, alerji, depresyon, şizofreni, otizm gibi birçok sağlık sorunu ya da hastalıkla ve son olarak da Covid-19 ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10,29,46).

## **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Hipertansiyon başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların (CVH) oluşumu ve ilerlemesi ile güneş işınlarına maruziyet arasında ters yönde, ekvatorдан uzaklaşma, mevsimsel değişiklikler özellikle de kış mevsimi ile de direkt bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir (4,15,29).

Orta ya da düşük serum D vitamini düzeyinin, erkeklerde edinilmiş miyokart infarktüs riskini, kan basıncı ve sıvı dengesini sağlayan renin-anjiyotensin düzeylerini artırdığı, VDR'nin ise bu sistemin aktivasyonunu suprese ettiği ortaya konmuştur (58). Vitamin D'nin rennin-anjiyotensin sistemini regüle etme yeteneğine ilişkin elde edilen bu bulgular, deneysel çalışmalarla da desteklenmiş, fare modellerinde VDR ya da 1--hidroksilaz enziminin silinmesi ile oluşturulmuş vitamin D eksikliğinin, vitamin D sinyal yolağını inhibe ederek hipertansiyona neden olduğu, kan basıncı artışına renin düzeyi artışının eşlik ettiği saptanmıştır. 1--hidroksilaz geni silinmiş farelerde artmış olan kan basıncı ve renin düzeylerinin, 1,25(OH)2D3 uygulanması ile normale döndüğü gösterilmiştir (15,29,59).

Kardiyovasküler hastalıklarda vitamin D müdahalelerinin epikardiyal adipoz dokuda inflamasyonu azalttığı, endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, aterosklerotik plak oluşumunu engellemesi gibi yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (3,60).

## **Kanser**

Son 30 yıldan bu yana yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, vitamin D'nin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (61). Vitamin D metabolizmasından sorumlu genlerdeki modifikasyonların prostat, göğüs, kolon, lösemi ve akciğer kanser türleri için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Vitamin D reseptörlerindeki mutasyona bağlı fonksiyon kaybı, vitamin D eksikliği ile birlikte olan tmorojenezisle ilişkili bulunmuştur (29). Palmer ve arkadaşları tarafından 2013-2015 yılları arasında geniş tabanlı Afrika kökenli Amerikalı kadınlar ile yapılan kohort çalışmada, düşük serum vitamin D düzeyi ile artmış göğüs kanseri riski arasında yüksek düzeyde belirgin bir ilişkinin olduğu kaydedilmiştir (62).

Karsinojenik dokularda VDR'lerinin salgılanmasına ilişkin yapılan çalışmalarda, kanserin erken dönemlerinde hücrelerde hızlı değişimler olduğu, buna bağlı olarak VDR'lerinin yüksek düzeyde salgılandığı, kanserin geç safhalarında ise değişmeyen hücre kitlesinin lokalizasyonu ile VDR salgısının baskılandığı bildirilmektedir (63).Laboratuvar çalışmalarında, aktif vitamin D'nin VDR'lerine bağlanarak, hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ettiği ve kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (61). Bununla beraber vitamin D ile kanser oluşum



riski arasındaki ilişkinin incelendiği gözlemsel özelliklerle de in vivo çalışmalarda, zayıf bir ilişkinin olduğu kaydedilmiş, kanser türlerine göre optimal serum vitamin D düzeyi, vitamin D desteği, dozu ve süresi konularında ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (63,64).

### **Allerjik Hastalıklar ve Astım**

Bronşial astım tüm dünyada çocukları olumsuz etkileyen en yaygın hastalıklardan biridir. D vitamini eksikliği prevalansındaki artış ile astım ve allerjik hastalıkların insidansındaki hızlı turmanışın rastlantısal olmadığı belirtilmiştir. Nitekim 13.160 çocuk katılımcı ile yapılan 11'i vaka-kontrol, 5'i kohort, 7'si kesitsel olmak üzere, toplam 23 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, astımlı çocukların vitamin D düzeyleri, astımlı olmayan yaşlıtlarınınkinden önemli derecede düşük bulunmuştur (65). Bu durum, insanların ev ortamında daha fazla zaman geçirdikleri, güneş ışınlarından daha az yararlandıkları ve bunun sonucu olarak D vitamini sentezinin düşük olduğu hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuş ve devamında yapılan epidemiyolojik çalışmalarla da allerjik hastalık riski ile enlem, UV ışınlarının yoğunluğu ve doğum mevsimi arasında bir ilişkinin olduğu ortaya konmuştur (10,66). Genel olarak ekvatorun uzakta, UV ışınlarının az olduğu bölgelerde yaşayan ve kış mevsiminde doğan çocuklar/bireyler arasında allerji riskinin yüksek olduğu kaydedilmiştir (67).

Bağışıklık sisteminin erken dönemde (prenatal ve erken postnatal) gelişimi sırasındaki D vitamini durumunun, allerjik hastalıkların başlamasında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (10,65). Gebelik dönemindeki D vitamini yetersizliğinin, gestasyonun erken döneminde gelişmekte olan bağışıklık sistemi ve akciğerleri olumsuz etkilediği, bu durumun erken çocukluk döneminde astım ve tekrarlayan wheezing sorunlarını artırdığı bildirilmiştir (10,66). Bu konu ABD, Birleşik Krallık ve Danimarka'da yapılan randomize-kontrollü, geniş tabanlı çalışmalar ile değerlendirilmiş ve gebe kadınlara yapılan D vitamini desteğinin, yaşamın ilk 3 yılında astım ve tekrarlayan wheezing geliştirme riskini düşürdüğü gösterilmiştir (67-70). Kanada'da Wolsk ve arkadaşlarının erken çocukluk döneminde astım ve tekrarlayan wheezing riskini düşürmek için prenatal dönemde yapılacak vitamin D desteğini belirlemek amacıyla değerlendirdikleri 2 önemli randomize çalışmanın sonucunda: optimal utero-akciğer ve bağışıklık sistemi gelişimi için maternal vitamin D düzeyi: >75nmol/L olarak önerilmiştir (71).

Meta-analiz sonuçları dahil hemen hemen tüm vitamin D çalışmalarında, hafif ve orta derecede atopik dermatiti olan bireylere yapılan D vitamini desteğinin, hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiştir (10).

### **COVID-19**

Güncel olarak yaşanmakta olan Covid-19'un dünyanın birçok bölgesinde hızla yayılması ve mortalite oranının yüksek olması, hastalığın bulaşma yolları, seyri ve en iyi tedavi seçeneği konusunda bilim insanlarını harekete geçirmiştir (72). Pandemiye ilişkin farklı konularda çalışmalar yayınlanmaktadır. İlgi duyulan konulardan biri de hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemini modüle eden D vitamininin, Covid-19 cevabına olası etkisidir (73).Laird ve arkadaşları tarafından Avrupa'da çok yaygın olan D vitamini eksikliğinin Covid-19 mortalitesi ile ilişkili olabileceği hipotezinden yola çıkarak yapılan çalışmada: Covid-19'dan etkilenen Avrupa ülkelerinde vitamin D durumu araştırılmış, ülkeler enfeksiyonun yüksek ya da düşük olma durumuna göre seçilmiş, Covid-19'un görülme sıklığı ve mortaliteye ilişkin bilgi Dünya Sağlık Örgütü'nden alınmıştır. Sonuç olarak İtalya ve İspanya gibi güneşli ülkelerde D vitamini düzeyinin düşük, hastalık ve ölüm oranlarının yüksek, buna karşın Norveç, Finlandiya, İsveç gibi güneş ışınının az olduğu ülkelerde D vitamini düzeyinin normal, hastalık ve ölüm oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (73).

Filipinlerde Covid-19 ile enfekte olmuş 212 hastanın, serum vitamin D düzeyleri ile klinik seyirleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada, ortalama 23.8ng/ml olan serum vitamin D düzeyinin, kritik vakalarda en düşük, hafif vakalarda en yüksek olduğu, D vitamini durumunun, hastalığın klinik seyri ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin D düzeyindeki artışın, klinik sonuçları iyileştirebileceği, en kötü sonuçları hafifletebileceği, azalmasının ise klinik sonuçları kötüleştireceği belirtilmiştir (74).

## DİĞER

Halk arasında sedef hastalığı olarak bilinen psöriazisin güneş ışığıyla iyileştiği ve temel olarak D vitamini analog kremleri ile tedavi edildiği bilinmektedir (19). Vitamin D eksikliğinin şizofreni ve otizm hastalıkları için de risk faktörü olduğu, ancak bu konuda ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (46). Diş sağlığından, tekrarlayan gebelik kayıplarına ve erektil disfonksiyona kadar birçok sağlık sorunu D vitamini ile ilişkilendirilmektedir (8,10,19,21,74).

## Serum Vitamin D düzeyi

Vücudun optimal sağlığı için serum optimal vitamin D düzeyi tartışmalıdır. Vitamin D düzeylerine ilişkin uluslararası tek bir rehber yoktur. Düzeyler için farklı organizasyonlar tarafından farklı yorumlar yapılmaktadır. Bir organizasyona göre normal kabul edilen bir düzey, diğeri tarafından farklı yorumlanabilmektedir (4,13,14,75). Örneğin vitamin D Danışma Rehberi'nde, ideal düzey 40-80ng/mL, eksiklik  $\leq 30$ ng/mL iken; Endokrin Birliği tarafından bu düzeyler, 40-60ng/mL ve  $< 20$  eksiklik olarak belirtilmiştir (13,14,22). Benzer şekilde yeterli serum vitamin D düzeyi sağlayabilmek ya da yeterli D vitamini sentezleyebilmek için ne kadar ya da ne süre güneş ışını maruziyeti gerektiği de tartışmalıdır. Bununla birlikte bazı ülkelerde arzu edilen vitamin D düzeylerine ulaşabilmek için bireylerin güneş ışığına maruziyetlerine ilişkin rehberler geliştirilmiştir (4,11,13,22,53).

D vitamini düzeyi, yarılanma süresi 2 hafta olan 25(OH)2D3 düzeyi ile ölçülür. Yarılanma süresi 4-6 saat olan 1,25(OH)2D3, ideal ölçüm için uygun değildir. Ayrıca 1,25(OH)2D3'e oranla, 25(OH)2D3 vücutta 1000 kat daha fazla bulunur (11,15).

Serum vitamin D düzeyini ölçmek için dünya genelinde yaygın olarak kullanılan standart bir yöntem yoktur. Bu durum, vitamin D düzeyi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi yorumlamada güçlükler neden olmaktadır. Daha ötesi hastalıklara göre ideal ya da arzu edilen serum vitamin D düzeyleri de değişebilmektedir (11,13,22).

Tablo 1'de serum vitamin D düzeyleri ve sağlıkla ilişkisi belirtilmiştir (5).

**Tablo 1:** Serum 25(OH) vitamin D düzeyi ve Sağlık

Eksik *		Yetersiz**		Optimal***		Sağlık
nmol/L	ng/mL	nmol/L	ng/mL	nmol/L	ng/mL	
< 30	< 12	30 - < 50	12-< 20	$\geq 50$	$\geq 20$	*Bebekler ve çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalasiya neden olur. **Kemikler ve genel vücut sağlığı için yetersiz kabul edilir. *** Kemikler ve genel vücut sağlığı için yeterli kabul edilir.
<b>&gt;150 ng/mL serum vitamin D</b>						<b>Toksik düzey</b>

## Vitamin D sentezine etki eden faktörler

Vitamin D vücuda, esas olarak 290-320 nanometre (nm) dalga boyundaki UV ışınlarının deriye yansması ile alınır (2,5).

İlkbahar, sonbahar ve yaz aylarında yeterli güneş ışığı maruziyeti ile üretilen D vitamini, karaciğer ve yağ dokularında depolanır, güneş ışığının olmadığı kış aylarında gerekli olan vitamin, depolardan sağlanır. Yeterli D vitamini üretilmesi halinde, depoların kuzey enlemlerde bile yeterli olabileceği

belirtilmektedir (2,4,5). D vitamini oluşumu: yaşanan bölgenin enlemi, ışınların dik ya da eğik gelmesi, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, giyim şekli, yaş, güneş koruyucu kremler, beden kitle indeksi, çalışma ortamı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir (4,5,11,13,76). Coğrafi olarak 40 derecenin üzerindeki enlemde bulunan bölgeler, D vitamini sentezi açısından yetersiz kabul edilmekle birlikte, güneş ışınlarının, coğrafi enlemlerin ötesinde birçok faktörden olumsuz etkilendiği ya da engellendiği kaydedilmiştir. Güneş ışığı enerjisini bulutlu havanın %50, ciddi hava kirliliğinin oluşturduğu gölgenin yaklaşık %60 azalttığı, ozon yoğunluğunun da D vitamini sentezini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (5).

Koruyucu krem kullanımının, güneş ışınlarının etkisini belirgin olarak azalttığı, kremlerin faktörü ile D vitamini sentezi arasında ters bir ilişki bulunduğu, 8 faktör ve üstündeki kremlerin, UV ışınlarını bloke ettiği bildirilmiştir (5). Güneş ışınlarının cam arkasından etkili olmadığı, D vitamini sentezi için güneş ışınlarının doğrudan ve çıplak deriye temas etmesi gerekmektedir (5).

Melanin pigmenti, derideki UV ışınların emilimini azaltarak, D vitamini sentezini olumsuz etkilemektedir. Açık tenlilere göre koyu ve esmer tenli kişilerde melanin pigmenti daha fazladır. Bu nedenle koyu tenlilere, D vitamini sentezi için daha uzun süre güneş ışığı maruziyeti önerilmektedir.

Beden kitle indeksi yüksek olan bireylerde D vitamininin yağ dokusunda depolandığı, bu nedenle serum D vitamini düzeylerinin çoğunlukla düşük olduğu belirtilmektedir (13,76).

Işınların eğik geldiği kış aylarında D vitamini oluşumu yetersizdir.

Derileri ince olan yaşlı grubunda D vitamini sentezi azdır.

D vitamini sentezi için en uygun zamanın günün 10.00–15.00 saatleri arası olduğu, haftada en az 2 kez olmak üzere yüzün, ellerin ve bacakların 5-30 dakika direk güneş ışığına maruz kalması gerektiği belirtilmektedir. D vitamini sentezi için cam arkasından güneşlenmek yeterli değildir (5,11).

## **Gereksinim**

D vitamini gereksinimi yaşa bağlı olarak değişir.

0-1 yaş için 400 IU ya da 10 µg/gün,

1-70 yaş için 600 IU ya da 15 µg/gün,

70 yaş ve üzeri için 800 IU ya da 20 µg/gün, D vitamini önerilir (5,77).

Vitamin D gereksinimi hastalıklara göre değişebilmektedir. Örneğin Crohn Hastalığında malabsorbsiyonu da dikkate alarak 2.000-4.000IU/gün D vitamini önerilmektedir (53).

## **Sonuç**

Vitamin D yetersizliği ya da eksikliği hemen tüm dünyada yaygın bir durumdur. Güçlü bir immünomodülatör olan vitamin D eksikliğinin enfeksiyöz, otoimmün ve diğer birçok hastalığın gelişiminde, ciddiyetinde, tekrarında rol aldığı iyi bilinmektedir. Buna karşın vitamin D'nin hastalıklara özgü arzu edilen düzeyi, bağışıklık cevabı, tedavi edici dozu, uygulama süresi, etkinliği ile moleküler mekanizmaları konusunda "genel bir fikir birliği" yoktur. Vitamin D'nin immünomodülatör rolünü netleştirebilmek ve olası klinik kullanımına açıklık getirebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. 2020. Key Vitamin D target genes with functions in the immune system. *Nutrients* 12:1140; doi:10.3390/nu12041140.
2. Hanel A, Carlberg C. 2019. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol* <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.024>
3. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. 2018. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 10, 1656; doi:10.3390/nu10111656.
4. Pludowska P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A. 2018. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175:125-35.
5. Vitamin D. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services. Updated: March 24, 2020.
6. Azrielant A, Shoenfeld Y. 2017. Vitamin D and the immune system. *IMAJ* 19:510-11.
7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. 2010. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 10:482-96.
8. Hewison M. 2010. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin N Am* 39:365-79.
9. White JH. 2011. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 13:21-9.
10. Mailhot G, White JH. 2020. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients* 12: doi:10.3390/nu12051233.
11. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. 2011. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 11:584-96.
12. Akdeniz Ö. 2008. Vitamin D ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 28:198-205.
13. Singh P, Kumar M, Al Khodor S. 2019. Vitamin D deficiency in the Gulf Cooperation Council. Exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system. *Front Immunol* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01042>
14. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. 2019. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metab Clin Exp* 98:112–20.
15. Özbey G, Bakırcı E, Dalaklıoğlu S. 2016. Vitamin D eksikliği: Esansiyel hipertansiyonda epigenetik bir risk faktörü. *MN Kardiyoloji* 23(4):207-12.
16. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzino C, Lo Sasso B, et al. 2019. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. *Medicina* 55: 341. doi:10.3390/medicina55070341.
17. Bivona G, Agnello L, Ciaccio.2017. Communication:Vitamin D and Immunomodulation: Is it time to change the reference values? *Ann Clin Lab Sci* 47(4):508-10.
18. Lang PO, Aspinall R. 2017. Vitamin D status and the host resistance to infections: What it is currently understood. *Clin Thera* <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.004>.
19. Schwalfenberg GK. 2011. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 55:96–108.
20. Al-Daghria NM. 2018. Vitamin D in Saudi Arabia: Prevalence,distribution and disease Associations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175:102-7.
21. Daniel S, Daniel N, Bengt-Olof N. 2016. Vitamin D3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflamm Res* <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0884-z>.
22. Taylor CL, Sempos CT, Davis CD, Brannon PM. 2017. Vitamin d. Moving forward to address emerging science. *Nutrients* 9: 1308. doi:10.3390/nu9121308.
23. Abhimanyu, Coussens AK. 2017. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci* 16(3):314-18.
24. Aydın S, Aslan İ, Yıldız İ, Ağaçhan B, Toptas B, Toprak S et al 2011. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75: 364–67.
25. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. 2009. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 169(4):384-90.
26. Upala S, Sanguankeo A, Permpalun N. 2015. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 15:2-11. Doi:10.1186/s12871-015-0063-3.
27. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. 2017. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 38:109-14.

28. Huang SJ, Wang XJ, Liu ZD, Cao WL, Han Y, Ma AG, et al. 2017. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 11: 91–102.
29. Zendejdel A, Arefi M. 2019. Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskeletal diseases. *J Cell Biochem* 1-12. doi: 10.1002/jcb.28185.
30. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzi SR. Et al. 2006. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Respon Sci 311:1770-73.
31. Wu HX, Xiong XF, Zhu M, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. 2018. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Pulm Med* 18:108. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0677-6>.
32. Jimenez-Sousa MA, Martnez I, Medrano LM, Fernandez-Rodriguez A, Resino S.2018. Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection:Influence on immunity and disease. *Front Immunol* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00458>.
33. Mookherjee N, Rehaume LM, Hancock RE. 2007. Cathelicidins and functional analogues as antisepsis molecules. *Expert Opin. Ther. Targets* 11:993-1004.
34. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Zeihler TR, et al. 2009. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 7:28.
35. Komatsuzawa H, Ouhara K, Yamada S, Fujiwara T, Sayama K, Hashimoto K, Sugai M. 2006. Innate defences against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *J. Pathol* 208(2):249–60.
36. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z et al. 2017. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complicat* 31:766-72.
37. Dobson, R.; Giovannoni, G.; Ramagopalan, S. 2013. The month of birth effect in multiple sclerosis: Systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84:427-32.
38. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 2010. Vitamin D and Autoimmune Rheumatologic Disorders. *Autoimmun Rev* 9:507-10.
39. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R. 1992. 1, 25-Dihydroxyvitamin Prevents Insulinitis in NOD Mice. *Diabetes* 41:1491-95.
40. Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, Van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. 2004. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 47:451-62.
41. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. 2019. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. Nutrient 11,2185. doi:10.3390/nu110921852019,11 2185.
42. Dahlquist G, Patterson C, Soltesz G, Schober E, Schneider U, Goranova S, et al. 1999. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42:51-4.
43. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. 2000. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 43:1093-98.
44. Hyponen E, Laara E, Reunanene A, Jarvelin MR, Virtanen SM. 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 358:1500–503.
45. Zahoor I, Haq E. 2017. Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update. In: *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Ian S. Zagon and Patricia J. McLaughlin (Editors), Codon Publications, Brisbane, Australia. ISBN: 978-0-9944381-3-3; Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.multiplesclerosis>.
46. Kocovská E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. 2017. Vitamin-D Deficiency as a potential environmental risk factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Front. Psychiatry* 8:47. doi: 10.3389/fpsy.2017.00047.
47. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. 2006. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296(23):2832-38.
48. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. 2012. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 79(21):2140-45.
49. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. 2004. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 62(1):60-5.
50. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, et al. 2015. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS Med* 12(8):e1001866. doi:10.1371/journal.pmed.1001866.
51. Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M, Mok A, Shao X, Quach H, et al. 2016. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis. *Neurol Genet* 2(5):e97. doi:10.1212/NXG.0000000000000097.
52. Sundqvist E, Baarnhielm M, Alfredsson L, Hillert J, Olsson T, Kockum I. 2010. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. *Eur J Hum Genet* 18(12):1349-52.

53. White JH: 2018. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175:23-8.
54. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al.2012. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 142:482-89.
55. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. 2010. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease- a randomized double-blind placebo-controlled study. *Dahlerup Aliment Pharmacol Ther* 32:377-83.
56. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al.2015. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J* 3(3):294-302.
57. Buondonno I, Rovera G, Sassi F, Rigoni MM, Lomater C, Parisi S, et al. 2017. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS ONE*, 12.
58. Giovannucci E. 2008. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 168(11):1174-80.
59. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. 2007. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103(3-5):416-19.
60. Apostolakis M, Armeni E, Bakas P, Lambrinouadaki I. 2018. Vitamin D and cardiovascular disease. *Maturitas* 115: 1–22.
61. Kıdır M. 2013. D vitamini immün sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 20(4):158-61.
62. Palmer JR, Gerlovin H, Bethea TN, Bertrand KA, Holick MF, Ruiz-Narvaez EN, et al. 2016. Predicted 25-hydroxyvitamin D in relation to incidence of breast cancer in a large cohort of African American women. *Breast Cancer Res* 18(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0745-x>
63. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. 2019. Potential molecular mechanism of the anti-cancer activity of Vitamin D. *Anticancer Res* 39:3353-63.
64. Çehreli R.2018. Moleculer nutritional immunology and cancer. *J Oncol Sci* 4:40-6.
65. Jat KR, Khairwa A. 2017. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India* 34(4):355-63.
66. Litonjua AA, Weiss S. 2007. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 120(5):1031-35.
67. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith, V, Solley G, Camargo CA, et al. 2011. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allerg Imm-UK* 22: 583-89.
68. Litonjua, AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al.2016. Effect of prenatal supplementation with Vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:362-70.
69. Litonjua AA, Lange NE, Carey VJ, Brown S, Laranjo N, Harshfield BJ, et al.2014. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): Rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children. *Contemp Clin Trials* 38:37-50.
70. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, et al.2016. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:353-61.
71. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, et al. 2017. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS ONE* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186657>.
72. Alipio MM. 2020. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). April 9, 2020. Pre-print version of the author's paper before any peer review has taken. <https://ssrn.com/abstract=3571484>.
73. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. 2020. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J* 113(5):81-7.
74. Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL, et al. 2018. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *Am J Reprod Immunol* e12991. <https://doi.org/10.1111/aji.12991>.
75. Cashman KD, Kiely M. 2014. Recommended dietary intakes for vitamin D: where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet* 27:434-42.
76. Büyüksulu N, Esin K, Hızlı H, Sunal N, Yiğit P, Garipağaoğlu M. 2014. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res* 34(8):688-93.
77. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). 172, 2016, Ankara.

- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.3. Mineral Maddelerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

**Prof. Dr. Belma TURAN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara

*belma.turan@medicine.ankara.edu.tr*





## Mineral Maddelerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

### GİRİŞ

Metallerin yaşam için esansiyel olduğu gerçeği çok eski tarihlere dayanmaktadır ve bunlar arasında sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum gibi metallerin canlı materyallerdeki önemi ilk gösterilenler arasındadır [1-3]. Örneğin, bu metallere kalsiyum ve magnezyumun iyon durumlarının ( $\text{Ca}^{+2}$  ve  $\text{Mg}^{+2}$ ) yeterli (fizyolojik) homeostazları hücrelerin fonksiyonları için esansiyeldir ve bu metal iyonlarının eksiklikleri ve/veya fazlalıkları canlı sistemlerde çeşitli patolojik durumlara neden olabilmektedir. Bir geçiş elementi olan vanadyum (V) canlı sistemde metabolik süreçlerde regülatör eleman olarak rol oynamaktadır. Mangan (genellikle  $\text{Mn}^{+2}$  olarak) insan sağlığı için önemli bir mineral olup, biyolojik sistemlerin gelişimi, metabolizması ve antioksidan savunma sistemi için çok gereklidir. Buna karşın, fazla maruz kalınması manganizm adı verilen ve sinir-sisteminde dejenerasyon olarak bilinen bozukluklara (Parkinson-benzeri semptomlar gibi) neden olmaktadır. Diğer yandan, demir iyonu ( $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$ ) insanlarda en baskın bulunan metal iyonudur ve biyo-sistemin çeşitli fonksiyonları için olmazsa olmaz bir metal iyonudur. Demir bir redoks-aktif metal olarak, hem eksikliğinde ve hem de fazlalığında canlı sistemlerin çeşitli fonksiyonlarında bozukluklar gözlenmektedir. Kobaltın canlı sistemdeki rolü ile ilgili yapılan çalışmaların kobalamin (B12 vitamini) üzerine yoğunlaştığı görülmektedir, çünkü kobalamin insanlarda methylmalonyl-koenzim A mutaz ve methionin sentaz enzimlerinin ko-faktörüdür. Bu enzimlerini fonksiyonlarındaki bozulmalar çeşitli hastalıklara zemin hazırladığı gösterilmiştir. Buna zıt olarak, insanlarda ve hayvanlarda nikel (genellikle  $\text{Ni}^{+2}$ ) ihtiva eden enzimin varlığı henüz gösterilmemiştir. Nikelin toksik etkileri arasında ciddi solunum, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları gösterilmiştir. Ayrıca, bu mineralin immün-yanıtta rol oynadığı ve patolojilere neden olabileceği (dermatis gibi) bilinmektedir. Bakır (iyon hali  $\text{Cu}^{+2}$ ) insanlarda en fazla bulunan üçüncü sırada geçiş elementidir. Literatür verileri yanında yapmış olduğumuz çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda,  $\text{Cu}^{+2}$  yanında, çinko ( $\text{Zn}^{+2}$ ) ve selenyum ( $\text{Se}^{+4}$  ve/veya  $\text{Se}^{+6}$ ) gibi bazı katyonların memelilerde antioksidan savunma sisteminde katalizör olarak önemli rol oynadıkları bilinmektedir [4-41]. Serbest radikallerin hücrelerde fazla üretimi oksidan strese neden olurken, belli bir oranda bulunması ise vücudun direncini sağlamaktadır, yani antioksidan savunma sisteminin düşük hızda çalışmasını sağlar. Antioksidanlar oksidatif hasarı engelleyen moleküllerdir ve hücre ve doku hasarını engeller. Ayrıca, antioksidanların vücutta antikor üretimini arttırdığı ve anti-mikrobiyolojik bir alan yarattığı da gösterilmiştir. İnsanlarda immün-fonksiyonlarını geliştirdiği, kollajen sentezini arttırdığı ve bu yolla yara iyileşme protokollerinde uygun bir destek olacağı bildirilmiştir. Diğer yandan, beslenmeye bağlı  $\text{Cu}$  eksikliği anemi, nöropati, immün yanıtlarda baskılanma gibi patolojilere neden olmaktadır. Benzer şekilde, hücre seviyesinde serbest/hareketli  $\text{Zn}^{+2}$  derişimindeki değişimler hücre ATP seviyelerinde değişimlere neden olarak çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Molibdenin (daha çok  $\text{Mo}^{+6}$  olarak) insanlardaki seviyesi çok düşüktür, fakat ksantin dehidrogenaz ve oksidaz gibi anahtar öneme sahip enzimlerde bulunur. Nadiren toksik etki gösterir.  $\text{Mo}$  aynı zamanda Wilson's hastalığı olan hastalarda fazla  $\text{Cu}$  bağlamak için kullanılır [42]. Bir başka önemli husus, eğer bir cins iyonun dengesi bozulursa diğer iyonların da dengeleri ve ilişkili oldukları sinyal yollarında değişimlerin olabileceği gerçeğidir [43].

Hemen hemen tüm biyolojik örneklerde görülebildiği gibi, çeşitli metal iyonlarının canlı organizmaların yaşamsal fonksiyonundaki önemi yanında sağlık ve hastalıklardaki önemleri kesin olarak kabul edilmiştir. Buna karşın, bu hususta günümüzde bilinmeyenler mevcut olup bu hususlar üzerinde önemli çalışmalar mevcuttur. Günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalarda başlıca

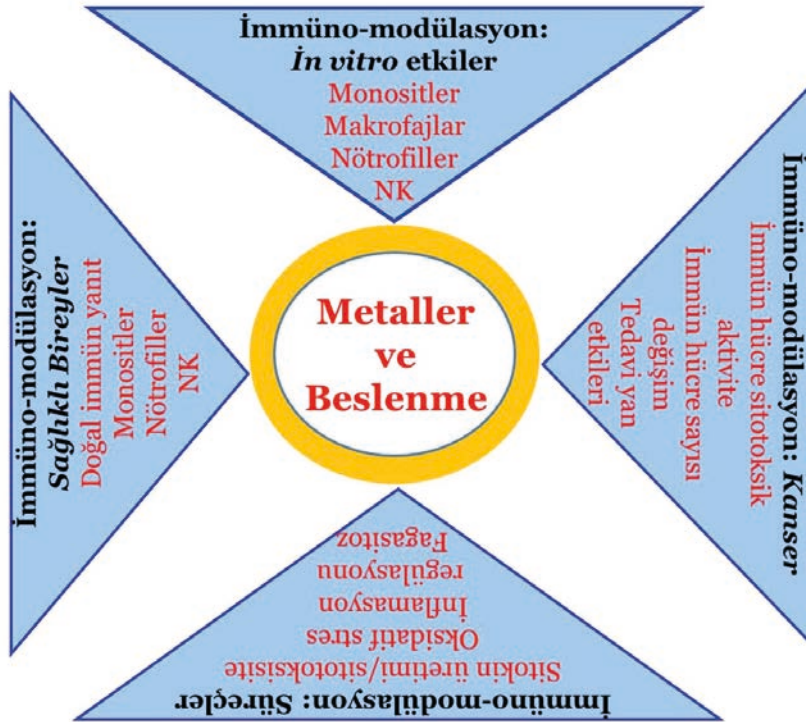
hususlar: (1) metal iyonları ile hormonlar ve/veya vitaminler arasındaki ilişkilerin anlaşılması, (2) metal iyonlarının birikimi, taşınımı, metabolizması ve toksisitelerinin anlaşılması, (3) metal-merkezli ilaçların geliştirilmesi ve uygulanması, (4) biyo-mimetik sentezler, (5) proteinlerin, nükleik asitlerin ve biyomoleküllerin geliştirilmesi, (6) bu moleküllerin yapılarının ve dinamiklerinin incelenmesine izin veren tekniklerin ve özellikle spektroskopik yöntemlerin geliştirilmesi, ve son olarak ise (7) biyolojik olarak uygun makromoleküler mühendislik alanında gelişmeler olarak özetlenebilir.

Metal iyonlarının canlılarda fizyolojik öneme sahip olmaları yanında insan beslenmesinde de öneme sahip olup, bunlar mikro-besin ögesi olarak bilinmektedirler. Özet bir tanımla, insan vücudu protein, yağ ve su ile birlikte çeşitli metal iyonlarını da içermektedir ve böylece metal iyonları yaşamsal öneme sahiptirler. Canlılarda hücre düzeyinde metal iyonlarının önemi özetlendiğinde, öne çıkanlar arasında hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında bu iyonların varlığı gösterilebilmektedir.

Bütün çok hücreli canlılar kendilerini hastalık oluşturabilecek zararlı mikroorganizmalara karşı korumaya çalışırlar. Bağışıklık ya da immünite, vücuda yabancı ve zarar verebilecek bakteri, virüs, mantar, protein ve benzeri her türlü hastalık oluşturabilecek ajana karşı organizmanın verdiği reaksiyonu ve yanıtı tanımlayan genel bir terimdir. Bağışıklık sistemi, organizmayı hastalık oluşturan etkenlere karşı koruyan, tümör gibi hücreleri tanıyan ve onları ortadan kaldırmaya çalışan işlemlerin toplamıdır. Bağışıklık sisteminin genel fonksiyonu enfeksiyonları önlemek ya da sınırlamaktır. Vücudumuz kendisini, yabancı olan bu çevresel ajanlara karşı karmaşık yapıda olan ve farklı mekanizmalara sahip bağışıklık sistemi ile korumaktadır.

Bu makalede, metal iyonları, beslenme ve bağışıklık sistem üçlüsü arasındaki çapraz ilişki (Şekil. 1) incelenerek günümüze kadar gösterilmiş olan verilerin derlenmesi hedeflenmiştir.

*Şekil 1: İnsanlarda metal iyonları, beslenme ve bağışıklık sistemi üçlüsü arasındaki çapraz ilişki.*



## Metal İyonlarının Biomoleküllerdeki Rollerini: Metallo-biyomoleküller

Metal iyonlarının hücre ve organel düzeylerinde çeşitli rol oynadığına ilişkin görüşler ve veriler son yıllarda literatürde yoğunluk kazanmıştır. Özellikle biyolojik ve biyokimyasal sistemleri inceleyen yeni tekniklerin ve yaklaşımların artması bu konudaki verileri hızla arttırmaktadır. Bilindiği gibi, biyomoleküller (karbonhidratlar, proteinler, lipidler ve nükleik asitler, vs. gibi) biyolojik sistemlerde özel bir fonksiyonu yerine getirmek için gelişmiş moleküllerdir. Metallo-biyomoleküller ise, biyomoleküllerle benzer şekilde fakat bünyelerinde metal bulunduran yani metal iyonları ile ilişkili moleküllerdir. Bir biyomolekülün karakteristik yanı molekül kısmı ile metal iyon ilişkisine dayanır. Bu moleküllerin sınıflandırılması farklı kriterlere göre yapılır. Genel olarak bu moleküller üç kategoriye ayrılırlar[44]:

**A- Taşıma ve depolama proteinleri:** Moleküler kısmı proteinlerin bir grubuna dahildir, fakat bunlar enzim değildir ve taşıma ve depolama işlevini sürdürürler. Miyoglobini ( $Fe^{+2}$ ), hemoglobini ( $Fe^{+2}$ ), hemosiyani ( $Cu^{+2}$ ), sitokromlar ( $Fe^{+3}$  veya  $Fe^{+4}$ ) ve mavi bakır ( $Cu^{+2}$ ) gibi proteinler bu gruba örneklerdir.

**B- Enzimler:** Moleküler kısmı proteinlerin bir grubu kapsamındadır ve bunlar enzimdirler. Enzimler katalitik fonksiyon gösterirler ve reaksiyonun tipine göre üç gruba ayrılırlar: 1- Hidrolazlar; örnek karboksipeptidler ( $Zn^{+2}$ ). 2- Oksido-redüktazlar; örnek çeşitli metal iyonları ile ilişki oksidazlar ( $Fe^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Mo^{+6}$ ). 3- İzomerazlar ve sentetazlar; bu grubun örneği koenzimler ( $Co^{+2}$ ).

**C- Protein olmayanlar:** Bunlarda moleküler kısım protein olmayan gruptur ve en iyi örnek klorofil'dir. Örneğin, metallothioneinler canlı sistemlerde bulunan metal iyonlarınca (özellikle  $Zn^{+2}$ , bunun yanında  $Cu^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$  ve  $Hg^{+2}$ ) zengin proteinlerdir [45-47]. Ayrıca,  $Zn^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  ve  $Mg^{+2}$  gibi katyonların *in vivo*  $Cd^{+2}$ -indüklü kardiyogenezi önlediği gösterilmiştir [48]. Örneğin,  $Cu$  önemli bir metalloelement olup  $Cu^{+2}$ -bağımlı hücre enzimlerinin aktiviteleri ile yakından ilişkilidir. Ayrıca, mineraller birçok hastalığın tedavisi için inorganik ilaç olarak kullanılmaktadır.

Metal iyonlarının rolleri ile ilgili hücre düzeyinde yapılan deneysel çalışmalarda, bunların DNA seviyesinde toksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin, insan T hücrelerinde yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin çeşitli metal iyonlarına maruz kalması sonucunda, değişimlerine bağlı olarak bu hücrelerde apoptoz, nekroz ve proliferasyon süreçleri ile belirgin DNA hasarına neden oldukları ama bu etkilerin metal-iyon cinsine bağlı olduğu gözlenmiştir. Örneğin,  $Ni^{+2}$  ve  $V^{+3}$  diğer metal iyonlarının ( $A^{+3}$ ,  $Be^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Cr^{+3}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Fe^{+3}$ ,  $Mo^{+5/+6}$ ,  $Nb^{+5}$  ve  $Zr^{+2}$  gibi) etkileriyle karşılaştırıldığında daha toksik oldukları gösterilmiştir. Bu ve benzer çalışmalar, metal iyonlarının bağışıklık sistemi ve özellikle adaptif immün-yanıtı etkileyebildiği vurgulanmıştır [49].

## Metal İyonlarının Biyolojik Sistemlerdeki Rollerini

Uzun yıllardan itibaren, tüm biyolojik sistemlerin fonksiyonlarında çeşitli metal iyonlarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar yaşamın devamında esansiyel olup, eksiklikleri/yetersizlikleri büyüme bozukluklarına, birçok işlev bozukluğuna, kansere ve ölüme neden olabilmektedirler [1, 50]. Metal iyonları birçok biyokimyasal süreçlere katılarak makro ve mikro element olarak çeşitli yapısal ve fonksiyonel rol oynayan başat kahramanlardır ve çeşitli şekillerde bulunurlar. Bunların 10-20 arasında olanlar ( $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$ ,  $V^{+3}$ ,  $Mo^{+6}$  ve  $W^{+2-6}$ ) canlı organizmanın yaşamsal aktivitesi için çok önemlidir. Bunlar hücre içi ve hücreler arası iletme katılarak elektriksel yük ile ozmotik basıncın, fotosentez ve elektron transfer süreçlerinin sağlanmasına katılırlar. Bunlara ek olarak, nükleotit temelli eşleşme, dizilim ve stabilitenin sağlanmasında, beyin, kalp, kas hücreleri ve sinir hücrelerinin yeterli fonksiyonlarında DNA transkripsiyonunun regülasyonunda, oksijen taşınımında ve diğer çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadırlar.

Örneklerden anlaşıldığı üzere, metal iyonlarının biyolojik sistemlerle olan ilişkisinde, proteinlerle olan özel ilişkilerinin önemli rol oynadığı görülmektedir. Daha önceki kısımlarda da açıklandığı gibi, metal iyonlarının proteinlerdeki temel rolleri arasında yapısal, regülatör ve enzimatik işlevleri yüklendiği bilinmektedir. Örneğin, bir metal iyonunun bir proteine bağlanması bu proteinin veya protein domainin stabilitesini arttırmaktadır. Bazı metal iyonları ise birincil, ikincil veya üçüncül haberciler olarak çeşitli hücresel süreçleri regüle etmektedirler. Örneğin, memeli hücrelerinde  $Ca^{+2}$  en önemli bir sinyal taşıyıcı moleküldür. Bu iyon, örneğin, hücrelerin hemen hemen tüm aktivitesini, yani fertilizasyondan başlayarak yaşam döngüsünün son halkası olan apoptotik süreçlere kadar her bir aşamada regülatör olarak rol oynamaktadır. Metal iyonları aynı zamanda birçok enzimin önemli bir parçası olarak, birçok katalitik reaksiyonun vazgeçilmez bir bileşenidir. Metal iyonları ile proteinler arasındaki ilişkiler çok çalışılmış olmasına karşın, günümüzde gelişmiş teknolojiler kullanılarak bu ilişkilerin daha detaylı incelendiği (modern metalloproteomiks gibi) görülmektedir. Bu nedenlerle, metal iyonsuz bir canlı yaşamı düşünülemez. Bazı durumlarda bu metal iyonları “yaşam metali” olarak adlandırılırlar.

### **Metal İyonlarının Klinikteki Önemi**

Son yıllarda gerçekleştirilen klinik çalışmaların derlenmesi ile sergilenen veriler, metal iyonlarının klinikte hem sağlıklı bireylerde ve hem de hastalarda önemli olduğunu göstermiştir [51-53]. Bunlar arasında  $Na^{+}$  ve  $K^{+}$  un insan sağlığında esansiyel elementler olduğu, çünkü bunların vücudumuzda önemli iyonlar olarak bulunduğu uzun yıllardan beri kabul edilmiştir. Bu iyonlar memelilerde çeşitli fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerle ilişkilidir. Özellikle bu iyonların soğrulması, dağılımı ve atılımı gibi kinetik süreçlerle intrasellüler (hücre içi) ve ekstrasellüler (hücre dışı) kompartmanlar arasında hareketlerinin (bu iyonların homeostazları) bilinmesi biyolojik sistemlerin fonksiyonları için çok önemlidir. Bu süreçler arasında bu iyonların başlıca kas ve sinir sistemlerinin hücre zarlarındaki önemi uzun süredir bilinmektedir. Örneğin,  $Na^{+}$  nun kandaki derişimlerinin yükseldiği veya fizyolojik seviyesinin altında kaldığı durumlara hipernatremi veya hiponatremi adı verilir.

Memeli hücrelerinde  $Mg^{+2}$  seviyesi sıkı bir şekilde hücresel ikincil haberciler ve çeşitli hormonların kontrolü altında çeşitli tamponlama mekanizmaları ve taşıyıcılar tarafından regüle edilmektedir. Hücrelerde yeterli (optimal)  $Mg^{+2}$  seviyesi olmasının önemi bu iyonun çeşitli enzimlerin aktiviteleri ve hücre içi metabolik döngüler için elzem olmasından kaynaklanmaktadır. Bunu destekleyen kanıtlar arasında, özel dokularda metabolik bozukluklar, hormonal uyarılma veya hasarlı taşınmalardan kaynaklanan nedenlerle bu iyonun kaybının ( $Mg^{+2}$  eksikliği) bazı hastalıklarla ilişkili olmasıdır.

Kalsiyum memelilerde kalsiyum iyonu ( $Ca^{+2}$ ) olarak çeşitli biyolojik makromoleküllere düzenli olmayan bir geometri ile tersinir olarak bağlanır. Bu özelliği bu iyonun hücresel sinyal mekanizmalarında bir sinyal molekülü olarak rol oynamasını sağlar. Çok sayıda protein özel bölgelerine  $Ca^{+2}$  bağlar. Membranlarda bu içsel özelliği yoluyla, bu iyonun derişiminin hücre içinde hem zamansal ve hem de uzaysal hareketliliğini sağlar. Canlı hücrelerde  $Ca^{+2}$  birçok önemli süreci kontrol ettiği için ve hedef elemanların hücre içinde olmasından dolayı bu iyonun sitoplazmadaki seviyesi ve hareketliliği ( $Ca^{+2}$ -homeostazi) çok iyi kontrol edilmektedir. Hücre dışı ortamdaki  $Ca^{+2}$  seviyesi daha çok kemik sistemi ile dinamik bir değişim ile sağlanmaktadır ve hücre içinden çok daha fazla seviyelerde bulunur. Patolojik koşullarda hücre içinde oldukça zararlı bir uyarın olan  $Ca^{+2}$  ile yüklenme ( $Ca^{+2}$  -overload) oluşur ve eğer bu kalıcı olursa hücrenin ölümüne neden olur.

Metallerin insanlar için önemi tartışılırken, hastalıkların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanımını vurgulamak yerinde olur. Metallerin çok az miktarları kritik denecek kadar çok önemli iken, bunların fazla olması insanlar için benzer şekilde yaşamı tehdit eden özelliklere de sahiptirler. Bu nedenle, metal iyonları çelate-eden kimyasalların önemi her geçen gün artmaktadır ve insanlarda metal iyonlarının dengesi ilgili süreçler oldukça karmaşıktır ve bu nedenlerle bu hususta halen çalışmalar sürmektedir. Kısaca ifade edilirse, metal iyonlarının fazlalığı veya eksikliği (genetik veya çevresel faktörlere bağlı olarak) klinik olarak önemli semptomlara veya hastalıklara neden olmaktadır. Metal iyonlarının ilaç

veya terapatik ajanlar olarak kullanımı ilk çağlarda başlamış olmasına karşın, yakın tarihlerde metal-temelli ilaçlar hızla gelişmektedir ve metal iyonların çoğunluğu terapatik olarak doğada buldukları kimyasal yapılarında kullanılmaktadır. Bu duruma bir örnek olarak en erken anti-mikrobiyalardan birisinin keşfine kadar Hg'nin sifiliz tedavisinde kullanılması (toksik özelliği gözardı edilerek) gösterilebilir. Buna ek olarak, "salvarsan" olarak bilinen arsenik-temelli bileşik arsefenaminin fisilis ve tripanosomiyazi tedavisinde kullanılmasıdır [54]. Özet olarak, değerli metallerin çeşitli medikal bulgular için kullanıldığı söylenebilir. Bu ifadeyi destekleyen bir örnek gümüşün antibakteriyel, antienflamasyon ve antineoplastik aktiviyete sahip olduğu [55, 56], benzer şekilde Au'nun kanser kemoterapisinde ve tüberküloz enfeksiyonlarında ve bunların yanında romatoid artrit tedavisinde kullanılmaları gösterilebilir [57]. Metallerin klinikte kullanımına en eski örnekler arasında Li'un psikiyatrik hastalıklarda ve özellikle bipolar hastalıkların tedavisinde kullanılmasıdır [58].

Hem insanlar hem de patojenler için metal iyonlarına olan gereksinimi düşünüldüğünde, metal iyonlarının enfeksiyon hastalıklarında çok belirgin rol oynayabilecekleri göz önüne alınmalıdır. Enfeksiyon sırasında, konak (host) sıklıkla patojeni hapsetmek ve virulansın gelişimini önlemek için  $Fe^{+3}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Se^{+4}$  ve  $Mn^{+2}$  gibi metalleri patojenden tecrit eder. Buna örnek, sistemik enflamasyon yanıt sendromunda (SIRS), serumda  $Fe^{+3}$ ,  $Se^{+4}$  ve  $Zn^{+2}$  seviyelerinin azaldığı ve  $Cu^{+2}$  seviyesinin arttığı gözlenir [59, 60]. Konak tarafından metallerin hapsedilmesi (tecrit edilmesine) olayına "gıdaya ilişkin immünite (nutritional-immunity)" adı verilir, çünkü bu durum patojenlerin ele geçirilmesi ile sonuçlanır [61, 62]. Mikroplar divalent iyonlara ve beslenme immünitesine girişleri için çoklu strateji izlerler, buna karşın, konaklar bu stratejilere karşı tedbir alırlar [63, 64].

Çok sayıda çalışma sonuçlarının tartışıldığı makalelerde Fe, Se, Zn, Mn ve Cu gibi minerallerin enfeksiyon hastalıklarının rolleri oldukça geniş bir şekilde gösterilmiştir [1, 65, 66]. Genel olarak medikal yaklaşımlarda takip edilen strateji metal iyonu homeostazındaki akut veya kronik denge bozukluklarını düzeltmeye yönelik olup, bu hususta özellikle çok duyarlı yaklaşımlar yapılması gerekliliği göz önünde tutulmalıdır. Çünkü metal iyonları homeostazlarındaki dengenin bozulması sıklıkla mikropların gıdaları limitlemesinde vücudun savunma stratejilerinden kaynaklanmaktadır [62, 66]. Çalışmaların büyük çoğunluğunun bu metallerin eksikliğinin tamamlanması ile ilgili olduğu gibi aynı zamanda bunların yararlı etkileri üzerinde de yoğunlaştığı görülmektedir. Bu çalışmalarda, metal iyonları etkileşmelerinde önemli olduğu gözlenmiştir.

İnsan sağlığında, metal iyonlarının çok sayıda ve farklı yollar üzerinden önemli rol oynadığı günümüzde bilinmektedir. Metal iyonlarının çevre koşullarına veya genetiğe ve/veya beslenmeye bağlı olarak vücuttaki dengesinin bozulması ile önemli hastalık durumlarının görülmesi arasında yakın ilişkinin bulunduğu bilinmektedir. Bunun yanında, insanlarda bazı temel hastalıkların tanı ve tedavisinde bunlar klinik öneme sahip olup, majör tedavi ajanları olarak kabul edilmişlerdir. Bunlara ek olarak, bazı metal iyonlarının toksik etkileri olduğu ve klinik kullanımlarda bu hususun daima göz önünde tutulmasının önemli olduğu da kesin olarak kabul görmüştür.

### **Metal-ilişkili Hastalıklar ve Tıpta Kullanılan Metallo-ilaçlar**

Son yıllarda yapılan detaylı çalışmalarda, redoks aktif metal iyonlarının ( $Fe^{+3}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Co^{+2}$  ve  $Cr^{+3}$  gibi) ve diğer metal iyonlarının redoks çevrimi reaksiyonlara ve biyolojik sistemlerde süperoksit anyon radikali ve nitrik oksit gibi reaktif radikaller üretme yeteneğinde olan süreçlere eşlik ettiği gözlenmiştir [67-71]. Çalışmalarda, metal iyonların homeostazlarındaki bozulmaların reaktif oksijen türleri (ROS) gibi reaktif radikaller üreterek oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres durumunda biyolojik sistemlerde DNA seviyesinde bozulmalar, lipid peroksidasyon, ve proteinlerde modifikasyonlar gibi bozulmalara neden olarak dokularda ve organlarda kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, atheroskleroz, nörolojik bozukluklar, kronik inflamasyon ve benzeri hastalıklara neden olmaktadır.

Ayrıca, redoks inaktif metaller ( $Cd^{+2}$ ,  $As^{+2}$  ve  $Pb^{+2}$  gibi) proteinlerin sülfür gruplarına bağlanarak ve glutatyonun azalmasına neden olarak toksik etki yaparlar. Metaller arasında özel bir duruma sahip olan redoks eylemsiz (inert) metal  $Zn^{+2}$ 'dir [72]. Wilson hastalığı ve Menkes hastalığı insanlarda sağlıklı ilgili metallerden  $Cu^{+2}$ 'nin önemini gösteren önemli örneklerdir. Bu her iki kalıtsal hastalık doğuştan  $Cu^{+2}$  metabolizmasında bir hata neden olmaktadır [73]. Diğer yandan,  $Cu^{+2}$ 'nin karaciğer, kornea ve beyine akümüle olması karaciğerde siroz gelişimi yanında nörolojik, kardiyovasküler ve pankreas abnormalitelerine neden olduğu gösterilmiştir [74]. Wilson hastalığının tedavisi yaşam boyu  $Cu^{+2}$  içeren besinlerden sakınma ve  $Zn^{+2}$  tuzları ve  $Cu^{+2}$ -çelate eden ajanların uygulanması şeklinde sürdürülmektedir [75]. Örneğin, penisilamin ilk etkin ve oral yolla kullanılan  $Cu^{+2}$ -çelate eden ajan Wilson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Etkinliği arttırmak ve  $Cu^{+2}$ 'nin iyi bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamak için oral olarak  $Zn^{+2}$  birlikte kullanılmıştır. Diğer yandan, çeşitli çalışmaların sonuçları,  $Cu^{+2}$ -homeostazının  $Fe^{+2/+3}$ -metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu, örneğin  $Cu^{+2}$ -içeren ferooksidin  $Fe^{+2}$ -transferinde kritik rol oynadığını ve böylece  $Fe^{+2}$ 'in konak ve mikroplar için etkinliğini göstermiştir [76].  $Cu$ -eksikliği, nadir olmasına karşın, Crohn hastalığı, celiac hastalığı, gastrik bypass veya ince bağırsağın alınması durumlarında kötü emilim sonucunda ortaya çıkar [75].

Redoks aktif olmamasına rağmen,  $Zn^{+2}$ 'nin çeşitli redoks-ilişkili süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin,  $Zn^{+2}$ 'nin fizyolojik seviyesinin üzerindeki değerlerinin enterositlerde metallothioninleri upregüle ettiği, diğer yandan metallothioninin  $Zn^{+2}$  yanında  $Cu^{+2}$  daha fazla affinitesi olmasından dolayı, yüksek  $Zn^{+2}$  seviyeleri durumlarında sağlıklı bireylerde  $Cu$ -eksikliği anemisine neden olabileceği gösterilmiştir [77, 78].  $Zn^{+2}$ 'nin fazla miktarda alınmasının diş hekimliğinde kullanılan yapıştırıcılarla gerçekleştiği gösterilmiştir [78].  $Cu$ -eksikliğin bireylerde nasıl patolojik durumlara neden olduğu tam olarak bilinmemesine karşın,  $Cu^{+2}$ -takviyesinin hemotolojik parametrelere pozitif etkileri olduğu fakat neden olduğu hastalıkları tam olarak düzeltemediği ve hatta bireyleri enfeksiyonlara daha duyarlı yaptığı da vurgulanmıştır [77].

Sepsis sırasında, konak besin-immünitesi ile sekestrasyonu nedeniyle serumda Fe, Se ve Zn seviyeleri azalır, buna karşın  $Cu$  seviyesi "Cu zehirlenmesi" adı verilen şekilde yükselir [59, 60]. Fazla  $Cu$  bakteri ve mantarlar için toksiktir buna karşın bazı durumlarda hastane-enfeksiyonlarında kullanılmıştır [79, 80]. Bununla beraber, yüksel  $Cu$  seviyelerinin patojenler için toksik olduğunu göstermesine karşın,  $Cu$  limitasyonu stres yanıtlarını stimüle edebilir. Bu ifadeyi destekleyen bir çalışmada, *C. albican*larla böbrek invazyonu böbrek dokusu  $Cu$  seviyesinde bir azalmayı stimüle edebilir, ki bu mantarlarda  $CuZn$ -SOD ifadesinin  $Mn$ -SOD değişmesi ile karşı çıkmaktadır [79].

Kardiyomiyositlerde sarkoplazmik retikulum (SR), uyarılma-kasılma çiftleniminde ve hücre içi serbest (labil)  $Ca^{2+}$  seviyesi ( $[Ca^{2+}]_i$ ) regülasyonunda rol oynarken, endoplazmik retikulum (ER) çeşitli proteinlerin sentez ve sekresyonundan, lipid ve steroid sentezinden ve  $[Ca^{2+}]_i$  ile ilgili sinyal yollarındaki çeşitli süreçlerden sorumludur. Genellikle deneysel çalışmalar, ER ile ilgili proteinlerde/ yollarında olabilecek değişmelerin kalbin gelişiminde ve patolojisinde önemli rol oynadığını da işaret etmektedir [81]. Patolojik koşullarda, ER stres ile reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/RNS) seviyesi ve mitokondiri (MitC)'deki fonksiyon bozukluğu arasındaki çapraz ilişkinin özellikle kardiyomiyositlerde  $[Ca^{2+}]_i$  homeostazını etkileyerek hücrede fonksiyon bozukluğuna yol açtığı vurgulanmıştır [82, 83]. Kardiyomiyositlerde ROS/RNS 'un yükselmesi  $[Ca^{2+}]_i$  homeostazı yanında uyarılma-kasılma çiftlenimine katkısı olan hücre içi serbest  $Zn^{2+}$  ( $[Zn^{2+}]_i$ ) homeostazının da değişmesine neden olduğu ve böylece hücre içi çeşitli sinyal yollarını etkileyerek toksik etkilere yol açtığını gösteren bizim ve diğer grupların verileri mevcuttur [10, 34, 38, 84]. Kardiyomiyositlerde  $[Zn^{2+}]_i$  homeostazı ile ilgili literatürdeki bulgular yeterli değildir, fakat hücrelerde  $[Ca^{2+}]_i$  ve  $[Zn^{2+}]_i$  i regülasyonunda ortak yolların olduğunu gösteren bazı veriler mevcuttur. Kardiyomiyositlerde  $[Zn^{2+}]_i$  nanomolar seviyelerinde bulunmakta ve çeşitli sinyal yollarında önemli rol oynamaktadır. Kardiyomiyositlerde  $[Zn^{2+}]_i$ 'nin nasıl ve nerede depolandığı ve hangi transport-proteinlerinin depolara giriş-çıkışında rol oynadığı ile ilgili çalışmalar olmasına karşın, bu süreçler henüz tam olarak bilinmemektedir [34, 85].

Literatürde farklı kalp hastalıklarının patolojilerini hedef alan çeşitli çalışmalar mevcut olmasına karşın, özellikle diyabetik kardiyomyopatiye  $[Zn^{2+}]$  seviyesinin yükselmiş oksidatif stres altında çok yükselerek uyarılma-kasılma çiftlenimini önemli derecede etkilediği (RyR2 fosforilasyonu yoluyla) gösterilmiştir [34]. Ayrıca, *in vitro* koşullarda hipergliseminin kardiyomyositlerde  $[Zn^{2+}]$  i artışına neden olduğu, yüksek  $[Zn^{2+}]$ 'nin direkt olarak RyR2'yi fosforile etmesi yanında PKA, CaMKII ve NF- $\kappa$ B'nin de aktive olmasına neden olduğu ve bu değişimlerin yükselen oksidatif stres ile ilişkili olduğu da *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarımızla gösterilmiştir [34, 85, 86]. Bu çalışmalar önemli hususların aydınlatmıştır: Memeli hücrelerinde fizyolojik öneme sahip olan  $Zn^{2+}$ , büyük miktarı proteinlere/enzimlere bağlı olarak bulunmasına karşın, kardiyomyositlerde serbest halde bulunan nanomolar seviyelerdeki  $Zn^{2+}$  çeşitli sinyal yollarında önemli rol oynamakta, bu nedenle de hücre içi yeni bir sinyal molekülü olarak tanımlanmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, farklı hücre tiplerinde özellikle nöronal hücrelerde hücre içi  $Zn^{2+}$  'nun homeostazının çok karmaşık olduğu, özel  $Zn^{2+}$ -sinyal yollarının varlığı, fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda  $Zn^{2+}$  'nun önemi ve bunları destekler nitelikte hücrede bir  $Zn^{2+}$ -ağının var olduğu ve hücre-spesifik özelleşmiş fonksiyonlar için  $Zn^{2+}$ -kompartmanlarının var olduğunu ileri sürmektedir [87-90].

Selenyum temel bir mikrobeseindir ve insan antioksidan savunma sisteminde önemli rol oynamaktadır. Esas olarak SOD'ların ve 30'dan fazla selenoproteinin esas bileşenidir [91, 92]. Esas olarak, Se'un biyolojik önemi, GSH-Px'nin bir ko-faktörü olmasından kaynaklanmaktadır [93-95]. Se antioksidan sistemde oynadığı önemli rol nedeni ile kalpteki patolojilerin yol açtığı oksidan etkileri önleyebilmektedir. Se'un, kalbi viral enfeksiyonlardan, kardiyotoksik elemanlardan ve kardiyotoksik xenobiyotiklerden koruyabildiği, çeşitli hayvan deneyleri ile gösterilmiştir [96-98]. İnsanlarda Se'un absorbe olma mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, bağırsaklarda Se bileşik formuna bağlı olarak farklı bölgelerden absorbe olduğu ileri sürülmektedir. Örneğin, selenit formu pasif olarak absorbe olurken, selenomethionin enerji-gereksinimli bir şekilde absorbe olduğu gösterilmiştir [99]. Se eksikliğinin Keshan-kardiyomyopatisine, Keshan-beck ve kreatinizim hastalığına neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir [100]. Se'dan eksik diyetle beslenmiş hayvanlarda, değişik kalp problemleri gözlenmiştir. Sıçan ve koyunlarda düşük Se'lu diyet uygulaması, kan basıncı değişikliği ve abnormal elektrokardiyografik bulguların gelişmesine neden olmuştur [101]. Ayrıca, Se eksik diyetle beslenmiş domuzlarda ise epikardiyal ve miyokardiyal hemorajiler gelişmiştir. Se'dan fakir süt ürünleri, iskelet kası ve miyokardiyumda dejeneratif lezyonlarla seyreden beslenmeye ilişkin kas distrofisi gelişimine neden olmuştur [91, 102]. Kısaca Se, özellikle süperoksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen ürünleri olan hidrojen peroksiti ve lipid peroksidazı katalizleyen, glutatyon peroksidaz enziminin bir parçasıdır. Hidrojen peroksit ve lipid peroksidlerin temizlenmesi, zincirleme oksidasyon reaksiyonunu durdurur. Bu durum, iskemik koşullarda ksantin oksidaz tarafından üretilen süperoksit artışının yol açabileceği ek oksijen tüketimi ve artan lipid peroksidasyonu açısından önemlidir.

Fizyolojik seviyelerin üzerindeki fazla Se canlılarda selenosiz ile ilişkilidir. Bu durumda gözlenen klinik bulgular arasında, kusma, diyare, saç ve tırnak kaybı ve periferik nöropati sayılabilir [103]. Buna karşın, Se takviyesinin diyabetik hayvanların kan şekerini düşürdüğü, sıvı tüketimlerini, ağırlık artışlarını ve bazı biyokimyasal parametrelerini normale getirebildiği bildirilmiştir [104-106]. Ayrıca hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda selenyumun bir büyüme faktörü gibi davrandığı bildirilmiştir. Se yağ hücre kültürlerinde insülinin yaptığına benzeyen (glukoz taşıyıcılarının hücre membranına translokasyonu gibi) metabolik değişiklikler yapmaktadır [107]. Selenyumun bu etkisinden insülin reseptörünün substratı olan bazı proteinlerin fosforilasyonuna neden olmasının sorumlu olduğu iddia edilmiştir ancak bu durumda insülin reseptörünün kendisinin kinaz aktivitesi artmamaktadır [107]. Böylece Se hücre içi sinyal iletimi yollarında, insülinin yokluğunda da insüline benzeyen değişiklikler yapmakta ya da insülinin reseptörü üzerinden yaptığı etkiyi arttırmaktadır. Bu aktivatör etkinin nedeni bilinmemekle beraber, Se'un oksidan etkisinin bundan sorumlu olabileceği söylenmektedir [4, 5, 7, 9, 11-13, 16-20, 22, 24, 26-32, 36, 37, 84].

Metal iyonlarının bir diğer önemli yönleri yeni ilaçların bulunmasında kullanılmalarıdır. İlaç sanayisi sadece esansiyel metal iyonları ile değil aynı zamanda diğer metallerle de ilgilenmişlerdir. Örneğin en

önemli 2 ilaç cisplatin ve auranofin genital, baş ve boyun tümörlerinin tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Metal iyonları bu ilaçlarda katalizör görevi yanında çeşitli substratlara bağlanarak onların aktif bölgelerini oluşturmaktadır.

Önceki paragraflarda söz konusu edildiği gibi, çeşitli hastalıkların tedavisinde metal iyon çelatörleri kullanılmaktadır. Özellikle metal iyonu fazla olan hastalarda çelasyon işleminin bir alternatif terapi olabileceği düşüncesi uzun yıllardır kabul görmektedir. Bu ifadeyi destekleyen çalışmalar arasında, Fe yüklenmesi (overload) görülen talasemi hastalarında ve Alzheimer hastalarında Fe çelasyon tedavisinin yapıldığı görülmektedir [108-110]. Ayrıca, böbrek yetmezliği olan hastalarla çoklu kan transfüzyonu yapılan hastalarda Fe yüklenmesi yaygın olarak gözlenmektedir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu tür çelasyon tedavisi enfeksiyon riski oluşturmaktadır ve Fe-bağımlıdır. Buna ek olarak, Zn Wilson hastalığının tedavisinde diğer ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Çok yakınlarda, kanser tedavisinde Cu çelasyonunun kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Ayrıca Zn çelatörlerinin kullanılmasının, Zn metallo-beta laktamaza bağlı gelişen carbapenem direncine karşı ve A. fumigatozla savaşmada yararlı olduğu vurgulanmıştır [76, 111-113].

## **Bağışıklık Sistemi ve Bileşenleri**

İnsanlarda vücudun tanımadığı farklı yapıları (antijen) yok etmek için savunma yapmasına bağışıklık (immünite) ve bunu kapsayan tüm elemanlara ise bağışıklık sistemi (immün sistemi) adı verilir. İmmün-yanıtın tanımı ise, belirli bir antijene karşı gelişen özgül (spesifik) yanıt ve bu yanıtın etkisinin özgül-olmayan artışı olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bireyin çevresindeki milyonlarca mikroorganizmaya karşı (bakteri, virüs, mantar, parazit gibi) kendini savunduğu bu sistemin bozulması durumu çeşitli patolojilere zemin ve/veya stimulan olmaktadır. Bireylerde immün-yanıtı hücresel ve humoral tip olmak üzere iki bölümden oluşur. Lenfosit, monosit, makrofaj, doğal öldürücü (natural-killer) hücreler, antijen sunan hücreler başlıca hücresel immün sistemin elemanlarıdır. İmmün globülinler ailesi ise humoral immünite elemanlarıdır. Bu her iki mekanizma birlikte çalışarak memelilerde immün-yanıtını oluştururlar.

Bağışıklık sistemi insanlarda hücre, doku ve organlarda oluşmuş bir ağ sistemi (network) olup, vücudu saldıran yabancı istilacılara karşı birlikte korur. Bağışıklık sistemi, molekül düzeyindeki mediatörlerden (immunglobulinler, immunhormonlar, sitokinler gibi) hücre düzeyinde çeşitli zarlardaki elemanları (reseptörler ve antireseptörler) kapsayan, hücre içi etkileşimlerinden oluşan ve çeşitli hücrelerin oldukça organize işbirliği ve düzenlenmesiyle çalışan bir sistemdir. Vücudumuzun doğal olarak küçük ve enfeksiyona-neden olan bakteri, virüs, parazit ve mantarlar gibi organizmalardan karşı savunması olmasına karşın bazı durumlarda yeterli gelememektedir. Bağışıklık sistemi, diğerleri ile karşılaştırıldığında çok komplekstir. Aslında bu kadar kompleks bir sistemin genel olarak yeterli çalışmasının gizemi çok geniş bir ağ içindeki oldukça iyi işleyen dinamik bir iletişim olduğu kabul edilmiştir. Örneğin, bir grup hücre bir yabancı sinyal aldığı anda, hücreler savunmaya geçmek için yeni bir düzenlenimle kuvvetli kimyasallar üreterek sistemi koruyabilmektedirler.

Bağışıklık sistemi abnormal durumlarda, vücudun kendi hücrelerine ve dokularına karşı kendi kendine bir saldırı yapabilir ki bunlara otoimmün hastalıklar adı verilir. Bağışıklık sistemimiz, sadece dış etkenlere karşı değil aynı zamanda kendi dokularına karşı da özgün toleransın bozulduğu otoimmün hastalıkları oluşturabilir. Bunlar arasında çeşitli kanser oluşumları yanında sistemik lupus, romatoid artrit ve atopik dermatit sayılabilir. Bu hastalıklar, immün-beslenme dediğimiz immün-yanıtı, vücut lehine çevirebilen ve anormal inflamatuvar yanıtları sınırladığı ve böylece çeşitli ve çok farklı yollarla önlenilmektedir.

Vücudumuzda bağışıklık sisteminin organları her tarafta konuşlanmıştır. Bunlara lenfoid organları adı verilir. Onlar yuvası lenfositlerdir (küçük beyaz kan hücreleri) ve immün sistemde anahtar rol oynayan oyuncularlardır. Bunlar arasında timus, omurilik sıvısı ve T-lenfositleri (T-hücreleri) önemlidir. Lenf



taşıyan lenfatik damarlar yoluyla immün hücreler ve yabancı partiküller lenf nodlarına girerler ve bu yolla bu partiküller ve hücreler tüm vücuda yayılırlar.

Bağışıklık sistemi hücrelerin bir deposu gibidir be bu deponun içinde sadece lenfositler değil aynı zamanda hücreleri-yutucu fagositler ve ailesi mevcuttur. Bazı immün hücreleri tüm görevleri üstlenirken, bazıları spesifik hedefe yönelmiş görevler yapmaktadır. Bütün immün hücreleri kemik iliğinde olgunlaşmamış kök hücreler olarak başlarlar. İmmün hücreleri spesifik immün hücre tipi olarak (temel lenfosit hücreleri: T hücreleri ve B hücreleri veya fagositler gibi) büyümek için sitokinlere ve diğer sinyallere farklı yanıtlar verirler.

Hücre zarlarında maddelerin taşınmasında rol oynayan özel proteinlere taşıyıcılar (transporters) adı verilir. Tipik olarak, maddelerin alınması esas olarak çözünmüş madde taşıyan taşıyıcılar (solute carrier transporters; SCT) ailesinden olan ve ATP'nin hidrolizine gerek duymayan taşıyıcılar (ki bunlar iki yönlü çalışabilirler) tarafından gerçekleştirilir [114, 115]. SCT ailesi vücudumuzun bütün organlarda mevcut olması yanında, son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli immün hücrelerinin kendilerine özgü SCT'ları ekspresse ettikleri gösterilmiştir [116, 117]. Bağışıklık sistemi hücreleri metabolizma homeostazlarında metal iyonu taşıyıcıların bağışıklık sisteminin fonksiyonu yerine getirmesinde önemli rol oynamaktadır [118-125]. Metal iyonları çok çeşitli ve sayıda proteinin ko-faktörü olarak görev yapmalarının yanında, metal iyonları immün-yanıt ve stokin üretimi esnasındaki sinyal iletimi ve hücre büyümesi süreçlerinde görev yaparlar. Çünkü bu süreçler metal iyonlarının ilişkili olduğu taşıyıcılarda görevlidirler.

Son yıllarda yapılan çalışma sonuçları, sitokin-indüklü akut-faz yanıtların (bu sürece düşük-derece inflamasyon adı verilir ve doğuştan olan immün sistemin çok geniş bir şekilde aktivasyonunun bir parçasıdır) tip 2 diyabetin patogenezinde, dislipidemi ve ateroskleroz gibi diyabet ile ilişkili komplikasyonlarda yakından ilişkili olduğunu işaret etmektedir [126]. Örneğin, interlökin-6 ve C-reaktif protein gibi enflamasyon markerlerinin dolaşımdaki yükselmesi tip 2 diyabetin gelişimini gösterir. Doğuştan olan immünitenin aktivasyonu ile ilişkili olan tip 2 diyabet için risk faktörleri arasında yaş, sedenter yaşam, bazı beslenme ile ilgili bileşenler, sigara kullanımı, bilişsel stres ve düşük kilolu doğum olduğu bilinmektedir. Hipersitokinemi ve aktive olmuş doğal immünite büyük olasılıkla tip 2 diyabete en azından kısmen katkıda bulunmaktadır. Buna karşın, doğal immünitedeki aktivite değişikliklerinin tip 2 diyabetteki rolünü açıklamak için halen ileri çalışmalara gerek vardır.

Bilim insanları Bağışıklık sistemi hakkında çok fazla bilgiye sahip olmalarına karşın bu hususta ileri çalışmalar ileri teknikler kullanılarak devam etmektedir. Özellikle hücre spesifik hedeflerin nasıl immün-yanıt oluşturduğu hususu önemli bir inceleme konusudur.

### **Metal-iyonları Tarafından Kontrol Edilen Bağışıklık**

Bağışıklık sistemi ile beslenme arasında çok yakın bir ilişki vardır. Son yıllarda bu husustaki gelişmeler incelendiğinde, iyi beslenmenin vücudumuzun hastalıklara karşı direncini arttırmak, çevresel ve genetik eğilimlerle vücudun kendi dokularına verebileceği yanıtı sınırlamak veya durdurmak hedefli olduğu gözlenmektedir. İnsanlarda doğuştan (innate), uyarlanabilir (adaptive) ve pasif (passive) olmak üzere 3 tip immünite vardır. Doğuştan immünite vücudumuzun patojenlere karşı ilk basamak dışsal bariyerini kapsar. Bunlar daha genel olup özel değildir. Uyarlanabilir immünite yaşam boyunca gelişen patojenlerden korur. Pasif immünite diğer kaynaklardan ödünç alınan immünite olarak tanımlanır. Pasif immünite bebekleri erken dönemlerinde bazı enfeksiyondan korur. Konaklar ve patojenler arasındaki dinamik ilişki enfeksiyonun seyri ve ortaya çıkışını belirler.

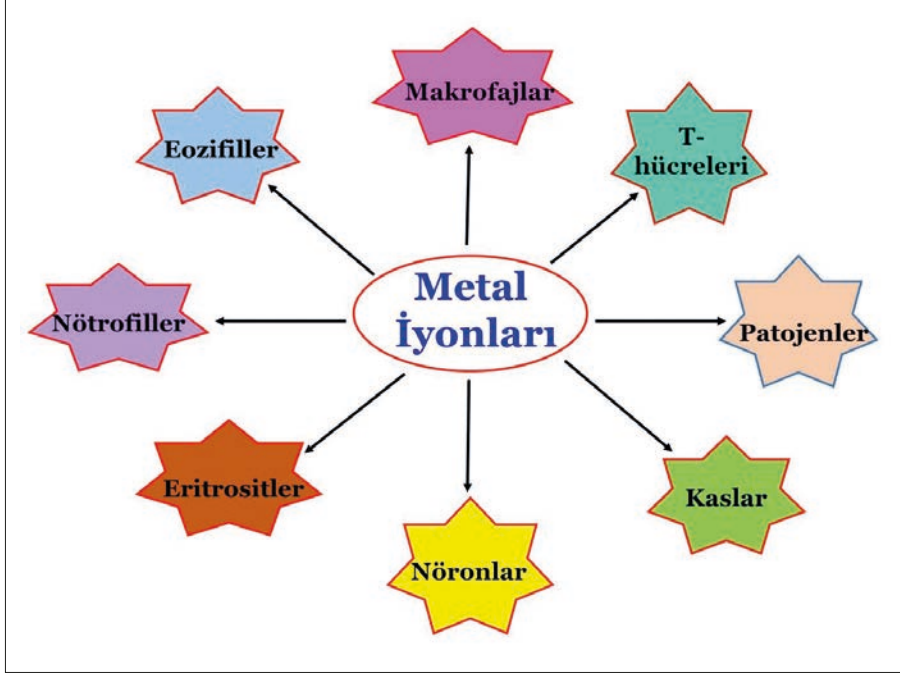
Çeşitli çevresel, yaşam tarzı ve beslenme ile ilgili immüniteye etki eder. İmmün fonksiyon ile ilgili yapılan beslenme üzerine yapılan çalışmalarda erken dönem yaşlarda eğer beslenme bozukluğu olursa immün yanıtların gelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [127]. Örneğin, şeker alımından

saatler içinde T hücrelerini azaltır ve baskılar. Yaşam tarzı faktörler, örneğin uyku bozukluğu veya stres immün fonksiyonu negatif olarak etkiler [128]. Diğer yandan yapılan çalışmalarda beslenme ve metal iyonları arasında önemli ilişkilerin varlığı gösterilmiştir. Esansiyel inorganik besinler beslenmemizin bir bileşeni olup inorganik maddeler olarak tüketildiklerinde dekternal besinler olarak fonksiyon yaparlar. Bunun yanında, Se ve I inorganik besinler olmasına karşın alındıktan sonra *in vivo* metabolik dönüşümler yoluyla organik aktif elemanlar olarak davranırlar [129-133]. Esansiyel inorganik besinlerin yetersiz alınması yaşam döngüsünün kesilmesine ve/veya eksiklikleri ile ilgili hastalıklara neden olur. Daha önceki paragraflarda da söz konusu edildiği gibi esansiyel inorganik besinler major mineraller (Na, K, Ca, Mg, Cr, P ve S) ile iz elementlerden (Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Cr, Mo, V, Ni, As, Se, I, F, Si, Br, Cd, Pb, Rb, Li ve Sn) oluşmuştur. Dünya genelinde eksikliği görülen inorganik besinler arasında I, Fe ve Zn yer alır. Eksikliklerini veya toksisitelerini önlemek için, bu metallerin günlük alınma miktarları ile ilgili çeşitli öneriler sunulmuştur. Diğer yandan metal iyonları, vücutta hücresele seviyede gerçekleşen kimyasal olaylarda kritik rollere sahiptir (birçok enzim için ko-faktör olarak hareket ederek hayati biyokimyasal reaksiyonlara aracılık eder). Aynı zamanda enzimlerin ve proteinlerin moleküler yapılarını kararlı hale getiren atomik merkezler gibi davranır ve bunlar hücre zarının reseptör alanındaki moleküllere bağlanarak veya spesifik moleküllerin hücreye girmesini önlemek için zarın yapısını değiştirerek önemli biyolojik süreçleri kontrol ederler.

Bağışıklık sistemi major olarak etkileyen önemli bir faktör ise ağır metallere maruz kalmaktır [134-140]. Örneğin, Hg, Pb, Cd, As, Ni, ve Al toksik olarak bilinen yani memelilerde zehirleyici ağır metallerdir. Hemen hemen tüm toplumlarda, insanlar daha çok çevresel koşullardan ve gıdalardan kaynaklanan nedenlerle bu metallere maruz kalabilmektedir. Bazı özel ağır metallerin bağışıklık sistemini ciddi olarak etkilediğine ve sağlıkla ilgili çok geniş bir aralıkta zararlı etkilere neden olduğunu gösteren veriler mevcuttur [1, 135, 136, 138, 141-147]. Bireylerde elde edilen veriler immün hücre fonksiyonunda etkilenen mekanizmaların çok çeşitli olduğu göstermektedir. Böylece, bir metale özgü olarak, onun derişimi, uygulama yolu ve süresi yanında biyolojik kullanılabilirliği immün hücre aktivitesini ya immünosupressör ya da stimülatör olarak davranabilmektedir. Bağışıklık sisteminin en önemli görevi patojen ajanlara karşı konakları korumak olduğundan, bozulmuş bir immün kabiliyeti olduğunda kaçınılmaz şekilde patojenlerin istilasına yatkınlığın artmasına neden olur. Bununla beraber, immün sistemde farklı çözünebilir mediatörler, dokular ve hücrelerin hassas bir şekilde regüle edilen bir ağı (network) farkında olarak, buradaki regülasyon ağında her hangi bir regülasyon bozukluğunun fonksiyonel aktivitede zararlı şekilde inhibisyona neden olarak istenmeyen etkiler oluşturabileceği açıkça anlaşılmaktadır. Kronik-enfilamasyon yapıcı reaksiyonlar, kanser gelişimi, hiperduyarlılık, alerjik ve otoimmün hastalıkları kalıcı yüksek seviyelerde stimülasyonun (overstimulation) sonucu olarak bilinir. Tüm bu açık hastalık belirtilerinin metallere maruz kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli metal iyonları hücrelerde fizyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar ve bunların enfeksiyonlara karşı immün-yanıtta çok hassas bir öneme sahiptirler. Bunlar özellikle hücreler arası karşılıklı iletişimde yaşam veya ölüm gibi yanıtlarda rol oynarlar. Metal iyon sinyalleri bağışıklık sisteminin elektriksel uyarılamayan hücrelerinde de fonksiyon yaparlar. Patojenler ve etkileri ile ilgili moleküler yollar incelendiğinde (önleyici immünite ve immünolojik hafızaların oluşmasında), enfeksiyonlara veya neoplastik transformasyonlara karşı başarılı immün yanıtların bir seri transsellüler ve intrasellüler sinyal yollarının uyumlu bir şekilde düzenlendiği görülmektedir. Bu orkestra türü mekanizmalarda farklı metal iyonları (Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+/3+</sup> and K<sup>+</sup>) çeşitli sinyallerin iletiminde önemli rol oynarlar. Bağışıklık sisteminin genellikle mikrobiyal enfeksiyonlar gibi ani değişmelere yanıt verdiğini ve yavaş veya sürekli stimülasyonlarla toleranslı duruma getirdiği göz önüne alındığında [148], bu metal katyonlar çeşitli seviyelerde derişimlerini hızla değiştirerek normal olmayan immün-yanıtlar için doğal olarak uyum sağlayabilirler. Daha ileri olarak, bazı esansiyel olmayan metal katyonlar ve bunlarla ilgili metalik bileşikler immün-yanıtları regüle etmek için terapatik amaçla kullanılmaktadır [149]. Bir başka önemli husus, beslenme ile ilgili immünite ve metal allerjileri de insanlarda immün-yanıtlar ve metal iyonları kapsamında göz önünde tutulan önemli bir konudur [62, 150]. Metal iyonlarının bağışıklık sistemi elemanları ile etkileşimi ŞEKİL 2'de özetlenmiştir.

Şekil 2: İnsanlarda bağışıklık sistemi elemanları ile metal iyonları arasındaki ilişki.



### Metallo-immünoloji ve Metal İyonları Beslenme İlişkisi

İnsan vücudunda protein, yağ ve su ile birlikte vücut kütlelerinin önemli bir kısmını oluşturan çeşitli elementler mevcuttur ve bunlar önemli rollerini iyon olarak göstermektedir. Seviyeleri çok az olan elementler iz/eser elementler olarak tanımlanmışlardır ve bunların iyon durumları hücre yapısının stabilizasyonu (kararlı hale getirilmesi) için önemlidir. Bunların eksiklikleri çeşitli hücre yolakları uyarabilir ve böylece hastalıklara neden olabilir [151, 152]. Canlı hücrelerde, proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması gibi çeşitli fizyolojik süreçler için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, insan yaşamında özellikle geçiş metal iyonları özel redoks özelliklerinden ve metabolizmadaki yaşamsal rollerinden dolayı mikrobesinler olarak önemlidirler. Metal iyonları en fazla metallothioninlerde rol almakta olup, bunlar içinde yapısal destek, enzimatik ko-faktör ve elektron transferine aracılık etmek gibi 3 temel fonksiyonda yaparlar. Önceki paragraflarda da söz konusu edildiği gibi, metal iyonları metal allerjilerinden beslenmeye ait immüniteye kadar geniş bir kapsamda bağışıklık sisteminde yer almaktadırlar. Metal iyonların immünitedeki rollerine ilişkin en önemli kanıt, çeşitli immüno-eksiklik olan hastalarda iyon-kanallarındaki ve iyon-taşıyıcılarındaki mutasyonlarla ilişkilerinin gösterilmiş olmasıdır. Her ne kadar immün aktivasyonlarındaki yetersizlikle ilişkili olarak az sayıda kanser hastası olmasına karşın, son yıllarda kanser immüno-terapinin çeşitli tümörlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle yapılan çalışma sonuçları, tümör tedavisinde metal iyonu aktive edilmiş immüno-terapinin daha iyi bir klinik uygulama için etkin ve potansiyel bir yol olduğu ileri sürülmektedir. Buna karşın, immün regülasyonunda metal iyonlarının mekanistik rollerinin iyi anlaşılması ve değişik immünolojik fonksiyonlarının sergilenmesi bunların daha etkin kullanımlarını arttıracaktır. Çok çeşitli metal iyonları, immün-fonksiyon ve beslenmeye ile ilgili immünite arasındaki çapraz ilişkilerde rol oynamasına karşın, bu derleme yazısında en önemli olanlar verilecektir. Bu seçimde özellikle doğuştan immün-stimülasyon ve T hücreleri aktivasyonunda rol oynayan metal iyonları ile özellikle metallo-immünolojide rol oynayan bazı esansiyel olmayan metal iyonları açıklanmıştır. Unutulmaması gereken önemli bir husus, her bir elementin vücuttaki dengesinin bozulduğu durumların tedavisinin ancak kişisel tedavi yaklaşımlarıyla başarılı olunabileceği gerçeğidir [153].

**A- Kalsiyum:** İyon olarak kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ), diğer metal iyonları ile karşılaştırıldığında, hücre dışı ve içi arasındaki derişim farkı en yüksek olan metaldir. Bu iyonun kasılma aktivitesi yanındaki önemli rolü yanında, hücre içine girişin hücre çevriminin en önemli süreçlerinde ve immün hücrelerinin proliferasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir [154]. Diğer yandan  $Ca^{+2}$ , immün-yanıtlarda en iyi bilinen en önemli ikincil-haberci iyonudur (örneğin,  $Ca^{+2}$  bağımlı aktive olmuş T hücrelerinin nükleer faktörü,  $Ca^{+2}$ -NFAT, yolağında; Nod-like reseptör 3, inflamazom ve cGAS-STING yolaklarında) [155-158].

**B- Mangan:** İnsanlarda birçok fonksiyonu yanında uygun ve yeterli immün fonksiyon için mangan (iyon olarak  $Mn^{+2}$ ) gerekli bir elementtir ve birçok dokuda en yaygın bulunan bir metal iyonudur. Mn fonksiyonu çeşitli  $Mn^{+2}$ -bağımlı enzimlerin regülasyonunda gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda  $Mn^{+2}$  bazı metallo-enzimlerde rol oynamaktadır [159]. Hücre içi dağılımı ve hücre içi-dışı derişim oranı açısından  $Ca^{+2}$ 'na çok benzer olan  $Mn^{+2}$ , biyofiziksel özellikleri ile ikincil-haberci rolleri de üstlenmiştir [160, 161]. Ayrıca,  $Mn^{2+}$ 'nın hücrelerin immün yanıtlarının regülasyonundaki rolünün  $Ca^{2+}$  and  $Zn^{2+}$ 'larının rollerine benzemektedir. Bu alandaki ilk çalışmaların beslenme-immünite (bağışıklık sisteminin  $Mn^{+2}$  limitasyonu koyması ve böylece istilacı patojenleri yok etmek gibi) ile ilişkili olduğunu görmekteyiz [162]. Büyük olasılıkla Mn miktarının azlığı, eksikliği ile ilgili semptomların nadir olması gibi nedenlerle uzun yıllar  $Mn^{2+}$ 'nin doğuştan ve adaptif immün yanıtlardaki gerekliliği göz ardı edilmiştir.  $Mn^{2+}$ 'nin regülasyonundaki bozukluk ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki daha sonraki yıllarda gösterilmiştir [163]. Beslenme kaynaklı  $Mn^{+2}$  eksikliği insanlarda nadir görülür [164]. Deneysel çalışmalarla,  $Mn^{+2}$  beslenme yoluyla yetersiz alınmasının büyüme, iskelet kası bozuklukları, abnormal glukoz toleransı ve değişmiş lipid ve karbonhidrat metabolizması gibi süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [160, 165]. Buna karşın  $Mn^{+2}$  homeostazındaki bozukluğun genetik bozuklukla ilgisi üzerine çok az sayıda çalışma mevcuttur. Önemli bir husus, SLC39A8 ( $Mn^{+2}/Zn^{+2}$  alımından sorumlu olan taşıyıcı ZIP8) mutasyonunun ciddi  $Mn^{+2}$  eksilmesi sendromuna neden olduğu, gelişim bozukluğu yanında  $Mn^{+2}$ -bağımlı enzimlerde biyokimyasal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir [166-168]. Yakın tarihlerde, SLC30A19 (başka bir  $Mn^{+2}/Zn^{+2}$  taşıyıcısı ZnT10)'daki mutasyonun veya SLC39A14 (başka bir  $Mn^{+2}/Zn^{+2}$  taşıyıcısı ZIP14)'daki mutasyonun dystonia, polycythemia ve cirrhosis ile karakterize hipermanganemi sendromuna neden olduğu gösterilmiştir [169-172]. ZnT10 ve ZIP14 eksikliği normal serum yenilemesini ve Mn'nin safra atılmasını (dolaşımdaki Mn seviyesinin düşmesi ile sonuçlanır) bozmaktadır [172-174].

**C- Demir:** Demir (Fe) elementinin biyolojik sistemlerdeki rolü demir iyonu olarak gerçekleşmektedir ( $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ ). En önemli rolünü hemoglobinin, miyoglobinin ve sitokromlarda oynamaktadır [175-177]. Bu iyonun önemli fonksiyonu katalitik altbirim olarak leketron transferi ve redoks reaksiyonlarına aracılık etmektir. Bilindiği gibi Fe eksikliği vücutta çok önemli hasarlara neden olur. Beslenme yoluyla Fe alımı ve hücrel döngüsü sinerjetik olarak  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ -homeostazını sağlamak için birlikte çalışmaktadırlar ve bu süreç daha çok transferrin tarafından sürdürülmektedir [178-180]. Beslenme yoluyla alınmasındaki dalgalanmalar hassas bir şekilde kontrol edilmektedir [181].

Gereğinden fazla olan Fe,  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ -homeostazını stabilize etmek için hepatositlerde ve makrofajlarda depolanır ve Fe-eksikliği sırasında dolaşıma geri döner (Kristiansen et al., 2001). Enfeksiyon esnasında,  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ -homeostazının sağlanması kırmızı kan hücrelerinin yaşamlarının kısılması ile karşılaşılır [182]. Bunu destekler nitelikte, enfeksiyon ilişkili demir salınması hasarlı eritrositlerde fagositoz ve hemoliz yoluyla başlatılır. Buna ek olarak, IL-6 ve aktivin B gibi inflamasyon sinyalleri hepatojenik hepcidin üretilmesine ve sonuçta makrofajlarda Fe'in ayrılmasına neden olur [183-186]. Mikroorganizmalarda ekstrasellüler Fe limitini göz önüne almadan, artmış olan intrasellüler  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$  seviyesinin direk olarak immün yanıtları harekete geçirdiği (örneğin sepsiste) anlaşılmaktadır [187-190]. Diğer yandan, çalışmalar makrofaj polarizasyonunun Fe alımı, depolanması ve salınması ile ilişkili  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$ -taşıyıcıları ile ilişkili olduğunu göstermiştir [191].

Özellikle Fe'in immünitedeki rolü ile ilgili ilk çalışmaların beslenme ile ilgili immünite üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Tümör immünolojisinde demir çelatörlerin önemli olduğu son 10 yıl

içinde öne çıkmış olduğu ve kemoterapide bu hususun (immüno-terapi) göz önünde bulundurulduğu görülmektedir [192, 193]. Deneysel immüno-terapi model çalışmaları ile de klinik uygulamaları destekleyici çeşitli bulgular mevcuttur. Bu çalışmalarda, öne çıkan hipotezler arasında kanser hücrelerinin kanser olmayan hücrelerle karşılaştırıldığında, Fe daha fazla ihtiyaç duymaları olduğu ileri sürülmektedir [194].

**D- Potasyum:** İkincil haberci olarak davranan bazı iki değerlikli katyonların ( $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ve  $Mn^{2+}$  gibi) tersine, potasyum iyonu ( $K^+$ )  $Na^+$  gibi membran potansiyelinin regülasyonunda rol oynar ve bu indirek olarak diğer iyonik sinyal yollarını kontrol eder. Bu iyon en fazla hücre içinde bulunur ve dış-iç dengesi  $Na^+/K^+$ -pompa tarafından sağlanır [195]. İmmün sistemde hipokalemiya ve hiperkalemiya olarak bilinen  $K^+$ -homeostazındaki bozukluklar ile immün fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki vardır. Hücrelerde  $Ca^{2+}$  girişine benzer şekilde,  $K^+$  çıkışı genel olarak en fazla agonist uyarılı NLRP3 inflamazom aktivasyonu ile gerçekleşir [196, 197]. Buna ek olarak, dış ortam  $K^+$  seviyesindeki artış agonist uyarılı NLRP3 inflamazom oluşumunu inhibe eder. Diğer yandan, deneysel çalışmalarda, inflamazom-eksik makrofajların  $K^+$  iyonoforu (çelasyon) ile muamele edilmesinin cGAMP üretimini zayıflattığı gösterilmiştir [198].

Bunlara ek olarak,  $K^+$ 'nin yeni bir immün kontrol noktası sistemini (iyonik kontrol noktası) kontrol ettiği ve böylece immün yanıtın fazladan aktivasyonuna karşı koruyucu olabildiği bulunmuştur [199, 200]. Tümör nekrozlarında ve kötü prognozda, nekrotik hücrelerden salınan  $K^+$ 'nin T hücrelerin aktivasyonunu baskıladığı bulunmuştur [201]. Son yıllardaki çalışmalarda ise, yüksek  $K^+$  seviyesinin T hücre kök hücre özelliği etki ettiğini işaret etmiştir [202]. Bu etkiler arasında, T hücrelerinde metabolik durumdan dış ortam enerji kaynaklarından kullanarak otofaj ve mitokondri-aracılı enerji üretimi durumuna geçişlerin varlığı vurgulanmıştır. Tümör-infiltrate eden lenfositlerdeki gözlemlere dayanarak, tümör interstiyel sıvıdaki aşırı dış ortam  $K^+$  seviyesi paradoks olarak 2 farklı fonksiyona sahiptir: Bunlardan birincisi terminal T hücre efektör diferansiyasyonu ve fonksiyonunun inhibisyonu ve ikincisi kanser immüno-tedavisini etkinleştirmek için T hücrenin kök hücrelerinin sağlanmasıdır.

**E- Selenyum:** İlk yapılan çalışmalar, mikro bir besin olarak bilinen Se'un vücudumuzda nadir bulunan elementlerden biri olduğu ve eksikliği ile ilgili önemli patolojilerin varlığı tanımlanmıştır [100]. Daha sonraki çalışmalar, Se eksikliğinin yaşlanma, kanser, insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, artmış mortalite riski, immün sistem hastalıklarıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Memeli beslenmesinde önemli bir yeri olan Se, ortamda bulunduğu miktara bağlı olarak hem bir antioksidan hem de toksik bir eleman olarak rol oynayabilmektedir [9, 13, 16, 26]. Se, selenoproteinler üzerinden kontrol ettiği hücre içi redoks yolları, hidrojen peroksit detoksifikasyonu ve lipid oksidasyonundaki rolleri nedeniyle bir antioksidan olarak kabul edilmektedir [91, 203, 204]. Bu ve başka özelliklerinden dolayı Se, vücudun enfeksiyon ve inflamasyon durumlarına karşı direnç geliştirmesinde ve aynı zamanda bir hastalığın iyileşme süreçlerinde immün sistem yanıtlarında önemli rol oynamaktadır. Se yiyeceklerde esas olarak selenometionin, metil-selenometionin, selenosistin ve selenosistein gibi, organik bileşikler halindedirler [91, 92]. Se antioksidan sistemde oynadığı önemli rol nedeni ile kalpteki patolojilerin yol açtığı oksidan etkileri önleyebilmektedir. Se, kalbi viral enfeksiyonlardan, kardiyotoksik elemanlardan ve kardiyotoksik xenobiyotiklerden koruyabildiği, çeşitli hayvan deneyleri ile gösterilmiştir [13, 16, 26, 27, 31, 35, 37, 84, 98].

Se ayrıca tiroid hormonu metabolizması ve immün sistemin düzenlenmesi başta olmak üzere vücutta birçok mekanizmada rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda, insan immün eksikliği virüsü (HIV)-enfekte olan hastalarda serum Se seviyesinin azaldığı ve bunun immün-temelli yardımcı T hücre sayısında azalma ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir [205-208]. Diğer yandan bu hastalara Se verilmesinin enfeksiyon-indüklü hastanede kalma süresini kısalttığı gösterilmiştir [205, 209-211]. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, biri biriyle çelişkili sonuçların Se etkisi ile ilgili ileri çalışmalar gerek olduğu anlaşılmaktadır. Bazı küçük sayıdaki testler ve başlangıç meta-analizi raporları Se'un enfeksiyon hızına ve mortaliteye ve mekanik ventilasyon süresine pozitif etkiler yaptığını işaret etmiştir [111, 212, 213] (En son durum göz önüne alındığında, korona virüse karşı bağışıklık sistemini

güçlendirecek öneriler arasında besinlerle alınan Se miktarının önemli olduğu vurgulanmaktadır (<https://hastane.etu.edu.tr/bulletin/42-bagisiklik-sistemi-immun-sistem>).

**F- Çinko:** Bütün organizmalar için esansiyel bir mikro-besin olan çinko (Zn) [214], birden fazla tür hücreli organizmalar için Zn'nun iyon olarak ( $Zn^{2+}$ ) alınması, depolanması, dağılımı ve atılımı hem hücrenel ve hemde organizma seviyelerinde, bu iyonun çoklu gereksinimini ve toksisitesini dengeleyebilmek amacıyla çok sıkı bir şekilde regüle edilmektedir [90, 215-221].  $Zn^{2+}$  homeostazındaki bozulmanın çeşitli nöronal hastalıklar yanında Alzheimer hastalığında da önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çeşitli yollar bu etkide rol oynarken  $Zn^{2+}$ -taşıyıcılarındaki değişikliklerin bu tür hastalıkların gelişiminde rol oynadığı hipotezlenmektedir.  $Zn^{2+}$ , çeşitli protein ve enzimlerin önemli bir bileşenidir. Mobil ve reaktif olan  $Zn^{2+}$ , genellikle redoks reaksiyonları yoluyla proteinlere bağlanarak/ayrılarak çeşitli endojen sinyal yollarında önemli rol oynamaktadır. Hem sistem hem de hücre düzeyinde  $Zn^{2+}$  seviyesi metallothioninler yanında,  $Zn^{2+}$ -hücre içine taşıyıcılar (ZIP) ve  $Zn^{2+}$ -hücre dışına taşıyıcılar (ZnT) tarafından regüle edilmektedir [140, 222]. Çeşitli organ fonksiyonlarında bu iyonun etkilerinin artan oksidatif stres ile ilişkili olduğu, özel olarak kalpte hücre içi serbest  $Zn^{2+}$  seviyesindeki artışın, hücre içi  $Ca^{2+}$  seviyesine ve hücrenin redoks durumundaki değişikliklere aracılık ederek, örneğin kardiyomiyositlerde uyarılma-kasılma çiftlenimini bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diyabetik kardiyomiyositlerde artan oksidatif strese duyarlı bir şekilde hücre içi serbest  $Zn^{2+}$  seviyesinin arttığı ve bu artışa paralel olarak kalbin mekanik ve elektrik aktivitesinin bozulduğu, hücre içi yüksek  $Zn^{2+}$  seviyesinin ryanodin reseptörlerinin (RyR2), PKA ve CaMKII, ERK ve NF $\kappa$ B'nin fosforile olmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler arasında ER stresle ilişkili şaperon proteinlerinin (GRP78 ve calregulin gibi) ve apoptozla ilgili bazı proteinlerin ekspresyon seviyelerinin de değiştiği vurgulanmıştır. Diğer yandan, kardiyomiyositlerde direk olarak hücre içi  $Zn^{2+}$  seviyesinin artırılmasının mitokondri membran potansiyelinde depolarizasyona, mitokondri ince yapısında bozulmalara neden olduğu, KATP akımlarının  $Zn^{2+}$ -derişimine bağlı olarak arttığı da gözlenmiştir. Yaşlı sıçan kardiyomiyositlerinde yapmış olduğumuz elektrofizyolojik çalışmalarda, aksiyon potansiyeli süresinde belirgin uzamalar, aritmik davranışını simgeleyen aksiyon potansiyellerinin gözlenmesi ve özellikle  $K^{+}$ -kanal akımlarındaki değişiklikler, yaşlı sıçanlarda kalbin elektrik aktivitesinin bozulduğunu kuvvetlice işaret etmektedir [223, 224]. Söz konusu değişikliklerin hücre içi artan  $Zn^{2+}$  seviyesi indüklü bozulmalarla eşleşmesinin gözlenmesi bize, yaşlanmada gözlenen kalp fonksiyon bozukluğunda hücre içi  $Zn^{2+}$  seviyesinde artışın önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür [10, 16, 34, 39, 86, 223-227]. Buna ek olarak bir başka çalışmada,  $Zn^{2+}$ -bağlı metallothioninlerin yaşlanmaya ilişkin önemli ve potansiyel bir biyolojik marker olduğu işaret edilmiştir [228]. Diğer yandan, *in vitro* çalışmalarda,  $Zn^{2+}$ 'nin ATP ile stabil bir  $Zn^{2+}$ -ATP kompleksi oluşturarak ATP biyoaktivitesini sınırlandırdığı/üretimini azalttığı, sitokrom C'nin mitokondri membranına bağlanmasını inhibe ederek fonksiyonunun bozulmasına neden olduğu, mitokondri membranındaki bazı iyon kanallarını inhibe ettiği (örneğin  $K^{+}$ -kanalları gibi) ve böylece mitokondri fonksiyonunun bozulmasına ve ROS/RNS üretiminin artışına neden olduğu gösterilmiştir [128]. İz element olan  $Zn^{2+}$ 'nin insan plazmasındaki seviyesi 10-20  $\mu$ M arasında olup, hücre içindeki seviyesi 1 nM civarındadır [10, 229, 230]. Tek hücre seviyesinde  $Zn^{2+}$ 'nin dağılımı 30-40% çekirdekte, 10% hücre membranında ve 50% sitoplazmada bulunur ve bu iyonun homeostazı çeşitli  $Zn^{2+}$ -taşıyıcıları,  $Zn^{2+}$ -tamponlama proteinleri, organeller arası taşınım ve metale-yanıt veren eleman bağlanma transkripsiyon faktörü (MTF-1) tarafından sağlanmaktadır [39, 40, 85-87, 217, 223, 225, 227, 229, 231-233]

Uzun yıllardır (yarım asırdan daha uzun) bağışıklık sisteminin  $Zn^{2+}$ -homeostazı tarafından regüle edildiği bilinmektedir [90, 234-236]. Yetersiz  $Zn^{2+}$ -beslenmesi bireylerde, patojenlere bozulmuş yanıt, çoğalmış başlangıç inflamasyon yanıtı ve konak dokulara kolleteral hasar gibi karmaşık immün eksikliğine neden olur [145, 237, 238]. Zn ve Fe eksikliği olan bireylerde çok ciddi immün-fonksiyon bozukluğu görüldüğü ve bu bireylerin Zn ile tedavi edilmelerinin pozitif sonuçlar verdiği gösterilmiştir [239]. Zn-eksikliği oluşturulmuş hayvan çalışma sonuçları da, T yardımcı hücrelere etki yoluyla bağışıklık sisteminde çok ciddi baskılanmanın gözlendiğini göstermiştir [144, 146, 240, 241].

Zn ve Cu'nun insanlarda immün-modülatör ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle önemli rol üstlendikleri bilinmektedir. Bunlara ek olarak, bu metal iyonları mikrobiyolojik açıdan büyüme ve hayatta kalmada da önemlidir. Bu özellikleri bu iyonların konak için ya anti-mikrobiyolojik özelliklerinin güvenliği için ya da koruma stratejilerinde uygunluklarının limitini gösterir. Konak savunmasındaki Zn ve Cu rollerinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği uzun yıllardır çalışılmaktadır [242]. Çalışmaların daha çok konaklarda Zn<sup>2+</sup>-taşıyıcılarını kodlayan genler ile bu iyonların makrofajlarla olan ilişkisi üzerinde durulmuştur [138, 147, 229, 243, 244]. Metallothioninler bütün organizmalarda ekspresse olan meta-bağlı proteinlerdir ve bu proteinler Zn ve Cu homeostazlarında önemli rol oynarlar, ağır metal zehirlenmelerini azaltır ve süperoksit stresi baskılar [147, 245, 246]. Metallothioninlerin aynı zamanda yaşlanma ile ilgili süreçleri izlemede önemli biyolojik markerler olabileceği çeşitli çalışmalarla işaret edilmektedir [228].

Bir başka ifadeyle insanlar için bağışıklık sisteminin önemi, hastalıklara karşı savunmanın son basamağının immünite olmasıyla belirlidir [142]. İmmünite ile metal iyonları arasındaki ilişki kapsamında Zn eksikliği ile immün-yanıt arasındaki ilişki de insan çalışmalarında da gösterilmiştir. Örneğin, Zn değiştirme tedavisi olmadan Zn-eksik sütlerin yeni doğanlarda ölüme götüren sonuçlar doğurabileceği çünkü bu yeni doğanlarda immün-eksikliği olduğu gözlenmiştir [247-250]. Beslenmeye dayalı Zn eksikliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde immün-eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir [90, 220, 251]. Başka çalışmalar da beslenme yoluyla eksik Zn alınımının sepsis görülmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [252, 253]. Böylece, tüm bu tür gözlemler sonucu, bireylerde Zn<sup>2+</sup>-homeostazının immünite için önemini açık olarak sergilemektedir.

### **Çinkonun COVID-19 Tedavisindeki Rolü**

Deneyel çalışmalar SARS-CoV RNA polimerazın inhibisyonu yoluyla Zn<sup>+2</sup>'nin antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [116, 145, 254, 255]. Bu önemli bulgular COVID-19 tedavisinde Zn<sup>+2</sup>'nin önemli bir antiviral ajan olabileceğinin düşündürmektedir. Bu hususta yakın tarihte yapılan çalışmalarda bir Zn<sup>2+</sup> iyonoforu chloroquininin COVID-19 tedavisinde etkinliğini göstermişlerdir [256]. Buna karşın bu etkinliğin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir [124, 257]. Bu hususta bazı indirekt kanıtlar vardır: Örneğin, Zn<sup>2+</sup> SARS-CoV-2 için bir reseptör olarak bilinen anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin aktivitesini azaltabilmektedir [258, 259]. Zn<sup>2+</sup> ile gelişmiş antiviral immünite arasındaki ilişkide interferon  $\alpha$  üretiminin iyi-regülasyonunun ve onun antiviral aktivitesinin artmasının rolü olduğu vurgulanmıştır [260, 261]. Deneyel çalışmalarda, örneğin Zn<sup>2+</sup>-eksikliği olan sıçanlarda, Zn<sup>2+</sup> takviyesinin bronşiyel epitelinde silia boyunu uzattığı ve silia atış (vuruş) frekansını arttırdığı gösterilmiştir [262, 263]. Bu çalışmalar ışığında, Zn<sup>2+</sup>'nin mukoza kleransında nCoV-2019-indüklü fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği hipotezlenebilir. Diğer yandan, genel olarak Zn'nun antioksidan ve anti-inflamasyon etkileri nedeniyle solunum sistemi epiteli için esansiyel olduğu bilinmektedir [264]. Zn<sup>2+</sup> antiviral aktivitesini NF- $\kappa$ B sinyal mekanizmasını inhibe ederek ve regülatör T hücre fonksiyonunu modüle ederek gerçekleştirmektedir. Bu rolü nedeniyle COVID-19 da sitokin fırtınasını limitleyebildiğine inanılmaktadır. Diğer yandan, Zn<sup>2+</sup> durumu yaşlanma, immünite-eksikliği, obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi risk faktörleri üzerinden COVID-19 ile ciddi ilişkili olabildiğini gösteren kuvvetli kanıtlar mevcuttur [124]. Bu nedenlerle, bireylerde Zn<sup>2+</sup> durumunun iyi kontrol altında olmasının COVID-19 tedavisinin başarısında önemli katkısı olduğu görüşü ileri çıkmaktadır. Bağışıklık sistemi, Zn<sup>2+</sup> ve COVID-19 ilişkisi hipotetik olarak ŞEKİL 3'te özetlenmiştir.

**ŞEKİL 3:**  $Zn^{2+}$  ve COVID-19 arasındaki olası ilişkinin hipotetik olarak gösterimi.  $Zn^{2+}$  mukosa siliyel morfolojisini pozitif olarak etkileyerek bunların vuruş frekansını artırır ve böylece bakterilerin ve virüs içeren partiküllerin temizlenmesini sağlar.  $Zn^{2+}$  aynı zamanda viral RNA replikasyonunu baskılayarak antiviral aktivite gösterir. Bunlara ek olarak SARS-CoV-2 reseptörünün (ACE2) aktivitesini baskılar.  $Zn^{2+}$  aynı zamanda, NF- $\kappa$ B sinyal yolağı üzerinden sitokinlerin üretimini baskılayarak anti-inflamatör etki gösterir. Bunlara ek olarak  $Zn^{2+}$  tarafından T hücreleri regülasyonunun modüle edilmesi inflamasyon yanıtındaki artışı limitler [142, 258, 262, 265-269].



## Sonuç

Canlı organizmaların yaşamsal fonksiyonunda çeşitli metal iyonlarının önemi yanında sağlık ve hastalıklardaki önemleri de bilinmektedir. Bitki ve hayvanlarda önemli fizyolojik etkileri olan metallerin veya metal iyonlarının insan beslenmesinde mikro-besin ögesi olarak önemlidirler. Beslenme memelilerin hastalıklara karşı direncinin oluşmasında önemli rol oynar ve yetersiz beslenme durumları çeşitli hastalıklara zemin hazırlar. Metaller veya metal iyonları, vücutta hücresele seviyede gerçekleşen kimyasal olaylarda kritik rollere sahiptir (birçok enzim için ko-faktör olarak hareket ederek hayati biyokimyasal reaksiyonlara aracılık eder). Organizmada diğer fonksiyonların yanı sıra, bağışıklık sistemi (immün sistem) fonksiyonlarının maksimum seviyede olması için bazı metal iyonlarının olmasının gerekliliği gösterilmiştir. Buna karşın, bu hususta halen bilinmeyenler/üzerinde çalışılan önemli hususlar da mevcuttur. Günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalarda yoğun ilgilenilen hususlar özetlenirse: (1) metal iyonları ile hormonlar veya vitaminler arasındaki ilişkilerin anlaşılması, (2) metal iyonlarının birikimi, taşınımı, metabolizması ve toksisitelerinin anlaşılması, (3) metal-merkezli ilaçların geliştirilmesi ve uygulanması, (4) biyo-mimetik sentezler, (5) proteinlerin, nükleik asitlerin ve biyomoleküllerin geliştirilmesi ve son olarak ise (6) biyolojik olarak uygun makromoleküller mühendislik ile gelişmeler olarak özetlenebilir. Bu derleme makalesinde kısaca; metal iyonlarının biomoleküllerdeki rolleri, metallo-biyomoleküller, biyolojik sistemlerdeki rolleri ve klinikteki önemi yanında metal-ilişkili hastalıklar ve tıpta kullanılan metallo-ilaçlar, bağışıklık sistemi ve bileşenleri, metal-iyonları tarafından kontrol edilen immünite ve metallo-immünoloji hususlarının özetlenmesi hedeflenmiştir. Bunlara ek olarak,  $Zn^{2+}$ 'nin T hücre fonksiyonunun regülasyonundaki özelliğini temel alan anti-inflamasyon aktivitesi üzerinden COVID-19 sitokin fırtınasını limitleyebilmesi de tartışılmıştır.



## Kaynaklar

1. Carver, P.L., *Metals in Medicine: The Therapeutic Use of Metal Ions in the Clinic*. Met Ions Life Sci, 2019. **19**.
2. Zambelli, B. and S. Ciurli, *Nickel and human health*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 321-57.
3. Avila, D.S., R.L. Puntel, and M. Aschner, *Manganese in health and disease*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 199-227.
4. Delilbaşı, E., et al., *Selenium and Behçet's disease*. Biol Trace Elem Res, 1991. **28**(1): p. 21-5
5. Turan, B., et al., *The effects of selenium supplementation on antioxidative enzyme activities and plasma and erythrocyte selenium levels*. Acta Physiol Hung, 1993. **81**(1): p. 87-93.
6. Turan, B., et al., *Oxidative effects of selenite on rat ventricular contractility and Ca movements*. Cardiovasc Res, 1996. **32**(2): p. 351-61.
7. Turan, B., C. Balcik, and N. Akkas, *Effect of dietary selenium and vitamin E on the biomechanical properties of rabbit bones*. Clin Rheumatol, 1997. **16**(5): p. 441-9.
8. Turan, B., et al., *Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity*. J Rheumatol, 1997. **24**(1): p. 128-32.
9. Turan, B., et al., *Dietary selenium- and vitamin E-induced alterations in some rabbit tissues*. Biol Trace Elem Res, 1997. **58**(3): p. 237-53.
10. Turan, B., H. Fliss, and M. Desilets, *Oxidants increase intracellular free Zn<sup>2+</sup> concentration in rabbit ventricular myocytes*. Am J Physiol, 1997. **272**(5 Pt 2): p. H2095-106.
11. Delilbasi, C., S. Demiralp, and B. Turan, *Effects of selenium on the structure of the mandible in experimental diabetics*. J Oral Sci, 2002. **44**(2): p. 85-90.
12. Turan, B., B. Can, and E. Delilbasi, *Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis*. Clin Rheumatol, 2003. **22**(6): p. 432-6.
13. Ayaz, M., et al., *Effects of selenium on altered mechanical and electrical cardiac activities of diabetic rat*. Arch Biochem Biophys, 2004. **426**(1): p. 83-90.
14. Yaras, N., et al., *Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in rat heart*. Diabetes, 2005. **54**(11): p. 3082-8.
15. Akkas, N., et al., *Effect of medication on biomechanical properties of rabbit bones: heparin induced osteoporosis*. Clin Rheumatol, 1997. **16**(6): p. 585-95.
16. Ayaz, M., et al., *Selenium-induced alterations in ionic currents of rat cardiomyocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **327**(1): p. 163-73.
17. Baştuğ, M., S. Ayhan, and B. Turan, *The effect of altered selenium and vitamin E nutritional status on learning and memory of third-generation rats*. Biol Trace Elem Res, 1998. **64**(1-3): p. 151-60.
18. Turan, B., et al., *Tissue and concentration-dependent effects of sodium selenite on muscle contraction*. Biol Trace Elem Res, 1998. **62**(3): p. 265-80.
19. Demirel-Yilmaz, E., et al., *The effect of selenium and vitamin E on microvascular permeability of rat organs*. Biol Trace Elem Res, 1998. **64**(1-3): p. 161-8.
20. Turan, B., et al., *Cardiac dysfunction induced by low and high diet antioxidant levels comparing selenium and vitamin E in rats*. Regul Toxicol Pharmacol, 1999. **29**(2 Pt 1): p. 142-50.
21. Koc, E., et al., *The effects of long-term heparin application on ACh-induced isolated ileum contractility and structure*. Neurobiology (Bp), 1999. **7**(1): p. 33-43.
22. Sayar, K., et al., *Dietary selenium and vitamin E intakes alter beta-adrenergic response of L-type Ca-current and beta-adrenoceptor-adenylate cyclase coupling in rat heart*. J Nutr, 2000. **130**(4): p. 733-40.
23. Yan, K., et al., *The use of fractional parameter in analyzing motor unit discharge pattern in stroke patients: a correlation with the functional independence measurement*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2000. **40**(1): p. 3-9.
24. Yilmaz, G., et al., *Prevention of selenite-induced opacification and biochemical changes in the rat pup lens through amiloride pretreatment*. Curr Eye Res, 2000. **20**(6): p. 454-61.
25. Severcan, F., et al., *Fourier transform infrared study of the effect of diabetes on rat liver and heart tissues in the CH region*. Talanta, 2000. **53**(1): p. 55-9.
26. Ayaz, M., et al., *Protective effect of selenium treatment on diabetes-induced myocardial structural alterations*. Biol Trace Elem Res, 2002. **89**(3): p. 215-26.
27. Ozdemir, S., et al., *Vegetable oils used as vitamin E vehicle affect the electrical activity of the rat heart*. Physiol Res, 2003. **52**(6): p. 767-71.
28. Ersöz, G., A. Yakaryilmaz, and B. Turan, *Effect of sodium selenite treatment on platelet aggregation of streptozotocin-induced diabetic rats*. Thromb Res, 2003. **111**(6): p. 363-7.

29. Uluşu, N., et al., *Inhibition of glutathione reductase by cadmium ion in some rabbit tissues and the protective role of dietary selenium*. Biol Trace Elem Res, 2003. **91**(2): p. 151-6.
30. Turan, B., et al., *Selenium improves cardiac function by attenuating the activation of NF-kappaB due to ischemia-reperfusion injury*. Antioxid Redox Signal, 2005. **7**(9-10): p. 1388-97.
31. Ayaz, M., et al., *Sodium selenite protects against diabetes-induced alterations in the antioxidant defense system of the liver*. Diabetes Metab Res Rev, 2006. **22**(4): p. 295-9.
32. Toyran, N., B. Turan, and F. Severcan, *Selenium alters the lipid content and protein profile of rat heart: an FTIR microspectroscopic study*. Arch Biochem Biophys, 2007. **458**(2): p. 184-93.
33. Yaras, N., et al., *Restoration of diabetes-induced abnormal local Ca<sup>2+</sup> release in cardiomyocytes by angiotensin II receptor blockade*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(2): p. H912-20.
34. Tuncay, E., et al., *Intracellular free zinc during cardiac excitation-contraction cycle: calcium and redox dependencies*. Cardiovasc Res, 2011. **89**(3): p. 634-42.
35. Aydemir-Koksoy, A., et al., *Antioxidant treatment protects diabetic rats from cardiac dysfunction by preserving contractile protein targets of oxidative stress*. J Nutr Biochem, 2010. **21**(9): p. 827-33.
36. Atalay, M., et al., *Treatments with sodium selenate or doxycycline offset diabetes-induced perturbations of thioredoxin-1 levels and antioxidant capacity*. Mol Cell Biochem, 2011. **351**(1-2): p. 125-31.
37. Okatan, E.N., E. Tuncay, and B. Turan, *Cardioprotective effect of selenium via modulation of cardiac ryanodine receptor calcium release channels in diabetic rat cardiomyocytes through thioredoxin system*. J Nutr Biochem, 2013. **24**(12): p. 2110-8.
38. Tuncay, E., et al., *β-blocker timolol prevents arrhythmogenic Ca<sup>2+</sup> release and normalizes Ca<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> dyshomeostasis in hyperglycemic rat heart*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e71014.
39. Tuncay, E. and B. Turan, *Intracellular Zn(2+) Increase in Cardiomyocytes Induces both Electrical and Mechanical Dysfunction in Heart via Endogenous Generation of Reactive Nitrogen Species*. Biol Trace Elem Res, 2016. **169**(2): p. 294-302.
40. Turan, B. and E. Tuncay, *Impact of Labile Zinc on Heart Function: From Physiology to Pathophysiology*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(11).
41. Akdas, S., et al., *The Relationship Between Metabolic Syndrome Development and Tissue Trace Elements Status and Inflammatory Markers*. Biol Trace Elem Res, 2020.
42. Schwarz, G. and A.A. Belaidi, *Molybdenum in human health and disease*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 415-50.
43. Chen, P., M.R. Miah, and M. Aschner, *Metals and Neurodegeneration*. F1000Res, 2016. **5**.
44. Ainscough, E.W., et al., *The characterization of both the coordinated and non-coordinated saccharinate ion. The syntheses and crystal structures of aqua (2-formylpyridine thiosemicarbazonato)(saccharinato-N) copper (II) hemihydrate and 2, 2'-bipyridyl-(2-formylpyridine thiosemicarbazonato) copper (II) saccharinate dihydrate*. Inorganica chimica acta, 1990. **172**(2): p. 185-190.
45. Maret, W. and Y. Li, *Coordination dynamics of zinc in proteins*. Chem Rev, 2009. **109**(10): p. 4682-707.
46. Ruttkay-Nedecky, B., et al., *The role of metallothionein in oxidative stress*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(3): p. 6044-66.
47. Kassim, R., C. Ramseyer, and M. Enescu, *Oxidation reactivity of zinc-cysteine clusters in metallothionein*. J Biol Inorg Chem, 2013. **18**(3): p. 333-42.
48. Jamilian, M., et al., *The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019. **19**(1): p. 107.
49. Caicedo, M.S., et al., *Soluble ions more than particulate cobalt-alloy implant debris induce monocyte costimulatory molecule expression and release of proinflammatory cytokines critical to metal-induced lymphocyte reactivity*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2010. **93A**(4): p. 1312-1321.
50. Sigel, H., *Mechanistic aspects of the metal ion promoted hydrolysis of nucleoside 5'-triphosphates (NTPs)*. Coordination Chemistry Reviews, 1990. **100**: p. 453-539.
51. Pohl, H.R., J.S. Wheeler, and H.E. Murray, *Sodium and potassium in health and disease*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 29-47.
52. Romani, A.M., *Magnesium in health and disease*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 49-79.
53. Brini, M., et al., *Calcium in health and disease*. Met Ions Life Sci, 2013. **13**: p. 81-137.
54. Zaffiri, L., J. Gardner, and L.H. Toledo-Pereyra, *History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins*. J Invest Surg, 2012. **25**(2): p. 67-77.
55. Medici, S., et al., *Silver coordination compounds: A new horizon in medicine*. Coordination Chemistry Reviews, 2016. **327**: p. 349-359.

56. Valappil, S., et al., *Effect of gallium on growth of Streptococcus mutans NCTC 10449 and dental tissues*. Caries research, 2014. **48**(2): p. 137-146.
57. Faa, G., et al., *Gold-old drug with new potentials*. Current medicinal chemistry, 2018. **25**(1): p. 75-84.
58. de Freitas, D.M., B.D. Levenson, and J.L. Goossens, *Lithium in medicine: mechanisms of action*, in *The Alkali Metal Ions: Their Role for Life*. 2016, Springer. p. 557-584.
59. Berger, M.M., *Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice*. Nutr Clin Pract, 2006. **21**(5): p. 438-49.
60. Geoghegan, M., et al., *Selenium in critical illness*. Curr Opin Crit Care, 2006. **12**(2): p. 136-41.
61. Cassat, J.E. and E.P. Skaar, *Iron in infection and immunity*. Cell host & microbe, 2013. **13**(5): p. 509-519.
62. Skaar, E.P. and M. Raffatellu, *Metals in infectious diseases and nutritional immunity*. Metallomics, 2015. **7**(6): p. 926-928.
63. Damo, S.M., et al., *Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(10): p. 3841-3846.
64. Diaz-Ochoa, V., et al., *Transition metal ions at the crossroads of mucosal immunity and microbial pathogenesis*. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2014. **4**: p. 2.
65. Weiss, G. and P. Carver, *Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome*. Clinical Microbiology and Infection, 2018. **24**(1): p. 16-23.
66. Carver, P.L., *Metal ions and infectious diseases. An overview from the clinic*, in *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. 2013, Springer. p. 1-28.
67. Evan, G.I. and K.H. Vousden, *Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 342-348.
68. Rahman, K., *Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors*. Clinical interventions in aging, 2007. **2**(2): p. 219.
69. Matés, J.M., et al., *Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2002. **34**(5): p. 439-458.
70. Matés, J.M., et al., *Intracellular redox status and oxidative stress: implications for cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis*. Archives of toxicology, 2008. **82**(5): p. 273-299.
71. Lindeque, J., et al., *The involvement of metallothioneins in mitochondrial function and disease*. Current Protein and Peptide Science, 2010. **11**(4): p. 292-309.
72. Bray, T.M. and W.J. Bettger, *The physiological role of zinc as an antioxidant*. Free Radical Biology and Medicine, 1990. **8**(3): p. 281-291.
73. Collins, J.F., *Chapter 7 - Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects*, in *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, J.F. Collins, Editor. 2017, Academic Press: Boston. p. 69-83.
74. Poujois, A. and F. Woimant, *Wilson's disease: A 2017 update*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018. **42**(6): p. 512-520.
75. Brewer, G.J., *Chapter 10 - Copper in Wilson's and Alzheimer's Diseases, Copper-Lowering Therapy in Cancer and Other Diseases, and Copper Deficiency*, in *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, J.F. Collins, Editor. 2017, Academic Press: Boston. p. 115-129.
76. Pantopoulos, K., et al., *Mechanisms of mammalian iron homeostasis*. Biochemistry, 2012. **51**(29): p. 5705-24.
77. Myint, Z.W., et al., *Copper deficiency anemia*. Annals of hematology, 2018. **97**(9): p. 1527-1534.
78. Duncan, A., et al., *The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements*. Journal of clinical pathology, 2015. **68**(9): p. 723-725.
79. Besold, A.N., et al., *Antimicrobial action of calprotectin that does not involve metal withholding*. Metallomics, 2018. **10**(12): p. 1728-1742.
80. Solioz, M., *The copper rush of the nineties*. Metallomics, 2016. **8**(9): p. 824-830.
81. Doroudgar, S. and C.C. Glembotski, *New concepts of endoplasmic reticulum function in the heart: programmed to conserve*. J Mol Cell Cardiol, 2013. **55**: p. 85-91.
82. Fransen, M., et al., *Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2012. **1822**(9): p. 1363-1373.
83. Nazarewicz, R.R., et al., *Does scavenging of mitochondrial superoxide attenuate cancer pro-survival signaling pathways?* Antioxid Redox Signal, 2013. **19**(4): p. 344-9.
84. Ayaz, M. and B. Turan, *Selenium prevents diabetes-induced alterations in [Zn<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and metallothionein level of rat heart via restoration of cell redox cycle*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **290**(3): p. H1071-80.

85. Tuncay, E., et al., *Hyperglycemia-Induced Changes in ZIP7 and ZnT7 Expression Cause Zn(2+) Release From the Sarco(endo)plasmic Reticulum and Mediate ER Stress in the Heart*. *Diabetes*, 2017. **66**(5): p. 1346-1358.
86. Chabosseau, P., et al., *Mitochondrial and ER-targeted eCALWY probes reveal high levels of free Zn<sup>2+</sup>*. *ACS Chem Biol*, 2014. **9**(9): p. 2111-20.
87. Murakami, M. and T. Hirano, *Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling*. *Cancer Sci*, 2008. **99**(8): p. 1515-22.
88. Hennigar, S.R. and S.L. Kelleher, *Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions*. *Biol Chem*, 2012. **393**(7): p. 565-78.
89. Hennigar, S.R. and S.L. Kelleher, *Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions*. *Biological chemistry*, 2012. **393**(7): p. 565-578.
90. Hojyo, S. and T. Fukada, *Roles of zinc signaling in the immune system*. *Journal of immunology research*, 2016. **2016**.
91. Combs, G. and S. Combs, *The nutritional biochemistry of selenium*. *Annual review of nutrition*, 1984. **4**(1): p. 257-280.
92. Ganther, H.E., *Metabolism of hydrogen selenide and methylated selenides*, in *Advances in nutritional research*. 1979, Springer. p. 107-128.
93. Rotruck, J.T., et al., *Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase*. *Science*, 1973. **179**(4073): p. 588-590.
94. Schwarz, K. and C.M. Foltz, *Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration*. *Journal of the American Chemical Society*, 1957. **79**(12): p. 3292-3293.
95. Thomson, C., *Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review*. *European journal of clinical nutrition*, 2004. **58**(3): p. 391-402.
96. Medina, D., *Mechanisms of selenium inhibition of tumorigenesis*. *Journal of the American College of Toxicology*, 1986. **5**(1): p. 21-27.
97. Turner, R. and J.M. Finch, *Selenium and the immune response*. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1991. **50**(2): p. 275-285.
98. Van Vleet, J., K. Meyer, and H. Olander, *Acute selenium toxicosis induced in baby pigs by parenteral administration of selenium-vitamin E preparations*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.:(United States)*, 1974. **165**(6).
99. Stahl, W., et al., *Bioavailability and metabolism*. *Molecular aspects of medicine*, 2002. **23**(1-3): p. 39.
100. Chen, X., et al., *Studies on the relations of selenium and Keshan disease*. *Biological Trace Element Research*, 1980. **2**(2): p. 91-107.
101. Godwin, K. and F. Fraser, *Abnormal electrocardiograms, blood pressure changes, and some aspects of the histopathology of selenium deficiency in lambs*. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences: Translation and Integration*, 1966. **51**(2): p. 94-110.
102. Muth, O., et al., *Effect of feeding selenium-deficient ration to the subhuman primate (Saimiri sciureus)*. *American Journal of Veterinary Research*, 1971. **32**(10): p. 1603-1605.
103. Cheng, W.-H. and X.G. Lei, *Selenium: Basic nutritional aspects*, in *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. 2017, Elsevier. p. 449-461.
104. Tashima, Y., et al., *Effect of selenite on glucocorticoid receptor*. *The Journal of Biochemistry*, 1989. **105**(3): p. 358-361.
105. McNEILL, J.H., H.L. Delgatty, and M.L. Battell, *Insulinlike effects of sodium selenate in streptozocin-induced diabetic rats*. *Diabetes*, 1991. **40**(12): p. 1675-1678.
106. Ghosh, J., *Rapid induction of apoptosis in prostate cancer cells by selenium: reversal by metabolites of arachidonate 5-lipoxygenase*. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. **315**(3): p. 624-635.
107. Ezaki, O., *The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes*. *Journal of Biological Chemistry*, 1990. **265**(2): p. 1124-1128.
108. WINDUS, D.W., et al., *Fatal Rhizopus infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine*. *Annals of internal medicine*, 1987. **107**(5): p. 678-680.
109. Daly, A.L., et al., *Mucormycosis: association with deferoxamine therapy*. 1989.
110. Spellberg, B., J. Edwards, and A. Ibrahim, *Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management*. *Clinical microbiology reviews*, 2005. **18**(3): p. 556-569.
111. Allingstrup, M. and A. Afshari, *Selenium supplementation for critically ill adults*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2015(7).

112. Landucci, F., et al., *Selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Critical Care, 2014. **29**(1): p. 150-156.
113. Samanovic, M.I., et al., *Copper in microbial pathogenesis: meddling with the metal*. Cell host & microbe, 2012. **11**(2): p. 106-115.
114. Morrissey, K.M., et al., *Renal transporters in drug development*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2013. **53**: p. 503-529.
115. Gottesman, M.M. and S.V. Ambudkar, *Overview: ABC transporters and human disease*. Journal of bioenergetics and biomembranes, 2001. **33**(6): p. 453-458.
116. Zhu, N., et al., *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. New England Journal of Medicine, 2020.
117. Jia, W., et al., *Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2019. **35**(6): p. e3158.
118. Voss, D.M., et al., *Disruption of the monocarboxylate transporter-4-basigin interaction inhibits the hypoxic response, proliferation, and tumor progression*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 1-14.
119. Bin, B.-H., J. Seo, and S.T. Kim, *Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT zinc transporters in immune cells*. Journal of immunology research, 2018. **2018**.
120. Anzilotti, C., et al., *An essential role for the Zn<sup>2+</sup> transporter ZIP7 in B cell development*. Nature immunology, 2019. **20**(3): p. 350-361.
121. Mandt, T., et al., *SLC41A1 Mg<sup>2+</sup> transport is regulated via Mg<sup>2+</sup>-dependent endosomal recycling through its N-terminal cytoplasmic domain*. Biochemical Journal, 2011. **439**(1): p. 129-139.
122. Goytain, A. and G.A. Quamme, *Identification and characterization of a novel mammalian Mg<sup>2+</sup> transporter with channel-like properties*. BMC genomics, 2005. **6**(1): p. 48.
123. Loynes, C.A., et al., *PGE2 production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo*. Science advances, 2018. **4**(9): p. eaar8320.
124. Skalny, A.V., et al., *Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19*. International Journal of Molecular Medicine, 2020. **46**(1): p. 17-26.
125. Kutlu, Ö. and A. Metin, *Dermatological diseases presented before COVID-19: Are patients with psoriasis and superficial fungal infections more vulnerable to the COVID-19?* Dermatologic Therapy, 2020: p. e13509.
126. Pickup, J.C., *Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes*. Diabetes care, 2004. **27**(3): p. 813-823.
127. Cai, J., et al., *A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
128. Jomova, K. and M. Valko, *Advances in metal-induced oxidative stress and human disease*. Toxicology, 2011. **283**(2-3): p. 65-87.
129. Björklund, G., et al., *The role of matrix Gla protein (MGP) in vascular calcification*. Current Medicinal Chemistry, 2020. **27**(10): p. 1647-1660.
130. Kormos, R.L., et al., *The society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2019. **38**(2): p. 114-126.
131. Simón-Vázquez, R., et al., *Metal oxide nanoparticles interact with immune cells and activate different cellular responses*. International journal of nanomedicine, 2016. **11**: p. 4657.
132. Oves, M., et al., *Heavy metals: biological importance and detoxification strategies*. Journal of Bioremediation and Biodegradation, 2016. **7**(2): p. 1-15.
133. Büdinger, L., M. Hertl, and L. Büdinger, *Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview*. Allergy, 2000. **55**(2): p. 108-115.
134. Abdullah, M.M., et al., *Heavy metal in children's tooth enamel: related to autism and disruptive behaviors?* Journal of autism and developmental disorders, 2012. **42**(6): p. 929-936.
135. Mishra, K., *Lead exposure and its impact on immune system: a review*. Toxicology in Vitro, 2009. **23**(6): p. 969-972.
136. Stejskal, V., *Allergy and autoimmunity caused by metals: a unifying concept*. Vaccines and Autoimmunity, 2015: p. 57-64.
137. Hajeb, P., et al., *Toxic elements in food: Occurrence, binding, and reduction approaches*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2014. **13**(4): p. 457-472.
138. Magone, K., D. Luckenbill, and T. Goswami, *Metal ions as inflammatory initiators of osteolysis*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2015. **135**(5): p. 683-695.

139. Rai, P.K., et al., *Heavy metals in food crops: Health risks, fate, mechanisms, and management*. Environment International, 2019. **125**: p. 365-385.
140. Bjørklund, G., et al., *Metals, autoimmunity, and neuroendocrinology: Is there a connection?* Environmental Research, 2020: p. 109541.
141. Egorova, K.S., E.G. Gordeev, and V.P. Ananikov, *Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine*. Chemical Reviews, 2017. **117**(10): p. 7132-7189.
142. Wessels, I., M. Maywald, and L. Rink, *Zinc as a gatekeeper of immune function*. Nutrients, 2017. **9**(12): p. 1286.
143. Ninomiya, J.T., et al., *Metal ions activate vascular endothelial cells and increase lymphocyte chemotaxis and binding*. Journal of Orthopaedic Research, 2013. **31**(9): p. 1484-1491.
144. Prasad, A.S., *Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease*. Adv Nutr, 2013. **4**(2): p. 176-90.
145. Prasad, A.S., *Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc*. Exp Gerontol, 2008. **43**(5): p. 370-7.
146. Prasad, A.S., et al., *Zinc deficiency in elderly patients*. Nutrition, 1993. **9**(3): p. 218-24.
147. Subramanian Vignesh, K. and G.S. Deepe, *Immunological orchestration of zinc homeostasis: The battle between host mechanisms and pathogen defenses*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2016. **611**: p. 66-78.
148. Pradeu, T. and E. Vivier, *The discontinuity theory of immunity*. Science immunology, 2016. **1**(1).
149. Liang, X., et al., *Mental work demands and late-life cognitive impairment: results from the shanghai aging study*. Journal of aging and health, 2019. **31**(5): p. 883-898.
150. Thyssen, J.P. and T. Menné, *Metal Allergy - A Review on Exposures, Penetration, Genetics, Prevalence, and Clinical Implications*. Chemical research in toxicology, 2010. **23**(2): p. 309-318.
151. Gupta, N., et al., *Trace elements in soil-vegetables interface: Translocation, bioaccumulation, toxicity and amelioration-A review*. Science of the Total Environment, 2019. **651**: p. 2927-2942.
152. Ozturk, N., Y. Olgar, and S. Ozdemir, *Trace elements in diabetic cardiomyopathy: An electrophysiological overview*. World J Diabetes, 2013. **4**(4): p. 92-100.
153. Skalný, A., *Bioelements and bioelementology in pharmacology and nutrition: Fundamental and practical aspects*. Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease, InTech, Rijeka, 2014: p. 225-241.
154. Bose, T., A. Ciešlar-Pobuda, and E. Wiechec, *Role of ion channels in regulating Ca<sup>2+</sup> homeostasis during the interplay between immune and cancer cells*. Cell death & disease, 2015. **6**(2): p. e1648-e1648.
155. Ishikawa, H. and G.N. Barber, *STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling*. Nature, 2008. **455**(7213): p. 674-678.
156. Sun, W., et al., *ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(21): p. 8653-8658.
157. Chen, Y., et al., *Effects of wexin keli on the action potential and L-type calcium current in rats with transverse aortic constriction-induced heart failure*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 572078.
158. Zhong, B., et al., *The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation*. Immunity, 2008. **29**(4): p. 538-550.
159. Waldron, K.J., et al., *Metalloproteins and metal sensing*. Nature, 2009. **460**(7257): p. 823-830.
160. Carmona, A., et al., *Environmental manganese compounds accumulate as Mn (II) within the Golgi apparatus of dopamine cells: relationship between speciation, subcellular distribution, and cytotoxicity*. Metallomics, 2014. **6**(4): p. 822-832.
161. Martinez-Finley, E.J., et al., *Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species*. Free Radical Biology and Medicine, 2013. **62**: p. 65-75.
162. Kehl-Fie, T.E. and E.P. Skaar, *Nutritional immunity beyond iron: a role for manganese and zinc*. Current opinion in chemical biology, 2010. **14**(2): p. 218-224.
163. Haase, H., *Chapter 21 - Zinc Signals and Immune Function*, in *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, J.F. Collins, Editor. 2017, Academic Press: Boston. p. 261-271.
164. Weekley, C.M. and C. He, *Developing drugs targeting transition metal homeostasis*. Current opinion in chemical biology, 2017. **37**: p. 26-32.
165. Horning, K.J., et al., *Manganese is essential for neuronal health*. Annual review of nutrition, 2015. **35**: p. 71-108.

166. Boycott, K.M., et al., *Autosomal-recessive intellectual disability with cerebellar atrophy syndrome caused by mutation of the manganese and zinc transporter gene SLC39A8*. The American Journal of Human Genetics, 2015. **97**(6): p. 886-893.
167. Lin, W., et al., *Zinc transporter Slc39a8 is essential for cardiac ventricular compaction*. The Journal of clinical investigation, 2018. **128**(2): p. 826-833.
168. Park, J.H., et al., *SLC39A8 deficiency: a disorder of manganese transport and glycosylation*. The American Journal of Human Genetics, 2015. **97**(6): p. 894-903.
169. Leyva-Illades, D., et al., *SLC30A10 is a cell surface-localized manganese efflux transporter, and parkinsonism-causing mutations block its intracellular trafficking and efflux activity*. Journal of Neuroscience, 2014. **34**(42): p. 14079-14095.
170. Quadri, M., et al., *Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease*. The American Journal of Human Genetics, 2012. **90**(3): p. 467-477.
171. Tuschl, K., et al., *Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 11601.
172. Zogzas, C.E., M. Aschner, and S. Mukhopadhyay, *Structural elements in the transmembrane and cytoplasmic domains of the metal transporter SLC30A10 are required for its manganese efflux activity*. Journal of Biological Chemistry, 2016. **291**(31): p. 15940-15957.
173. Chen, P., et al. *SLC30A10: A novel manganese transporter*. in *Worm*. 2015. Taylor & Francis.
174. Erikson, K.M., et al., *Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate*. Pharmacology & therapeutics, 2007. **113**(2): p. 369-377.
175. Oexle, H., E. Gnaiger, and G. Weiss, *Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1999. **1413**(3): p. 99-107.
176. Volani, C., et al., *Dietary iron loading negatively affects liver mitochondrial function*. Metallomics, 2017. **9**(11): p. 1634-1644.
177. Weinberg, E.D., *Iron and infection*. Microbiological reviews, 1978. **42**(1): p. 45.
178. Andrews, N.C. and P.J. Schmidt, *Iron homeostasis*. Annu. Rev. Physiol., 2007. **69**: p. 69-85.
179. Andrews, S.C., A.K. Robinson, and F. Rodríguez-Quinones, *Bacterial iron homeostasis*. FEMS microbiology reviews, 2003. **27**(2-3): p. 215-237.
180. Breuer, W., M. Shvartsman, and Z.I. Cabantchik, *Intracellular labile iron*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2008. **40**(3): p. 350-354.
181. Ganz, T. and E. Nemeth, *Iron homeostasis in host defence and inflammation*. Nature Reviews Immunology, 2015. **15**(8): p. 500-510.
182. Johnson, E.E. and M. Wessling-Resnick, *Iron metabolism and the innate immune response to infection*. Microbes and infection, 2012. **14**(3): p. 207-216.
183. Kanamori, Y., et al., *Hepcidin and IL-1 $\beta$* , in *Vitamins and hormones*. 2019, Elsevier. p. 143-156.
184. Latour, C., et al., *Deletion of BMP6 worsens the phenotype of HJV-deficient mice and attenuates hepcidin levels reached after LPS challenge*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. **130**(21): p. 2339-2343.
185. Nemeth, E., et al., *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. science, 2004. **306**(5704): p. 2090-2093.
186. Verga Falzacappa, M.V., et al., *STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation*. Blood, 2007. **109**(1): p. 353-358.
187. Koury, M.J. and V.H. Haase, *Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy*. Nature Reviews Nephrology, 2015. **11**(7): p. 394.
188. Nairz, M., et al., *Iron and innate antimicrobial immunity—Depriving the pathogen, defending the host*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2018. **48**: p. 118-133.
189. Sonnweber, T., et al., *Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(3): p. 977-987.
190. Dutra, F.F. and M.T. Bozza, *Heme on innate immunity and inflammation*. Frontiers in pharmacology, 2014. **5**: p. 115.
191. Cairo, G., et al., *Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype*. Trends in immunology, 2011. **32**(6): p. 241-247.
192. Dixon, S.J., et al., *Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death*. Cell, 2012. **149**(5): p. 1060-1072.

193. Louandre, C., et al., *Iron-dependent cell death of hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib*. International journal of cancer, 2013. **133**(7): p. 1732-1742.
194. Torti, S.V. and F.M. Torti, *Iron: The cancer connection*. Molecular Aspects of Medicine, 2020: p. 100860.
195. Cui, X. and Z. Xie, *Protein interaction and Na/K-ATPase-mediated signal transduction*. Molecules, 2017. **22**(6): p. 990.
196. Gong, T., et al., *Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes*. Trends in immunology, 2018. **39**(5): p. 393-406.
197. Muñoz-Planillo, R., et al., *K<sup>+</sup> efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter*. Immunity, 2013. **38**(6): p. 1142-1153.
198. Banerjee, M., X. Cui, and Z. Xie, *METHODS FOR DETECTING Na/K-ATPASE-MEDIATED SRC SIGNALING FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CANCER*. 2020, US Patent App. 16/640,617.
199. Chandy, K.G. and R.S. Norton, *Immunology: Channelling potassium to fight cancer*. Nature, 2016. **537**(7621): p. 497-499.
200. Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature Reviews Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-264.
201. Eil, R., et al., *Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function*. Nature, 2016. **537**(7621): p. 539-543.
202. Vodnala, S.K., et al., *T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism*. Science, 2019. **363**(6434).
203. Combs Jr, G. and S.B. Combs, *The role of selenium in nutrition*. 1986: Academic Press, Inc.
204. Frenkel, G.D., D. Falvey, and C. MacVicar, *Products of the reaction of selenite with intracellular sulfhydryl compounds*. Biological trace element research, 1991. **30**(1): p. 9-18.
205. Kupka, R., et al., *Selenium status is associated with accelerated HIV disease progression among HIV-1-infected pregnant women in Tanzania*. The Journal of nutrition, 2004. **134**(10): p. 2556-2560.
206. Kassu, A., et al., *Alterations in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections*. European journal of clinical nutrition, 2006. **60**(5): p. 580-586.
207. Stone, C.A., et al., *Role of selenium in HIV infection*. Nutrition reviews, 2010. **68**(11): p. 671-681.
208. Shivakoti, R., et al., *Pre-antiretroviral therapy serum selenium concentrations predict WHO stages 3, 4 or death but not virologic failure post-antiretroviral therapy*. Nutrients, 2014. **6**(11): p. 5061-5078.
209. Baum, M.K., et al., *Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naive, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial*. Jama, 2013. **310**(20): p. 2154-2163.
210. Kupka, R., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes*. The American journal of clinical nutrition, 2008. **87**(6): p. 1802-1808.
211. Kamwesiga, J., et al., *Effect of selenium supplementation on CD4<sup>+</sup> T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial*. AIDS (London, England), 2015. **29**(9): p. 1045.
212. Manzanares, W., et al., *High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. Critical Care, 2016. **20**(1): p. 1-16.
213. Manzanares, W., et al., *Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. Critical care, 2012. **16**(2): p. R66.
214. Ackland, M.L. and A.A. Michalczyk, *Zinc and infant nutrition*. Arch Biochem Biophys, 2016.
215. MacDonald, R.S., *The role of zinc in growth and cell proliferation*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1500s-8s.
216. Wang, Q., et al., *delta-Aminolevulinic acid dehydratase activity, urinary delta-aminolevulinic acid concentration and zinc protoporphyrin level among people with low level of lead exposure*. Int J Hyg Environ Health, 2010. **213**(1): p. 52-8.
217. Cousins, R.J., J.P. Liuzzi, and L.A. Lichten, *Mammalian zinc transport, trafficking, and signals*. J Biol Chem, 2006. **281**(34): p. 24085-9.
218. Liang, X., R.E. Dempski, and S.C. Burdette, *Zn(2<sup>+</sup>) at a cellular crossroads*. Curr Opin Chem Biol, 2016. **31**: p. 120-5.
219. Kambe, T., et al., *Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2015. **61 Suppl**: p. S44-6.
220. Kimura, T. and T. Kambe, *The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(3): p. 336.
221. Vallee, B.L. and K.H. Falchuk, *The biochemical basis of zinc physiology*. Physiol Rev, 1993. **73**(1): p. 79-118.



222. Hojyo, S. and T. Fukada, 5: *Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis*. Arch Biochem Biophys, 2016.
223. Degirmenci, S., et al., *Cytosolic increased labile Zn(2+) contributes to arrhythmogenic action potentials in left ventricular cardiomyocytes through protein thiol oxidation and cellular ATP depletion*. J Trace Elem Med Biol, 2018. **48**: p. 202-212.
224. Olgar, Y., et al., *Increased free Zn(2+) correlates induction of sarco(endo)plasmic reticulum stress via altered expression levels of Zn(2+) -transporters in heart failure*. J Cell Mol Med, 2018. **22**(3): p. 1944-1956.
225. Tuncay, E., et al., *362 - Both Reactive ROS and RNS Contribute to Intracellular Free Zn2+ Regulation in Cardiomyocytes Via Zinc Transporter ZIP7 Under Hyperglycemia*. Free Radical Biology and Medicine, 2016. **100**: p. S153.
226. Tuncay, E., et al., *Zn(2+)-transporters ZIP7 and ZnT7 play important role in progression of cardiac dysfunction via affecting sarco(endo)plasmic reticulum-mitochondria coupling in hyperglycemic cardiomyocytes*. Mitochondrion, 2018.
227. Tuncay, E., et al., *Zn(2+)-transporters ZIP7 and ZnT7 play important role in progression of cardiac dysfunction via affecting sarco(endo)plasmic reticulum-mitochondria coupling in hyperglycemic cardiomyocytes*. Mitochondrion, 2019. **44**: p. 41-52.
228. Mocchegiani, E., et al., *Zinc, metallothioneins and immunosenescence*. Proc Nutr Soc, 2010. **69**(3): p. 290-9.
229. Haase, H. and L. Rink, *The immune system and the impact of zinc during aging*. Immun Ageing, 2009. **6**: p. 9.
230. Rügkauer, M., J. Klein, and J. Kruse-Jarres, *Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults*. Journal of trace elements in medicine and biology, 1997. **11**(2): p. 92-98.
231. Plum, L.M., L. Rink, and H. Haase, *The essential toxin: impact of zinc on human health*. Int J Environ Res Public Health, 2010. **7**(4): p. 1342-65.
232. Eide, D.J., *Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1763**(7): p. 711-22.
233. Fukada, T., et al., *Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling*. J Biol Inorg Chem, 2011. **16**(7): p. 1123-34.
234. Ibs, K.H. and L. Rink, *Zinc-altered immune function*. J Nutr, 2003. **133**(5 Suppl 1): p. 1452s-6s.
235. Wellinghausen, N., H. Kirchner, and L. Rink, *The immunobiology of zinc*. Immunology today, 1997. **18**(11): p. 519.
236. Kambe, T., Y. Nishito, and K. Fukue, *Chapter 23 - Zinc Transporters in Health and Disease*, in *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, J.F. Collins, Editor. 2017, Academic Press: Boston. p. 283-291.
237. Fraker, P.J. and L.E. King, *Reprogramming of the immune system during zinc deficiency*. Annu Rev Nutr, 2004. **24**: p. 277-98.
238. Knoell, D.L. and M.J. Liu, *Impact of zinc metabolism on innate immune function in the setting of sepsis*. Int J Vitam Nutr Res, 2010. **80**(4-5): p. 271-7.
239. Çavdar, A.O., et al., *Geophagia in Turkey: iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases*. Progress in clinical and biological research, 1983. **129**: p. 71-97.
240. Prasad, A.S., J.A. Halsted, and M. Nadimi, *Nutrition classics. The American Journal of Medicine, Volume 31, 1961. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia*. Nutr Rev, 1983. **41**(7): p. 220-3.
241. Prasad, A.S., et al., *Clinical and experimental. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. 1963*. J Lab Clin Med, 1990. **116**(5): p. 737-49.
242. Stafford, S.L., et al., *Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper*. Bioscience reports, 2013. **33**(4).
243. Bonaventura, P., et al., *Zinc and its role in immunity and inflammation*. Autoimmunity reviews, 2015. **14**(4): p. 277-285.
244. Haase, H., et al., *The biochemical effects of extracellular Zn 2+ and other metal ions are severely affected by their speciation in cell culture media*. Metallomics, 2015. **7**(1): p. 102-111.
245. Espejo, C., et al., *Differential expression of metallothioneins in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis*. Neuroscience, 2001. **105**(4): p. 1055-1065.
246. Pedersen, M.Ø., et al., *Metallothionein-I+ II in neuroprotection*. Biofactors, 2009. **35**(4): p. 315-325.
247. Chowanadisai, W., B. Lönnerdal, and S.L. Kelleher, *Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(51): p. 39699-39707.

248. Huang, L., et al., *The ZIP7 gene (Slc39a7) encodes a zinc transporter involved in zinc homeostasis of the Golgi apparatus*. J Biol Chem, 2005. **280**(15): p. 15456-63.
249. Itsumura, N., et al., *Compound heterozygous mutations in SLC30A2/ZnT2 results in low milk zinc concentrations: a novel mechanism for zinc deficiency in a breast-fed infant*. PLoS one, 2013. **8**(5): p. e64045.
250. Lasry, I., et al., *A dominant negative heterozygous G87R mutation in the zinc transporter, ZnT-2 (SLC30A2), results in transient neonatal zinc deficiency*. Journal of Biological Chemistry, 2012. **287**(35): p. 29348-29361.
251. Moynahan, E., *Zinc deficiency and cellular immune deficiency in acrodermatitis enteropathica in man and zinc deficiency with thymic hypoplasia in fresian calves: a possible genetic link*. The Lancet, 1975. **306**(7937): p. 710.
252. Besecker, B., et al., *The human zinc transporter SLC39A8 (Zip8) is critical in zinc-mediated cytoprotection in lung epithelia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. **294**(6): p. L1127-36.
253. Heyland, D.K., et al., *Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmaconutrient?* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2008. **32**(5): p. 509-519.
254. Read, S.A., et al., *The role of zinc in antiviral immunity*. Advances in nutrition, 2019. **10**(4): p. 696-710.
255. Te Velthuis, A.J., et al., *Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture*. PLoS pathogens, 2010. **6**(11): p. e1001176.
256. Zhang, L. and Y. Liu, *Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review*. Journal of medical virology, 2020. **92**(5): p. 479-490.
257. Liu, J., et al., *Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV*. Journal of medical virology, 2020. **92**(5): p. 491-494.
258. Zhang, H., et al., *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target*. Intensive care medicine, 2020. **46**(4): p. 586-590.
259. Chilvers, M., et al., *The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium*. European Respiratory Journal, 2001. **18**(6): p. 965-970.
260. Cakman, I., H. KIRCHNER, and L. RINK, *Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon- $\alpha$  by leukocytes from elderly persons*. Journal of interferon & cytokine research, 1997. **17**(8): p. 469-472.
261. Berg, K., et al., *Zinc potentiates the antiviral action of human IFN- $\alpha$  tenfold*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2001. **21**(7): p. 471-474.
262. Darma, A., et al., *Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats*. The Indonesian Biomedical Journal, 2020. **12**(1): p. 78-84.
263. Derwand, R. and M. Scholz, *Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19?* Medical Hypotheses, 2020: p. 109815.
264. Truong-Tran, A.Q., et al., *The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death*, in *Zinc Biochemistry, Physiology, and Homeostasis*. 2001, Springer. p. 129-144.
265. Sandstead, H.H. and A.S. Prasad, *Zinc intake and resistance to H1N1 influenza*. American journal of public health, 2010. **100**(6): p. 970.
266. Sargsyan, K., et al., *Targeting 2019 novel coronavirus with clinically safe Zn-ejector drugs*. 2020.
267. Pittet, L.A., et al., *Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of Streptococcus pneumoniae*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2010. **42**(4): p. 450-460.
268. Korant, B., J. Kauer, and B. Butterworth, *Zinc ions inhibit replication of rhinoviruses*. Nature, 1974. **248**(5449): p. 588-590.
269. Lang, C.J., et al., *Dietary zinc mediates inflammation and protects against wasting and metabolic derangement caused by sustained cigarette smoke exposure in mice*. Biometals, 2011. **24**(1): p. 23-39.

- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.4. Fitokimyasalların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

**Prof. Dr. Betül ÇİÇEK**

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

*bcicek@erciyes.edu.tr*



# Fitokimyasalların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

## GİRİŞ

Bağışıklık (immün) sistemi herbiri net rollere sahip, özelleşmiş hücreleri içeren, karmaşık bir ağdan oluşur. Bağışıklık, genellikle yanıtın hızına ve özelliği dikkate alındığında (1) doğal ve (2) adaptif olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal yanıt; hızlı, spesifik ve beklentisel (ileriye dönük) ve klonal olmayan bir yanıt olup, mikrop hattında kodlanan reseptörleri kullanır. Tersine, adaptif (bazen de kazanılmış olarak nitelendirilen) yanıt, spesifik, ileriye dönük, klonal olup, somatik DNA'nın yeniden düzenlenmesiyle oluşan reseptörleri kullanır. Doğal yanıt fagositik hücreler (nötrofiller, monositler ve makrofajlar), inflamatuvar hücreler (bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller) ve doğal öldürücü hücreleri içeren geniş bir hücre deposunu kullanır. Doğal bağışıklık yanıtının moleküler bileşenleri, akut faz proteinlerini ve sitokinleri içerir. Adaptif yanıt; antijenin spesifik B ve T hücrelerinin yüzey reseptörlerine antijen üreten bir hücre aracılığıyla bağlanmasıyla ve bunu izleyen birçok bağışıklık yolağının aktivasyonu, proliferasyonu ve regülasyonu ile ilişkilidir. Bu kaskada yanıt olarak, B hücreleri immünglobulinleri (Ig), anahtar rolü ekstrasellüler mikroorganizmaları tanımak ve yıkımına yardım etmek olan, antijene-özel antikörleri salgılar. T hücreleri antikör üretmek üzere, B hücrelerine yardım eder ve makrofajları tetikleyerek viral olarak enfekte hücreleri doğrudan imha ederek, hücre içi organizmaları yok etme yeteneğine sahiptir. Doğal ve adaptif bağışıklık yanıtları organizmaları, toksinleri ve alerjenleri yok etmek için birlikte çalışırken, normal homeostazı sağlarlar (1).

**Savunma düzeyleri:** Geniş bir çeşitlilikteki çevresel patojenlere ve toksinlere karşı kendini korumak ve potansiyel tehditlerin girişini sınırlandırmak için vücut, bir dizi bariyer mekanizmaları (örneğin bağırsak ve kan-beyin bariyeri) geliştirmiştir. Her bir bariyer çok farklı çevrelerde savunma sağlasa da, etki mekanizmalarında birçok benzerlikler bulunmaktadır. Hücresel bir tabaka tarafından oluşturulan ve iyonların, moleküllerin ve hücrelerin bu iki doku boşluğu arasında hareketini sıkı şekilde düzenleyen fiziksel bir bariyer vardır. Bu bariyer hücreleri kendi işlevlerini dinamik olarak düzenleyen, çok farklı hücre tipleriyle ve fiziksel bariyeri yoklayan çok farklı immün hücrelerle etkileşime girer ve doğal ve adaptif immünite sağlar (1,2).

**1. Doğal Bağışıklık Sistemi:** Doğal bağışıklık sistemi konağın fizyolojik homeostazını sürdürmek ve onu potansiyel patojenik organizmalara karşı korumak için adaptif bağışıklık sistemiyle birlikte çalışan çeşitli moleküllerden, hücrelerden ve süreçlerden oluşur. Doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri geleneksel olarak iki ayrı başlık veya bazen örtüşen iki başlık gibi görülse de, günümüzde bunların yüksek entegrasyonlu ve birbiriyle bağlantılı sistemler olduğu anlaşılmıştır (1,2).

## Doğal Bağışıklık Sisteminde Algılama

**Patern-tanım reseptörleri:** Mikrobiyal patojenlerin tanınması, inflamasyon gibi doğal immün yanıtın başlatılması için elzem bir elementtir ve patojenle-ilintili moleküler paternler olarak (PAMP) bilinen, patojenler tarafından paylaşılan, moleküler yapıları tanıyan moleküler mikrop hattında kodlanan patern-tanım reseptörleri (PRR) aracılık eder. Bu moleküler paternler iyi, nötral ve kötü organizmalarda bulunduğundan, gerçekte mikrobiyal-ilintili moleküler paternler (MAMP) olarak tanımlanmalıdır. MAMP/PAMP algılamasından sonra, PRR'ler enfektif mikropların öldürülmesi için gerekli olan konağın savunma yanıtlarının ilk hattını oluşturan bir dizi sinyal programlarını başlatır. Buna ek olarak, PRR sinyalleri konak savunmasının ikinci hattı olan, adaptif bağışıklığın indüklenmesinden sorumlu dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını kendiliğinden uyarır (1).

Toll-benzeri reseptörler (TLR), tanımlanan ilk PRR'lerdir. TLR sinyal iletiminin azaltılması (downstream) için PAMP'ların, transmembran etki alanlarının ve intrasellüler Toll-interlökin-1 reseptörün (TIR) tanınmasına aracılık eden, lösenden zengin tekrarlayan bölgeler içeren ektodomain (dış etki alanı) tip 1 transmembran proteinleridir. Hücre yüzeyinde ya da intrasellüler veziküllerle ilintili olarak eksprese edilirler. Günümüze değin, insanlarda on adet işlevsel TLR tanımlanmıştır. Her bir TLR virüslerden, bakterilerden, mikobakterilerden, mantarlardan ve parazitlerden türeyen farklı PAMP'ları saptar. Bunlar arasında gram-negatif bakterilerden gelen lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar, lipoteikoik asit, bakteriyal flajellar proteinler, viral çift sarmallı DNA ve mikrobiyal DNA'nın karakteristik CpG motifleriyle birlikte metillenmemiş DNA bulunur. PAMP'lar ve TLR arasındaki etkileşim diğerleriyle birlikte mitojen aktive protein (MAP) kinaz ailesi, nükleer faktör kapp B (NF-κB) ve interferon düzenleyici faktörlerin aktivasyonuna öncülük eden adaptif bir proteinin (MyD88 gibi) oluşumundan sonra sinyal kaskadını başlatır (1,2).

**Doğal Bağışıklık Yanıtının Hücresel Bileşenleri:** Bağışıklık sisteminin tüm hücreleri kemik iliği kökenlidir. Aslında bağışıklık sisteminin primer hücreleriyle birlikte görev yapan tüm inflamatuvar ve yardımcı hücreler, kök hücre kaynaklıdır. Bu kök hücre, bir lenfoid kök hücre ve bir miyeloid kök hücre oluşumunu sağlar. Lenfoid kök hücre daha sonra dört temel olgun lenfosit popülasyonuna farklılaşır: T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve doğal öldürücü-T hücreleri. Mieloid kök hücreler çeşitli farklı granülosit formlarının megakaryositlere, plateletlere ve eritrositlere dönüşümünü sağlar. Granülosit hattındaki hücreler nötrofilleri, monositleri, makrofajları, bazofilleri, eozinofilleri ve mast hücrelerini içeren belirgin immün roller oynar. Kök hücrelerin farklılaşması sitokin ve hücre-hücre etkileşimlerinin dizilimine kritik olarak bağlıdır (1).

**Nötrofiller:** Doğal bağışık yanıtın önemli bir özelliği bakteriyal patojenleri eradike etmek için doku hasarı ve enfeksiyon bölgesinde nötrofillerin sağlanması ve aktivasyonudur. Bu süreçler, disfonksiyonel olursa, bağ dokuların inflamatuvar hastalıklarına, vaskülitik hastalıklara ve sistemik inflamasyon yanıt sendromuna öncülük eder. Nötrofiller hareketli hücrelerdir ve kanda serbestçe veya vasküler endotel boyunca dolaşırlar. Nötrofiller bir enfeksiyon bölgesine pro-inflamatuvar araçlar, adhezyon molekülleri, kemoatraktanlar ve kemokinleri ilgilendiren birçok basamakla ev sahipliği yaparlar. Sağlanan nötrofiller partikül çevresinde membrana bağlı bir vezikül (fagozom) oluşturarak, yalancı ayaklar (psödopodlar) aracılığıyla organizmaları fagosite ederler. Nötrofil sitoplazmik granülleri fagolizozom oluşturur. Bu kompartmanda öldürme iki mekanizma ile olur:

1. Oksijene bağımlı yanıt veya solunum patlaması: Bu mekanizma bir NADPH oksidaz enzimi aracılığıyla oksijenin redüksiyonuyla tekli oksijen, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaller gibi toksik oksijen metabolitlerinin üretimine öncülük edilmesiyle ilgilidir.
2. Oksijenden bağımsız yanıt: Bu yöntemde sitoplazmik granüllerde bulunan yüksek toksisiteye sahip katyonik proteinler ve miyeloperoksidaz ve lizozim gibi enzimler kullanılır (1).

**Monositler ve makrofajlar:** Makrofajlar monosit hattından türerler ve “yabancı olan” ve “yabancı olmayan” molekülleri ayırabilme yeteneğine sahip karbonhidratlar için reseptörler içerirler. Nötrofiller gibi makrofajlar da antikorlar ve komplemanlar için reseptörler içerir ve böylece antikorla ve/veya komplemanla kaplanmış mikroorganizmalar fagositozu artırır. Bir kez vücuda alındığında mikroorganizmalar; anyonlar, nitrik oksit, katyonik peptitler ve proteinler ve lizozimler gibi toksik intrasellüler moleküller tarafından saldırıya uğrar. Makrofajlar aynı zamanda bol miktarda interlökin-(IL)-12 ve interferon-gama gibi sitokin de üretirler, bu da onlara adaptif bağışık yanıtlarda düzenleyici bir rol verir. Yüksek fagositik monositler ve makrofajlar nekrotik dokuda inflamatuvar yanıtı tetikleyen maddeleri serbestleştiren, ölü ve ölmekte olan hücreleri uzaklaştırır. Apoptozis (DNA'nın endonükleazlarla sindirilmesi sonucu programlanmış hücre ölümü) doğal olarak ölen hücreler hücre yüzeyinde kendilerini fagositoz için aday olarak sunan moleküller eksprese ederler (1,2).

**Eozinofiller:** Alerjik inflamasyonda ve antihelmintik yanıtlarda baskın lökositler olan eozinofiller, eozinofil katyonik protein (ECP) gibi katyonik proteinler ve bir dizi sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri içeren intrasellüler granüllerin çokluğu ile karakterizedir. Fagositik özellikleri zayıftır ve aktive olduklarında parazitleri ekstrasellüler sıvıda katyonik proteinler ve reaktif oksijen metabolitleri serbestleştirerek, öldürürler. Lökotrienler, prostaglandinler ve çeşitli sitokinler salgırlar (1,2).

## 2. Adaptif Bağışıklık Sistemi

Adaptif bağışıklık sistemi yüksek yapılı türlerde daha sonra gelişmiştir. Doğal bağışıklığın aksine, adaptif bağışıklık sistemi, somatik hücre DNA'sının yeniden düzenlenmesiyle, antikorlar ve T-hücre reseptörleri (TCR) gibi antijene özel reseptörler üretir. Bu reseptörler patojen tarafından kodlanan spesifik proteinleri (antijenleri) algılar. Adaptif bir bağışıklık sisteminde, lenfosit alt grupları uygun bağışıklık yanıtlarını indüklemeye çok önemli rol oynar. T hücrelerin çoğunluğu yüzeylerinde alfa-ve beta-zincirlerinden oluşan TCR'ler eksprese eder. Bu hücreler yüzeylerinde CD4 veya CD8 molekülleri (TCR ko-reseptörleri) ekspresyonlarına bağlı olarak, iki alt gruba ayrılır. CD4+ T hücreleri diğer immün hücrelerin aktivitesine yardım eden ve onları kontrol eden temel yardımcı T hücreleridir. CD8+ T hücreleri sitotoksiktir; virüslerle enfekte hücreleri veya kansere sebep olma potansiyeli olan mutasyona uğramış hücreleri öldürürler (1).

Yardımcı T hücreleri (Th) tüm açılardan bağışıklık yanıtlarında merkezi role sahiptir. B hücre aktivasyonu, proliferasyonu, antikor sınıfı değiştirme, makrofaj aktivasyonu ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu içeren, tüm B hücre biyolojisinde önemlidirler. Sitokinler Th iletişimleri için temel ağıdır. Dolayısıyla, uygun olmayan aktiviteler özellikle astım, alerji, atopik dermatit ve birçok otoimmün hastalık formunu içeren farklı inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynar. Kronik inflamatuvar olaylara aracılık eden sitokinler hücreler ve humoral inflamasyonda rol alanlar olarak ayrılabilir. Bunların bazıları, IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, IL-18, TNF-alfa ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi, akut ve kronik inflamasyonda önemli roller üstlenir. Son olarak, immün sistemde; hematopoezisin düzenlenmesi, inflamatuvar reaksiyonlar ve farklılaşmamış (Th0) hücrelerinin Th1, Th2, düzenleyici T (Treg) Th9, Th17 ve Th22 hücrelerine farklılaşması gibi birçok biyolojik olay sitokinler tarafından indüklendir. Transkripsiyonun uyarı ileticisi ve aktivatörü olan nükleer faktörler (STAT1), STAT4 ve Tbet ile ayrılan Th1 alt tipi; interferon-gama, TNF-alfa, IL-2, ve IL-12 üreterek, etkin sitotoksik CD8+ T-hücreleri ve makrofajlar NK hücreler gibi doğal immün hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanır. Nükleer faktörler STAT6 ve GATA3 içeren Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sekrete ederek, antikorların üretimi aracılığıyla humoral immünite sağlamak üzere B-hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü aktive eder. Önceden anlatılan sistemik yardımcı T hücrelerinin aksine, IL-17 üreten Th17 hücreleri, sindirim sistemi dahil, lokal inflamasyona-yatkın bölgelerde tanımlanmıştır. Yetim (orphan) retinoik asit reseptör (ROR) ailesi transkripsiyon faktörü ROR-gama-t'nin Th17 gelişimi ve işlevi için gerekli olduğu bildirilmesi, retinoik asidin bir öncülü olan A vitamininin Th17 hücrelerinin ve onların sonucu olan inflamatuvar yanıtların potansiyel bir diyetel inhibitörü olduğuna işaret etmektedir. Dahası, çok sayıda veri Th17 hücrelerinin, kısmen IL-17 ve IL-21'i içeren inflamatuvar sitokinleri üreterek, lokal kronik inflamasyonun başlamasıyla ve yayılmasıyla ilişkisinin yüksek olduğuna dikkat çekmektedir. Treg hücreleri doğal ve adaptif immün yanıtları düzenler. Treg'lerin iki ayrı düzenleyici mekanizmaları keşfedilmiştir: inflamatuvar efektör T-hücreleriyle doğrudan hücre-hücre iletişimi ve immün sistemde toleransın sürdürülmesinde kritik rol oynayan dönüştürücü (transforming) büyüme faktörü beta (TGF-beta) ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu. Bu hücreler CD4+ CD25+ T hücrelerinin baskın bir popülasyonunu oluşturur. Hücre dizisinin (hattının) gelişimi için Treg'ler ya timusta (doğal Treg'ler-nTreg'ler) ya da dalak, lenfo nodları ve intestinal mukoza gibi ikincil lenfoid dokularda (indüklenebilir Treg'ler-iTreg'ler) gelişirler. iTreg'ler IL-10 ve TGF-beta sekresyonu aracılığıyla aktive olmuş efektör T hücreleri üzerinde antiinflamatuvar etkiler gösterir. iTreg'ler periferik lenfoid dokularda doğal CD4+ T-hücrelerinden geliştiği için, iTreg repertuarı alerjenlere, kommensal (ortakçı) mikrobiyotaya, neoantijenlere, alloantijenlere ve öz-antijenlere spesifiktir. iTreg'ler spesifik olarak, ekzojen maddelerin içeriye akışının yaygın olduğu sindirim sistemi, solunum sistemi ve diğer inflamatuvar bölgelerde bol miktarda bulunur (1,2).

B hücreleri yabancı antijenlere karşı immünoglobülinler olarak da bilinen antikorları üretir. Spesifik bir antijenle karşılaştıktan sonra primer aktivasyon sırasında, bir B hücresi immünoglobülin A (IgA), IgG ve IgE dahil olmak üzere, farklı immünoglobülin sınıflarını üreten bir hücreye farklılaşır. IgA enfeksiyondan korunmada kritik bir rol oynar ve mukozal bölgelerdeki ortakçı bakterileri kontrol eder ve mukozal sekresyonlarda dimerik formda olduğu kadar, aynı zamanda gözyaşı, tükürük, ter ve anne sütünden de salgılanır. IgG serumda en fazla bulunan immünoglobülin sınıfıdır ve fetüse plasenta yoluyla ulaşır, dolayısıyla fetüsü enfeksiyondan korur. IgE tip 1 hipersensitivitenin başlamasından sorumludur (1,2).

Memeliler doğal ve adaptif bağışıklık sistemi arasındaki iletişime dayalı, karmaşık bir immün yanıtı sahiptir. Dendritik hücreler immün takipte ve çeşitli organlardaki, özellikle gastrointestinal sistem gibi geniş mukozal yüzeylere sahip organlardaki homeostazda anahtar oyunculardır. Dolayısıyla, dendritik hücreler hem zararsız bağırsak mukozasına ve virüsler, bakteriler ve parazitler gibi patojenik intestinal mikroorganizmalara olduğu kadar, diyet bileşenlerine de maruz kalmaktadır. Yani etkin immün homeostazın sürdürülmesinde anahtar bir rol oynarlar; proinflamatuvar sitokinlerin belirgin sekresyonu gibi dendritik hücrelerin aşırı inflamatuvar yanıtları kronik inflamasyon gelişimine öncülük edebilirken, uygun sitokin sekresyonu ve T-hücre aktivasyonu da potansiyel zararlı patojenlerin etkin temizliği için önemlidir. Dolayısıyla, dendritik hücre aktivasyonunun modülasyonu otoimmün hastalıkları sağlamak için olabildiği gibi, intestinal patojenlere karşı korunmada istenen bir immün yanıtı başlatmada da etkin bir strateji olabilir (1,2).

**Oksidatif stres:** Vücudun doğal antioksidan savunmaları ve artmış serbest radikal üretimi arasındaki bir dengesizlikle indüklenen oksidatif stres; lipitler, DNA ve proteinleri içeren anahtar hücrel moleküllerde hasara öncülük eder. Oksidanlar inflamasyonun anahtar düzenleyicisi olan NF-κB'nin aktivatörleri olduğundan, oksidatif stres doğrudan inflamasyonla bağlantılıdır (2).

İnflamatuvar yanıt sırasında üretilen oksidan moleküller NF-κB, IL-6 ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu aracılığıyla sitokin üretimini artırır (up-regüle ederler). Transkripsiyon faktörü NF-κB hücre sitoplazmasında inhibitör bir alt birime (IκB adı verilen) bağlı olduğundan, inaktif bir formda bulunur. Hücrel uyarılar nükleer bir tanıma bölgesi oluşturmak için IκB'nin ayrılmasını indükler, daha sonra bir dizi fosforilasyon basamaklarının ardından NF-κB alt biriminin hücre çekirdeğine doğru hareket etmesine neden olur ve gen transkripsiyonunu uyarır. NF-κB tarafından düzenlenen farklı özellikte genler bulunmaktadır. Bunların ürünleri sitokinler, adhezyon molekülleri, enzimler ve diğer inflamatuvar araçları içermektedir. Ayrılma ve fosforilasyon süreci redoksa (indirgenme-yükseltgenme) duyarlı bir basamağa sahip olduğundan, bu durum oksidan moleküllerin NF-κB aktivasyonunu uyardığı ve antioksidanların onu inhibe ettiği anlamına gelmektedir. NF-κB up-regülasyonu enfeksiyon ve yaralanma sırasında görülen inflamatuvar yanıtlarla ilintili sitokinlerin birçoğunu kontrol eder. Antioksidan özelliğe sahip besin öğeleri vücudun antioksidan savunmalarına katkıda bulunur ve dolayısıyla inflamasyon sırasında serbestleşen oksidanların doğrudan NF-κB'yi aktive etme ya da konak dokusuna hasar verme yeteneğini sınırlandırır (1,2).

Aterosklerozisin tipik bir özelliği oksidatif olarak modifiye LDL'lerin (okside-LDL) plaklarda birikmesidir. Aynı zamanda, bu lipoproteinlerin aterosklerozisin inflamatuvar durumuna da katkıda bulunduğu ve patogenezinde bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Okside-LDL'nin hücre tarafından alınması reaktif oksijen yapılarının (ROS) oluşumuna öncülük eder. ROS potansiyel olarak çok zararlı maddelerdir, çünkü proteinlerle, DNA ile ya da lipitlerle tepkimeye girebilirler. Diğer bir deyişle, okside-LDL birikimi oksidatif stresin bir başlatıcısı olabilir. Okside-LDL oksidatif stresin ve lipit peroksidasyonu sürecinin önemli bir göstergesi olabilir. Aynı zamanda, ox-LDL'nin kendisi inflamasyonu indükleyebilir. Dokularda okside-LDL birikimi aterosklerozis, yağlı karaciğer ve psöriazis gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonu doğrudan etkileyebilir (2).

**İnflamasyon:** İnflamasyon, doğal immün sistemin patojenlere ya da hasara karşı ürettiği normal, koruyucu ve genellikle geçici bir yanıttır. Beş temel bulgusu vardır; kırmızılık (kızarma), şişme, ısı, ağrı ve işlev kaybı. Bu yanıtlar artmış kan akımının ve kan kılcal damarlarından artmış geçirgenliğin bir sonucudur ve lökositlerin ve büyük moleküllerin (örneğin antikorlar, sitokinler) kandan çevredeki dokulara hareketini artırır. İnflamasyonun amacı, istilacı patojenlerin ve toksinlerin eliminasyonu ve hasarlı dokunun onarılması için immünolojik süreçleri indüklemektir. İnflamasyon geniş bir sitokin, kemokin, adhezyon molekülleri, eikosanoidler ve kompleman proteinleri spektrumunun üretilmesiyle tetiklenir. Bu moleküller enfekte dokuya kan akımı, immün hücre infiltrasyonunu ve aktivasyonunu ve artan vücut ısısı, artan kalp hızı ve azalan iştahı içeren sistemik yanıtların artışını desteklemek için karmaşık düzenleyici ağlar oluşturur. Moleküler düzeyde, inflamatuvar süreç temelinde, inflamasyonun anahtar düzenleyicisi olarak daha önce bahsi geçen, NF-κB tarafından düzenlenir. NF-κB'nin ROS tarafından aktivasyonu oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki mekanistik ilişkiyi açıklar, ancak aynı zamanda virüsler, bakteriyel toksinler, proinflamatuvar sitokinler ve birçok diğer stresörlerle olan



ilişkiyi de açıklar. Aktivasyondan sonra, proinflatuar sitokinler, kemokinler, inflamatuvar enzimler, adhezyon molekülleri ve çeşitli reseptörler gibi NF-κB hedef genleri indüklenir (1,2).

## FİTOKİMYASALLAR

Fitokimyasallar meyvelerde ve sebzelerde bulunan, günlük diyetle alınabilen ve insan metabolizmasını kanser ve diğer dejeneratif hastalıklardan korunma yönünde modüle etme potansiyeli gösteren maddeler olarak tanımlanabilir (3). Fitokimyasal terimi bitki pigmentleriyle yakından ilişkili, yararlı bitki kimyasallarını içermektedir. Bu doğal biyoaktif bileşikler, sağlığı desteklemek üzere görev yaparlar. Aynı zamanda hastalıklara karşı koruyucu özellikleri de bulunmaktadır. Fitokimyasallar besin değerine sahip olarak kabul edilmese de, önemli antioksidan özellikleri vardır. Karotenoidler, izoflavonlar, flavonoidler, indoller, lignanlar, saponinler, organosülfür bileşikleri, polifenoller ve monoterpenler olmak üzere, farklı türde fitokimyasallar bulunmaktadır (4).

Temel kategorileri karotenoidler, izoflavonlar, flavonoidler, indoller, lignanlar, saponinler, organosülfür bileşikleri, polifenoller ve monoterpenler olmak üzere farklı türde fitokimyasallar bulunmaktadır (4).

**Polifenoller:** Flavonoidler, tanenler, fenolik asitler, lignanlar, stilbenler ve bunların çeşitli kimyasal olarak modifiye ya da polimerize türevlerini isimlendirmede kullanılan bir terimdir. Polifenoller bitki hücrelerinde ikincil metabolizma aracılığıyla üretilir ve hem bitkinin çoğalmasında, hem de büyümesinde işlevi vardır. İkincil metabolitler görünüşte savunma (otçullara, mikroplara karşı ya da bitkilerle rekabette) ve sinyal bileşikleri (polen ya da tohum yayan hayvanları etkilemek için) olarak görev yaptığı gibi bitkiyi ultraviyole radyasyondan, oksidanlardan ve çeşitli çevresel risklerden de korur. Dolayısıyla, evrim sırasında doğal seleksiyona maruz kalan adaptif karakterleri temsil ederler (2).

Polifenollerin yapısı fenolik asitler gibi basit moleküllerden, proantosiyanidinler gibi yüksek polimerize bileşiklere kadar değişir ve yapısı büyük farklılıklar gösteren binlerce çeşit farklı bileşikler tanımlanmıştır. Polifenoller meyvelerde ve sebzelerde geniş bir çeşitlilikte bulunur. Aynı zamanda çay ve çikolatada da kateşinler ve flavonoller olarak bulunurlar. Flavonoidlerin diyetdeki polifenollerin yaklaşık üçte ikisini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Flavonoidler; flavonoller, izoflavonlar, flavanonlar, antosiyaninler, flavan-3-oller, proantosiyanidinler ve flavonlar olarak sınıflandırılabilir. Fenolik asitler, tanenler ve stilbenler flavonoid olmayan fenolik bileşikler olarak tanımlanmaktadır (5).

**Polifenollerin Yapısı ve İşlevi:** Bitkiler dünyasında en yaygın bulunan kimyasallar olan polifenoller sebzeler, meyveler ve çay formunda alınabilir. Polifenol ailesi 8000'den fazla yapısal farklılığa sahip molekülden oluşmaktadır. Bu moleküller bitkilerin ikincil metabolitidir ve bir veya daha fazla hidroksil yapıya sahip birçok aromatik halka içerirler. Polifenoller temelde kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar ve diğer kimyasal bileşiklerden bir veya daha fazla hidroksil bileşiği içeren aromatik halkaları (fenoller) ile ayrılırlar. Bu moleküller flavonoidler, fenolik asitler, tanenler ve stilbenler olarak alt gruplara ayrılabilir. Besinlerde polifenoller karmaşık karışımlar olarak ve çoğunlukla doğal formlarında emilmeyen esterler, glikozitler veya polimerler yapısında bulunur (5).

Diyetle polifenol tüketimi bazı polifenollerin ince bağırsakta emilimiyle ilişkili olan, konağın öncü etkisiyle ilgilidir. Emilimi kolaylaştırmak için emilmeyen bileşikler bağırsakta enzimatik olarak hidrolize edilmelidir, sonra yüksek lipit içeriğiyle birlikte serbestleşen glikozitler epitelyal hücreler tarafından pasif difüzyonla veya aktif taşınmayla alınabilir (2,5).

Flavonoidler genellikle herbiri bir karbon köprüsüyle bağlanmış, bir veya daha fazla hidroksil grupları içeren iki veya daha fazla aromatik halkası olan, benzofenon yapıya sahiptir. Fenolik asitler bitkilerin ve mantarların ikincil metabolitleridir ve ultraviyole ışık, böcekler, virüsler ve bakterilerden gelecek hasarlardan korunmak için üretilirler. Ek olarak, bazı bitki türleri diğer bitkilerin çoğalmasını inhibe eden fenolik bileşikler üretir. In vivo ve in vitroda yapılan çok sayıda çalışma polifenollerin antioksidan, antiinflamatuvar ve antitümöral özelliklerini göstermiştir. Ancak, polifenollerin hem in vivo, hem in vitroda oluşturduğu yanıtın çevre bağlamında farklılık gösterdiğini bilmek önemlidir (5,6).

Fenolik asitler sırasıyla fenolik moleküller benzen ve sinamik asitten türeyen hidroksibenzoik asit ve hidroksisinnamik asit olarak alt gruplara ayrılabilir. Fenolik asitler; p-hidroksibenzoik asidin C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>'inde veya hidroksisinnamik asidin C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>'ünde yerleşmiş, herbiri fenolik bir halka içeren, organik karboksilik asitlerdir. P-hidroksibenzoik asit veya hidroksisinnamik asit için maksimum emilim pikleri sırasıyla 280 ve 320 nm'de saptanmıştır. Ferulik asit lipopolisakkaritlerle (LPS) uyarılmış hücrelerde TNF-alfa üretimini inhibe etmiştir. İmmünolojik çalışmalar fenil etil kafeatin TNF'ye yanıt olarak, interferon gama-indüklü protein-10 üretimini kuvvetle ve anlamlı şekilde inhibe ettiğini ve aynı zamanda lenfoid faktörlerin üretimini ve NF-κB aktivasyonunu da inhibe ettiğini göstermiştir (5,7).

Stilbenler 1,2-difeniletillen iskeletiyle karakterize, bir grup bileşiktir. Bu bileşikler biyomedikal alanda sıradışı bir potansiyele sahiptir. Örneğin bir stilben olan resveratrol, insan bağışıklık sisteminde ve antioksidan mekanizmalarında potansiyel olarak çok yararlıdır. Resveratrolün makrofajlar gibi, büyük lenfositler ve dendritik hücreler (DH) gibi, doğal ve adaptif immünitinin merkezi hücresel bileşenlerini doğrudan hedef aldığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında resveratrol immün hücreler üzerindeki CD<sub>28</sub> ve CD<sub>80</sub> aktivasyon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak ve immünsupresör sitokin IL-10 üretimini artırarak, immünomodülatör bir etki göstermiştir (5).

**Polifenoller, İnflamasyon ve İmmünite:** Polifenoller serbest radikalleri temizleme ve diğer prooksidanları inaktive etme yeteneğine sahiptir. Ancak aynı zamanda sistemik inflamasyonu tetikleyen NF-κB ve ilintili hücre sinyal yollarının aktivasyonunu inhibe etme yoluyla antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Farklı sitokinlerin modülasyonu aracılığıyla doğal ve adaptif immüniteyi düzenleyen önemli antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Polifenollerin inflamatuvar süreci ve uyarıcıları çeşitli bireysel ve sinerjistik mekanizmalarla modüle ettiği gösterilmiştir: (a) tirozin ve serin-treonin protein kinazlar gibi B-lenfosit aktivasyonu ve T-hücre proliferasyonu (aynı zamanda anahtar inflamatuvar mediatör NF-κB'yi, indüklenebilir nitrik oksit sentazı, COX-2, MAPK ve protein kinaz-C gibi proinflamatuvar enzimleri inhibe ettiği bilinmektedir) ilintili olduğu bilinen inflamasyonla ilgili sinyal ve enzimatik süreçleri değiştirme; (b) inflamatuvar hücre sekresyonları üzerinde baskılayıcı bir etki gösterme; (c) süperoksit anyonları, hidrojen peroksit gibi inflamatuvar prooksidanları ve serbest radikalleri temizleyerek, oksidatif stresten korunma sağlama ve (d) sitokinler, peptitler, araşidonik asit gibi inflamatuvar araçları modüle etme (5,7).

**Flavonoidlerin İmmünite ve İnflamasyon Üzerine Etkileri:** İkincil bitki metabolitleri olarak kabul edilen flavonoidlerin; antioksidan, antimutajenik, antibakteriyel, antianjiyojenik, antiinflamatuvar, antialerjik, enzim modüle edici ve antikanser gibi çeşitli farmakolojik işlevlere sahip oldukları bilinmektedir. Serbest aglikonlar veya glikozidik konjugatlar olarak bulunan fitokimyasallar şeklinde tanımlanmaktadır. Flavonoidler bir dizi farklı yapıya sahip polifenoliklerdir. Bu çeşitliliğe bağlı olarak, temelde flavonlar, flavanoller, izoflavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanononlar ve kalkanlar olarak gruplandırılırlar. Flavonoidlerin çeşitli farklı yapılara sahip olmaları antikanser ve antiinflamatuvar etkileri de içeren birçok özelliikle sonuçlanmıştır. Günümüzde flavonoidlerin bağışıklık sistemi yanıtını etkileyebileceği ve bağışıklık sistemini modüle edici etkileri olabildiği gösterilmiştir (2,7).

Polifenollerin en önemli sınıfı; bitkilerde aromatik aminoasitler fenilalaninden ve tirozinden, ve aynı zamanda malonattan da sentezlenen flavonoidlerdir. Flavonoidler çeşitli antioksidan etkiler gösteriyor gibi görünmektedir; sadece ROS'u temizleme yeteneğine sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda bir dizi enzimi inhibe ederek veya serbest radikal oluşumuna katılan iz elementleri bağlayarak, onların oluşumunu da baskıladığı gösterilmiştir. Bu metal bağlama özelliği soğan, brokoli, elma, üzüm ve soya fasulyesinde en bol bulunan flavonoid olan ve hem demiri bağlama ve demiri stabilize etme yeteneğine sahip olan kuarsetin için ileri sürülmüştür (2).

Flavonoidler hafif reaktif bileşikler olarak kabul edilebilir. Tipik olarak II-elektronundan zengin aromatik çekirdekler ve bir indirgenme (elektron- ve hidrojen verme) özelliği sağlayan hareketli fenolik-OH grupları ile karakterizedir. ROS üretiminin inhibisyonu-flavonoidler için olası bir antioksidan mekanizma-enzime doğrudan bağlanma ve/veya ROS temizleme ile devam edebilir. Flavonlar ve flavonoller ATP ile yapısal benzerliklerinin bir sonucu olarak, ATP-bağlayan proteinlere genel bir afinite gösterirler. Bu protein sınıfı içerisinde, protein kinazlar özellikle önemli hedeflerdir. Protein kinazlar ATP kofaktöründen bir fosfat grubunun, bir proteine veya peptit substrata transferini

katalize eder. Serin/treonin kinazlar fosfat grubunu kabul eden ligand rezidüsüne göre ayrılırlar. Kinazların katalize ettiği fosforilasyon özellikle hücre büyümesi, proliferasyonu, sağkalımı ve apoptozisiyle ilişkili, çok önemli bir hücre-sinyal mekanizmasıdır. İnflamatuar süreçler içerisinde, flavonoidler nötrofillerin sayısını, mobilitesini, yaşam süresini, doku içine akış yeteneğini ve fagositik aktivitesini artırır (2,8).

**Kuarsetin:** Kuarsetinin antiinflamatuvar etkisi lipoksigenaz gibi enzimlerin inhibisyonuyla ve inflamatuvar araçların inhibisyonu nedeniyle olur. Kuarsetin immüniteyi ve inflamasyonu temelde lökositler üzerinde etki göstererek ve birçok hücre için sinyal kinazları ve fosfatazları, enzimleri ve spesifik bir hücresel işlev için sıklıkla hayati öneme sahip membran proteinlerini hedef alarak etkiler. Kuarsetin muhtemelen mast hücrelerinin hücre membranlarını stabilize ederek, histamin ile diğer alerjik ve inflamatuvar maddelerin üretimini ve salınımını inhibe eder. Kuarsetin, özellikle mast hücrelerinden ve bazofillerden alerjik (IgE-aracılı) mediatörlerin salınımının bir inhibitörüdür. Aynı zamanda;  $Ca^{+2}$  akışının, histaminin, lökotrienlerin ve prostaglandinlerin salınımının ve protein kinaz aktivasyonunun inhibisyonu aracılığıyla insan mast hücre aktivasyonunun da bir inhibitörüdür. Mast hücreleri alerjik yanıtların ve otoimmün hastalıkların patogenezi için önemli, güçlü immün hücrelerdir. Aynı zamanda, IL-8 ve TNF gibi inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili birçok sitokinin salınımını da etkilerler. Bu kuarsetinin astım, sinüzit ve romatoid artrit gibi mast hücre kökenli alerjik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için neden uygun olduğunu da açıklar (2,7).

Kuarsetinin antiinflamatuvar ve antialerjik özellikleri solunum yolu hastalıklarının ve besin alerjilerinin tedavisinde kanıtlanmıştır. Önemli antioksidan özellikleri sebebiyle kuarsetin, üzerinde en sık çalışılan fenolik bileşiktir. Kuarsetin vücudu reaktif oksijen yapılarına karşı koruyan en güçlü flavonoidlerden biri gibi görünmektedir. Kuarsetin zincir oksidasyonundaki başlangıç basamağını inhibe eder ve zincirin yayılmasını önler. Bu aynı zamanda iki radikalın reaksiyonuyla bir zincirin sonlandırılmasını da içerebilir. Kuarsetinin endojen antioksidan kapasitesi serbest radikallerin neden olduğu alerjik hasar sırasında bir dizi hücresel hasarı da modifiye eder. Onarım ve de novo enzimler (lipazlar, DNA onarım enzimleri, proteazlar ve transferazlar) gibi enzimler hasarı onararak ve membranları yeniden yapılandırarak, savunmanın üçüncü hattı olarak görev yapar (2,7,8).

Günümüzde kuarsetinin immün sistemin uyarımı, antiviral aktivite (antiherpes virüs tip I), histamin salınımının inhibisyonu, NF- $\kappa$ B aktivasyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin ve lökotrienlerin inhibisyonu gibi immünomodülasyon ve antiinflamatuvar özellikleri üzerinde odaklanılmaktadır. Kuarsetin belirgin gen ekspresyonunu ve Th-1 kökenli interferon-gama üretimini indüklerken, aynı zamanda normal periferik kan mononükleer hücreleri tarafından Th-2 kökenli IL-4 üretimini de azaltmaktadır. Kuarsetinin antiinflamatuvar profilinin derideki immün hücreler üzerinde etkili olduğu ve deri bariyerinin bozulmasını izleyen ikincil enfeksiyonların gelişimini önlemedeki rolü bilinmektedir (2,7,8).

Kuarsetinin güçlü antiinflamatuvar kapasiteye sahip, uzun-ömürlü (dayanıklı) bir antiinflamatuvar madde olduğu bildirilmektedir. Hem insan, hem hayvan modellerinde farklı hücre türleri üzerinde ifade edilebilen antiinflamatuvar potansiyele sahiptir. Hem mast hücrelerini, hem de gastrointestinal sitoprotektif aktiviteyi stabilize etme özelliği olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda; inflamasyon ve immünite üzerinde modüle edici, iki fazlı ve düzenleyici rol oynayabilir. Ek olarak, kuarsetin dendritik hücre işlevi üzerinde immünosupresif bir etkiye sahiptir (2,8).

**Antosiyaninler, Prosiyanidinler, Epikateşin, Kateşin:** Bir flavonoid grubu ve bir fenilalanin türevi olan antosiyaninler üzümü meyveler, kırmızı üzüm ve üzüm çekirdeğini içeren parlak renkli meyvelerde yaygın olarak bulunur. Meyve ve sebzelerde farklı renklerin oluşumun sorumlu olan antosiyaninler güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar potansiyele sahiptirler. Lipit peroksidasyonunu ve COX-1 ve COX-2 gibi inflamatuvar ajanları inhibe etmektedirler. Antosiyanidinlerin serbest radikalleri temizleyici kapasitesi antosiyaninlerden daha yüksek olup, bu aktivite şeker moleküllerinin sayısındaki artışla birlikte azalmaktadır. Yeşil çaydaki temel polifenolik bileşik olan epigallocateşin-3-gallat (EGCG) serbest radikalleri temizleyici ve DNA hasarına karşı koruyucu yeteneklere sahiptir. Yeşil çay polifenollerinin antiinflamatuvar etkilerinde merkezi bir rol oynamaktadır. EGCG vitro'da ve in vivo'da LPS'nin indüklediği NF- $\kappa$ B aktivasyonunu baskılayarak, NO sentazın up-regülasyonunu inhibe etmektedir. EGCG, MAPK'nin TLR-4-bağımsız

sinyal-alıcı fosforilasyonunu ve aynı zamanda AP-1'i de azaltır. EGCG'nin TLR4-bağımsız inflamasyon uyarıları üzerindeki baskılayıcı etkisi için çeşitli antiinflamasyon mekanizmaları ileri sürülmüştür. EGCG'nin Th17'nin farklılaşması için elzem bir transkripsiyon faktörü olan STAT<sub>3</sub>'ü inhibe ettiği de bildirilmiştir. Romatoid sinoviyal T hücrelerinde STAT<sub>3</sub>'ün modülasyonu Th17 farklılaşmasını baskılar ve Treg'leri artırır. Bir çalışmaya göre, EGCG p-STAT3 727 ve p-STAT<sub>3</sub> 705'i baskılamıştır. STAT<sub>3</sub> ve STAT<sub>5</sub> IL-17 bölgesine bağlanmak için birbirleriyle yarışır, bu durum IL-17 aktivasyonu üzerine STAT<sub>3</sub> ve STAT<sub>5</sub>'in karşılıklı regülasyonunu açıklayabilir. EGCG, STAT<sub>3</sub> aktivitesini baskıladığından, STAT<sub>5</sub>'in IL-17 gen bölgesine bağlanma şansı artar ve IL-17 geni ve protein ekspresyonu inhibe olur (2,9).

Kakao ekstraktları ya da tek başına flavonoidler, monomerler (epikateşin, kateşin) veya polimerler (prosiyanidinler) ile ilgili bazı çelişkili sonuçlar bulunsa da, in vitro'da antiinflamatuvar potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir. Kakao flavonoidiyle zenginleştirilmiş ekstrakt ve epikateşin ile izokuersitirin monomerleri LPS ile uyarım altında makrofajlardan TNF- $\alpha$  ve MCP-1 gibi inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltabilmiştir. Benzer şekilde, epikateşinin tam kan hücre kültüründe IL-6 ve IL-8 üretimini baskılamıştır. Sitokinlerden başka, diğer inflamatuvar moleküller de kakao tarafından etkilenebilir. Epikateşin, prosiyanidin B<sub>1</sub>, prosiyanidin B<sub>2</sub> ve bir kakao ekstraktı makrofajları uyararak, NO salınımını azaltmıştır. Benzer şekilde, in vitro'da kakao fraksiyonlarıyla veya sadece flavonoidlerle muamele çeşitli hücre türlerinde ROS üretimini azaltmıştır (2,9).

Kakaodan izole edilen belli flavanoller ve prosiyanidinler nötrofiller üzerinde LPS'nin indüklediği bazı sinyal yollarını, özellikle oksidatif stres ve aktivasyon göstergelerini ve seçilmiş apoptozis mekanizmalarını iyileştirmiştir. Etki mekanizmalarına bakıldığında, heksamerik kakao prosiyanidinlerinin intestinal epitelyal hücrelerde TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği NF- $\kappa$ B aktivasyonunu modüle etme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir. NF- $\kappa$ B, sitokinleri (diğerlerinin yanı sıra IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa), adhezyon moleküllerini (örneğin ICAM-1, VCAM-1), akut faz proteinlerini ve indüklenebilir enzimleri kodlayan genlerin düzenlenmesiyle ilintili bir transkripsiyon faktörüdür (2,9).

**Krizin, Apigenin, Luteolin:** Krizin, farelerde inflamatuvar bağırsak hastalığı modelinde, nötrofil infiltrasyonunun aktif bir biyokimyasal göstergesi olan miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini azaltmıştır. Krizin insanda süperoksit anyon oluşumunu ve elastaz salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. Krizinle muamele CD206, Arg1 ve Ym1 gibi M<sub>2</sub> marker genlerinin up-regülasyonunu artırabilir ve CCL<sub>3</sub> ve IL-12b gibi M<sub>1</sub> marker genlerinde mRNA düzeylerini azaltabilir. Buna ek olarak, krizin obez farelerin peritoneal makrofajlarında ve in vitro çalışmada kültüre makrofajlarda M<sub>1</sub> fenotipini baskılar ve antiinflamatuvar M<sub>2</sub> fenotipini indükler. Bu aktiviteler krizin antiinflamatuvar bir faktör olarak, ilgili makrofajları M<sub>2</sub> fenotipi yönünde değiştirdiğine dikkat çekmektedir. M<sub>2</sub> makrofaj modeli çalışmaları krizin makrofajlarda peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma'nın (PPAR-gama) mRNA ekspresyonunun transkripsiyonel aktivasyonunu artırdığına ve primer makrofajlarda PPAR-gama bağımlı genler olan CD<sub>36</sub>, Arg1'in ekspresyonunu artırabileceğine işaret etmektedir. Bir başka çalışmada, flavonoidlerin makrofaj fizyolojisi üzerindeki etkisi, birçok flavonoidin hücre canlılığı etkilemeden, makrofaj M-CSF-indüklü makrofajların azalttığını ortaya koymuştur (2).

Krizin, luteolin, apigenin ve baykalein gibi bazı flavonlar insan astımında eozinofilik inflamatuvar reaksiyonları inhibe edebilmiştir. Aynı zamanda, histolojik çalışmalar krizin inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu da azaltabileceğini göstermiştir. Krizin eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve monositler üzerinde doza-bağılı etkiler göstermiş ve aynı zamanda bronkoalveolar lavaj sıvısındaki (BALF) toplam inflamatuvar hücre sayısını da azaltmıştır. Apigenin, luteolin ve krizin flavonları, C2-3'te bir çift bağ ile ve R3'te bir H grubuyla herhangi bir proinflamatuvar sitokini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Ancak, naringenin, kamferol, morin ve kuarsetin bu özelliklere sahip değildir ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe etme yeteneğine sahip değildir (2).

Majör antiinflamatuvar sitokinler arasında IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- $\beta$  bulunmaktadır. Bu sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayabilir. IL-1, TNF-alfa ve IL-18 için bazı spesifik sitokin reseptörleri aynı zamanda proinflamatuvar sitokin inhibitörleri gibi de fonksiyon görür. Romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ya da graft-versus-host hastalığı olan hastalarda IL-1 veya TNF'nin bloke edilmesi yüksek başarıya ulaşmıştır. Flavonoidlerin antiinflamatuvar etkileri için apigenin ve krizin ile luteolin gibi onun yapısal analoglarının insan periferik kan mononükleer

hücrelerinde LPS-uyarımlı proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etme kapasiteleri açısından değerlendirilmiştir. IL-4 ve IL-10 proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve salınımı üzerinde önemli inhibitör etkiler göstermiştir. IL-10 I- $\kappa$ B kinaz (IKK) aktivitesini inhibe edebilmiş ve NF- $\kappa$ B'nin DNA bağlanmasını bloke edebilmiş, dolayısıyla NF- $\kappa$ B nükleer translokasyonunu bloke etmiştir (2). Alternatif olarak, MAPK yolağı bir diğer sinyal transdüksiyonudur. Üç ana MAPK alt grup üyeleri hücre dışı sinyalle-regüle kinaz (ERK), p38 MAPK ve JNK'dır. Üç MAPK aktivitesi olarak ERK, p38 JNK, c-fos ve c-jun mRNA ekspresyonu ve AP-1 transkripsiyonel aktivitesi apigenin ve luteolin ile inhibe olur, ancak kamferol ve krizin sadece JNK aktivitesini baskılar. IL-1, IL-18 ve TNF ailesi gibi bazı proinflamatuvar sitokinler NF- $\kappa$ B ve MAPK sinyal yollarını aktive edebilir. Çeşitli flavonoidlerin antiinflamatuvar etkileri NF- $\kappa$ B sinyal iletim yolağının baskılanmasıyla ilişkilidir. Krizinin iNOS ve COX-2 üretimini down-regüle eden NF- $\kappa$ B'nin bir antagonisti olarak potansiyel özellikler gösterdiği net olarak gösterilmiştir. Krizin NF- $\kappa$ B p65 birimi ve TNF- $\alpha$  düzeyini azaltabilir. Krizin NF- $\kappa$ B antagonisti olarak görev yapmış ve iNOS ile COX-2 üretimini down-regüle etmiştir. iNOS ekspresyonu aktive makrofajların tümörisidal ve bakterisidal işlevlerine aracılık eden uzamış NO üretiminden sorumludur (2).

Flavonoidlerin antioksidan özellikleri serbest radikalleri temizleme ve protein oksidasyonu ile lipit peroksidasyonu ürünlerinin üretimini inhibe etme yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir. Birçok araştırma farklı flavonoid moleküllerinin inflamatuvar sitokinleri baskılama, transkripsiyon faktörlerini ve inflamasyonla ilintili yolları modüle etme ve NO veya ROS birikimini önleme gibi antiinflamatuvar işlevlerini bildirmiştir. Glabridin (GB) *Glycyrrhiza glabra L.* köklerinden elde edilen türe özel bir izoflavandır. Biyolojik aktiviteleri arasında antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler korunma bulunur. GB'nin THP-1 hücrelerinde, RAW 264.7 hücrelerinde ve J774a.1 hücrelerinde LPS'nin indüklediği NO, TNF-alfa ve IL-1beta'yı içeren inflamatuvar araçların üretimini azalttığı bulunmuştur. GB NF- $\kappa$ B ve MAPK sinyallerini bloke ederek, dendritik hücre matürasyonunu inhibe etmiştir (2,9).

Flavonoidlerin insan bazofillerinden ve fare mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. Flavonoidler, alerjen veya anti-IgE antikor-uyarımlı reseptör-eksprese eden hücrelerde (örneğin periferik kan bazofilleri veya mast hücreleri) kimyasal araçların salınımını inhibe eder ve IL-4 ve IL-13 (Th2 tipi sitokinler) sentezini baskılar. Aynı zamanda, aril hidrokarbon reseptörünün aktivasyonu üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak, doğal glikoprotein CD<sub>4</sub>+ T hücrelerinin farklılaşmasını da etkiler. Flavonoidlerin IL-4 ve CD<sub>40</sub> ligand ekspresyonu üzerindeki inhibitör aktivitesi muhtemelen aktive T hücreleri ve AP-1'in nükleer faktörlerinin aktivasyonu üzerindeki inhibitör etkileriyle ilintilidir. Bitkilerden ekstrakte edilen flavonoller kemirgen bazofillerinde ve mast hücrelerinde histamin ve bazı sitokinlerin salınımını inhibe etmiştir. Bazofiller bu denge için mast hücrelerine göre daha fazla sorumludur, dolayısıyla alerji tedavisinde potansiyel doğal maddeler olarak kabul edilebilirler (2,9).

Polifenoller alerjik immün yanıtta çoklu biyolojik yolları ve immün hücre işlevlerini etkileme yeteneği olan etkin antialerjen ajanlar olarak değerlendirilmektedir. En çok araştırılan bitki-kökenli polifenolik bileşikler (flavonoidler) arasında resveratrol, EGCG ve genisteinle birlikte kuarsetin prelinik çalışmalarda hücrel ve humoral immün işlevler üzerinde potent etkiler göstermiştir. Polifenollerin proteinlerle etkileşimi alerjik duyarlılık sürecini modüle edebilir ve mast hücreleri gibi alerjik efektör hücreler üzerindeki doğrudan etkileriyle aracı salınımını inhibe etmesi semptomların azalmasıyla sonuçlanır. Polifenoller insan bazofillerinden ve fare mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder. Flavonlar, flavon-3-oller, kateşinler, antosiyanidinler, flavanonlar, prosiyanidinler ve resveratrol yardımcı- T (Th) tip 1 ve 2 hücreleri (Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>) için çarpık bir dengeyi olumlu etkileyebilir ve antijen-spesifik IgE antikor oluşumunu baskılayabilir (1,2).

Epidemiyolojik çalışmalar polifenollerden zengin meyvelerin ve sebzelerin yüksek alımının kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar ve metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı kanserleri içeren birçok kronik insan hastalığının riskindeki azalmayla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (2,8,9).

**Resveratrol:** Resveratrol (3,5,4'-trihidroksi-transstilben) kimyasal olarak stilben ve fitoaleksinin türevi, flavonoid olmayan bir polifenoldür (10,11). Doğal olarak trans konfigürasyonunda bulunur. Ancak ultraviyole ışığa maruz kaldığında, kolaylıkla cis-resveratrole dönüşür. Trans-resveratrol fizyolojik olarak daha aktiftir, *Polygonum capsidatum* ve yerfıstığı gibi birçok bitki tarafından üretilir. Üzüm, keçi yemişi, yaban mersini ve kurt pençesi gibi çok sayıda bitki tarafından da doğal olarak üretilir. Bitkilerde hasar ya da maya saldırılarına karşı sentezlenmektedir (11). Antimikrobiyal, kemopreventif, antikanser/proapoptotik, antiinflamatuar ve antioksidan olmak üzere bir dizi farmakolojik aktiviteye sahiptir. İnflamatuar moleküller resveratrol tarafından kuvvetle inhibe olmaktadır. Resveratrolün immünomodülatör etkileri arasında makrofajlarda, epitelyal, Jurkat, miyeloid ve dendritik hücrelerde LPS ya da TNF- $\alpha$  aracılı NF- $\kappa$ B inhibisyonu bulunmaktadır (10).

**İzotiyosiyanatlar:** İzotiyosiyanatlar “-N=C=S” yapısı ile karakterize edilen moleküler yapının genel adıdır (12). Doğal izotiyosiyanatlar brokoli, karnabahar, lahana türleri, hardal, su teresi ve yaban turpu gibi *Crucifera* (turpgiller) sebzelerinin acı lezzetinden ve keskin kokusundan sorumlu bir grup ikincil metabolittir (13). *Crucifera* familyasında en fazla tüketilen ve en geniş yenebilir bitki grubu *Brassica* türündeki sebzelerdir (14, 15).

*Crucifera* familyasında yer alan pek çok sebzenin bileşiminde yer alan izotiyosiyanatların insan sağlığı için önemi birçok çalışmada incelenmektedir. Bu bileşiklerin insan vücudunda bulunan ve faz 2 enzimleri olarak bilinen bir grup enzimi aktive ederek, vücuttaki antioksidan kapasitesinin artmasını sağladığı bildirilmektedir. Bu şekilde dolaylı antioksidan etki sağlayan bu bileşiklerin besinlerle alınan fenolik bileşikler, askorbik asit ve beta-karoten gibi doğrudan antioksidan etkili besin öğelerine benzer şekilde bazı kanser türlerinin önlenmesinde olumlu etkileri olduğu da bildirilmektedir (16).

*Crucifera* bitki ailesi yüksek glukozinolat içerikleriyle diğer sebzelerden ayrılmaktadır. Bir beta-tioglikozit-N-hidroksisülfat olan glukozinolatlar, zincirlerinde 120'den fazla aminoasit içermektedir (15). Glukozinolatlar bitkinin kendi dokularında bulunan mirosinaz enzimi ile izotiyosiyanatlar ve indollerini oluşturmak üzere hidrolize uğrarlar. Deneysel çalışmalar bu yıkım ürünlerinin zenobiyotikleri (ilaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisitler, pişmiş besinlerin piroliz ürünleri, alkaloidler, ikincil bitki metabolitleri, küfler, bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinler gibi doğal ve insanların ürettiği kimyasallar) metabolize eden enzimleri uyarma, kanserin ortaya çıkışını baskılama ve DNA metilasyonunun inhibisyonu gibi bir dizi antikarsinogenik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (14).

Sülforafan ve diğer izotiyosiyanatlar bitkilerde inaktif glukozinolat öncülü şeklinde sentezlenir ve depolanır. Glukozinolatlar mirosinaz (beta-tioglukozidaz) enzimi aracılığıyla izotiyosiyanatlara dönüşürler. Bu enzim bitki hücrelerindeki glukozinolatlardan fiziksel olarak salgılanır, ancak mikroorganizma ya da böcek saldırısı gibi durumlarda hücrede hasar oluştuğunda, ya da besinlerin mekanik olarak işlenmesi sırasında çiğneme ya da besin hazırlama sırasında serbestleşir. Bu hidroliz aynı zamanda memelilerin gastrointestinal sistemindeki mikrobiyota tarafından da gerçekleştirilebilir (17).

İzotiyosiyanatların kanser gelişimini çoklu mekanizmalar aracılığıyla inhibe edebileceği ortaya konmuştur. Bunlar şöyle özetlenebilir:

1. Karsinogenleri metabolize eden enzimleri modüle ederek, DNA'yı koruma,
2. Hüresel antioksidanları artırarak ve bu durumu sürdürerek oksidatif stresi azaltma,
3. Kanser başlangıç aşamasında yapısı değişmiş ve/veya neoplastik hücrelerin klonal çoğalmasını geciktirerek ya da önleyerek hücre proliferasyonunu inhibe etme,
4. Diğer etkiler (antiinflamatuar, antiinfeksiyon ve büyük olasılıkla farklılaşmanın uyarılması) (18).

**Kurkumin:** Kurkumin polifenolik bir diyet fitokimyasal olup, *Curcuma longa L.* (turmerik-zerdeçal) köklerinde bulunan biyoaktif bir pigmenttir. Turmerik (zerdeçal) ve kimyasal bileşenleri geleneksel tıpta ve Asya mutfağında renklendirici ve gıda katkı maddesi olarak binlerce yıldır kullanılmaktadır. Kurkumin; antioksidan, kemopreventif, proapoptotik, antiinflamatuar, antiiskemik, hepatoprotektif,

antimikrobiyal ve kemoterapötik dâhil, geniş farmakolojik aktiviteler gösterir. Dahası, bilimsel kanıtlar kurkuminin immünomodülatör potansiyeline işaret etmektedir. Kurkuminin oksidatif stresin sistemik göstergeleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların serum aktivitelerini artırabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Kurkuminin serbest radikaller üzerindeki etkisi çeşitli farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Reaktif oksijen ve azot türleri (ROS ve RNS) gibi serbest radikallerin farklı formlarını temizleyebilir; glutatyon (GSH), katalaz ve SOD enzim aktivitelerini modüle edebilir; aynı zamanda lipoksigenaz/siklooksijenaz ve ksantin hidrogenaz/oksidaz gibi ROS-oluşturan enzimleri de inhibe edebilir. Buna ek olarak, kurkuminin lipofilik bir bileşik olması onu peroksil radikalleri için etkin bir temizleyici haline getirir; dolayısıyla E vitamini gibi kurkumin de zincir-kıran bir antioksidan olarak da kabul edilmektedir (2,19).

Kurkumin T hücrelerinin, B hücrelerinin, makrofajların, nötrofillerin, NK hücrelerinin ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu modüle ettiği kadar, normal bir vücutta immün sitokinlerin sekresyonunu da modüle etmektedir. Kurkuminin bir dizi farmakolojik aktivitesi farklı biyolojik hedefler ve sinyal yollarıyla etkileşime girme yeteneğinden köken alır. Bazı çalışmalar kurkuminin immünomodülatör aktivitesinin doğrudan TLR'leri (bir LPS reseptörü olan TLR4 gibi) hedef almasıyla (aktivasyon) ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Kurkuminin immün yanıtları modülasyon için altta yatan diğer mekanizmalar NF- $\kappa$ B, AP-1, STAT gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin regülasyonuna ve aynı zamanda sinyal yollarının baskılanmasına atfedilmektedir. NF- $\kappa$ B; T hücrelerinde IL-1, IL-2 ve interferon-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde anahtar rol oynamaktadır. Kurkuminin çok yönlü etkileri (IL-1 üretiminin baskılanması gibi) I $\kappa$ B kinaz- $\alpha$  (IKK- $\alpha$ ) fosforilasyonunun inhibisyonu aracılığıyla NF- $\kappa$ B aktivitesinin baskılanmasından ve NF- $\kappa$ B p65 alt biriminin nükleer translokasyonunun önlenmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kurkumin IL-4 ve/veya IL-13 sekresyonunun ve STAT $_6$ 'ya bağımlı bir yolağın indüklenmesi aracılığıyla M $_2$  makrofajlarının polarizasyonunu indüklemektedir. Kurkumin klinik potansiyele sahip yeni bir antiinflamatuvar ve immünomodülatör ajan olarak tanıtılmaktadır. Kurkuminin çeşitli inflamatuvar hastalıklarda etkilerini hangi moleküler regülasyonla gösterdiğini anlamak inflamatuvar hastalıkları azaltmaya yönelik potansiyel yeni tedavileri keşfetmede önemli olacaktır (2, 19).

B lenfosit uyarıcısı (BLYS) otoimmün hastalıklarda B hücre proliferasyonu ve otoantikör sekresyonu için önemli bir sitokindir. Kurkumin sistemik lupus eritematozus (SLE) ve RA gibi otoimmün hastalıklarda BLYS'yi hedefleyen başarılı bir tedavi olarak görev yapma potansiyeli vardır. Kurkuminin BLYS ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisi NF- $\kappa$ B'nin DNA'ya bağlanmasını ve p65'in nükleer translokasyonunu inhibe ederek, NF- $\kappa$ B aktivitesini azaltmasına bağlıdır (2).

Kurkuminin dendritik hücrelerin matürasyonunu inhibe ettiği ve doza bağlı olarak dendritik hücrelerin yüzeyinde ko-stimülatör moleküllerin (CD $_{80}$  ve CD $_{86}$ ), MHC sınıf II'nin ve CD40'ın ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Kurkuminle muamele edilen dendritik hücreler mannoz reseptör aracılı endositoz aracılığıyla yüksek bir antijen yakalama kapasitesine sahiptir. Kurkuminle matürasyonun inhibisyonu kortikosteroidler, IL-10, TGF-beta, siklosporin, 1,25-dihidroksi D $_3$  vitamini ve aspirin aktivitesiyle benzerdir. İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) eksprese eden insan dendritik hücreleri matürasyon yeteneğine sahiptir. Kurkuminin COX-2/prostaglandin E $_2$  (PGE $_2$ )'ye bağımlı bir yolağın aracılığıyla IDO ekspresyonunun inhibisyonuyla dendritik hücrelerin matürasyonunu baskıladığı bulunmuştur. Hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1; CD $_{54}$ ) gibi adhezyon molekülleri hücreler arası adhezyon ve T hücre yanıtlarını düzenlemede önemlidir. İntegrin ailesine ait bir protein olan CD11c hücre adhezyonunun önemli bir düzenleyicisidir ve dendritik hücrelerde fazlaca eksprese edilir. Kurkumin dendritik hücre yüzeyinde daha önce bahsedilen her iki markerin de ekspresyonunu önemli oranda azaltır. Azalmış CD $_{11c}$  kurkuminin-indüklediği AP-1 inhibisyonunun bir sonucu olabilir. Kurkumin makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2), IL-1b, keratinosit kemoatraktan (KC), IL-8 (insan nötrofillerinin kemotaksisine aracılık eder) ve nötrofillerde ve makrofajlarda MIP-1a'nın LPS-uyarımına ekspresyonunu ve sekresyonunu azaltır. Aynı zamanda monositlerde/makrofajlarda NF- $\kappa$ B sinyal yolağının inhibisyonu ile iNOS, IFN-gama ve IL-12 düzeylerini de azaltır. Çeşitli çalışmalarda, kurkumin varlığında makrofaj fagositik aktivitesinde önemli bir artış da gözlenmiştir. Bu çalışmalar kurkuminin makrofajlarda oksidatif ve lipid-aracılı hasarları azaltmada potansiyel yararlarına işaret

etmektedir. Dahası, kurkuminle önceden muamele etmenin LPS-uyarımli makrofajlarda NF-κB'yi baskılayarak, IL-12 üretimini anlamlı düzeyde inhibe etmesinin, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T hücrelerinde IL-4 üretiminin artışıyla ve IFN-gama üretiminin inhibisyonuyla sonuçlandığı bildirilmiştir (2).

Çeşitli çalışmalarda kurkuminin B hücre aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kurkumin rat splenositlerinde LPS'ye yanıt olarak antikor üretimini (IgG<sub>2a</sub>, IgE ve IgG<sub>1</sub>; ve özellikle IgG<sub>1</sub>) azaltabilir. NF-κB aktivasyonuna öncülük eden TLR sinyalleri B hücre aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Kurkuminin aynı zamanda yüksek yağlı beslenen hayvanlarda IgA üretimini artırarak ya da IgA degradasyonunu (yıkımını) baskılayarak intestinal immün işlevi artırdığı bildirilmiştir. Bu gözlemler kurkuminin B hücre-aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde potansiyel etkilerine işaret etmektedir. Önceki çalışmalarda kurkuminin CD<sub>8</sub><sup>+</sup> ve CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T hücre alt gruplarında immünomodülatör etkileri olduğu sıklıkla bulunmuştur. Kurkumin makrofajlarda IL-12 üretimini baskılayarak, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T hücrelerinde Th1 sitokin profilinin üretimini inhibe edebilir; dolayısıyla kurkumin Th1-aracılı immün hastalıklarda olası bir terapötik etkiye sahip olabilir. Bazı kanıtlar kurkuminin IL-6, IL-21, IL-17 ve ROR-gama-t sinyal ekspresyonunu down-regüle ederek, aynı zamanda da STAT<sub>3</sub> fosforilasyonunu inhibe ederek, Th<sub>17</sub> hücrelerinin farklılaşmasını ve gelişmesini inhibe ettiğine dikkat çekmektedir. Dendritik hücrelerin kurkuminle muamelesinin FoxP3<sup>+</sup> Treg hücrelerin gelişimini indükleyebildiği bildirilmiştir. Kurkuminin proinflamatuvar sitokinler üzerindeki modülatör etkileri için anahtar bir mekanizma NF-κB'nin baskılanmasıdır. IL-1'in IL-1 reseptör-1'e (IL-1R1) bağlanmasından sonra NF-κB, MyD88 ve Tollip gibi çeşitli aracılarn aktivasyonu ile, çeşitli sinyal yolları aracılığıyla aktive olur. Kurkumin fare timoma EL-4 hücrelerinde IL-1 aracılı IL-1 reseptör-ilişkili kinazın (IRAK) IL-1R1'e bağlanmasını bloke eder ve dolayısıyla NF-κB aktivasyonunu inhibe eder. Kurkuminin sitokinler, kemokinler, IL-1β, IL-6, çözünür CD<sub>40</sub> ligandı, IL-8, MIP-1, MCP-1, TNF-α, adhezyon molekülleri, C-reaktif protein (CRP), CXCR-4, PGE2 ve çözünür vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (sVCAM-1) gibi çeşitli inflamatuvar aracılarn serum düzeylerini olduğu kadar eritrosit sedimentasyon hızını da düşürdüğü bildirilmiştir (2,19).

**Fenolik Asitler:** Fenolik asitler hidrojen atomları verme ve tekli oksijeni yakalama yeteneğine sahip hidroksillenmiş aromatik halkaları nedeniyle antioksidan aktiviteye sahiptir. Bazı fenolik asitler inflamasyon, hücre farklılaşması ve proliferasyonunun kontrolü ile ilişkilendirilen aktivatör bir protein olan AP-1'in transkripsiyonel aktivitesini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Spesifik olarak, kafeik asidin lökotrienlerin biyosentezi, hastalıkların immünoregülasyonu ile ilişkili bileşenler, astım ve alerjik reaksiyonlar için seçici bir bloker olduğu keşfedilmiştir (2).

Fenolik asitler, özellikle hidroksi-sinamik asit türevleri, geniş biyolojik ve farmakolojik etkileri nedeniyle, kısmen antioksidan etkilerine ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inflamatuvar hastalıklar gibi patolojilerin tedavisinde ileri sürülen etkinliklerine bağlı olarak, önemli ölçüde dikkat çekmektedir. Bunun da ötesinde, birçok fenolik bileşimin immün sistemi MAPK ve NF-κB sinyal yolları ile modüle ettiği bildirilmiştir. p-kumarik asit NF-κB ve MAPK sinyal yollarını LPS'nin indüklediği inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek, bloke etmektedir. Dolayısıyla, p-kumarik asit romatoid artrit gibi otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde immünosupresif bir ajan olarak kullanılmaya potansiyeline sahiptir. Diğer çalışmalar kafeik asidin inflamatuvar sitokinleri azalttığını ve inflamatuvar yolların, c-jun-N-terminal kinaz, NF-κB ve COX-2 ekspresyonunun indüklenmesini azalttığını göstermiştir. Yani, kafeik asit, gallik asit, p-kumarik asitler ve ferulik asit gibi fenolik asitler glutatyon peroksidaz (GPx), SOD ve katalaz gibi önemli antioksidan etkiler gösterirler, aynı zamanda da antimikrobiyal aktiviteye de sahiptirler (2).

**Polifenollerin Epigenetik Mekanizmayı Modülasyonu:** Çeşitli çalışmalarda polifenollerin DNA metilasyonu veya histon modifikasyonlarını içeren epigenetik mekanizmaları modüle ettiğini göstermiştir. Bu açıdan, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü (EGCG, kurkumin, genistein, kuarsetin), histon asetiltransferaz (HAT) aktivatörü (genistein), HAT inhibitörleri (EGCG, kurkumin), sessiz bilgi düzenleyici (Silent Information Regulator-SIRT-sirtuin proteinleri) aktivatörü (resveratrol) ya da SIRT inhibitörü (genistein) olarak birçok doğal bileşik tanımlanmıştır (5,19).

Polifenollerin epigenetik mekanizmaları modülasyonunda EGCG'nin DNA metiltransferaz-1 (DNMT1) üzerindeki inhibitör etki göstermesiyle birlikte, baskılanmış genlerin transkripsiyonel aktivitelerinin



reaktivasyonu olarak bildirilmiştir. Bu inhibitör etki siliko moleküler modelleme çalışmalarına göre EGCG ve DNMT1 arasında doğrudan bir etkileşimle belirlenebilir. Son yapılan çalışmalar DNMT1 regülasyonunda iki mekanizma tanımlamıştır. Kateşol-içeren polifenoller S-adenozilmetionini (SAM) bir metil donörü olarak kullanarak, kendi metilasyon sürecinden türeyen S-adenozilhomosistein (SAH) üretimiyle inhibitör bir etki göstermektedir. Bu süreç DNMT'lerin yarışmalı olmayan bir inhibitörü gibi rol oynarak, SAH birikimini desteklemektedir. Kurkumin muhtemelen bir kovalent etkileşimine bağlı olarak, benzer bir inhibe edici etki göstermiştir. Polifenoller aracılığıyla histon modülasyonu ile ilgili olarak, EGCG'nin sessizleştirilmiş tümör supresör genler olan p16INK4a ve Cip1/p21'in reekspressiyonunu, HDAC aktivitesi ve H3 histon (H3-K9 ve 14) üzerindeki lizinler 9 ve 14'ün artmış asetilasyonunun kısmi inhibisyonu ile indüklemeye ve aynı zamanda da metillenmiş H3-Lys 9 düzeylerini de azaltma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Dahası, kurkumin kanser hücrelerinde p300'ün proteazom-bağımlı degradasyonunu indükleyerek, HAT aktivitesini inhibe etmiştir ve aynı zamanda Raji hücrelerinde p300, HDAC1, HDAC3 ve HDAC8 proteinlerinin ekspresyonunu da inhibe ederek, NF-κB sinyal yolağını modüle etmiştir. Bundan da öte, kuarsetin HL60 lösemi hücrelerinde HAT aktivasyonunu ve HDAC inhibisyonunu indüklemiş, artmış histon H3 asetilasyonunu artırmış ve FasL-ilintili apoptozisi indüklemiştir (5, 20).

**Polifenoller ve İmmünonütrisyön:** İmmünonütrisyön; immün sistemin ya aktivitesinin, ya da immün sistemin, besin öğeleri veya spesifik besinlerle normal diyetle alınan miktarların üzerindeki bir alımının etkileriyle modülasyonu olarak tanımlanabilir. İmmünonütrientler immün sistem üzerinde bir etkisi olan besin öğeleridir. Makro besin öğeleri olarak çeşitli elzem olan ve olmayan aminoasitler, mikro besin öğeleri olarak bazı vitaminler ve iz elementler ve aynı zamanda prebiyotikler ve probiyotikler ile tıbbi uygulamalardaki mikrobiyal nükleozitler dahil olmak üzere, bu tanıma giren birçok besin ögesi vardır (2,5).

## Sonuç

Fitokimyasalların bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazıları hayvan deneyleriyle ya da hücre kültürü çalışmalarıyla sınırlıdır. Bazıları klinik ve hatta meta-analiz çalışmalarıdır. Bu grupta yer alan polifenollerin inflamatuvar süreçleri modüle ettiği ve çeşitli bireysel ve sinerjistik mekanizmalar aracılığıyla uyarıcı oldukları gösterilmiştir. B-lenfosit aktivasyonu ve T-hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu bilinen tirozin ve serin-treonin protein kinazlar gibi inflamasyonla ilintili enzimatik süreçleri ve sinyalleri değiştirebilirler. Aynı zamanda; anahtar inflamatuvar aracı NF-κB, iNOS, proinflamatuvar enzimler COX-2, MAPK ve protein kinaz C'yi inhibe ettikleri de bilinmektedir. İnflamatuvar sitokinler üzerinde büyük ölçüde baskılayıcı bir etki gösterirler ve antiinflamatuvar sitokinleri artırır. Polifenoller serbest radikalleri ve süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit gibi inflamatuvar prooksidanları temizleyerek, oksidatif strese korurlar. Polifenollerin epigenetik önemi yaygın olarak çalışılmıştır. Polifenollerin prebiyotik özellikleri, 2017 yılından bu yana resmi olarak kabul edilmiştir. Bu "sihirli moleküller" için hastalıkların, özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde terapötik olarak ve sağlığı etkin şekilde korumak ve geliştirmede kullanılmak üzere bir kapasite bulunmaktadır.

## Referanslar

1. Noakes, P.S., Michaelis, L.J. 2013. "Innate and adaptive immunity". In: Diet, Immunity, Inflammation, Editors: Philip C. Calder, Parveen Yacoob, Chapter 1, Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Number: 232, pp 3-33.
2. Özel Tekin, İ., Marotta, F. 2018. "Polyphenols and immune system". In: Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease, Ross, Watson R., Preedy, V., Zibadi, S., (Eds), Second Edition, Volume 2, Chapter 22, Elsevier Academic Press, pp 263-74.
3. Ejaz, S., Ejaz, A., Matsuda, K., Lim, C.W. 2006. "Limonoids as cancer chemopreventive agents". *J Sci Food Agric* 86 (1): 339-45.

4. Mann, N. 2010. Phytochemicals: The Colors of the New Millennium. *Access* 56 (2): 97-9.
5. Ding, S, Jiang, H., Fang, J. 2018. "Regulation of immune function by polyphenols". *Journal of Immunology Research* Article ID: 1264074. <https://doi.org/10.1155/1264074>.
6. Fengmei, Zhu., Bin, Du., Baojun, Xu. 2018. "Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 58 (8): 1260–70.
7. Hosseinzade, A., Sadeghi, O., Biregani, A.N., Soukhtehzari, S., Brandt, G.S., Esmailzadeh, A. 2019. Immunomodulatory Effects of Flavonoids: Possible Induction of T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Regulatory Cells Through Suppression of mTOR Pathway Signaling Activity. In: M. Mahmoudi, N. Rezaei (eds.), *Nutrition and Immunity*, Springer Nature Switzerland AG, Chapter 22, pp 437-48.
8. Ioannone, F., Miglio, C., Raguzzini, A., Serafini, M. 2013. "Flavonoids and immune function" In: *Diet, Immunity, Inflammation*, Editors: Calder, P.C., Yacoob, P., (Eds), Chapter 15, Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Number: 232, pp 379-415.
9. Mozaffarian, D., Wu, J.H.Y. 2018. "Flavonoids, Dairy Foods, and Cardiovascular and Metabolic Health: A Review of Emerging Biologic Pathways". *Circ Res* 122 (2): 369-84.
10. Jantan, I., Ahmad, W., Bukhari, S.N.A. 2015. "Plant-derived Immunomodulators: An Insight on Their Preclinical Evaluation and Clinical Trials". *Front Plant Sci* 6: 655.
11. Reiter, E., Azzi, A., Zingg, J.M. 2007. "Enhanced Anti-Proliferative Effects of Combinatorial Treatment of  $\delta$ -tocopherol and Resveratrol in Human HMC-1 cells". *BioFactors* 30 (2): 67-77.
12. Peng, Y., Bao-An, C., De-Long, L. 2008. Anticancer mechanisms and researches of isothiocyanates. *Chin J Natural Med* 6: 325-32.
13. Brown, K.K., Hampton, M.B. 2011. Biological targets of isothiocyanates. *Biochimia et Biophysica Acta* 1810: 888-94.
14. McNaughton, S.A., Marks, G.C. 2003. "Development of A Food Composition Database for the Estimation of Dietary Intakes of Glucosinolates, the Biologically Active Constituents of Cruciferous Vegetables". *Br J Nutr* 2003; 90: 687-97.
15. Minich, D.M., Brown, B.I. 2019. "A Review of Dietary (Phyto) Nutrients for Glutathione Support". *Nutrients* 11, 2073.
16. Onsekizoğlu, P., Acar, J. 2003. "İzotiyosiyanatlar ve İnsan Beslenmesindeki Önemi". *Gıda Mühendisliği Dergisi* 15 (1): 37-42.
17. Herr, I., Büchler, M.W. 2010. "Dietary Constituents of Broccoli and Other Cruciferous Vegetables: Implications for Prevention and Therapy of Cancer". *Cancer Treatment Reviews* 36: 377-383.
18. Zhang, Y. 2004. "Cancer-preventive Isothiocyanates: Measurement of Human Exposure and Mechanism of Action". *Mut Res* 555: 173-190.
19. Kotecha, R., Takami, A., Espinoza, J.L. 2016. "Dietary Phytochemicals end Cancer Chemoprevention: A Review of the Clinical Evidence". *Oncotarget* 32 (7): 52517-29.
20. Hayat K, Iqbal H, Malik U, Bilal U, Mushtaq S. 2015. "Tea and Its Consumption: Benefits and Risks". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55 (7): 939-54.

- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.5. Prebiyotik, Probiyotik, Sinbiyotiklerin ve Fermente Gıdaların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

**Prof. Dr. Tarkan KARAKAN**  
TÜBA Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi  
*mail@gelmeli.net*



## Prebiyotik, Probiyotik, Sinbiyotiklerin ve Fermente Gıdaların Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Probiyotikler insan sağlığı için faydalı olan mikroorganizmalar olarak özetlenebilir. Bu mikroorganizmalar günümüzde endüstrinin piyasada bulunan ürünlerinden ibaret gibi görünmektedir. Ama gelecek muhtemelen daha farklı olabilir. Bu konuyu daha iyi anlayabilmek için insan bağırsak mikrobiyotası kavramını incelemek gerekir.

Bağırsak mikrobiyotası son yıllarda bilimsel araştırmaların önde gelen konusu olmuştur. Bunun nedeni bağırsak mikrobiyotasının insan vücudunda oldukça önemli bir yer tutmasıdır. Rakamlara bakılacak olursa, 70 kg lık bir insanın yaklaşık 1-2 kg ı bakterilerden oluşmaktadır. Bu bakterilerin yaklaşık %90 ı bağırsaklarda yerleşmiş durumdadır. İlginç olarak immün sistem hücrelerimizde de %80 i bağırsaklarımızda yerleşmiştir. Bu nedenle aslında bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem ara yüz oluşturarak yan yana yerleşmiş durumdadır. Bu açıdan bakıldığında immün sistem üzerine etkileri açısından önemli bir yer tutmaktadır. Yine insan vücudundaki canlı hücre sayısı açısından bakıldığında, bu hücrelerin sadece %10 u insan hücresi, diğerleri bakteri hücreleridir. Genom sayısı bakımından da bakterilerin genomu insan genom sayısından kat kat fazladır. Yüzey alanı olarak bakteriler iki tenis kortu büyüklüğündedir. Tüm bu rakamlar göz önüne alındığında, aslında mikrobiyota sanal bir organdır ve işlevleri, genetik yapısı, metabolizması birçok organdan daha büyüktür. Diğer bir konu ise bağırsaklarımızın içerdiği nöronlara bakıldığında, beynimizdeki kadar nöron içerdiği görülmektedir, hatta bu nedenle bağırsaklarımıza ikinci beyin denilmektedir (1).

2007 yılında NIH (National Institute of Health) İnsan Mikrobiyom Projesi'ni başlattı. Bu projenin amacı insan vücudundaki bu devasa mikroorganizma topluluğunun bileşenlerini tüm detaylarıyla ortaya koymak ve sağlık-hastalıkla ilişkisini göstermek idi. Gerçekten de ilk çalışma sonuçları insan vücudunda üç büyük bakteri filumu olduğunu ortaya koydu. Bunlar Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria. Bu bakteri yapısı dışında mantarlar, virüsler (bakteriofaj) ve arkealar bulunmaktadır. Geniş ölçekli insan gruplarında yapılan çalışmalarda, tüm insanlarda ortak bir mikrobiyota (kor mikrobiyota) olduğu gösterildi. Bu kor mikrobiyota Dünya'nın neresinde olursa olsun tüm insanlarda ortak ve bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %50 sini oluşturmaktaydı. Geri kalan kısmı ise yaşanan çevre, kültürel özellikler, genetik, beslenme-diyet, antibiyotik, gıda katkı maddelerine maruz kalma gibi çevresel etkenlere göre değişmekteydi. Yine bu çalışmalarda bir insanın bağırsak mikrobiyotasının bir yıl içinde hergün takip edildiğinde fazla değişiklik göstermediği, stabil kaldığı gösterilmiştir (2,3).

Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki incelendiğinde ilk bulgular bazı hastalıklarda farklı, özel bir mikrobiyota olduğunu ortaya koymuştur. Bu mikrobiyota sağlıklı bir insanın mikrobiyotasından farklıdır ve buna disbiyozis (bozulmuş bağırsak mikrobiyotası) adı verilmiştir. 2011 yılında ilk çalışılan ve mikrobiyota bozukluğu olduğu gösterilen bu hastalıklar tablo 1 de gösterilmiştir (1-4).

**Tablo-1:** Disbiyozis eşlik eden hastalıklar (2011 yılında ilk bulgular)

Atopi ve astım
Çölyak hastalığı
Kolon kanseri
Tip 1 DM
Tip 2 DM
HIV enfeksiyonu
İnflamatuvar Bağırsak hastalığı
İrritabl Barsak sendromu
Gastroenterit
Nekrotizan enterokolit
Obezite
Romatoid artrit

Ancak 2013 yılında bu hastalıkların sayılarında artış görüldü (Tablo-2).

**Tablo-2:**

Gastrointesinal hastalıklar	Gastrointestinal-dışı hastalıklar
Kolelitiazis	Artrit
Kolon kanseri	Otizm
Hepatik ensefalopati	Otoimmün hastalıklar
İdiyopatik konstipasyon	İnsülin direnci
Ailevi Akdeniz Ateşi	Kronik yorgunluk sendromu
Gastrik kanser ve lenfoma	Egzema
Rekürren Clostridium difficile enfeksiyonu	Yağlı karaciğer hastalığı
	Fibromyalji
	Saman nezlesi
	Hiperkolesterolemi
	İdiyopatik trombositopenik purpura
	İskemik kalp hastalığı
	Metabolik sendrom
	Multipl skleroz
	Myoklonus distonia
	Oksalik asit böbrek taşı
	Parkinson hastalığı

### Bağırsak Mikrobiyotasını etkileyen faktörler

Bağırsak mikrobiyotası hastalıklarla ilişkilendirilmekte ve bazı hayvan çalışmaları nedensellikte bağlantı kurmaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotamızın modülasyonu önem kazanmaktadır. Bazı faktörler mikrobiyotanın gelişime veya bozulmasına etki etmektedir. Bu faktörleri intrinsik ve ekstrinsik olarak ikiye ayırmak mümkündür. İntrinsik faktörlerden en önemlisi gastrik asiditedir. Gastrik asit bazal ve stimüle asit salınımı olarak ikiye ayrılır. Aç iken bazal bir salgı vardır. Bu nedenle midemiz sürekli asidik bir ortama sahiptir. Bakteriler bu asidik ortamda elimine olur. Bu mekanizma özellikle

dışarıdan aldığımız zararlı bakterilerin bağırsağımıza ulaşmasını engeller. Mide asiditesi azaldığında bu koruma mekanizması bozulur ve disbiyozis oluşur. Özellikle ilerleyen yaşla birlikte gelişen atrofik gastrik ve hipoasidite bağırsak mikrobiyotasının ileri yaşlarda değişiminin başlıca nedenidir. Diğer faktörler oksijen miktarı, motilite, mukus, gastrointestinal sekresyonlar, antimikrobiyal peptidler, immünite (sIgA salınımı) dır (5).

Çevresel faktörlerin ise başında diyet gelmektedir. Yapılan çalışmalarda insanlarda diyetle mikrobiyota çok hızlı (48-72 saat içinde) değişmektedir. Probiyotikler (yararlı mikroorganizmalar) ve prebiyotikler (bağırsakta yararlı bakterileri arttıran gıdalar) besin katkısı olarak veya supleman olarak alındığında etkili olmaktadır. Yine ilaçlardan proton pompası inhibitörleri (PPI) ve antibiyotik çok ciddi zarar verebilmektedir. Bunların dışında prokinetik ajanlar, laksatifler, opioidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkili olmaktadır (5).

Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası sanal organ olarak kabul edilebilir. Metabolik ve immün sistem üzerine etkileri oldukça fazladır ve diğer organlardan bazen daha derin etkilere sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası alanında yapılacak araştırmalar yeni teşhis ve tedavi olanakları sunma potansiyeline sahiptir (6,7).

Ancak tüm bu çalışmalara rağmen iki bilinmez gizemini korumaktadır: Bu ilişki nedensel mi yoksa sadece birliktelik mi? Diğer konu ise sağlıklı mikrobiyomun tanımı nedir? Bu soruların cevapları bu yıl içinde bazı çalışmalarla aydınlanmaya başladı (8-10). Mikrobiyotanın probiyotiklerle modülasyonu bazı hastalıklarda etkili olabilir. Bu hastalıklar akut gastroenterit, antibiyotik ilişkili ishaller, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve infantil kolik olarak sayılabilir. Kılavuzlarda bu hastalıklarda yüksek kanıt düzeyi bulunmaktadır. Diğer klinik senaryolarda ise probiyotiklerin etkisi hakkında sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (11-14). Probiyotiklerin nasıl etki ettiği ile ilgili daha çok prelinik çalışmalar bulunmaktadır (15). Genellikle patojen kolonizasyonunun engellenmesi, sekretuvar IgA salgısının artması, immün regülasyonun sağlanması, toksinlerin nötralizasyonu gibi etkiler tanımlanmıştır. Ancak bu probiyotikler (genellikle Laktobasiller ve Bifidobakteriler) bağırsak mikrobiyota çalışmalarından önce de vardı ve yeni nesil dizileme yöntemleri ile keşfedilen mikroorganizmaların çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır.

Gelecekte insan bağırsak mikrobiyotasında yeni keşfedilen bakteriler probiyotik olarak kullanılabilir. Buna en iyi örnek Akkermansia muciniphila'dır. A. muciniphila musin tabakası degrade eden bir bakteridir. Ancak obezite ve diabetes mellitus-metabolik sendromda azalmış olduğu bildirilmiştir (16-20). A.muciniphila ile ilgili ilk klinik ön çalışma bu yıl içinde yayınlandı. Bu çalışmada  $10^{10}$  CFU dozunda A. muciniphila'nın canlı veya pastörize formu 3 ay boyunca 32 aşırı kilolu, insülin direnci olan deneklere verildi (21). Çalışmanın sonucunda bu probiyotiğin güvenli olduğu, insülin direncini, insülin seviyesini ve total kolesterolü azalttığı gösterilmiştir. Deneklerin vücut ağırlığında ve yağ kütlesinde de azalma saptanmıştır (21). İlginç olan sadece canlı A.muciniphila'nın değil, pastörize yani canlı olamayan formunun da fayda etkili göstermesi olmuştur. Bu bilgi probiyotik bakteriler hakkında henüz bilmediğimiz mekanizmaların etkili olabileceğini göstermektedir.

Gelecekte bizi bekleyen neler var diye baktığımızda karşımıza üç farklı konsept çıkıyor:

1. Yapay mikrobiyota bileşenleri (mikrobiyota restorasyon tedavileri)
2. Bakteriofajlar
3. Post-biyotikler

Mikrobiyota restorasyon tedavilerinin öncüllerinden olan Rebiotix firmasının ürettiği RBX2660 isimli mikrobiyota bileşeni özellikle Clostridioles difficile (CD) tedavisinde faz çalışmalarını sürdürmektedir. Güvenlik çalışması ilk kez 2016 yılında tamamlanan ürünün, CD profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir (22,23). Geçen yıl yapılan diğer bir çalışmada aynı başarılı sonuçlar bildirildi. 2019 yılında da Faz 2 b çalışması yapılmış bu hasta grubunun mikrobiyota profili ve bakteriyel çeşitliliğinde düzelme olduğunu bildiren bir çalışma yayınlandı (24).

Bakteriofajlar bakterileri enfekte eden virüslerdir. Bakterileri kullanarak çoğalırlar ve bakteriyel mikrobiyotaya yön verebilirler. Bu özelliklerinden faydalanmak amacıyla hedeflenmiş bakteriofajların mikrobiyota modülasyonu için kullanılması hedeflenmiştir. Bu konuda birçok alanda çalışmalar devam etmektedir. Crohn hastalığında da benzer bir çalışma yapılmaktadır (25).

Post-biyotikler probiyotiklerin veya bağırsak mikrobiyotasının ürettiği son ürünleridir. Bu ürünlerden konakçı için faydalı olan metabolitlere post-biyotik adı verilmektedir. En eski ve en iyi bilinen postbiyotikler kısa zincirli yağ asitleridir (Butirat, propriyonat ve asetat). Ancak son yıllarda metabolomiks ve proteomiks alanındaki gelişmeler sayesinde çok daha fazla son ürün saptanmıştır. Muhtemelen gelecekte bu ürünler içinden klinik uygulamaya geçebilecek postbiyotikler elimizde olacaktır (26).

Sonuç olarak, probiyotiklerin geleceği gelişen analiz yöntemlerine paralel ilerlemektedir. Bu ürünlerin klinik kullanıma girebilmesi için ilaç benzeri bir regülasyon, analiz ve klinik çalışma dizaynlarına ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin gıda takviyesi olmaktan çok daha öteye gidebilmesi için ilaç firmalarının bu ürünleri bu yönde dizayn etmeleri gerekmektedir. En önemli konuların başında da (çoğu zaman göz ardı edilen) güvenlik konusu yatmaktadır. Bu sadece enfeksiyon riski anlamında değil, mikrobiyota modülasyonunun gelecekteki riskleri (kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar gibi) açısından da kayıt ve bildirimleri yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207–14.
2. Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215–21.
3. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10:e1001377.
4. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
5. LynchSV, PedersenO. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369–79.
6. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41.
7. YatsunenkoT, ReyFE, ManaryMJ, TrehanI, Dominguez-BelloMG, ContrerasM, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222–7.
8. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 3(1), 31 (2015)
9. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 535(7610), 65–74 (2016).
10. McBurney MI, Davis C, Fraser CM, et al. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *J Nutr.* 2019 Nov 1;149(11):1882-1895.
11. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, Kvern B, Lazarescu A, Liu L, Paterson WG, Sidani S, Vanner S. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019 Apr;2(1):6-29.
12. Bae JM. Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: an adaptive meta-analysis of randomized controlled trials. *Epidemiol Health.* 2018;40:e2018043. doi: 10.4178/epih.e2018043.
13. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, Yamashiro Y, Jie C, Hoekstra H, Guarino A. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 7;23(45):7952-7964.
14. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Jul;46(6):468-81.



15. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J. Clin. Gastroenterol.*40(3),232–234 (2006).
16. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and environmental microbiology.* 2008;74:1646–1648.
17. van Passel MW, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PloS one.* 2011;6:e16876.
18. Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Applied and environmental microbiology.* 2007;73:7767–7770.
19. Ottman N, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PloS one.* 2017;12:e0173004.
20. Dao MC, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65:426–436.
21. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1096-1103.
22. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, Ramesh MS; PUNCH CD Investigators. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 1;62(5):596-602.
23. Dubberke ER, Lee CH, Orenstein R, Khanna S, Hecht G, Gerding DN. Results From a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of a RBX2660-A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 28;67(8):1198-1204.
24. Blount KF, Shannon WD, Deych E, Jones C. Restoration of Bacterial Microbiome Composition and Diversity Among Treatment Responders in a Phase 2 Trial of RBX2660: An Investigational Microbiome Restoration Therapeutic. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Apr 11;6(4):ofz095.
25. Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology-from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jan;51(1):53-63.
26. Descamps HC, Herrmann B, Wiredu D, Thaïss CA. The path toward using microbial metabolites as therapies. *EBioMedicine.* 2019 Jun;44:747-754. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.063.



- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.6. Beslenme Modellerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

**Prof. Dr. Gül den PEKCAN**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

*guldenpekcan@gmail.com*



# Beslenme Modelleri ve Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

## GİRİŞ

Geleneksel veya geliştirilmiş sağlıklı beslenme modelleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “*Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi İçin Küresel Eylem Planı*” kapsamında ortaya konulan ortak özellikleri taşıma hedefindedir (1,2). Sağlıksız olarak tanımlanan Batı tarzı beslenme modeli ile kıyaslandığında sağlıklı beslenme modellerinin bitkisel besinlere dayalı olduğu görülmektedir (2-5). Kanıta dayalı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sağlıklı beslenme modellerinin (örüntülerinin) bulaşıcı olmayan kronik hastalık risklerinin azaltılmasında, sağlığın korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında, optimal bağışıklık sisteminin sağlanmasında etkin olduğunu göstermektedir (6-8).

Batı tarzı beslenme enerji, trans ve doymuş yağları, şeker ve tuzu fazla, kompleks karbonhidratları, posa, mikrobeyin öğeleri ile diğer polifenoller gibi biyoaktif molekülleri ve omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerini düşük miktarlarda içeren bir beslenme örüntüsüdür (9). Batı tarzı beslenmenin aksine, Akdeniz beslenme modelinin taze sebze ve meyvelere, tam tahıla, kurubaklagillere, yağlı tohumlara, sert kabuklu yemışlere (badem, ceviz gibi), balık ve deniz ürünlerine, zeytinyağına (özellikle sızma) dayalı olması sonucunda, bulaşıcı olmayan kronik hastalıkları önlediği, tedavi ettiği ve bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilediği, inflamasyonu önlediği ve bu etkinin içerdigi vitamin ve minerallere, biyoaktif bileşenlere (polifenoller gibi), sağlıklı mikrobiyotaya dayalı olduğu bilinmektedir (6,7,10,11).

## Sağlıklı Beslenme Modelleri

Hastalık risklerinin temel belirleyicisi olarak beslenmenin (diyetin) dikkati çekmesi ile WHO sağlıksız diyet örüntüsü ve davranışsal riskler (fiziksel aktivite azlığı, tütün ve alkol kullanımı) üzerine stratejiler geliştirilmesini öngörmüştür (1). WHO diyetinde enerji alımının dengelenmesini, doymuş ve trans yağların alımının sınırlandırılmasını ve doymamış yağların tüketimine yönelmeyi, sebze ve meyve tüketiminin, tam tahılların artırılmasını, şeker ve tuz tüketiminin sınırlandırılmasını önermektedir (1). Beslenme hedeflerine ulaşılabilmesi ve kronik hastalıkların önlenmesi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2) tarafından Akdeniz Diyeti (AD) (3) ve Nordik Diyeti (ND; İskandinav ülkeleri: Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç, İsveç) (4) olarak bilinen iki beslenme modelinin sağlığı geliştirici olduğu rapor edilmiştir.

Günümüzde ayrıca bazı besin öğelerinin alımı ile hastalık risklerinin azaltılması üzerine kanıta dayalı olarak düzenlenen diyet örüntüleri veya beslenme modelleri geliştirilmiştir. Örneğin DASH (Hipertansiyonu Önlemede Diyet Yaklaşımları / Dietary Approaches to Stop Hypertension) ve MIND (Nörodejeneratif Hastalık Müdahale Akdeniz DASH Diyeti / Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) diyetleri bu doğrultuda örnek oluşturan beslenme modelleridir (12-16).

Bu derleme yazıda, sağlıklı beslenme modelleri olarak Akdeniz Beslenme Modeli, Nordik Beslenme Modeli, Bitkisel Kaynaklı Beslenme (EAT-Lancet) Modeli ve Optimal Diyet Modeli irdelenmiştir. Genelde tümünün ortak noktasının ve temelinin Akdeniz beslenme örüntüsü olduğu görüşü ile Akdeniz beslenme modelinin bağışıklık sistemi ile etkileşimi yayınlara dayalı olarak ele alınmıştır.

## Akdeniz Beslenme Modeli

Akdeniz Diyeti (AD) sürdürülebilir diyet örüntüsü veya beslenme modeli olarak tanımlanmakta, sağlığını iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi, bağışıklığın güçlendirilmesi için izlenmesi gereken bir beslenme örüntüsü olarak önerilmektedir. AD temelde bitkisel besin tüketimine dayanan geleneksel bir diyettir. AD'nin dört sürdürülebilir yararı vurgulanmaktadır. Bunlar; 1) sağlık ve beslenme yararları, 2) düşük çevresel etkisi ve biyoçeşitlilik zenginliği, 3) yüksek sosyokültürel besin değerleri ile kültürel miras oluşu ve 4) olumlu yerel ekonomik geri dönüşümüdür (17).

Akdeniz Diyeti Kuruluşu (Mediterranean Diet Foundation) 2011 yılında güncellenmiş Akdeniz Diyet Piramidini yayınlamıştır (3). AD örüntüsü bitkisel kaynaklı besinler (meyve, sebze, kurubaklagiller, sert kabuklu yemişler ve tam tahıllar) ile zeytinyağının fazla; balık ve tavuk etinin orta, süt ve ürünleri (özellikle yoğurt ve peynir olarak), kırmızı et, işlenmiş et ve tatlıların (yerine sıklıkla taze meyvenin tüketildiği) az miktarda tüketildiği bir beslenme şeklidir. Akdeniz diyeti besin çeşitliliğine dayalıdır. Normal koşullarda yemekle birlikte orta düzeyde şarap tüketimine dayalıdır, ancak ülkelere, kültürel yapı ve inançlara göre tüketiminde bazı farklılıkların da olabileceği belirtilmektedir (3,17). Örneğin Türkiye'de geleneksel içeceklerden şıra ve hardaliye gibi içecekler (günümüzde tüketimi azalmakla birlikte), pestil, köme ve cevizli sucuk gibi besinler özellikle üzümden sağlanan polifenoller (örneğin resveratrol) açısından önem taşımaktadır.

Geleneksel AD sosyal ve kültürel etmenlerle yakından ilişkilidir. Örneğin; yemekte aile birlikteliği, öğlen yemeği sonrası kısa süreli uyku (siesta), uzun yemek yeme süresi, fiziksel aktivite düzeyi, yerel besinlerin tüketilmesi gibi özelliklerinin de sağlık üzerine olumlu etkiler yaptığı belirtilmektedir. UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization's Representative) 2010 yılında AD'yi "*Maddi Olmayan Kültürel Miras*" listesine almıştır ve korunması gerekmektedir (3).

AD'in tüm nedenlere dayalı ölümlerin ve kronik hastalıkların önlenmesi, azaltılması ve tedavisi ile ilgili çok sayıda meta-analiz ve sistematik derleme yayın, epidemiyolojik ve klinik çalışma bulunmaktadır. AD hastalıkların önlenmesi, azaltılması ve tedavisi için önem taşımaktadır (6,18,19). Birçok sağlık yararları arasında kanser (20-22), Alzheimer ve bilişsel yaşlanma (23-25), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) (26-28), metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabet (29-32) riskini azaltması rapor edilmektedir. Vücut ağırlık kaybının yönetiminde de yararlar sağlamaktadır (33). Akdeniz diyetinin sağlıklı beslenme modeli olarak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi üzerine etkilerinin olduğu da birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (7,8).

## Nordik Beslenme Modeli

Nordik Diyeti (ND) 2004 yılında bir grup araştırmacı, diyetisyenler ve hekimler tarafından Michelin-yıldızlı Kopenhag'da bulunan NOMA adlı restoranın işbirliğinde Baltık Deniz Diyet Piramidi'nden uyarlanarak Nordik ülkeleri halkınının daha fazla taze, mevsimsel ve yerel besinler yemelerini desteklemek üzere geliştirilmiştir. ND'nin sağlık yararları üzerinde çalışmalar yürütülmüştür. ND 4 temel özelliğe sahiptir. Bunlar; sağlık, gastronomik güç, sürdürülebilirlik ve Nordik kimliğidir (2,34). Dünya'nın diğer ülkelerinde olduğu gibi bireylerin kırmızı et ağırlıklı işlenmiş, paketlenmiş Batı diyeti tüketmesi sonucunda obezite hızlarının artması sonucu bu yaklaşım sergilenmiştir. ND taze, yerel meyveler ve sebzeler, deniz ürünleri ve tam tahıllara dayalı bir diyettir. ND'inde ki temel besin bileşenlerini üzümü meyveler ile diğer meyveler, yağlı (ringa, orkinos, somon) ve yağsız balıklar, kurubaklagiller, sebzeler (lahana ve kök sebzeler) ve tam tahıllar (arpa, yulaf, çavdar) oluşturmaktadır. ND ve AD arası temel farklılık zeytinyağı yerine kolza (kanola) yağının kullanılmasıdır (35-37). ND, Güney ülkeler ikizi olan Akdeniz diyeti (AD) ile Okinawa diyetinde de olduğu gibi temel benzerlikleri kendi bölgesel özellik ve yetenekleri doğrultusunda paylaşmaktadır (34). ND'in kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı (38,39), hiperkolesterolemik bireylerde lipit profili, kan basıncı ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu (4,35), tip 2 diyabetin önlenmesi (37,40), abdominal yağlanma olan erkek ve kadınlarda vücut ağırlık kaybı sağladığı (41) bulunmuştur. Uzun dönemde ND'e uyumun tip 2 diyabet üzerine etkilerinin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı prospektif araştırmaların yürütülmesinin gerektiği de belirtilmektedir (37).

## Bitkisel Kaynaklı Beslenme (EAT-Lancet) Modeli

Optimal beslenme beklenen yaşam süresi artışı, yaşam sürecinde tüm kronik hastalık risklerinin azalması ve gen ekspresyonunun iyileştirilmesi ile ilintilidir. Minimal düzeyde işlenmiş ve doğaya oldukça yakın, çoğunlukla bitkisel besin kaynaklı beslenmenin sağlığı iyileştirici ve geliştirici olduğu kanıtı dayalı verilerle vurgulanmaktadır (42).

Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri-2030 ve Paris Antlaşması ilkelerine erişebilmek için küresel hedefler doğrultusunda hangi besinler üretilmeli ve tüketimi artırılmalı ve hangi diyetler uygulanmalı konusunda çalışmalar yürütülmektedir. Dikkat çeken çalışmalardan biri 16 Ocak 2019 (düzeltilmiş yayın: 7/02/2019) tarihinde “Lancet” dergisinde Willett ve ark. (5) tarafından “*Antroposende Beslenme: Sürdürülebilir Besin Sistemlerinde EAT-Lancet Komisyonu Sağlıklı Beslenme Örüntüsü (Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems)*” konu başlığı ile yayınlanmıştır. Çalışma 16 ülkeden insan sağlığı, tarım, politik bilimler, çevresel sürdürülebilirlik alanlarında uzman 37 kişi tarafından yürütülmüştür. Çalışmanın amacı; “*Kanıtı dayalı olarak sağlıklı diyet ve sürdürülebilir gıda üretimi için küresel bilimsel hedefler belirlemek, besin sisteminde (üretimden tüketime) Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerine (SGD) ve Paris Antlaşması ilkelerine ulaşmayı sağlayacak diyet ve besin üretim uygulamalarını tanımlamaktır*”. Antroposen, çağ ve Dünya’daki değişimin hâkim yöneticisi olan insanlık ile karakterizedir. Antroposende besin 21. yüzyılda en büyük sağlık ve çevresel zorluklardan birini temsil etmektedir. Sözcüğün anthropo (insan) ve -cene (yeni, çağ) kelimelerinden türetildiği ve dünyanın şu anda içinde olduğu çağı tanımladığı bilinmektedir (5).

EAT-Lancet çalışmasında komisyon, günümüzde uygulanan ve çoğunlukla sağlıksız besinlere dayalı standart diyetlerin yerine sağlık ve çevresel etki temeline dayalı küresel sağlıklı referans bir diyet tanımlamıştır. Hazırlanan sağlıklı referans diyet 2500 kkalori içermektedir. Bu enerji miktarı 30 yaşında 70 kg bir erkeğin ve 30 yaşında 60 kg, orta ve yüksek fiziksel aktivitesi olan bir kadının enerji gereksinmesini karşılayabilmektedir. Komisyonun kanıtı dayalı bilimsel hedeflere göre belirlediği sağlıklı referans diyet; çoğunlukla sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagiller, sert kabuklu yemişler, az miktarda doymamış yağları ve orta düzey miktarlarda deniz ürünleri ve kümes hayvanları içermekte; kırmızı et, işlenmiş et, eklenmiş şeker, rafine tahıl ve nişastalı sebzeleri ise az ya da hiç içermemektedir. Sağlıklı referans bir diyet için besinlerin günlük önerilen alım miktarları; tam tahıl 232 g (811 kkal); yumru ve nişastalı sebzeler 50 g (39 kkal); toplam sebze 300 g (100 gramı yeşil yapraklı, 78 kkal); meyve 200 g (126 kkal); süt ve ürünleri (örn. peynir) 250 g (153 kkal); protein kaynakları olarak kırmızı et 14 g (30 kkal), tavuk ve diğer kümes hayvanları 29 g (62 kkal), yumurta 13 g (19 kkal) ve balık 28 g (40 kkal); kurubaklagiller 75 g (284 kkal), yağlı tohum 25 g (142 kkal), sert kabuklu yemiş 25 g (149 kkal); eklenmiş yağ (sıvı yağ dahil) 52 g (450 kkal), eklenmiş şeker 31 g (120 kkal) olarak önerilmiştir (5). (Tablo 1).

## Optimal Diyet Modeli

Suboptimal diyetin bulaşıcı olmayan (kronik) hastalıklar için önemli önleyici etmen olduğunun belirtildiği Küresel Hastalık Yüğü 2017 sistematik analiz çalışması yayınlanmış ve besinlerin günlük önerilen optimal alım miktarları rapor edilmiştir (43). Çalışmada 1980-2016 yılları arasında 195 ülkede yürütülmüş olan 24-saatlik besin tüketim verileri, 15 besin ve besin ögesinin incelenmesi ile irdelenmiş ve bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı (BOH) mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ölümün %50’sinin ve DALY’nin (Sağlıklı Yaşam Yılı Kaybı - Disability-Adjusted Life Years) %66’sinin diyet risk etmenlerine bağlı görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmada birçok ülke için en önemli diyet risk etmenleri olarak; ilk sırada yüksek sodyum alımı [ölüm: 3 (1-5) milyon, DALY: 70 (34-118) milyon], düşük tam tahıl [ölüm: 3 (1-5) milyon, DALY: 70 (34-118) milyon] ve düşük meyve [ölüm: 2 (1-4) milyon, DALY: 65 (41-92) milyon] tüketimi belirlenmiştir. Bunu diyetle sert kabuklu meyveler ile yağlı tohumlar, sebze, omega 3 içeren deniz ürünleri, posa, çoklu doymamış yağ asitleri, kurubaklagiller, kalsiyum, süt tüketiminin düşük oluşu ve trans yağların, şekerle tatlandırılmış içeceklerin, işlenmiş et ve kırmızı et tüketiminin yüksek oluşu

izlemiştir. Çalışmada Türkiye verileri de incelenmiş ve ölümlerin %42'sinin, DALY'nin %44'ünün kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı olduğu, KVH'nın diğer ülkelere kıyasla Türkiye'de daha düşük oranlarda görüldüğü ve tam tahıl tüketiminin düşük olmasının en önemli diyet risk etmeni olduğu belirtilmiştir. Sonuçta ülkelerde kanıta dayalı diyet müdahalelerinin uygulanmasının gerekliliği önerilmiştir. Ülkelerden elde edilen bulgular doğrultusunda diyetle enerji alımı 2000 kkalori olarak standardize edilmiş ve diyetle 15 besin grubundan diyetle optimal alım miktarları 25 ve üzeri yaş grubu için 1990-2017 yılları arasında yürütülen besin tüketim araştırmalarına dayalı olarak (veri temsiliyeti: %94.9 düzeyinde) belirlenmiştir. Günlük önerilen optimal alım miktarları meyve (250 g), sebze (360 g), kurubaklagil (60 g), tam tahıl (125 g), sert kabuklu yemiş ve yağlı tohum (21 g), süt (435 g), kırmızı et (23 g), işlenmiş et (2 g), şekerle tatlandırılmış içecek (3 g), posa (24 g), kalsiyum (1250 mg), deniz ürünleri-omega 3 yağ asitleri (250 mg), çoklu doymamış yağ asitleri (enerjinin %11'i), trans yağ asitleri (enerjinin %0.5'i) ve sodyum (3000 mg) için belirlenmiştir (43).

EAT-Lancet Komisyonu (5) ve GBD 2017 (43) tarafından önerildiği gibi Sağlıklı Referans Diyet yaklaşımını Akdeniz ile Nordik Beslenme Modellerinin karşıladığı ve bu kapsamda bitkisel kaynaklı beslenmenin son yıllarda bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde birçok meta-analiz ve sistematik derleme ile irdelendiği görülmektedir.

Son yıllarda besin gruplarının tüm nedenlerle ölümler ve hastalık riskleri arasındaki ilişkileri irdelemek üzere birçok sistematik derleme ve meta-analiz çalışması yayınlanmıştır. Bu yayınlarda sıklıkla 12 temel besin grubunun tüketimi (tam tahıllar, rafine tahıllar, sebzeler, meyveler, sert kabuklu yemişler, kurubaklagiller, yumurta, süt ve ürünleri, balık, kırmızı et, işlenmiş et, şekerle tatlandırılmış içecekler) ile ilintili bilgilerle tüm nedenlerle ölümler ve hastalık riskleri arası ilişkilerin incelendiği görülmektedir. Bu çalışmalara bir örnek Bechthold ve ark.'na (44) aittir. Bechthold ve ark. (44) yaptıkları sistematik derlemede 12 temel besin grubunun tüketimi (tam tahıllar, rafine tahıllar, sebzeler, meyveler, sert kabuklu yemişler, kurubaklagiller, yumurta, süt ve ürünleri, balık, kırmızı et, işlenmiş et, şekerle tatlandırılmış içecekler) ile koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve kalp yetmezliği (KY) arası ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuçta lineer doz-yanıt meta-analizi ile tam tahıllar ( $RR_{KKH}$ : 0.95;  $RRKY$ : 0.96), sebze ve meyveler ( $RR_{KKH}$ : 0.97 ve 0.94;  $RR_{İNME}$ : 0.92 ve 0.90), sert kabuklu yemişler ( $RR_{KKH}$ : 0.67) ve balık ( $RR_{KKH}$ : 0.88;  $RR_{İNME}$ : 0.86 ve  $RRKY$ : 0.80) tüketimi arasında ters yönde ilişki belirlenirken, yumurta ( $RRKY$ : 1.16), kırmızı et ( $RR_{KKH}$ : 1.15;  $RR_{İNME}$ : 1.12;  $RRKY$ : 1.08), işlenmiş et ( $RR_{KKH}$ : 1.27;  $RR_{İNME}$ : 1.17,  $RRKY$ : 1.12) ve şekerle tatlandırılmış içecek ( $RR_{KKH}$ : 1.17;  $RR_{İNME}$ : 1.07;  $RRKY$ : 1.08) tüketimi ile pozitif ilişkinin olduğu saptanmıştır. Tam tahıl (yaklaşık 100 g/gün, %17 azalma), meyve (yaklaşık 200 g/gün, %15 azalma), sert kabuklu yemiş (yaklaşık 10-15 g/gün, %21 azalma), süt ve ürünleri (yaklaşık 500 g/gün, %5 azalma) ve kırmızı et (yaklaşık 100 g/gün, %10-20 artma) tüketimi ile KKH arasında lineer olmayan doz-yanıt ilişkisi net olarak belirlenmiştir. Tam tahıl, sebze, meyve, sert kabuklu yemiş, kurubaklagil, süt ve ürünleri, balık, kırmızı et, yumurta ve şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin optimal alımının KKH, inme ve koroner yetmezlik riskinde düşüş olacağı saptanmıştır. Tablo 1'de sağlıklı beslenme modellerinde besinlerin önerilen tüketim miktarları verilmiştir (3-5,13-15,16).



**Tablo 1. Sağlıklı beslenme modellerinde besinlerin önerilen günlük tüketim miktarları (3-5,13-15,16)**

Besinler	Beslenme Modelleri ve Günlük Önerilen Porsiyon/Servis Miktarları				EAT-Lancet (5) (2500 kkal/gün)
	Akdeniz (3)	DASH (13)	MIND (14,15)	Sağlıklı Nordik (4)	
Meyveler	1-2 / ana öğün Renk/yapı çeşitliliği	4-5/gün	Üzümü meyveler: ≥2/hafta	Meyveler, üzümü meyveler, sebzeler ve patates: ≥500 g/gün	200 g/gün
Sebzeler	≥2/ana öğün (Bir porsiyonu yeşil yapraklı tercih edilmeli)	4-5 /gün	Yeşil yapraklı: ≥6/hafta Diğer: ≥1/gün		300 g/gün (100 g yeşil yapraklı, 100 g kırmızı ve turuncu, 100 g diğer)
Tam tahıllar	1-2/ana öğün Ekmek/makarna/kuskus/bulgur/pirinç/diğer tahıllar	7-8/gün	≥3/gün	Ekmek:4-6 dilim/gün Tahıllar: 1.5 /gün Makarna: 3/hafta	232 g/gün
Süt ve ürünleri	Düşük yağlı (tercih): 2/gün	Düşük yağlı veya yağsız: 2-3/gün	Peynir:<1/hafta Tereyağ:<1 yemek kaşığı/gün	Düşük yağlı süt: ≥5 dL/gün Peynir: yemeklerde	250 g/gün
Sert kabuklu yemişler ve kuru baklagiller	Zeytin/sert/kabuklu/yağlı tohumlar: 1-2/gün Kurubaklagil: ≥2/hafta	4-5 /hafta	Sert kabuklu: ≥5/hafta Kuru fasulye:>3/hafta	Sert kabuklu yemiş (çoğunlukla badem): 15 g/gün	Sert kabuklular: 25 g/gün Kurubaklagiller: 75 g/gün Yağlı tohumlar: 25 g/gün
Kırmızı et, tavuk	Kırmızı et: <2/hafta İşlenmiş et: ≤1/hafta Beyaz et: 2/hafta	Yağsız protein kaynağı: ≥2/gün	Kırmızı et:<4/hafta Tavuk: ≥2/hafta	Kırmızı et: ≤500 g/hafta Tavuk: ≤300 g/hafta	Kırmızı et; 14 g/gün Tavuk: 29 g/gün
Balık/deniz ürünleri	≥2/hafta		≥1/hafta	3-5/hafta	Balık: 28 g/gün
Yumurta	Yumurta:2-4/hafta	-	-	Yumurta: Günlük kolesterol alım düzeyine göre	Yumurta: 13 g/gün
Yağlar	Zeytinyağı:1-2/ ana öğün	2-3/gün/gün	Zeytin yağı temel yağ	5 g/ekmek dilimi 0.5 dL/gün sos	Sıvı yağlar: 40 g/gün Diğer: 12 g/gün
Tatlılar	≤2/hafta	≤5/hafta	Pasta/tatlı:<5/hafta	Hafta sonları	31 g/gün
Diğer	Patates: ≤3/hafta Su ve bitkisel içecekler Baharat/sarımsak/soğan: Hergün Su: 1.5-2 L (6-8 bardak)	Sodyum:<2300 mg/gün	Kızartılmış veya fastfood.<1/hafta	Sebze/meyve suyu:4 dL/hafta	Patates: 50 g/gün
Alkol	Şarap: Ilımlı miktar (Erkek: 2 kadeh/gün, Kadın: 1 kadeh)	Erkek: ≤2 kadeh /gün Kadın: ≤1 kadeh /gün	1 bardak/gün	Alışılmış miktar	-

Tüm optimal beslenme modellerinin bitkisel besinlere dayalı olması ve kanıtla dayalı yayınlarla 1960'lı yıllardan itibaren üzerinde en fazla üzerinde çalışılan örüntü olması, sürdürülebilirliği ve yararları doğrultusunda optimal beslenmeyi sağlamak üzere Akdeniz Beslenme Modeli'ne uyumun önemi ortaya çıkmaktadır (2,3,6,17).

### **Akdeniz Beslenme Modeli ve Bağışıklık Sistemi**

Akdeniz beslenme modelinin bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerinin olduğu birçok yayınlara kanıtlanmıştır (7,8,45).

Yeterli ve dengeli beslenme optimal sağlık ve optimal bağışıklık sisteminin işlevi için elzemdir (7). Bağışıklık sistemi vücudu patojen organizmalara (bakteri, virüs, mantar, parazit) karşı koruyucudur. Yaşam sürecinde besin öğeleri dolaylı ve dolaysız bağışıklık hücrelerinde, işlevlerinde değişiklik yaparak ya da barsak mikrobiyomunda değişiklikler yaparak bağışıklık sistemini etkilemektedir (45).

Doğumda yeterince gelişmemiş olan bağışıklık sistemi bebeğe anne sütünün verilmesi, yaşın ilerlemesi, antijen uyarımı ve sağlıklı beslenme örüntüsünü sağlayan beslenme modellerinin uygulanması ile gelişmektedir (45). Optimal beslenme bağışıklık hücrelerinin optimal işlev görmesi ve sürdürülmesi için anahtar rol oynar. Bağışıklık yanıtının sağlanması ve geliştirilmesi için yaşa, cinsiyete, fiziksel aktivite düzeyine ve fizyolojik duruma, genetik özelliklere göre yaşamsal önem taşıyan enerji, makrobesin ve mikrobesin öğelerinin, biyoaktif bileşenlerin yeterli miktarlarda alınması ve sağlıklı barsak mikrobiyotasının sağlanması gerekmektedir (7,45,46).

Bebek ve küçük çocuklarda anne sütü temel besindir. Anne sütünün besin öğeleri gereksinmesini karşılama, bağışıklığı sağlama, bağışıklık sistemini geliştirme ve güçlendirme etkisinin olduğu bilinmektedir. Anne sütü IgA (immunoglobulin A) gibi antikorlar, anti-inflamatuar sitokinler ve antimikrobiyal etmenler ile bebeğin büyüme ve gelişmesini ve bağışıklık sistemini destekleyen mikrobesin öğelerini içermektedir (47). Çocukluk, gençlik ve yetişkinlik döneminde sağlıklı beslenme modellerinin uygulanması süreci bağışıklık sistemini sağlıklı düzeye taşımaktadır. Bağışıklık sistemi yaşlanma (48-52), obezite (53), yetersiz ve dengesiz (sağsız) beslenme, çevresel etmenler (sigara ve alkol kullanımı, hava kirliliği), bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların varlığı, kronik stres varlığı, uyku bozuklukları ile olumsuz etkilenmektedir (7).

### **Kronik Hastalıklar ve İnflamasyon İlişkisi**

Yüksek kalitede besinler içeren bir beslenme modelinin taze sebze ve meyveler, tam tahıllar, sağlıklı yağlar, doğal antioksidanlar ve posa yönünden zengin olduğu bilinmektedir (3,17). Böyle bir diyet örüntüsü pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak ve anti-inflamatuar sitokinlerin artmasına neden olarak doğal bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilemektedir. Kronik inflamasyon bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların temel nedenleri arasında yer almaktadır. Kronik inflamasyonun yaşlanma, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar, inme, tip 2 diyabet, kronik karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıklarla ilişkisi bilinmekte ve obezite ile ilişkili metabolizma odaklı inflamasyona (metaflamasyon) ve Batı tarzı beslenme risk etmeni olarak gösterilmektedir (54,55). Kronik hastalık riski davranışsal etmenler ve obezite ile inflamasyon gibi patofizyolojik mekanizmalarla bağlantılı olarak görülmektedir. C-reaktif protein (CRP), interlöykin (IL) 6 ve 18, fibrinojen ve adhezyon molekülleri [E-selectin, hücre içi adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi] ve vasküler hücre adhezyon protein 1 (VCAM-1) gibi inflamasyon belirteçleri yükselmektedir. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet veya kanser için kanıt sağlamaktadır. Anti-inflamatuar adipokin adiponektin düzeyi ise kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve obeziteye bağlı kanser ile ters yönde ilişki göstermektedir (8).

Bağışıklık yanıtını, beslenme ve besinler gibi dış (ekzojen) etmenlerin yanı sıra, vücut yağı ve kas dokusu gibi iç (endojen) etmenler etkilemektedir. Uzun süre yetersiz beslenme ve mikrobesin öğeleri yetersizlikleri sitokin yanıtını ve bağışıklık hücrelerinin işlevlerini etkilemektedir. Kronik inflamasyon

ve malnutrisyon bağımsızlık yanıtının bozulmasına neden olmaktadır. Yetersiz beslenmenin yanı sıra obezlerde de kronik inflamasyon oluşmakta ve vücutta inflamasyon göstergeleri artmaktadır. Bağımsızlık hücrelerinin yağ asitleri bileşimi bağımsızlık yanıtının düzenlenmesini etkilemektedir. Bu bireylerde T-lenfositlerin değişikliğe uğradığı ve TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktör Alfa) üretiminin arttığı belirtilmektedir. Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu yararlarının yanı sıra, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, kronik inflamatuvar deri hastalıkları ve endokrin hastalıkların oluşma riskinin azaltılmasında da etkileri ortaya konulmuştur (56).

Olası sağlık ve yaşam üzerine olumlu etkinin altındaki mekanizma, AD'nin anti-inflamatuvar ve immun-moderatör (bağımsızlık düzenleyici) özelliklerine bağlanmakta, farklı besin öğeleri arasında ki sinerjiden kaynaklandığı ve besinlerin birbirleri ile etkileşerek birbirlerinin yararlı etkilerini ortaya çıkarmaya yardımcı oldukları ileri sürülmektedir. Akdeniz diyeti içerdiği tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), omega-3 yağ asitleri, polifenoller, flavonoidler, fitosteroller, vitaminler ( $\beta$ -karoten, C ve E vitaminleri) mineraller (selenyum gibi), diğer mikrobesein öğeleri gibi antioksidan ve anti-inflamatuvar aktivite gösteren bileşiklerden zengindir (7). Bu doğrultuda Akdeniz beslenme modelinin düşük dereceli inflamasyona dayalı hastalıkların diyet tedavisinde uygulanması önerilmektedir. Akdeniz tarzı beslenme sürdürülebilir ve sağlıklı beslenme örüntüsü olarak bağımsızlık sisteminin sağlanması ve güçlendirilmesi, kronik hastalıkların ve altında yatan inflamasyonun önlenmesi açısından önem taşımaktadır (8).

### **Vitamin ve Mineraller ve Bağımsızlık Sistemi**

Akdeniz beslenme modeli vitamin ve minerallerle, polifenoller yeterli ve dengeli miktarlarda sağlayan bir örüntüdür. Özellikle taze sebze ve meyve, kurubaklagil ve sert kabuklu yemişlerin tüketiminin fazla olması vitamin ve minerallerin alımında önemli bir etkidir. İnsanda bağımsızlık sistemini güçlendirmek ve enfeksiyon riskini azaltmak için birçok vitamin (A, C, D, E, B2 B6, B12, folat) (11,57-62) ve minerallerin (demir, çinko, bakır, selenyum,) (11,63-65) doğal ve edinsel (kazanılmış) bağımsızlık sistemini destekleyici, bağımsızlık düzenleyici (immunregülatör) ve/veya antioksidan etkileri olan mikrobesein öğeleri olarak anahtar görevlerinin olduğu ve diğer bazı vitamin ve minerallerin, amino asitlerin ve yağ asitlerinin de elzem besin öğeleri olduğu bilinmektedir. Bu besin öğelerinin yetersizlikleri birçok sağlık ve beslenme sorunlarına neden olurken aynı zamanda enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (8,66,67). Diyetle antioksidan bileşiklerinin varlığının yanı sıra, posa içeriğinin yüksek, glisemik indeks ve glisemik yükünün düşük olması, anti-inflamatuvar etkileri ve sağlık durumunu olumlu etkilemektedir (8,67).

### **Yağ Asitleri ve Bağımsızlık Sistemi**

Akdeniz beslenme örüntüsünde yağ tüketim miktarı yüksektir (günlük enerjinin yaklaşık %40), ancak doymuş yağ asitleri (SFA) alımı düşüktür ( $\leq 8\%$ ). Tüketilen yağ asitleri tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) (özellikle sızma zeytinyağı) ile balık ve bitkisel besin kaynaklı omega-3 yağ asitlerine dayalıdır. Omega-6:Omega-3 oranı 2:1-1.1'dir. Bu oran Batı tarzı beslenmede yüksektir. Avrupa'da oran 14-15:1 bulunmuştur. Günümüzde bu oranın 5:1 olması önerilmektedir (8).

Polifenoller bağımsızlığı düzenleyici (immunomodülatör) ve anti-inflamatuvar etki göstererek kronik hastalık risklerini önleyici etki göstermektedir (68,69). Polifenoller birçok mekanizma ile örneğin, antioksidan aktivitesi göstererek, pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını engelleyerek, inflamasyonu baskılayarak veya metabolik gen ekspresyonunu destekleyerek veya kronik inflamasyonu önleyen transkripsiyon etmenleri harekete geçirerek inflamasyonu önlemektedir (7). Sızma zeytinyağı antioksidanlar, anti-inflamatuvar ve bağımsızlık düzenleyici öğeler olan tekli doymamış yağ asitleri (özellikle oleik asit) ve polifenoller, fitosteroller, tokoferoller ve pigmentler gibi sabunlaşmayan fraksiyon (yağ ağırlığının %2'si kadar) bileşenlerinden zengindir (7). Sızma zeytinyağının fenolik bileşik miktarı [fenolik asitler, lignanlar, flavonlar, flavon glikositler, fenolik alkoller (tirosol, hidroksitirosol), ve sekoiridoitler (oleasein, oleokantal, oleuropein)] 50-800 mg/kg rapor edilmiştir.

Fenolik bileşikler anti-inflamatuvar, antioksidan, immunomodülatör etkileri ile kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önem taşımaktadır (67). EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) 2011 yılında zeytinyağında bulunan polifenollerin oksidatif strese karşı kan yağlarının olası korunmasına bağlı sağlık beyanına olumlu görüş sunduğu bilinmektedir. EFSA sağlıklı bir diyetle oksidatif hasarın önlenmesi için günde 5 mg hidroksitirosol ve türevlerinin (örneğin; oleuropein kompleksi ve tyrosol) alınmasını öngörmüştür (70). Oleokantal inflamatuvar süreçte etkin olan ve prostaglandinlerin sentezini katalize eden siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 gibi enzimlerin aktivitesini ve IL-1 $\beta$ , makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), TNF- $\alpha$  ve granulosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi pro-inflamatuvar sinyal moleküllerinin lipopolisakkarit-aracılı yukarı doğru (up) regülasyonunu engellemektedir (7). Fito ve ark. (71) koroner kalp hastası olan bireylerde 3 hafta süre ile günde 50 mL zeytinyağı tüketiminin IL-6 ve CRP düzeylerinde düşme sağladığını bildirmiştir. Mena ve ark (72) tarafından, PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea trial) çalışması kapsamında 3 diyet müdahale grubunda AD+sızma zeytinyağı, AD+sert kabuklu yemiş ve düşük yağlı diyetlerin etkisi yüksek kardiyovasküler riski olan bireylerde değerlendirilmiştir. Zeytinyağı ve sert kabuklu yemiş grubunda IL-6 ve intersellüler adhezyon molekülü-1 (sICAM-1) düzeylerinde düşme belirlenmiş. Bir başka çalışmada ise AD uyulması sonucunda CRF, IL-6 ve e-selektin gibi inflamasyon ve endotelial disfonksiyon belirteçlerinde düşük düzeylerin olduğu bulunmuştur (73).

AD ile omega-3 yağ asitleri alımı da yüksektir. Omega 3 (EPA ve DHA) yağ asitlerinin pro-inflamatuvar aracılı engellediği [pro-inflamatuvar sitokinleri (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), eikozanoidler (PGE2, 4-seri lökotrienler, adhezyon moleküller (ICAM-1, VCAM-1, selektinler), kemokinler (IL-8, MCP-1), platelet aktive edici faktör (PAF), reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen türleri] ve anti-inflamatuvar sitokin yapımını arttırdığı (IL-10), transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B'ü (nükleer faktörü kappa B) engellediği bilinmektedir (7).

## **Barsak Mikrobiyotası ve Bağışıklık Sistemi**

Beslenme modellerinde besin bileşenleri barsak mikrobiyota bileşimini ve aktivitesini etkilemektedir. Kısa süreli hayvansal besinlere dayalı beslenme bitkisel kaynaklı beslenmeye kıyasla barsakta bakteri kolonizasyonunu değiştirebilmektedir. Fazla hayvansal protein, doymuş yağ, şeker ve tuz alımı yararlı bakterilere karşı patojen bakterilerin gelişimini uyarmakta ve barsak engelini bozmaktadır. Kompleks karbonhidratların (polisakkaritlerin) ve bitkisel protein tüketimi ise kısa zincirli yağ asitlerinin yapımını uyararak barsakta yararlı bakterilerin miktarını arttırmaktadır. Omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve mikrobesein öğelerinin de barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ile sağlık üzerinde olumlu etkileri görülmektedir. Beslenme alışkanlıkları barsak mikrobiyota bileşimini etkilemektedir. Batı diyeti, katkı maddeleri filum ve tür açısından disbiyozise neden olarak barsağın mikrobiyal çeşitliliğini azaltmakta, engelleme işlevini ve geçirgenliğini, bozmakta, bağışıklık hücrelerinin anormal çalışmasını etkilemekte ve sonuçta kronik hastalıkların insidansında artışa neden olmaktadır. Günümüzde Akdeniz modeli beslenmenin mikrobiyota çeşitliliğini artırma ve durağanlığını sağlama, probiyotik bakterileri sağlaması, bağışıklık işlevinin düzenli aktivasyonu ve geçirgenliğinin sağlanması için en etkin çözüm olduğu belirtilmektedir (9).

AD ile Batı diyeti kıyaslandığında AD ile posa alımının 2 kez daha fazla alındığı bilinmektedir (7). Posa barsak mikrobiyotasını; barsağın bileşimini, aktivitesini ve bağışıklık sistemini ve inflamatuvar yolları düzenleyen metabolitlerin üretimini sağlayarak etkilemektedir (74,75). Fazla posa alımı, barsaklarda bağışıklık sisteminin işlevi ve inflamatuvar hastalıkların önlenmesi için önem taşıyan kısa zincirli yağ asitlerinin (asetat, propiyonat ve butirat gibi) yapımında görev alan bakteri türlerinin sayısında artış sağlar. Kısa zincirli yağ asitleri bağışıklık hücrelerinin tepkisinin (kemotaksisinin) ve aktivitesinin, reaktif oksijen türleri (ROS) ile sitokinlerin açığa çıkmasının düzenlenmesini sağlar. Butirat TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  ve nitrik oksit gibi pro-inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltır, NF- $\kappa$ B (nükleer faktör kappa B) aktivitesini ve IL-12 üretimini engeller ve monositlerin IL-10 üretimini artırır (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla kardiyovasküler hastalıklar (76), obezite (77), diyabet (78), kanser (79), huzursuz barsak sendromu (IBS) gibi gastrointestinal hastalıklar (80), nörolojik bozukluklar

(81), kronik hastalıklar ile barsak mikrobiyota disbiyozu arasında yakın ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Barsak disbiyozisinin de birçok enfeksiyon hastalıkları için önemi bildirilmiştir. Sağlıklı bir mikrobiyotanın sağlanması için beslenme yaklaşımları bağışıklık sistemini de olumlu etkilemektedir (82).

Rinninella ve ark. (9), yaptıkları bir yayında besin bileşenleri (makro ve mikrobesein öğeleri), tuz, katkı maddeleri ile farklı beslenme alışkanlıklarının (vegan ve vejetaryen, glutensiz, ketojenik, yüksek şeker, düşük FODMAP (fermente oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller kısıtlı diyet), Batı tipi ve Akdeniz diyetinin barsak mikrobiyotasının bileşimine etkisini inceleyerek sağlıklı barsak mikrobiyotası için optimal diyeti tanımlamayı amaçlamışlar. Barsak mikrobiyotasını Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia oluşturmaktadır, %90'ı Firmicutes ve Bacteroidetes'tir. Batı diyetinde mikrobiyotada *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*'te azalma, *Enterobacteria*, *Bacteroidetes*'de artış belirlenirken Akdeniz diyetinde *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroidetes*'de artış, *Clostridium*, *Enterobacteria*'da azalma belirlenmiştir. Akdeniz diyetine uyum düşük olduğunda Firmicutes ile Bacteroidetes oranının yüksek olduğu ve hayvansal protein alımı düşük olduğunda ise Bacteroidetes miktarının arttığı belirtilmiştir. Bitkisel besinlere dayalı beslenme ile toplam kısa zincirli yağ asitleri ve bifidobakteri sayısı artmaktadır. Sonuçta Batı diyetinin mikrobiyota çeşitliliği düşük ve Akdeniz diyetinin ise mikrobiyota çeşitliliği ve durağanlığı yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle de Akdeniz diyetine uyumun anti-inflamatuvar etkisinin olduğu rapor edilmiştir.

## Sonuç

Sağlıklı beslenme modelinin bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilinmektedir. Taze sebze ve meyveler, tam tahıllar, sağlıklı yağlar, doğal antioksidanlar ve posa yönünden zengin bir diyet örüntüsü pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalmasına ve anti-inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Akdeniz diyeti sağlıklı bir beslenme modeli olarak bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar geleneksel bir beslenme örüntüsü olan Akdeniz Diyetinin tüm nedenlerle ölümlerin önlenmesinde, birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilintili kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, bazı kanser türleri, obezite, metabolik sendrom ve bilişsel bozuklukların önlenmesinde olumlu etkisini göstermiştir. Akdeniz diyeti zeytinyağının, bitkisel besinlerin (taze meyve, sebze, kurubaklagiller, tam tahıllar, yağlı tohumlar ve sert kabuklu yemişler) fazla tüketilmesi, balık ve deniz ürünleri, yoğurt, peynir, tavuk ve yumurtanın ılımlı tüketilmesi, kırmızı et ve işlenmiş etin az tüketilmesi ile karakterize bir beslenme örüntüsüdür. Akdeniz diyetine uyum sağlanması ile sağlığın korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve geliştirilmesi ve bağışıklık sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. World Health Organ. Geneva, Switzerland, 2013.
2. Renzella J, Townsend N, Jewell J, Breda J, Roberts N, Rayner M et al. What national and subnational interventions and policies based on Mediterranean and Nordic diets are recommended or implemented in the WHO European Region, and is there evidence of effectiveness in reducing noncommunicable diseases? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018 (Health Evidence Network (HEN) synthesis report 58).
3. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*. 2011;14(12A):2274–2284.
4. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, Hammarström E, Vessby B, Johansson G et al. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med*. 2011;269(2):150–9.

5. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393:447–92.
6. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018;72:30-43.
7. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020.
8. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(4):245-254.
9. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393.
10. Alpert, P. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag. Pract*. 2017;29:199-202.
11. Maggini S, Pierre A, Philip C. Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018;10:1531.
12. Appel LJ.; Moore TJ.; Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey, L.P.; Sacks, F.M.; Bray, G.A.; Vogt TM, Cutler, J.A.; Windhauser, M.M., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med*. 1997;336:1117–1124.
13. Campbell, A.P. DASH eating plan: An eating pattern for diabetes management. *Diabetes Spectr*. 2017;30:76–81.
14. Marcason, W. What are the components to the MIND diet? *J. Acad. Nutr. Diet* 2015, 115, 1744.
15. Morris, M.C.; Tangney, C.C.; Wang, Y.; Sacks, F.M.; Bennett, D.A.; Aggarwal, N.T. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:1007-1014.
16. Cena H, Calder PC. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients* 2020;12:334.
17. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, La Vecchia C, Capone R, Medina FX, et al., on behalf of the Scientific Committee of the International Foundation of Mediterranean Diet. Med Diet 4.0: The sustainable Mediterranean diet with four benefits. *PHN* 2017;20:7:1322-1330.
18. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189–96.
19. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
20. Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean diet: A review. *Nutrients*. 2019; 2;11(9):2059.
21. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015;4(12):1933–47.
22. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. 2010;46(14):2555–62.
23. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, McEvoy CT. Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer’s disease. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):53-65.
24. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–82.
25. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2012;27(6):771–4.
26. Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, Gruttadauria S, Biondi A, Basile F et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):593–610.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
28. Tong TYN, Wareham NJ, Khaw K-T, Imamura F, Forouhi NG. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC–Norfolk study. *BMC Med*. 2016;14(1):135.

29. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet. Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–19.
30. García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic risk: a review. *Nutrients*. 2014;6(9):3474.
31. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(2):97–102.
32. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M. et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):306–14.
33. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229–41.
34. Mithril C, Dragsted LO, Meyer C, Blauert E, Holt MK, Astrup A. Guidelines for the New Nordic Diet. *Public Health Nutr*. 2012;15(10):1941–7.
35. Kanerva N, Kaartinen NE, Rissanen H, Knekt P, Eriksson JG, Saaksjarvi K et al. Associations of the Baltic Sea diet with cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of three Finnish studies. *Br J Nutr*. 2014;112(4):616–26.
36. Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, Lahti-Koski M, Männistö S. The Baltic Sea Diet Score: a tool for assessing healthy eating in Nordic countries. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1697–705.
37. Kanerva N, Rissanen H, Knekt P, Havulinna AS, Eriksson JG, Männistö S. The healthy Nordic diet and incidence of type 2 diabetes: 10-year follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):e34–7.
38. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, Schwab U, Kolehmainen M, Brader L et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome: a randomized study (SYSDIET). *J Intern Med*. 2013;274(1):52–66.
39. Brader L, Uusitupa M, Dragsted LO, Hermansen K. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on ambulatory blood pressure in metabolic syndrome: a randomized SYSDIET substudy. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):57–63.
40. Lacoppidan SA, Kyrø C, Loft S, Helnæs A, Christensen J, Hansen CP et al. Adherence to a healthy Nordic food index is associated with a lower risk of type-2 diabetes: the Danish Diet, Cancer and Health Cohort Study. *Nutrients*. 2015;7(10):8633–44.
41. Poulsen SK, Due A, Jordy AB, Kiens B, Stark KD, Stender S et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):35–45.
42. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu. Rev. Public Health* 2014;35:83–103.
43. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958–72.
44. Bechthold A., Boeing H., Schwedhelm C., Hoffmann G., Knüppel S., Iqbal K., De Henauw S., Michels N., Devleeschauwer B., Schlesinger S., Schwingshackl S. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019;59:7:1071-1090.
45. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients* 2019;11:1933.
46. Costa, V. “Nutritional genomics era: opportunities toward a genome-tailored nutritional regimen.” *J. Nutr Biochem* 2010;21(6):457-467.
47. Prentice S. They are what you eat: Can nutritional factors during gestation and early infancy modulate the neonatal immune response? *Front. Immunol*. 2017;8:1641.
48. Pawelec G, Larbi A, Derhovanessian E. Senescence of the human immune system. *J Comp Pathol* 2010;142:S39–44.
49. Pera A, Campos C, López N, et al. Immunosenescence: implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* 2015;82:50–5.
50. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:183–90.
51. Montgomery RR, Shaw AC. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol* 2015;98:937–43.
52. Colao A. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020.
53. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(Supp.):S406-9.
54. Hotamisligil, G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542, 177-185.

55. Christ A, Latz E. The Western lifestyle has lasting effects on metaflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19:267–268.
56. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(6):1119–28.
57. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of vitamin A in the immune system. *JCM* 2018;7:258.
58. Carr A, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
59. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients* 2017;9:339.
60. Gois P, Ferreira D, Olenski S, et al. Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor? *Nutrients* 2017;9:651.
61. Chirumbolo S, Björklund G, Sboarina A, et al. The role of vitamin D in the immune system as a pro- survival molecule. *Clin Ther* 2017;39:894–916.
62. Lee G, Han S. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients* 2018;10:614.
63. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017;9:624.
64. Avery J, Hoffmann P. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients* 2018;10:1203.
65. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:705–43.
66. Bhaskaram, P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: An overview. *Nutr. Rev.* 2002;60:S40–S45.
67. Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, Pali-Schöll I. The secrets of the Mediterranean diet. Does [Only] olive oil matter? *Nutrients* 2019;11:2941.
68. Rahman, I.; Biswas, S.K.; Kirkham, P.A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem. Pharmacol.* 2006;72:1439-1452.
69. Yahfoufi, N.; Alsadi, N.; Jambi, M.; Matar, C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients* 2018, 10, 1618.
70. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (Id 1333, 1638, 1639, 1696, 2865), maintenance of normal blood HDL cholesterol concentrations (Id 1639), maintenance of normal blood pressure (Id 3781), “anti-inflammatory properties” (id 1882), “contributes to the upper respiratory tract health” (Id 3467) pursuant to article 13(1) of regulation (ec) no 1924/2006. *EFSA J.* 2011, 9, 2033.
71. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, Marti J, Munoz D, et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: A randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(4):570-4.
72. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fito M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):248–56.
73. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The Am J Clin Nutr* 2005;82 (1):163-73.
74. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67 (4):188-205.
75. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. 2020. Nutrition and the immune system: A complicated tango. *Nutrients* 2020;12 (3):818.
76. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73:2089-2105.
77. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005;102:11070–11075.
78. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;49:1–5.
79. Raza MH, Gul K, Arshad A, Riaz N, Waheed U, Rauf A, Aldakheel F, Alduraywish S, Rehman MU, Abdullah M, et al. Microbiota in cancer development and treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019;145:49–63.
80. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017;312: 52.
81. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10:735–742.
82. Verma M, Hontecillas R, Abedi V, Leber A, Tubau-Juni N, Philipson C, Carbo A, Bassaganya-Riera I J. Modeling-enabled systems nutritional immunology. *Front. Nutr.* 2016;3:5.



- 2 -

## **Diyet Bileşenlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

### **2.7. Terapötik Ajanlar Kullanılırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar**

**Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR**

TÜBA Asosiyeye Üyesi

*hakan.parlakpinar@inonu.edu.tr*



## Fitoterapötik Ajanlar Kullanılırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

### Tanımlar

Fitokimyasallar “meyvelerde, sebzelerde, tahıllarda ve diğer bitkisel kaynaklı besinlerde bulunan, bitkilerin kendine has renginin, kokusunun ve tatlarının oluşumunda rol oynayan, ikincil metabolit olarak ortaya çıkan ve besin maddesi olarak tüketildiklerinde de sağlık açısından yararlı etkileri olan biyoaktif bileşiklere” denilmektedir (1,2). Fitokimyasallar’ın diyetle alınmalarının antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, östrojenik/antiöstrojenik, immünomodülatör, kardiyoprotektif, antikanserojen ve obezitenin önlenmesi/tedavisi gibi özellikler göstereceği düşünülmektedir (2-4).

Bitkisel ilaç (fitofarmasötik) ise; “Bitkisel drog veya karışımlarını olduğu gibi veya değişik preparatlar halinde etkili kısım olarak taşıyan etiketlenmiş tıbbi ürünler veya müstahzarlardır” (5). Eğer fitofarmasötik bir ajanda endikasyon belirtilmişse buna ilaç denilir; belirtilmemişse gıda takviyesi ya da kozmetik ajan olarak sınıflandırılır ve mevzuatları ayrıdır. Ülkemizde bitkisel ürünler hakkında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından takip edilen “Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği (6)”, “Aktarlar, Baharatçılar ve Benzeri Dükkanlar Hakkında Genelge (7)” ve Tarım ve Gıda Bakanlığı tarafından takip edilen “5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu (8)” gibi mevzuatlar bulunmaktadır.

Takviye edici gıdalar 5996 sayılı kanun’da “Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantrasyonu veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının, kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler” olarak tanımlanmıştır.

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün ise, “bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye’de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları” şeklinde tanımlanarak pre-klinik ve klinik çalışmaların gerekli olmadığı basitleştirilmiş bir başvuru ile ruhsatlandırılır (9).

2014 yılında T.C. Resmi Gazetede yayımlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları yönetmeliğine göre ise Fitoterapi, “Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve bitkisel ilaçlarla yapılan bir tıbbi tedavi yöntemidir” şeklinde tanımlanmıştır (10).

Dolayısı ile “Fitoterapötik Ajanlar” başlığı altında burada tanımlananlar kastedilmektedir.

## GİRİŞ

Bitkisel ürünler pek çok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır. Bu ürünlerinin MÖ 3000'lerden beri kullanıldığına dair kayıtlar olduğu bildirilmiştir (11).

Dünya Sağlık Örgütü, halen özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan toplumların sağlık ihtiyaçlarının %80'nini bitkisel kaynaklardan karşıladıklarını ve 21.000 civarındaki bitki türünün de bu amaçla kullanıldığını belirtmiştir (12).

Modern ilaçlar ise hem bitkisel ajanlardan hem madenlerden hem mikroorganizmalardan hem hayvanlardan hem de sentezlenmek sureti gibi farklı yöntemlerle elde edilip klinik öncesi (pre-klinik) ve klinik aşamaları içermek üzere 4 aşamada (faz çalışmaları) üretilir (13,14). İlaç elde edilmesi uzun araştırmalar ve zaman gerektirir. Her ne kadar ilaç piyasaya çıksa da farmakovijilans çalışmaları ile advers etkiler için her an geri çekme sınıf ve düzey tanımlamaları ile T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından izlenir. Aynen bu mantıkla fitofarmasötiklere bağlı advers etkiler için "fitofarmakovijilans" tanımı doğmuştur. TÜFAM tarafından oluşturulmuş "Bitkisel ürünler için hepatotoksisite ve nefrotoksisite" bildirim formları oluşturularak takip edilmektedir.

Modern tıpta kullanılan bitkisel kökenli ilaç örnekleri şunlardır: Aspirin (söğüt), digoksin (Digitalis purpurea), kolşisin (çiğdem), morfin (haşhaş), kodein, kokain, efedrin, ergonovin, ergotamin, etoposid, metiserjid, vinblastin/vinkristin, atropin, nikotin, fizostigmin, pilokarpin, kinidin, kinin, rezerpin, skopolamin, paklitaksel, tubokürarin vb. (15).

### Fitokimyasalların Sınıflandırılması ve Seçilmiş Örnekleri

İzoflovanlar (*kuru fasulye, baklagiller ve soya ezmesi ile soya sütü*), ellagik asit (*üzüm, ahududu, elma, çilek, hint safranı*), fitatlar (*acı bakla, soya fasulyesi, pirinç, buğday, darı, mısır ve yulaf*), indoller (*brokoli, brüksel lahanası, lahana, karnabahar, kıvırcık lahana, şalgam ve yaprakları, hardal yaprağı, ginseng, susam yağı, acı kabak, sarmaşık su kabağı, yeşil sebzeler, taneler ve yumru kökler*), flavonoidler (*havuç, narenciye, çilek, elma, frambuaz, brokoli, ginko bloba, siyah ve yeşil çay, maydanoz, soya fasulyesi, tahıllar, lahana, kabak, patates, domates, salatalık*), fenolik asit (*findık, ceviz gibi kabuklu yemişler, havuç, kiraz, vişne, elma, çilek, frambuaz, brokoli, portakal, domates ve kepekli tahıllar*), kumarinler (*D vitamini, kalsiyum, koenzim Q, kereviz tohumu yağı, maydanoz yağı*), polifenoller (*şerbetçi otu, yeşil çay ve üzüm çeşitleri zeytinyağı*), terpenler (*narenciye, kiraz, vişne*), likopenler (*domates, karpuz, greylift*), glisirizin (*meyan kökü*), karotenoidler (*domates, havuç, ıspanak, karnabahar, frenk soğanı, beyaz ve kırmızı turp, üzüm, kivi, ananas, patlıcan, kereviz, hindiba, rezene*), izotiyosiyanatlar (*turp, lahana, su teresi*), sülfidler (*sarımsak, soğan, frenk soğanı, pırasa, ananas ve brokoli*) vb olarak sınıflandırılmaktadır" (16).

### Fitoterapötik Ajanların Kullanılması

Bitkisel ajanların, hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılması insanlık tarihi kadar eskidir (17). İnsanlar kendilerine iyi geleceğine inandıkları için modern ilaçlarla birlikte bitkisel ürün ya kullanırlar ya da kullanımına yönlendirilirler.

Fitoterapötik ajanlar özellikle; kronik kullanılırsa, sistemik kullanılırsa, kronik hastalıklarda kullanılırsa, çoklu kullanılırsa (birden fazla bitki/ilaç) ve terapötik penceresi dar ilaçlarla birlikte kullanılırsa daha fazla ve yakından dikkat edilmelidir (18). Yine fitoterapötik ajanlar pediatrik ve geriyatrik popülasyon, gebelik/laktasyon dönemi, cerrahi vakalar, kronik ya da çoklu hastalıklar gibi özel durumlarda çok daha dikkatli kullanılmalıdır (19).

## Fitoterapötik Ajanlar Kullanılırken Yaşanabilecek Sorunlara Örnekler

### 1. Kalite, güvenilirlik ve standardizasyon

Doğal ürünlerde biyoaktiviteden kompleks bir karışım sorumlu olduğundan, bu karışımda yer alan tüm bileşiklerin karakterizasyonu yapılamamaktadır. Bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan bitkilerin toplama zamanı, mevsimsel değişiklikler, coğrafi konum, bitkinin kullanılan kısmının etkililik ve güvenilirlik üzerine etki eden önemli parametreler olduğu bilinmektedir. Birden fazla etkin madde içeren karışım halindeki bitkisel ürünlerde ilaç-bitki, ve bitki-bitki etkileşimlerinin oluşma ihtimali yüksektir (9). Bu yüzden fitoterapötik ajanlarda kalite ve güvenilirlik aşamalarının sağlanmış olması ve etiketli standardize ürünler olması önerilmektedir.

Fitoterapötik ajanlar ile ilgili istenmeyen etkiler, ürünün kontaminasyonu, taşıdığı, yanlış tanımlanması veya bileşenlerinin değişimi, uygun olmayan şekilde işlenmesi veya hazırlanmasından kaynaklanabilir. Toksik etkilerin gözlenmesinde doz, tedavi süresi, yaş cinsiyet ve genetik yapı gibi bireysel farklılıklar önemli etmenlerdir (9).

### 2. Fitoterapötik ajanların etkisini değiştiren faktörlerin varlığı

İlaçların etkisini değiştirebilecek tüm faktörler fitoterapötik ajanların da etkisini değiştirebilecek potansiyel taşıdığı için bunları iyi bilmek gerekir:

#### 2.1. Kişiye ait faktörler

2.1.1. Vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve klerens: Bilindiği üzere vücut ağırlığının %60'ı sudur. Kişilerin vücut ağırlığı arttıkça, fitoterapötik ajanın dağılacığı sıvı hacmi de artacağından, vücut ağırlığı fazla olan kişideki plazma konsantrasyonu daha düşük olacaktır. Bu nedenle fitoterapötik ajan reçete edilirken etkili ve güvenli plazma konsantrasyonu için kişinin vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve klerensi (birim zaman zarfında belirli bir maddeden tamamıyla temizlenen sa-nal plazma hacmi) göz ardı edilmemelidir.

2.1.2. Yaş: Vücut ağırlığı ve eliminasyon hızı yaşa göre değişiklik gösterir:

- Yeni doğanlar ve bebeklerde sıvı kompartman oranı fazla, yağ dokusu daha düşüktür. Cilt ince olduğundan, topikal fitoterapötik ajanlarla absorpsiyon hızlı olacaktır. Plazma proteinleri az olduğu için, dağılım fazladır. Glomerüler filtrasyon (GF), tübüler salgılanma ve renal eliminasyon yetersiz olduğu için fitoterapötik ajanın yarı ömrü uzar. Kan-beyin bariyeri tam oluşmamıştır. Mide asit salgısı nötraldir, mide boşalması yavaştır. Kalp debisi ve kan akım hızı daha fazladır. Metabolizmada rol alan enzimler yetersiz olduğu için yine fitoterapötik ajanın yarı ömrü uzayacaktır.
- Yaşlılarda mide asiditesi ise azalır, mide boşalma süresi uzar ve villuslar atrofiye olur. Genel olarak absorpsiyon hızı azalır. Çizgili kas kitlesi ve albümin azalırken; yağ kitlesi artar. Sonuçta dağılım hacmi artar. Karaciğer enzim aktivitesi düşer. Özellikle oksidasyon etkilenir, konjugasyon ve asetillenme değişmez. Karaciğer kan akımı azaldığı için ilk geçiş eliminasyonu azalır. Böbrek kan akımı, GF ve tübüler sekresyon azalır ve böylelikle fitoterapötik ajanın yarı ömrü ve vücutta kalma süresi uzar. Hedef hücrelerde reseptör sayı ve duyarlılık azalması olurken; bazı fitoterapötik ajanlara duyarlılık daha da artabilir.

Bu nedenle fitoterapötik ajanlarla reçete hazırlanırken kişinin yaşına bağlı vücut ağırlığı ve eliminasyon hızının değişeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.3. Diyet ve beslenme: Besinlerde bulunan flavonoidler ilaç metabolizmasını hızlandırır. Brokoli, lahana, karnabahar, brüksel lahanası CYP enzimlerini indüklerken; greyfurt suyu ise CYP enzimlerinde inhibisyon yapar. Bol proteinli yemekler, enzim inhibisyonu yaparken; bol karbonatlı yemekler inhibisyon yapar. Bu nedenle fitoterapötik ajanlarla reçete hazırlanırken kişinin diyet ve beslenme alışkanlığı iyi sorgulanmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalı aynı zamanda kullanılacak fitoterapötik ajanın da içerdiği fitokimyasal kompozisyon bu parametreler açısından detaylıca bilinmelidir.

2.1.4. Genetik özellikler: Fitoterapötik ajanların biyotransformasyonunda rol oynayan bazı enzimlerin aktivitesi, kişiye göre değişiklik gösterir. Bu nedenle fitoterapötik ajanların plazma konsantrasyonu ve etkileri de kişiye göre farklılık gösterecektir.

2.1.5. Eliminasyon organ hastalığı:

- Hipoalbuminemi ve renal klerens azalmasına bağlı olarak fitoterapötik ajanların yarı ömrü uzayacaktır. Artan yağ asitlerinin, albüminde fitoterapötik ajanları kovduğu durumlarda fitoterapötik ajanın serbest fraksiyonu artar. Özellikle atılımı böbrekten olan fitoterapötikler için toksik etki oluşabilir.
- Karaciğer hastalıklarında ise hepatik klerensi düşük yani karaciğer biyotransformasyonu yavaş (genellikle 300 ml/dk'den az) fitoterapötik ajanlar, bu organdan geçen kan akımı azalmasından etkilenmezler. Bunların eliminasyon hızı, parankim hücrelerindeki enzimlere bağlıdır.

2.1.6. Cinsiyete göre de fitoterapötik ajanın içeriği değişiklik gösterme potansiyeli taşıdığından içeriğindeki ajan(lar) ve miktarları iyi bilinmelidir.

2.1.7. Absorbsiyon azalması: Şok ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda dokudan geçen kan akımı azaldığından; absorpsiyon ileri derecede azalır. Ancak bu durumlarda eliminasyon organlarından geçen kan akımı da azalacağı için plazmadaki fitoterapötik ajanın düzeyi artacaktır. Diyare veya malabsorpsiyonda ise fitoterapötik ajanın gastrointestinal sistem (GIS)'deki emilimi azalacaktır.

2.1.8. Mevcut hastalıklar: Astım, kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da şeker hastalığı gibi mevcut hastalıklarda fitoterapötik ajanın etkisinde değişiklik görülmesi olasıdır. Yine gebelikte mide-barsak kanalının motilitesi azalır, boşalma süresi uzar ve absorpsiyon gecikir. Karaciğerde biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği artar. Hepatik klerens artmıştır. Bu yüzden fitoterapötik ajanın dozunun artırılması gerekebilir. Böbrek kan akımı, GF ve renal klerens ise artar ( $t_{1/2}$  azalır). Dolaşan kan ve interstisyel sıvı hacmi artar ve plazma proteinleri düzeyi azalır. Dolayısı ile fitoterapötik ajanın dağılım hacmi artacaktır.

2.1.9. Bireysel değişiklik: Aynı cins, aynı ağırlık, aynı genetik yapı hatta aynı çevre ortamı olmasına rağmen; biyolojik yönden bireysel değişiklikler ilaçlar için görüldüğü gibi fitoterapötik ajanlar için de görülür. Bu yüzden kişiye özel (bireysel) reçeteler hazırlanmalıdır.

2.1.10. Hipoalbuminemi: Özellikle proteinlere yüksek oranda bağlanan fitoterapötik ajanların serbest konsantrasyonları artarak toksik etkileri ortaya çıkabilir.

2.1.11. Tampon sistemi: Fitoterapötik ajan kullanımına bağlı homeostatik mekanizmaların devreye girmesi sonucu etki değiştirme potansiyeli gösteren bir faktördür. Örneğin kan basıncında düşmeye yol açan bir fitoterapötik ajana karşı bir müddet sonra renin-anjiyotensin ve aldosteron sistemi homeostatik tamponlama sistemi olarak devreye girerek fitoterapötik ajanın etkisini değiştirebilir.

2.1.12. Uyunç/Plasebo/Nocebo: Hastanın reçetede yazılan fitoterapötik ajanlar hakkında hekim/eczacı tarafından kendisine yapılan tavsiyelere uyma isteği/derecesine uyunç denir (13,20). Şifa beklentisi ile alınan fitoterapötik ajanla, görülen semptomların azalmasına plasebo etki denirken; plasebonun "kötü kardeşi" ya da "karanlık tarafı" olarak tanımlanan nosebo etkisi (İngilizce'de "I will get harm", bana kötü gelecek) de bir diğer önemli kavramdır (21).

2.2. Fitoterapötik ajana bağlı faktörler

2.2.1. Fitoterapötik Ajanın Veriliş Yolu ve Dozu: Lokal uygulama ve sistemik uygulama arasında fark vardır. Fitoterapötik ajanların çok büyük çoğunluğu oral yol ile kullanılmaktadır. Oral dozlar parenteral uygulamaya oranla daha yüksektir. Yine iyi bilinen bir gerçektir ki ilacı zehirden ayıran dozudur; o yüzden kullanılacak fitoterapötik ajanın uygun endikasyonda doz seçimi de çok önemlidir.

2.2.2. Fitoterapötik Ajanın Veriliş Zamanı ve Gün İçi Ritim: Sabah mide boşalma hızı ve barsak kan akım hızı daha fazladır. Örneğin ACTH salınımı sabahları pik yaparken; gece ise melatonin hormonu salınır. Kullanılması planlanan fitoterapötik ajanın veriliş zamanı ve sirkadiyen ritme uygunluğu önemli olacaktır (13,20).

### 2.2.3. Fitoterapötik ajanların ilaçlarla, kendi aralarında ve besinlerle etkileşmesi

Fitoterapötik ajanlar birbirleriyle ve besinlerle etkileştikleri gibi mevcut ya da eklenecek ilaçların etkisini de değiştirme potansiyeli taşırlar. İlaç-bitki etkileşimlerinde ilaçların daha önceden zayıf ya da çok az görülen yan tesirlerinin görülme sıklığı artabileceği gibi; sık görülen yan tesirlerinin de ortaya çıktığı zamanki şiddeti de artmış olabilir (Tablo 1) (22). Fitoterapötik ajanlarla ilaçlar arasında hem farmakokinetik (absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon; ADME) hem de farmakodinamik düzeydeki etkileşmelerle ilaç etkisini artıracak aditif ve sinerjistik etkileşimler ya da ilaç etkisini azaltacak antagonistik etkileşimler olabilir. Yine birden fazla fitofarmasötik ajan hazırlanırken farmasötik geçimsizlik de oluşabilir (Şekil 1). (11,20).

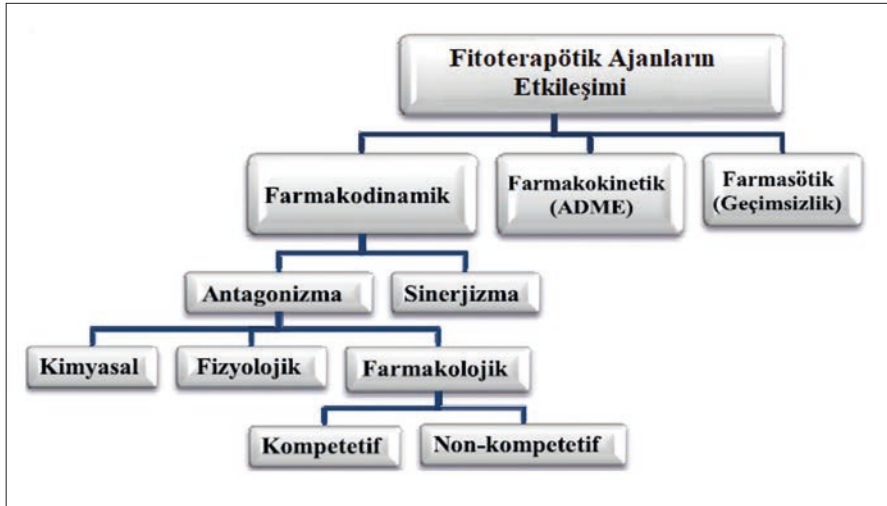
**Tablo 1.** Bitki ilaç etkileşimleri ve dikkat edilmesi gerekenler hakkında örnek tablo.

Bitki	Etkileşim-ilaç	Dikkat edilmesi gerekenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aloe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oral antidiyabetik ilaçlar</li> <li>Diüretikler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serumda potasyum düşüklüğü</li> <li>Aritmi</li> <li>Dermatit</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Camellia sinensis (Yeşil çay)</li> <li>Citrus paradise (Greyfurt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer enzim aktivitesinde baskılanma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pek çok ilaç metabolizmasında rol oynayan karaciğer enzimlerinde baskılanma</li> <li>Astemizol isimli antihistaminik ilaçla etkileşimden kaynaklanan ölüm vakası</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Echinace (Koni çiçeği)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer enzim aktivitesinde artış</li> <li>İmmünoşüpresanlarla etkileşim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kemoterapi ile beraber önerilmez</li> <li>MS, hematolojik ve otoimmün hastalıklar, tüberküloz ve AIDS'te kullanılması kontrendikedir.</li> <li>Anestezi uygulanacak hastaların ameliyat öncesi bırakmaları gerekmektedir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gingko (Japon eriği)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer enzim aktivitesinde artış</li> <li>Diüretikler ve antikoagülanlarla etkileşir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serotonin Sendromu</li> <li>Hipertansiyona yol açabilir.</li> <li>Kumadin ve heparin gibi antikoagülan ilaçları kullananlarda ölümcül kanama.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ginseng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer enzim aktivitesinde baskılanma</li> <li>İmmünoşüpresanlarla etkileşim</li> <li>Oral antikoagülan kumadin'in etkisini artırarak kanama problemlerine yol açabilir.</li> <li>Digoksin gibi kalp yetmezliği ve aritmi tedavisinde kullanılan ilaçlarla beraber kullanılmaz.</li> <li>Bazı antidepressanlar ile birlikte kullanıldığında beklenmeyen yan tesirleri olabilir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bazı ginseng preparatlarında östrojenik maddeler olduğu için meme ve uterus kanserli hastalarda kullanılmamalıdır.</li> <li>Hipertansiyonda kullanılmaz.</li> <li>Cerrahi operasyonlardan en az 7 gün önce kesilmelidir.</li> <li>Bipolar hastalıkta ve diyabet hastalığında kullanılmamalıdır.</li> <li>Antineoplastik ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır.</li> </ul>

**Tablo 1.** Bitki ilaç etkileşimleri ve dikkat edilmesi gerekenler hakkında örnek tablo. (devam)

Bitki	Etkileşim-ilaç	Dikkat edilmesi gerekenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Karaciğer enzim (CYP3A4) ve p-glikoprotein aktivitesinde artışa yol açar.</li><li>• Kanser, kalp yetmezliği, astım ve depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşir.</li><li>• Doğum kontrol ilaçları ile etkileşir.</li><li>• NSAİ ile kullanıldığında fotosensitiviteyi artırır.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemoterapi alan hastalar bu ürünü kesinlikle kullanmamalıdır.</li><li>• Hipertansif atak, fotosensitivite, dalgınlık ve serotonin sendromu riskinde artış olur.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Isırgan</i> (<i>Urtica dioica</i>, netle)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kumadinle etkileşir.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pıhtılaşma bozuklukları, karın ağrısı, ishal ve ateş</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Licorine</i> (Meyan kökü)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACE inhibitörleri gibi antihipertansiflerle ve tiazid gibi diüretiklerle etkileşir.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vücutta sodyum tutulması ve hipotansiyon</li><li>• Vücuttan potasyum atılımını artırır.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Saw palmetto</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doğum kontrol ilaçları ile etkileşir.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiöstrojenik etki</li><li>• Artmış gebelik riski</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Sarımsak</i> (Garlic)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antidiyabetik, antikoagülan ve bazı antiviral ilaçlarla etkileşir.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoglisemi</li><li>• Kanama bozuklukları</li><li>• Hipotansiyona yol açabileceğinden düşük tansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.</li></ul>

**Şekil 1.** Fitoterapötik Ajanların Etkileşimleri.



#### 2.2.3.1. Farmakokinetik Etkileşimler:

- ADME düzeyinde etkileşme olabilir.
- Etkileşme fitofarmasötik ajanların etki yerinden uzakta olur.
- Vücut sıvılarında ve etki yerinde fitofarmasötik ajanın konsantrasyonu artar veya azalır.



2.2.3.1.1. Absorbsiyon Düzeyinde: Fitofarmasötik ajanlar çoğu zaman ağızdan kullanıldığı için bu tür etkileşmelerde biri diğerinin GİS absorpsiyonunu azaltması veya artırması şeklinde olur. Fitofarmasötik ajanlar büyük oranda ince barsakta emilirler.

2.2.3.1.1.1. Mide ve barsak motilitesinin değişmesine bağlı fitofarmasötik ajan/ilâç'ın etkisinin başlama süresi uzar veya kısalır.

2.2.3.1.1.2. Mide suyunun pH'sının değişmesi: Bir fitofarmasötik ajan/ilâç, diğerinin katı farmasötik şeklinin dissolüsyon hızını değiştirmek veya mide asiditesine bağlı yıkımını azaltmak suretiyle etkileşme yapar.

2.2.3.1.1.3. Fitofarmasötik ajan/ilâç mide-barsak kanalı içinde kimyasal veya fiziksel kompleks oluşmasına bağlı etkileşime yol açabilirler.

2.2.3.1.1.4. Fitofarmasötik ajan/ilâç mide-barsak kanalı epitelinde absorpsiyon ile ilgili mekanizmaları bozarak etkileşime yol açabilir.

2.2.3.1.2. Dağılım Düzeyinde: Bir fitofarmasötik ajan/ilâç diğerini plazma protein molekülleri üzerindeki bağlanma yerinden kovmasına bağlı olarak, kovulanın serbest (etkili) fraksiyon konsantrasyonu artar. Proteine bağlanma bölgesi için yarışma söz konusudur.

2.2.3.1.3. Metabolizma Düzeyindeki etkileşmeler sıkça görülür. Bir fitofarmasötik ajan/ilâç, diğerini metabolize eden enzimi indükleyebilir veya inhibe edebilir. Dolayısı ile diğerinin yıkımını hızlandırabilir veya yavaşlatabilir. Bu şekilde birbirlerinin etkililiğini azaltabilir veya artırabilir.

2.2.3.1.4. Eliminasyon (İtrah) Düzeyinde: Atılım düzeyinde de bir fitofarmasötik ajan/ilâç, diğeri ile GF, tübüler sekresyon (anyonik/katyonic pompalar ya da p-glikoproteinler aracılığı ile) ya da tübüler reabsorpsiyon basamaklarında etkileşebilir (13,20).

## 2.2.3.2. Farmakodinamik Etkileşmeler

Birlikte kullanılan fitoterapötik ajanlar ve ilâçlar birbirleri ile aditif ya da sinerjistik (etki potansiyalizasyonu gibi) etkileşebileceği gibi; birbirlerine karşı kimyasal (antidot gibi davranmak ya da şelasyon yapmak gibi), fizyolojik (farklı reseptör üzerinden farklı etkiler oluşturmak gibi) ya da yarışmalı ve yarışmasız tipte farmakolojik antagonizma da gösterebilirler (20).

2.3. Çevresel Faktörler: İnsektisidler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar mikrozomal enzimleri indüklerken, sigara dumanındaki CO ve Pb, enzim inhibisyonu yapar. Bu nedenle çevresel faktörler ve bunlara maruziyet süresi ve bunların yoğunluğu da fitoterapötik ajanların etkisini değiştirebilecektir.

2.4. Tolerans: Fitoterapötik ajanların uzun süreli ve yeterli süre kullanımında, başlangıçtaki etki şiddetinin giderek azalması ve etki süresinin düşmesidir. Aynı etkiyi sürdürebilmek için dozun artırılması gerekir. Agonist ajanlara karşı gelişen toleransta reseptör azalması (down) olurken; antagonist ajanlarda ise up-regülasyon şeklinde tolerans oluşur. Etki mekanizması benzer olan fitoterapötik ajanlardan birinin etkisine tolerans geliştiğinde, çoğunlukla diğerlerine de tolerans gelişeceği akılda tutulmalıdır ki buna da çapraz tolerans denir. Yine fitoterapötik ajana daha önce kullanmadığı halde, diğer kişilere göre tolerans gelişmesi de mümkündür ki buna da bireysel tolerans denilir (13,20).

## Bazı Fitoterapötik Ajan ve İlaç Etkileşme Örnekleri:

### St. John's Worth (Hypericum perforatum-Sarı kantaron, BinbirDelik Otu)

- İlaçlarla en çok etkileşen bitkisel ürünlerdendir. Hiperisin ve psödohiperisin, hiperforin ve hiperosid gibi aktif maddeler içerir. Serotonin, dopamin ve noradrenalin re-uptake inhibisyonu yapar. Özellikle orta şiddette antidepresan ve yara-yanık tedavisinde kullanılır. Yine oral yoldan GİS rahatsızlıkları için de kullanımı mevcuttur.

- CYP3A4 CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 enzimlerinde indüksiyon yaptığı bilinmektedir. Bu yüzden bu enzimlere substrat olarak aşağıda yazılı ilaçlarla etkileşme potansiyeli gösterir:
  - Antineoplastikler (siklofosamid/doksorubisin vb)
  - Antiaritmikler (lidokain/amiodaron vb)
  - Antihistaminikler (loratidin/terfenadin vb)
  - Antiandrojenler (finasterid/flutamid vb)
  - Benzodiazepinler
  - Ca kanal antagonistleri
  - Diğer: Proteaz inhibitörleri, digoksin, teofilin, buspiron, paroksetin, MAO enzim inhibitörleri, oral kontraseptifler, varfarin, karbamazepin, opioidler, makrolidler, ergot alkaloidleri, tamoksifen (23,24).

### **Ginkgo Biloba (Japon Eriği; Gin=silver, kyo=apricot)**

- Özellikle ginkolide A, B, C, J ve M içerir. Güçlü bir platelet aktive edici faktör inhibitörüdür. Doku perfüzyonunu ve serebral kan akımını artırır. Alzheimer, tinnitus vb endikasyonları vardır. Antioksidan özellik de gösterir.
- NSAİİ/varfarin-heparin ve antitrombositiklerle etkileşerek kanama riskinde artışa yol açabilir.
- 4'-O-metoksipiridoksin (4'-MPN) içeriği GABA inhibisyonu yaptığı ve CYP2C19 indüksiyonu yaptığı için fenitoin ve valproatla etkileşerek hastada epileptik nöbet riski oluşturabilir. Yine CYP3A4 indüksiyonu ile (Ca<sup>2+</sup> kanal antagonistleri/tiazid grubu diüretiklerle etkileşebilir) ve CYP2D6 indüksiyonu/CYP2C9 inhibisyonu ile pek çok ilaç etkisinde değişikliğe yol açabilir (25,26).

### **Ginseng**

- Ginseng preparatlarındaki türler: Panax ginseng (Chinese/Korean ginseng), Siberian ginseng, Panax quinquefolius (American ginseng), Pfaffia paniculata (Brazilian ginseng).
- Antioksidan, antiagregan etki, halsizlik ve hafıza için sıklıkla kullanılır ve adaptojen bir ajandır.
- CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9 inhibisyonu yapar. Varfarinin etkisini artırdığı için kanama problemlerine yol açabilir. Digoksinin etkisini artırdığı rapor edilmiştir. Östrojenik maddeler içerdiğinden dolayı meme ve uterus kanserlerinde kontrendikedir. Antidiyabetik ilaçların etkisini artırarak hipoglisemi riski taşır. İmmünosupresif ajanlar ile etkileşir. Morfinin etkisini azaltır. MAO enzim inhibitörleri ile etkileşir, SSS'de manik semptomlara yol açabilir. Antineoplastik ve antihipertansif ilaçlarla beraber kullanılması önerilmez (Tablo 1) (19, 27).

### **Sonuç ve Tartışma**

Öncelikle, fitokimyasalların doğal günlük yaşamdaki mutak olarak baharat ya da diyetlerde besin ögesi olarak kullanılması ile hastalıklara karşı hele ilaçlarla beraber fitoterapi yaklaşımı ile kullanılmasını birbirinden ayırt etmek gerektir. Örneğin, zerdeçal'ın baharat olarak kullanılması ile fitoterapötik ajan olarak mesela terapötik hedef konsantrasyonu planlanarak belirli bir dozda (baharat ve diyetekinden kat kat fazla) kurkumin vb formunda kullanımlarını (28) karıştırmamak gerekir. Ya da brokoliyi sebze olarak yemeğin içerisinde tüketmek ile hastalığa iyi gelir diyerek yani bir endikasyon ön görerek "brokoli kürü" şeklinde kendisini ya da izole edilmiş etken maddelerini tedavide kullanmayı planlamak ayrı şeylerdir. O yüzden; baharat, geleneksel bitkisel ürün ve bitkisel ilaç kavramları ve bunların tabi olduğu mevzuatlar (6-8,10) ve denetim mekanizmaları ve yetkinlikler büyük önem arz etmektedir.

Bu yazıda özellikle fitoterapötik ajanların “ilaç gibi” gibi kullanılması durumunda dikkat edilmesi gerekenler bir Farmakolog gözüyle fitoterapötik ajanların kendisine bağlı, kullanacak kişiye bağlı, çevresel koşullara bağlı ve kişide oluşabilecek tolerans (farmakokinetik ve farmakodinamik yolla) ve desensitizasyon (duyarsızlaşma) gibi durumlarda etkisinin değişebileceği ve etkileşimlere girebileceği anlatılmaya çalışılmıştır.

Ülkemizdeki özellikle endemik bitki florası göz önünde bulundurulduğu zaman bunun ekonomiye katkısı ve ticarileştirilme potansiyeli ve dünyadaki pazar payındaki konumumuzun maalesef hak ettiği yerde olmadığı da bir gerçektir. Tıbbi bitkilerin içeriklerinin tayini ile ilgili metod geliştirme ve etkilerini tespit etme ise fitofarmakoloji (fitofarmasi)’nin görev alanı içerisinde. Bir taraftan fitoterapötik ajanların yetişmiş insan gücü ve alt yapı olanaklarımızla “milli ve yerli” olarak uygun koşullarda kalite ve güvenilirlik süreçlerini tamamladıktan sonra standardize ürün ve etiketli olarak elde edilmesi için çaba harcanırken ve tanımlandığı endikasyonlarda yetkili kişiler tarafından uygulanmasını sağlamak lazımkken; diğer taraftan da bu işi suiistimal edenler (şarlatanlar) yüzünden üzerinde bilimsel çalışmaların yoğunlaşması gereken bu ajanlara haksız bir bakış açısı ile “ot-çöp” muamelesi yapılmaktadır. Şu da bir gerçektir ki, fitoterapi uygulamalarını “alternatif tıp” olarak değil; tabii olduğu yönetmelikteki adı ile “geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulaması” hatta kadim Anadolu tıbbi olarak kabul edip “Fitoterapi ürünlerinin ruhsat sürecinde, bilim komisyonunun uygun görüşü alınarak belirlenmiş endikasyonları dahilinde sertifikalı tabip önerisi ile kullanılabilir” ifadesine göre yasal uygulama yetkisi verilen tıp ve diş hekiminin fitoterapi anlamında uygulaması gerekmektedir. Ancak; bu kişilerin de güncel tıbbi bitki listelerini (30) ve monograflarını (31-33) ve ilgili mevzuatları (6-8,10) çok iyi takip etmeleri ve yukarıda bahsedilen konuları devamlı göz önünde bulundurarak rasyonel fitoterapi yaklaşımı ile kişiye özgü bireysel reçeteler oluşturmaları gerekmektedir. Son olarak, aşağıda solunum yolları hastalıklarında tamamlayıcı tedavi olarak bir fitoterapötik ajan için örnek tanımlama olarak yer almaktadır (34):

### ***Hedera helix* L. (Sarmaşık, dağ sarmaşığı, duvar sarmaşığı)**

**İngilizce adı:** Ivy; **Drog olarak kullanılan kısmı:** Yapraklar; **Drog adı:** *Hedera helix folium*

**Kimyasal bileşenleri:** Bitkinin ana bileşenleri hederasaponin C (hederakozit C),  $\alpha$ -hederin ve hederasaponin D, E, F, G, H, I gibi triterpenik saponinlerdir. Kemferol ve kersetin gibi flavanoidler, emetin ve skopolin gibi alkaloidler, falkarinon ve falkarion gibi kumarinler, klorojenik asit ve kafeik asit gibi fenolik asitler, vitamin C ve E az miktarda da olsa içermektedir.

**Etkisi ve kullanılışı:** Bitkinin yapraklarından hazırlanan infüzyonlar ve dekoksasyonlar halk arasında dahilen öksürük ve ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. EMA ve ESCOP monograflarına göre yapraklar öksürük tedavisinde spazmolitik olarak ayrıca kronik bronşitte ve sekresyonun arttığı iltihabi solunum yolları hastalıklarında kullanılmaktadır.

**Dozu:** Etanol içeren preparatları yetişkinlerde 250-420 mg; 4-12 yaş çocuklarda ise 150-210 mg kullanılırken; etanol içermeyen preparatları yetişkinde 300-945 mg, 4-12 yaş çocuklarda ise 200-630 mg kullanılmaktadır.

**Yan Tesir/Etkileşim/Kontrendikasyon/Uyarılar:** 2-4 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Gastrik ülser veya gastriti olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. İçerdiği falkarinol ve didehidrofalkarinol bileşiklerinden dolayı alerjik dermatit gelişebilir. Bulantı-kusma ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar yapabilir. 2 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelerde, emziren annelerde, *Araliaceae* familyası bitkilerine veya etkin maddeye duyarlı olan kişilerde kullanılmamalıdır. Kodein veya dekstrometorfan gibi antitussif bileşiklerle beraber kullanılmamalıdır. Gebelik ve emzirme dönemine ait herhangi bir kayıt bulunmamakla beraber; ilgili branş hekim görüşü olmadan kullanılmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Çiçek B, Fitokimyasallar ve İmmün Sistem, Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics. 2016;2(2):36-41.
2. Güzel M, Akpınar O. Meyve ve Sebze Kabuklarının Fitokimyasal ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi, GÜFBED/GUSTIJ 2019; 9 (4): 768-780.
3. Demirci BT. Diyetle fitokimyasal alımının obezite ile ilişkili parametrelere etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez, 2018.
4. Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014;17(6):558-66.
5. Busse, W. (2000). "The Significance of Quality for Efficacy and Safety of Herbal Medicinal Products", Drug Information Journal. 34, 15-23.
6. Geleneksel ve Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği, T.C. Resmî Gazete Tarihi: 06.10.2010 Resmî Gazete Sayısı: 27721.
7. Aktarlar, Baharatçılar ve Benzeri Dükkanlar Hakkında 2016/8, sayı: 46085174; <https://titck.gov.tr/storage/legislation/PrMEZZII.pdf>
8. Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, T.C. Resmî Gazete Tarih: 13/6/2010 Sayı: 27610, <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5996.pdf>
9. TÜBA Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Ruhsatlandırılması Sempozyumu. 9 Aralık 2016 Raporu, <http://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar>
10. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, 27 Ekim 2014, T.C. Resmî Gazete Sayı: 29158.
11. Kalkan Ş, İlaç-Bitki Etkileşimleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi 2017;31(1): 49-58.
12. Joy P, Thomas J, Mathew S, Skaria BP. Medicinal plants. Tropical horticulture. 1998;2:449-632.
13. Kayaalp, SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Yayıncılık, 2012;13. Baskı.
14. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 14<sup>th</sup> edition, 2018.
15. Farnsworth NR, Akerev O, Bingel AS. The Bulletin of WHO. 1985;63:9865-9871.
16. Dündar Y. Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. Kocatepe Tıp Dergisi. 2001;2:131-138.
17. Gürün MS. Bitkisel Tıp. ANKEM Dergisi. 2004;18(2):133.
18. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb–drug pharmacokinetic interactions reviewed. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2010;6:1515-1538.
19. Parlakpınar H. Bitki İlaç Etkileşimleri. Uluslararası Tıbbi, Aromatik ve Boya Bitkileri Sempozyumu, Malatya, 5-7 Ekim 2017.
20. Parlakpınar H. Farmakoloji Ders Notları Kitabı, Doğu Mat Grup Matbaacılık Ltd. Şti. 2018-2019, 1. Baskı, ISBN 978-605-68793-0-2
21. Tanrıverdi LH, Parlakpınar H. Güncel Bir Tıbbi Kavram: Nosebo. J Tradit Complem Med. 2019;2(3):151-159.
22. Parlakpınar H. Erken Tanıda İlaç-Bitki Etkileşimleri. Sağlıklı Yaşam İçin Erken Tanı Rehberi. Yakıncı C (Editör). 2015;52.
23. Durr D. St Johns's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin Pharmacol Therap. 2000;68:598-604.
24. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. J Psychopharmacol. 2002;16:401.
25. Vale, S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo Biloba. Lancet. 1998;352:36.
26. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. Atherosclerosis. 2003;167:367.
27. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: A review. Am J Med. 2004;116:478-485.
28. Tuzlacı E. Türkiyenin Geleneksel İlaç Bitkileri (1. Baskı). İstanbul Tıp Kitapevleri. 2016.
29. Tıbbi Bitki Listesi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu, <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/112>
30. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Second Edition, Completely revised and expanded. Thieme. 2003;354-358.
31. Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Köroğlu B, Yalçın FN. FFD Monografileri Bitkiler ve Etkileri (3. Baskı). Akademisyen Kitapevi. 2017.
32. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines, Thomson.
33. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine expanded Commission E Monographs. American Botanical Council.
34. Temel Fitoterapi Kitabı. İnönü Üniversitesi Yayın Evi. Çekin MD, Akdemir ZŞ (Editörler), 2019; 77-78.

- 3 -

## Vücut Ağırlığı ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi

**Prof. Dr. Hilal YILDIRAN**

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
*hilalciftci@gazi.edu.tr*

**Arş. Gör. Sabriye ARSLAN**

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
*sbolluk@gazi.edu.tr*



## Vücut Ağırlığı ve Bağışıklık Sistemi İlişkisi

### GİRİŞ

İnsan vücudunda tüm hücrelerin optimal fonksiyon gösterebilmesi için yeterli ve dengeli beslenme gereklidir (1). Yeterli ve dengeli beslenme bağışıklık hücrelerinin işlevlerini destekleme, bu hücrelerin patojenlere karşı etkili tepkiler başlatmalarını sağlama, gerektiğinde immün yanıtın hızlı bir şekilde oluşturma ve kronik inflamasyondan koruma gibi en iyi immünolojik sonuçlar için gereklidir (1). Bir veya daha fazla besin ögesinin eksikliğinin hem doğal hem de edinsel bağışıklık tepkisini azalttığını ve bulaşıcı hastalıklar için bir fırsat penceresi sağladığını gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (2)

Bağışıklık sistemi öncelikle biyolojik işlevini sürdürmek için uygun besin kaynaklı enerjiye ihtiyaç duymaktadır (2). Enerji yetersiz olduğunda enfeksiyon riski yükselirken; aşırı enerji alımı durumu olan obezite de bağışıklık düzensizliği ile ilişkilidir. Farklı hücre içi metabolik sinyal yollarının bağışıklık fonksiyonunu nasıl etkileyebileceğini, malnütrisyon ve obezitede gözlenen beslenme bozukluğunun bağışıklık tepkilerini nasıl değiştirebileceğini anlamak yeni bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde gıda azlığı/kıtlığı yaşanmasına bağlı olarak veya gelişmiş ülkelerde hastaneye yatış dönemlerinde görülen malnütrisyon sonucunda elde edilen veriler yetersiz beslenmenin de bağışıklık fonksiyonunu bozduğunu net bir şekilde göstermektedir (1). Ortaya çıkan bozulmanın derecesi, yetersizliğin düzeyine, besin etkileşimlerinin olup olmadığına, enfeksiyonun varlığına ve bireyin yaşına bağlı olacaktır (3). Malnütrisyonun bağışıklık sistemi üzerine etkileri uzun zamandır araştırılmış olup sonuçları daha nettir. Bu kapsamda bu bölümde daha çok obezite ve adipoz doku ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişki incelenmiştir.

### Obezite ve Bağışıklık Sistemi

Çocuklarda ve yetişkinlerde dünya çapında artan obezite prevalansı büyük endişe kaynağıdır. Dünyada obezite prevalansı 1975'ten bu yana neredeyse üç kat artmıştır (4). Obezite ve aşırı beslenme, kronik inflamasyon, metabolik pertürbasyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olup kardiyovasküler hastalık, inme, tip 2 diabetes mellitus ve kronik karaciğer hastalığı gibi bir dizi kronik hastalık için yüksek risk oluşturmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışma, obezitenin bağışıklık fonksiyonunu etkilediği hipotezini desteklemektedir (5, 6). Ülkemizde üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada vücut yağ yüzdesi yüksek olan grubun monosit oranında önemli bir artış olduğu görülmüştür; bu artış makrofaj birikimine ve inflamasyonun varlığına işaret edebilir (5). Başka bir çalışmada da normal vücut ağırlığına sahip bireylerle, fazla kilolu ve obez gruplar yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) açısından kıyaslandığında, obezite ile hsCRP arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (6). Ayrıca obezite sekonder enfeksiyonların gelişmesi ve sepsis, bakteriyemi ve aşırı zayıf antikor yanıtı gibi komplikasyonlarla da ilişkilidir (7).

### Adipoz Dokuda Yerleşik Bağışıklık Hücrelerinin Türleri ve Roller

Bir zamanlar sadece bir yağ deposu olarak kabul edilen adipoz doku (AD), adipokinlerin ve sitokinlerin salınması yoluyla besin alımını, enerji tüketimini, insülin duyarlılığını ve inflamasyonu düzenleyen bir endokrin ve bağışıklık organı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (8). Bugün adipoz dokunun, diyabet, kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, sistemik inflamasyon, solunum bozuklukları ve kanser dahil olmak üzere obezitenin ötesine geçen geniş bir metabolik ve kronik hastalık grubunun

gelişiminde önemli bir rol oynadığı açıktır. Çalışmalar adipoz dokuda hem doğal hem de edinsel bağışıklık tepkilerine ait birçok tipte bağışıklık hücresi tanımlamıştır (9). Doğal bağışıklıkta makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler bulunur; edinsel bağışıklığa dahil olanlar B hücreleri ve T hücreleridir (Tablo 1). Adipoz dokudaki bağışıklık hücrelerinin hepsi aynı anda veya aynı koşullar altında bulunmaz. Bağışıklık hücreleri, fizyolojik koşullar altında dokunun stromal vasküler (adipoz olmayan) fraksiyonunun normal bileşenleri olmasına rağmen; sayıları, besin ögesi fazlalığı (örneğin, yüksek yağlı diyetler sırasında), obezite veya adipoz doku inflamasyonu gibi durumlara yanıt olarak artar. Daha sonra, bağışıklık hücreleri sırayla adipoz dokuya sızıp, sırayla diğer türlerin göçünü ve aktivasyonunu teşvik etmektedir (9).

**Tablo 1.** Bağışıklık hücreleri ve fonksiyonları (10)

Bağışıklık hücresi tipi	Temel fonksiyon	Bağışıklık cevabı tipi
<b>Monosit/makrofaj</b>	Fagositoz	Doğal/Nonspesifik
<b>Mast</b>	-	Doğal/Nonspesifik
<b>Granülosit</b>	-	-
<b>Nötrofil</b>	Fagositoz	Doğal/Nonspesifik
<b>Eozinofil</b>	Ekzositoz; parazitlere karşı savunma	Doğal/Nonspesifik
<b>Bazofil</b>	Ekzositoz; alerjik reaksiyonlar	Doğal/Nonspesifik
<b>Lenfosit</b>	-	-
<b>Doğal öldürücü (NK)</b>	Sitotoksiste; tümör hücrelerine karşı savunma	Doğal/Nonspesifik
<b>T helper (Th)</b>	Sitokinlerin üretimi; diğer bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi	Edinsel/Spesifik
<b>T sitotoksik (Tc)</b>	Sitotoksiste; patojenlere karşı savunma	Edinsel/Spesifik
<b>T düzenleyici (Treg)</b>	Sitokinlerin üretimi, diğer bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi	Edinsel/Spesifik
<b>B hücreleri</b>	Antibodilerin üretimi, patojenlere karşı savunma	Edinsel/Spesifik

## Monositler ve Makrofajlar

Adipoz dokuda yerleşik makrofajlar, bu makrofaj popülasyonunun daha uzun süre hayatta kalması ve çoğalması, adipoz dokudan makrofaj göçünün engellenmesi veya dolaşımdaki monositlerin adipoz dokuya doğru artan göçünün bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (11). Geleneksel bir sınıflandırmada, AD'deki makrofajlar M1 benzeri veya M2 benzeri olarak sınıflandırılır. M1 benzeri makrofajların pro-inflamatuar olduğu düşünülür ve interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve IL-1 $\beta$  ve kemokin (CC motifi) ligandları 2, 3 ve 5 (CCL2, CCL3, ve CCL5) gibi kemokinleri salgırlarlar (8). M2 benzeri makrofajlar dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), IL-4 ve IL-13 ile indüklenir ve genellikle ant-iinflamatuar ve profibrojeniktir. Bu nedenle kronik inflamasyona karşı koruyucudur (12, 13). Yeni çalışmalar, metabolik olarak aktif makrofajlar (MMes) adı verilen başka bir makrofaj türü tanımlamıştır. MMes'ler pro-inflamatuar sitokinleri salgılar ancak hem M1 hem de M2 makrofajlarından farklı olan farklı hücre yüzey belirteçlerine sahiptirler (14). Obezite ile M2 tipi makrofajlar, IL-6 veya TNF- $\alpha$ 'dan etkilenebilecek M1 tipi makrofajlara kaydırılmıştır. Mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK), makrofaj aracılı inflammatuar yanıtlarda önemli bir yoldur ve makrofajların aracılık ettiği hastalıklarda önemli bir rol oynayabilir (15).

Adipoz doku makrofajları tarafından salgılanan TNF- $\alpha$ , preadiposit farklılaşmasını inhibe eder ve adipositlerde lipolizi uyarır; adipositlerden salınan doymuş yağ asitleri Toll-like reseptör 4'e (TLR)



bağlanarak makrofajları aktive edebilir (16). Bu durum sonuçta AD içinde insülin direncine ve yağ depolanmasında bozulmaya yol açacak olan, normalde aşırı besin ögesi yüküne yanıt olarak inflamatuvar bir geri besleme döngüsü başlatır. Fizyolojik koşullar altında adipoz dokusunda yerleşik makrofajlar TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar araçların baskılanması yoluyla insülin duyarlılığını sürdürebilen IL-10'u ekspresye eder (17). Bununla birlikte obezitede durum farklıdır; obez farelerde ve insanlarda AD makrofajları popülasyonu zayıf olanlardan daha fazladır (10). Obez farelerde ve insanlarda adipoz dokuda yerleşik makrofajların çoğu, pro-inflamatuvar sitokinleri salgılayan ve adipoz dokuda inflamatuvar bir yanıt ve daha sonra doku tahribatına yol açan M1 fenotipidir (10). Zayıf bireylerin yağ dokusunda bulunan makrofajların çoğu ise yüksek seviyelerde anti-inflamatuvar sitokinleri ifade eden M2'dir (18).

## Mast Hücreleri

Mast hücreleri fenotipik ve fonksiyonel olarak çok yönlü hücrelerdir. Olgun mast hücreleri enfeksiyon ve yaralanmanın bağışıklık sistemine bildirdikleri bağ ve mukozal dokularda bulunur. Sitoplazmik granülleri, granüllerin aktivasyon üzerine salındığı ve inflamatuvar hücrelerin bölgeye alınmasını teşvik eden histamin, serotonin, heparin, serin proteazlar, eikosanoidler ve sitokinler gibi araçları içerir (19). Mast hücreleri ayrıca büyük miktarlarda IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve büyüme faktörlerini serbest bırakır (20). IL-6 ve interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ekspresyonu yoluyla adipoz dokusunda yerleşik mast hücreleri anjiyogenezi teşvik edebilir; anjiyogenez indüksiyonu adipoz doku hipertrofisi ile ilişkili lokal inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır (21). Mast hücreleri farelerde subkutan adipoz dokuda (scAD) visseral adipoz dokudan (vAD) daha yüksektir (22). Bunun nedeni scAD'ın cilde daha yakın olması olabilir; mast hücreleri cildin bağışıklık sistemine destek sağlayacak ve/veya mikro çevrede bulunan inflamatuvar sinyalleri nötralize etmeye katkıda bulunacaktır (10). Bununla birlikte farelerde mast hücrelerinin popülasyonu obezitede artmaktadır ve bu artış visseral depoda subkutan olana göre daha dramatiktir (22). Mast hücresi eksikliği olacak şekilde genetik olarak modifiye edilmiş farelerin, yüksek yağlı bir diyetle wild-tip olanlara göre daha az vAD kazandığı gösterilmiştir. Ayrıca bu farelerde daha az vAD'da yerleşik makrofaj, daha düşük seviyelerde adipoz doku, dolaşımda inflamatuvar mediyatörler ve daha yüksek insülin duyarlılığı belirlenmiştir (23). Bu durum mast hücrelerinin obezitede pro-inflamatuvar rollere sahip olduğunu gösterebilir. Ayrıca mast hücreleri adiposit farklılaşmasını ve fibroblast proliferasyonunu etkileyerek hücre dışı matris proteinlerinin ekspresyonunu artırarak AD'nin yeniden şekillenmesini ve fibrozu modüle eder (24).

## Nötrofiller

Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve tipik olarak inflamasyon bölgesine ulaşan ilk bağışıklık hücreleridir. Endotel ve/veya dokuda yerleşik makrofajlar ve mast hücreleri nötrofilleri dolaşımdan alır; buna karşılık nötrofiller TNF- $\alpha$ , monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), IL-1 $\beta$  ve IL-8 dahil sitokinlerin ve kemokinlerin salınması yoluyla monositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin toplanmasını teşvik eder (25). Erken bir geçici nötrofil infiltrasyonu, inflamasyon dahil klasik doğal bağışıklık yanıtlarının en önemli özelliklerinden biridir (26). Bu reaksiyon TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$  ve makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa gibi sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açan, nötrofillerin enfekte bölgeye fagositozu ve göçü ile karakterizedir (27). Obezitede nötrofil aktivasyon mekanizması tam olarak anlaşılabilir. Yüksek yağlı diyetler farelerin vAD'da nötrofil alımının artırılması ile ilişkilendirmiştir (28). Mast hücrelerinde gözlenenlere benzer şekilde, nötrofil proteaz elastazın işlev kaybı, adipoz dokuda yerleşik nötrofillerin sayısında %90 azalmaya, inflamatuvar durumun iyileşmesine, vücut ağırlığı veya adipozite durumundaki değişikliklerden bağımsız olarak yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde metabolik indekslerin iyileşmesine neden olmuştur (28). Kanıtlar obez kadın adölesanlarda nötrofil sayısının beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi ve toplam AD ile ilişkili olduğunu göstermektedir (27). Nötrofil birikimi çoğunlukla vAD'da görülürken scAD'da görülmez ve sitokin genlerinin ekspresyonunu yukarı regüle eden elastaz üretimini teşvik eder (27). Bu şekilde nötrofil aktivasyonu ve birikimi glikoz intoleransı, insülin direnci, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ateroskleroz gibi metabolik bozuklukları hızlandıracaktır (29).

## Eozinofiller

Eozinofiller helmint ve parazitik enfeksiyonların kontrolünde ve alerjik yanıtlarda kritik bir rol oynar. Adipoz doku içindeki eozinofil popülasyonu adipozite ile ters orantılıdır (19). Adipoz dokuda eozinofillerin bulunduğu ve özellikle vAD'da insülin duyarlılığını ve anti-inflamatuar yanıtları geliştirerek metabolizmayı düzenleyebileceğine dair kanıtlar vardır (30, 31). Burada eozinofiller IL-4 ve IL-3 gibi sitokinleri salgılayarak M2-fenotip makrofaj polarizasyonundan sorumludur (19). Visceral adipozda az sayıda eozinofil bulunan fareler ayrıca M2 makrofajlarında bir azalma, daha fazla vücut ağırlığı ve vAD birikimi; yüksek yağlı bir diyetle beslendiğinde artan insülin direnci göstermiştir (19).

## Doğal Öldürücü Hücreler (NK) ve Doğal Öldürücü T Hücreleri (NKT)

Doğal öldürücü hücreler bir tür lenfosit olmasına rağmen doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır; ana işlevleri tümör hücrelerini tanımlamak ve ortadan kaldırmaktır (29). Farelerde vAD'da bulunan lenfositlerin %30'unu oluşturabilirlerken; insanlarda bol miktarda bulunurlar ve vAD'da scAD'dan daha fazla pro-inflamatuar IFN- $\gamma$  seviyeleri ekspres ederler (32). Bazı çalışmalar NK hücrelerinin obez insanlarda metabolik sendrom gelişimine karşı koruduğunu göstermiştir (10,33). NKT hücreleri hem T lenfositleri hem de NK hücreleri için tipik belirteçleri ekspres eder; doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri arasında bir köprü oluşturabilirler (10). Adipoz dokuda yerleşik NKT hücrelerinin adiposit disfonksiyonuna, adipoz dokusu inflamasyonuna ve insülin direncine karşı ilk savunma hattı olabileceği öne sürülmüştür (33).

## T Lenfositleri

T hücreleri kemik iliğinde sentezlenir ve olgunlaşabilecekleri timusa göç ederler. Yüzey markerlarına bağlı olarak iki alt tipe ayrılabilirler: CD4 ve CD8 T hücreleri (3). Ayrıca, spesifik fonksiyona bağlı olarak, T hücreleri sitotoksik T hücrelerine, düzenleyici T hücrelerine (Treg) ve yardımcı T hücrelerine (Th) ayrılır. Yardımcı T hücreleri, CD4 hücrelerini üretilen sitokinlerin türüne göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olarak farklılaştırılır (3). Yüzeylerinde CD8 ekspres eden sitotoksik T hücreleri perforin ve bazı sitokinler üretirler, böylece enfekte olmuş hücreleri ve kanser hücrelerini öldürürler (26). T hücreleri obeziteye bağlı inflamasyonda önemli bir rol oynar. İnsülin reseptörü, glikoz metabolizmasını desteklemek için T hücresi aktivasyonunu artırır (34). Çalışmalar, insülinin Th2 fenotipine karşı polarizasyonu arttırdığını göstermiştir (35, 36). Obezite kaynaklı değişiklikler inflamatuvar hücrelerin vAD'ya alınmasına yol açar. Buna artmış düzenleyici T hücrelerinin (Treg ve Th2) ve inflamatuvar (Th1 ve CD8+) T hücrelerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (35). Son dönemde yapılan bir çalışmada diyetle indüklenen obezitenin hem CD8+ hem de CD4+ T hücrelerinin vAD'da birikmesini hızlandırdığı ve Th1/Th17 hücre sayısı yönünde kaymayı hızlandırdığı gösterilmiştir (36). İnflamatuar T hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$ , M1 fenotipine doğru makrofaj polarizasyonundan sorumludur (35). Tip 2 diyabetli obez bireylerde T-helper (Th) 1 ve Th17 alt grupları pozitif, Th2 negatif korelasyon gösterirken; Treg oranında azalma belirlenmiştir (37). Tip 2 diyabetten etkilenmeyen obez kadınlarda gözlenen beklenmedik Treg genişlemesinin obeziteye uzun vadeli bir adaptasyonu temsil edebileceği öne sürülmüştür. Özellikle, ortalama BKİ <35 kg/m<sup>2</sup> olan obez bireylerde Treg azalırken, ortalama BKİ > 40 kg/m<sup>2</sup> olan, diyabetik olmayan obez deneklerde Treg daha fazla bulunmuştur (37). İnflamasyon oluşumunda ve obeziteye bağlı hastalıklarda sadece yağ kütlesinin yüzdesi değil, yağ dağılımı da önemlidir.

## B Lenfositleri

B hücreleri humoral bağışıklığa katkıda bulunan ana hücrelerdir. Toll-like reseptörler yoluyla antijenlere özgü antikolar üretirler ve buna göre iki ana gruba ayrılırlar: B-1 hücreleri ve B-2 hücreleri (26). Özellikle B-1 hücreleri, patojenle karşılaştıktan sonra immünoglobulin (Ig) salgılanmasında önemli bir role sahiptir (13). B-2 hücreleri germinal merkez reaksiyonundan ve IgG üretiminden

sorumludur. B-2 lenfositleri, en azından farelerde, obezitede yükselir ve insülin direncine aracılık edebileceğini gösteren IgG2c antikorları üretir; IgG2c antikorlarının zayıf farelere aktarılması adipoz doku inflamasyonuna ve insülin direncine neden olmuştur (38). B hücrelerinin obezitedeki kesin rolü tam olarak bilinmemektedir, ancak B hücresi infiltrasyonunun obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu da göstermiştir. Ayrıca adipoz dokuda yerleşik makrofajlar B hücresi eksikliği olan farelerde azalmış M1 polarizasyonu göstermiştir (38). Yüksek yağlı diyet M1 hücre polarizasyonunu, vAD'da makrofaj birikimini ve B hücre sayılarını artırarak pro-inflamatuar sitokin üretimini destekler (26). Ayrıca, obezite sırasında, B hücreleri AD'da IL-10 üretimini azaltır ve bu şekilde yüksek yağlı diyet inflamasyonu artırabilir. Son zamanlarda anti-inflamatuar sitokin (IL-10) üreten düzenleyici B hücrelerinin (Bregs), obezite kaynaklı insülin direnci üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (39). Bu B hücresi popülasyonu, zayıf farelerde obezite farelere göre daha fazla görülmektedir (39). Bu bulgular adipoz doku içindeki B-hücreleri için pro-inflamatuar bir etkinin olduğunu ve obezite ile ilişkili inflamasyona dahil olduklarını gösterebilir.

### **Dentritik Hücreler**

Dentritik hücreler (DC'ler) T hücre reseptörlerine antijenler sunarak hem doğal hem de edinsel bağışıklıkta rolü olan önemli hücrelerdir (26). Bu hücreler birincil antijen sunan hücrelerdir ancak edinsel bağışıklık hücrelerini tetikleyen çeşitli sitokinler (IL-12 ve IL-15 gibi) salgırlar (10). Yüksek yağlı diyet AD'da DC'lerin birikmesine neden olur. Bu nedenle, obezite vakalarında DC antijenlerinin ekspresyonu zayıf kişilere kıyasla artmıştır (40). Ayrıca yüksek yağlı diyet DC'leri bağışıklık hücrelerinin alımı, Th17 hücre farklılaşması ve M1 polarizasyonu için gerekli bazı kemokinleri ve sitokinleri salgılamaya teşvik eder (40).

Özetle obezite, AD'ya bağışıklık hücresi göçünü ve yerleşik bağışıklık hücrelerinde fenotipik bir geçişi destekler. Daha önce belirtildiği gibi obezitede M2 makrofajlar pro-inflamatuar olan M1 fenotipine doğru kaymaktadır. Ayrıca obezite lenfosit popülasyonunda da değişikliklere yol açar. Bunun yanısıra obezitede adipoz doku IL-10 salgılayan Treg hücrelerinin kaybında ve aktifleştirilmiş bellek T hücrelerinin varlığında bir artış mevcuttur. Sonuç olarak tüm bu değişiklikler pro-inflamatuar/anti-inflamatuar mediyatörlerin oranının artmasına yol açarak adipoz dokudaki inflamatuvar durumu daha da güçlendirecektir.

### **İmmünomodülatör Bir Organ Olarak Adipoz Doku ve Bağışıklık Sistemi**

Adipoz dokunun aktif bir endokrin organ olarak keşfinden bu yana, çalışmalar onun tarafından üretilen çok sayıda biyoaktif molekülü ortaya çıkarmıştır. Adipositokinler bağışıklık tepkisi, bağışıklık hücrelerinin adipoz dokusuna göçünün kontrolü ve inflamatuvar yanıtın indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde spesifik roller oynar (10).

### **Leptin**

Her ne kadar leptinin en önemli rolü besin alımının engellenmesi ve enerji harcamasının uyarılması yoluyla vücut ağırlığını düzenlemek olsa da elde edilen kanıtlar leptinin bir yağ sensöründen çok daha fazlası olduğunu göstermektedir (41). Leptin, adipositler tarafından adiposit kütlesi ile orantılı olarak salgılanan bir hormondur ve bu nedenle obezitede artmakta, malnütrisyonunda azalmaktadır (34). Bartra ve diğ. (2010) monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çoğu bağışıklık hücresi üzerinde leptinin fizyolojik aktivitelerinden sorumlu olan uzun leptin reseptör izoformunu (LepRb) tanımlamışlardır (42). Leptin eksikliği (ob/ob) ve leptin-reseptör eksikliği (db/db) olan farelerde ağırlık artışı ve adipoziteden bağımsız olarak adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonunun ve inflamatuvar gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (10). Doğal bağışıklıkta leptin, NK hücrelerinin sitotoksitesini ve granülositlerin (nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller), makrofajlar ile DC'lerin aktivasyonunu artırarak inflamatuvar

yanıtları arttırır (43). M2 benzeri bir fenotip için yüzey markerlarının ekspresyonu ile leptin AD makrofajlarının fenotipini etkiler. Aynı zamanda DC'lerin olgunlaşmasını ve göçünü de etkiler. Çalışmalar leptinin bir pro-inflamatuar sitokin gibi davrandığını göstermiştir (41, 43). Ayrıca leptin IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretimini teşvik ederek doğal bağışıklık tepkisini uyarır; nötrofil kemotaksisini aktive eder, reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarır, fagositozun makrofajlar tarafından aktivasyonu ve lökotrien B4, siklooksijenaz 2 ve nitrik oksit gibi araçların salgılanmasını arttırır (43). Son kanıtlar TLR'lerin AD'nin obezite ile ilişkili inflamasyonu ve leptini etkileyerek doğal bağışıklık tepkilerini düzenlenmesinde anahtar faktörler olduğunu göstermektedir (44). Edinsel bağışıklık sisteminde leptin, Treg'lerin çoğalmasını ve T hücrelerinde anti-inflamatuar sitokin IL-4 üretimini baskılar (43). Diğer taraftan naif T ve B hücreleri ile Th17 hücrelerinin çoğalması leptin ile desteklenir. Leptin aynı zamanda Th hücrelerinin pro-inflamatuar bir fenotipe doğru polarizasyonunu teşvik eder (29).

## **Adiponektin**

Adiponektin, seviyeleri obezitede azalan ve anti-inflamatuar özellikler gösterebilen adiposit spesifik bir adipokindir. Makrofajların işlevini ve fenotipini modüle edebilir, böylece kronik inflamasyonda kritik bir rol oynayabilir (10). Adiponektin M2 tipi olarak bilinen anti-inflamatuar durumlarla bağlantılı makrofaj fenotipini teşvik edebilir, arginaz-1 ve IL-10 dahil olmak üzere M2 markerlarının ekspresyonunu uyarabilir; ayrıca LPS ile uyarılan makrofajlarla IFN- $\gamma$  üretimini baskılayabilir (45). Bunun yanısıra adiponektinin özel koşullar altında pro-inflamatuar etkiler üretebileceğini gösteren kanıtlar da vardır (45). İlginç bir şekilde adiponektin, eozinofiller, nötrofiller,  $\gamma\delta$  T hücreleri, NK hücreleri ve DC'lerin aktivitesinin baskılanmasına yol açan diğer doğal bağışıklık hücrelerini etkileyebilir (46). Şiddetli obezitede adiponektin düzeyleri azalırken ağırlık kaybı adiponektin düzeylerini arttırır. Adiponektin antijene özgü T hücresi proliferasyonunu ve sitokin üretimini aşağı yönde regüle eder (46).

## **TNF- $\alpha$**

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) bağışıklık fonksiyonunu, hücre farklılaşmasını, proliferasyonu, apoptozu ve enerji metabolizmasını düzenleyen pleiotropik fonksiyonları olan bir sitokindir (29). Çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın AD'da yüksek oranda eksprese edildiğini ve bu nedenle bir adipokin olarak nitelendirildiğini göstermiştir (Sopasakis ve ark.2005). Obezite sırasında TNF- $\alpha$  ekspresyonu artarken, ağırlık kaybını takiben azalır (47). Çalışmalar AD'da TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun arttığını ve bu sitokinin nötralizasyonunun obez kişilerde insülin duyarlılığını arttırdığını göstermiştir (46, 48). TNF- $\alpha$  M1 polarizasyonunu ve anjiyogenezi uyarır. Bu sitokinin obeziteki artmış seviyeleri, AD'da M1 makrofajlarının artmış infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır (46). TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi diğer pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini indükler ve böylece lipoliz ile sonuçlanır. Ayrıca TNF- $\alpha$  reseptörleri yoluyla insülin duyarlılığını ve adipogenezi azaltır (29).

## **IL-6**

İnterlökin-6 (IL-6), doku hasarına yanıt olarak adipositler, makrofajlar, pre-adipositler ve T hücreleri dahil olmak üzere adipoz dokudaki birçok immün ve immün olmayan hücre tarafından salgılanan başka bir sitokindir (29). Obez bireylerin adipoz dokusunun yüksek dolaşım seviyelerine katkıda bulunan büyük miktarlarda IL-6 ürettiğini göstermiştir. IL-6'nın hem pro- hem de anti-inflamatuar etkiler sergilediği gösterilmiştir (29). Bir yandan nötrofil proliferasyonunu ve T yardımcı hücrelerinin farklılaşmasını uyarırken Treg farklılaşmasını inhibe eder (49). Diğer yandan ise makrofajların M2 polarizasyonunun kritik bir tetikleyicisi olduğunu ve bu nedenle inflamasyonu sınırlayıcı önemli bir rol sunduğunu belirlemiştir (50).

## **Chemerin**

Chemerin, dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini ve aktivasyonunu düzenler. Adipoz dokuda adipositlerin otokrin/parakrin bir şekilde farklılaşmasını düzenleyebilir; lipojenizde ve insülin sinyalinde glukoz ve lipidlerin metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu modüle edebilir (51, 52). İnsanlarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki chemerin seviyelerinin BKİ, serum trigliseritleri, kan basıncı, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (53, 54). Ayrıca serum chemerin düzeyleri şiddetli obezitede yükselir (54). Chemerin adipoz dokuya monosit alımında önemli roller oynar. Monositlerin toplanması adipoz doku makrofaj üretiminin ilk adımındır (10). Chemerinin bağışıklık hücreleri için bir kemoatraktan olduğu ve hem edinsel hem de doğal bağışıklıkta rol oynadığı düşünülmektedir (55).

## **Omentin**

Omentin ilk olarak 2005 yılında adipoz dokuda tanımlanmıştır (56). Omentin, özellikle kadınlarda vAD'da yüksek oranda eksprese edilen bir lektin bağlayıcı proteindir (57). Omentin-1 serumda önemli bir omentin formudur. Bununla birlikte, omentin-2 gibi diğer homologları vardır. Ayrıca omentin iştah regülasyonunda rol oynamaktadır (58). Serum omentin düzeyleri ile yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki bulunurken, serum omentin BKİ ve bel çevresi dahil antropometrik ölçümlerle negatif korelasyon göstermiştir (57). Bu adipositokinin insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasındaki kesin rolü henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte omentinin insülin duyarlılığı üzerindeki pozitif etkisine, AKT fosforilasyonunun indüklenmesi ve insülin aracılı glukoz alımındaki artışın aracılık ettiği gösterilmiştir (10). Son çalışmalar obezite ve kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda omentin düzeylerinin plazma ve AD'da düşük olduğunu bildirmiştir. Bu durum omentinin obezite ile ilişkili komplikasyonlarda koruyucu rolünü göstermektedir (29).

## **Resistin**

Resistin 2001'de keşfedilen adiposit türevli bir hormondur (59). Adından da anlaşılacağı gibi resistin kan mononükleer hücreler ve pankreatik asiner hücreler dahil çeşitli hücre tiplerinden TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-6 ve MCP-1 üretimini indükleyerek; inflamasyon ve insülin direnci aracısı olarak rol oynar (60). İnsülin duyarlılığında obezite ile ilişkili bozulmaya AD'da resistinin down regüle mRNA ekspresyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir (60).

## **Visfatin**

Visfatin ağırlıklı olarak vAD'nın lenfositleri tarafından salgılanan "bir adipokin-enzim" olarak adlandırılır (59). Visfatinin fonksiyonel rolü tam olarak anlaşılammamıştır, ancak insülin reseptörüne bağlanarak glikoz düşürücü ve insülini taklit eden/insülin duyarlılaştırıcı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca visfatin anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve IL-1) yanı sıra pro-inflamatuvar adipokinler (IL-1 $\beta$ , TNF-a ve IL-6) üretme görevi gören bir inflamatuvar mediyatörü olarak görülmektedir (32).

## **Apelin**

Apelin, adipokin ailesine ait endojen bir biyoaktif peptiddir. Adipositler, vasküler stromal hücreler ve kardiyovasküler sistem tarafından üretilir (61). Apelin G proteini bağlı reseptör Angiotensin II receptor-like 1'in (APJ) endojen ligandı olarak görev alabilir (61). Hem apelin hem de APJ reseptörü, kalp, beyin, uzuvlar, retina ve karaciğer gibi farklı dokularda bulunur. Bu nedenle, kan basıncı regülasyonu, vücut sıvısı homeostazı, endokrin stres yanıtı, kardiyak kasılma ve enerji metabolizması gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayabilirler (61).

## Vaspin

Vaspin serin proteaz inhibitörü ailesine ait bir proteindir. İnsanlarda vaspin AT, mide, karaciğer, iskelet kası, deri ve pankreasta eksprese edilir (60). Vaspinin obez farelere uygulanması insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını artırdığı gibi besin alımını da azaltmıştır (60). Ayrıca vaspin uygulaması, scAT'ta leptin, resistin ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu indükleyebilir. Çalışmalar vaspin düzeylerinin BKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi gibi antropometrik indekslerle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (29).

Özetle, obezitede AD makrofajların, NK hücrelerin ve lenfositlerin göçü ve aktivasyonu gibi farklı değişikliklere uğrar. Bu durumu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve diğer önemli adipokinler gibi pro-inflamatuar adipokinlerin aşırı üretimi, AD'da serbest yağ asidi depolaması yeteneğinin azalması ve serbest yağ asitlerinin dolaşım içine anormal akışı takip edecektir. Bu moleküler olaylar insülin direnci ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara yol açar. Obezite veya malnütrisyon durumundan etkilenen bazı anahtar bağışıklık moleküllerindeki değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Beslenme durumuna bağlı olarak bağışıklık sisteminde rol alan anahtar sinyal moleküllerindeki değişiklikler (34)

Molekül	Sınıf	Obezite	Malnütrisyon	Salgılandığı yer	İmmün fonksiyon
Leptin	Adipositokin	Artar	Azalır	Adipositler	Bağışıklık hücrelerinde bir-takım hedef ve fonksiyonları ile pleiotropik hormon
Adiponektin	Adipositokin	Azalır	Karmaşık raporlar-duruma bağlı	Adipositler	Monositlerin ve makrofajların M2 fenotipine polarizasyonu NK hücreleri, eozonofil, nötröfil, gama T hücreleri ve dendritik hücre aktivasyonunu ve inflammatuar sitokin üretimini baskılar
Resistin	Adipositokin	Artar	Net bir korelasyon yok, daha fazla araştırma gerekli	Adipositleri makrofajlar	Makrofajlarda TNF- $\alpha$ ve IL-12 üretimini uyarır
Visfatin	Adipositokin	Artar	Net bir korelasyon yok, daha fazla araştırma gerekli	Adipositler	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ve IL-6 üretimini uyarır
TNF- $\alpha$	Sitokin	Artar	Karışık sonuçlar, duruma bağlı	Adipositler	Nötrofil kemotaksis
IL-1 $\beta$	Sitokin	Artar	Karışık sonuçlar, duruma bağlı	Adipoz dokudaki adiposit olmayan hücreler	Makrofaj aktivitesini uyarır
IL-6	Sitokin	Artar	Azalır	Adipositler, makrofajlar	Pro-inflamatuar klasik aktive makrofajların polarizasyonu yönünde makrofajların toplanması
IL-8	Sitokin	Artar	Azalır	Adipositler, makrofajlar	Nötröfil kemotaksisini indükler
Il-10	Sitokin	Karışık sonuçlar, duruma bağlı	Artar	Treg hücreleri, NKT hücreleri, DC'ler, adipositler, makrofajlar	Yaygın anti-inflamatuar fonksiyon
Il-33	Sitokin	Azalır	Artar	DC'ler, makrofajlar, epitelyal hücreler	Adipoz dokuda yerleşik Treg hücre fonksiyonunu sağlar, Th2 cevabını destekler, alternatif olarak aktive edilmiş makrofaj polarizasyonunu destekler

Adipoz dokuda kemokin ve sitokin salınımının artması, yağ asidi akışındaki dengesizlik, adipozit ölümü ve hipoksi meydana gelmesi adipoz dokuda makrofaj birikimi ve inflamasyonla ilgili dört önemli mekanizmadır (62). Obezitede kronik inflamasyon, adipoz doku genişlemesini ve adipoz doku hipoksisini indükleyen enerji fazlalığından kaynaklanır. Pro-inflamatuar sitokinler ayrıca enerji tüketimini uyarır ve adipoz dokunun yeniden şekillenmesini kolaylaştırır (63). Obezitede enerji fazlası adipoz dokuda hipoksi yanıtı ile adipoz dokunun genişlemesinin bir sonucu olan kronik inflamasyonu tetikler. Ayrıca yağ asitlerinin ve glikozun metabolitleri, hücre zarı reseptörlerinin aktivasyonunu içerebilen serin kinazların aktivasyonu ile inflamasyona katkıda bulunur (63). Yağ asidi ve glikoz ayrıca mitokondride ATP üretimi sırasında oksidatif stresin indüksiyonu yoluyla pro-inflamatuar yanıtı destekler. Bu kanıtlar, enerji fazlasının kronik inflamasyon için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (63). Hipoksinin ise inflamasyon indüksiyonunda dolaylı ve dolaylı olmayan etkileri vardır. Doğrudan hipoksi, adipositlerde ve bağışıklık hücrelerinde transkripsiyon faktörlerini aktive eder (64). Dolaylı olarak ise hipoksi makrofajları aktive eden adiposit ölümünü desteklemek için oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi gibi adipositlerde stres tepkilerini indükler (65). Hipoksi, yetersiz kan temini ve adipoz dokuda lokal olarak artan oksijen ihtiyacının bir sonucudur (64). Hipoksi yanıtı, kronik inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres, hücre ölümü, leptin ekspresyonu ve adiponektin azalması vb. gibi obezitede adipoz dokuda çoğu anormallik için bir mekanizma sağlar (65). İnflamasyon, hipoksi durumunu çözmek için bir geri bildirim sinyali olarak önerilmektedir (66) ve doku genişlemesini yavaşlatmak için adiposit genişlemesini ve adiposit farklılaşmasını engeller; metabolizmada inflammatuar sitokinler lipolizi indükler ve adipositlerde TAG sentezini inhibe eder. Sinyallemede inflamasyon, insülin sinyal yolunu ve adipositlerdeki PPAR $\gamma$  aktivitesini baskılar (63).

### **Obezitenin Bağışıklık Fonksiyonu ve Enfeksiyon Üzerine Etkisi**

Obezite ve eşlik eden unsurlar (örneğin, insülin direnci) bozulmuş bağışıklık/inflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilmiştir (7). Artan obezite prevalansı ile birlikte, obezitenin bulaşıcı hastalıklar üzerindeki etkisine dair de artan bir farkındalık ortaya çıkmıştır. H1N1 influenza A virüsü pandemisinin bir sonucu olarak obezite, ilk kez enfekte bireylerde artan hastalık şiddeti ve mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (67). Obez konakçılar, influenza virüsü enfeksiyonuna gecikmiş ve körelmiş antiviral yanıtlar sergilemektedirler. Ayrıca, bu popülasyonda antivirallerin ve aşıların etkinliği azalır ve ciddi patogeneze yol açar (67). Ayrıca başlangıçta influenza aşılmasına normal bir yanıt üretmesine rağmen, daha yüksek vücut ağırlığı insanlarda aşılamaadan bir yıl sonra antikor konsantrasyonlarında daha büyük bir azalma ile ilişkili bulunmuştur, bu durum bağışıklık sisteminin başlangıçta uygun şekilde tepki vermesine rağmen, influenzaya karşı humoral hafıza üretmediğini veya sürdürmediğini düşündürmektedir (68). Obezitenin, influenza virüs enfeksiyonu nedeniyle hospitalizasyon ve bu hastalıktan ölme riskini artırdığı ve obezitenin hem virüse spesifik CD8<sup>+</sup> T hücresi cevaplarını hem de mevsimsel influenza aşısına karşı antikor cevaplarını inhibe ettiği kabul edilmektedir (69). İnfluenza durumunda, obezitenin bozulmuş bellek tepkisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunun olası bir açıklaması, obezitede sistemik metabolik ortamın, bağışıklık hücrelerinde, uzun süreli bellek hücrelerinin üretimi boyunca kısa ömürlü efektör hücreleri destekleyen hücresel bir metabolizmayı teşvik etmesidir (67). Zayıf farelerle karşılaştırıldığında, diyetle indüklenen obez fareler, birincil ve ikincil influenza enfeksiyonlarından daha fazla morbidite ve mortaliteye, Leishmania majör enfeksiyonuna karşı direnç bozukluğuna ve *Staphylococcus aureus* kaynaklı sepsisten dolayı daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gözlenmiştir (7). Yeni veriler obeziteyi COVID-19 ile de ilişkilendirmektedir (67). Lipid peroksidasyonu, metabolik bozukluğu ve COVID-19'u olan bir hastada prognozu etkileyecek reaktif lipid aldehytleri oluşturur (67). Aşılarla ilgili olarak ise obez yetişkinlerde ve çocuklarda bozulmuş yanıtları bildiren bazı çalışmalar vardır (68, 70). Sağlıklı ağırlıktaki çocuklara kıyasla obezlerde tetanoz aşılamaından sonra azalmış anti-tetanoz antikor tepkisi gözlenmiştir (70). Trivalent influenza aşılamaasında aşılamaadan bir yıl sonra daha düşük bir antikor titresi ile ilişkilendirilmiş ve obez bireylerde aşı suşlarına karşı bozulmuş CD8 tepkileri gözlenmiştir (68). Bu noktada bağışıklık sistemi aktivitesinin zayıflamasından kronik inflamasyona kadar bir dizi mekanizma söz konusudur.

Obezitede bakteriyel enfeksiyonlar da sağlıklı vücut ağırlığıyla kıyaslandığında farklılık gösterir. Periodontal hastalıklar obez bireylerde çok çeşitli yaş gruplarında daha yaygın olarak görülür ancak

bu bağlantının mekanizması belirlenmemiştir (71). Obeziteye bağlı bağışıklık değişikliklerinin bakteriyel enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa neden olması mümkün olmakla birlikte, diyetteki farklılıkların daha fazla enfeksiyon olasılığı oluşturması da aynı derecede mantıklıdır. Bir başka ilginç bulgu ise obez, leptin eksikliği olan farelerin pnömokok pnömonisine daha duyarlı olduğudur; bununla birlikte bu etki leptin yeterli obez hayvanlarda gözlenmemektedir (72). Spesifik mekanizma hala belirlenmemiş olmasına rağmen leptin, pnömokok pnömonisine bağışıklık tepkisiyle ilişkili akciğere özgü rollere sahip olabilir. Bu nedenle obezite sekonder bakteriyel enfeksiyonların şiddetini arttırabilir (10). Çocuklarda daha yüksek BKİ/obezite ile daha yüksek solunum yolu hastalığı riski ve daha şiddetli solunum sinsitiyal enfeksiyonu arasında ilişkiler bildirilirken; obez kişilerde solunum hastalığı riskinde artış olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (73, 74).

Obezitenin bağışıklık fonksiyonu/inflamasyon ve enfeksiyon riski üzerindeki bilinen etkileri Tablo 3’de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Obezitenin bağışıklık fonksiyonu/inflamasyon üzerindeki etkileri (7)

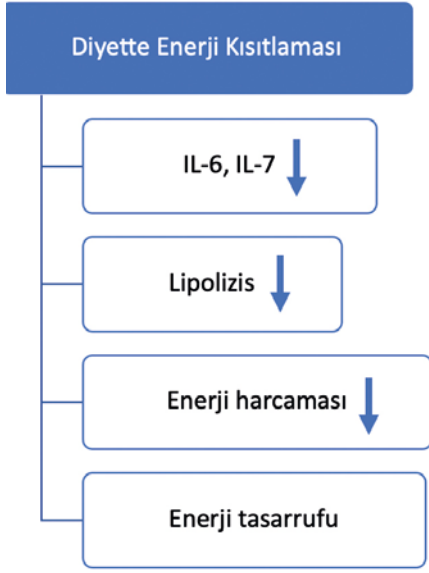
Dolaşımdaki lökosit sayısında azalma ve mitojenle uyarılan lenfositlerin çoğalmasında azalma
Timik yaşlanmada artış ve T hücre çeşitliliğinde azalma
NK hücre sayılarındaki değişiklikler ve TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , CRP ve leptin serum konsantrasyonlarında artışla birlikte; Treg ve Th2 T hücre fenotipine doğru kayma
Yoğun bakım ünitelerinde kalış süresinde ve yatış süresince ölüm riskinde artış
Ameliyat sonrası enfeksiyonlar için bağımsız bir risk
Pandemik influenza A (H1N1) ile enfeksiyondan sonra daha kötü sonuç için bağımsız bir risk
Influenza mevsimi boyunca solunum yolu enfeksiyonları kaynaklı hastaneye yatış riskinde artış

### **Diyette Enerji Kısıtlaması ve Bağışıklık Sistemi**

Vücut ağırlığı ve bağışıklık sistemi ilişkisi ele alınırken ele alınması gereken diğer bir konu ise malnütrisyona yol açmayacak şekilde yapılan enerji kısıtlamasının (EK) bağışıklık sistemine etkisidir. Obezitenin aksine EK negatif enerji dengesine neden olur ve bugüne kadar incelenen tüm türlerde sağlıklı bir ömürle ilişkilendirilmektedir (75). Enerji kısıtlaması kronik inflamasyon, oksidatif hasar ve insülin direnci gibi yaşlanma ile ilgili süreçleri önleyerek yaşam süresinin uzamasını teşvik edebilir (62). Enerji dengesindeki değişiklikler sonucunda artan veya bastırılan endojen nöroendokrin-metabolik sensörler EK’da yaşlanma karşıtı ve potansiyel bağışıklık arttırıcı doğasını anlamada önemli bir mekanizma sunabilir (75). Enerji alımının azalması durumunda azalmış inflamatuvar cevaba neden olur (63). Düşük enerji alımının düşük enerji tüketimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, düşük enerji harcamasının azalmış inflamasyonun bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir (63). Azalmış inflamasyonun da EK’da düşük enerji harcamasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Şekil 1). Çeşitli dokularda EK durumunda dolaşımdaki inflamatuvar sitokin seviyelerini düşer ve pro-inflamatuvar yanıt azalır (76). Anti-inflamatuvar etkiler, azalmış adipozite, artmış glukokortikoid üretimi, azalmış glikoz, azalmış ileri glikasyon son ürünleri ve daha fazla ghrelin salgısı dahil olmak üzere birçok mekanizmayı içerir (76). Obezitede pro-inflamatuvar sitokinlerin ana kaynaklarından olan vAD’ın EK’da azalması düşük inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir (63).



Şekil 1. Diyetle enerji kısıtlamasında inflamasyon (63)



Negatif enerji dengesinin bir sensörü olan ghrelin, obezite sırasında azalır ve EK ile artar. Ghrelin ayrıca pro-inflamatuar sitokinleri azaltarak bağışıklık fonksiyonunu düzenler. Ghrelin son zamanlarda güçlü bir pro-inflamatuar sitokin inhibitörü olarak ortaya çıkmıştır (75). İlginç bir şekilde ghrelin düzeylerindeki azalma obezite sırasında artan inflamasyonla ve EK'nın neden olduğu ghrelin artışı inflamasyonun azalması ile ilişkilidir (75). Bu tür oreksijenik metabolik faktörler tarafından kullanılan bağışıklık etkilerinin ve moleküler yolların tanımlanması, bağışıklığı arttırmak ve sağlıklı yaşam süresini arttırmak için potansiyel olarak yeni yaklaşımlar sunabilir.

Enerji kısıtlamasının inflamasyon üzerindeki kontrolü sağlamasında bir diğer önemli öge ise enerji algılayıcı enzim adenosin monofosfat protein kinaz (AMPK)'dır (62). AMP'deki artış ve ATP'deki azalma ile yansıtılan hücresel enerji durumunda azalma, merkezi olarak besin alımını teşvik eden, periferde insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artıran AMPK'nin fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar (75). Ghrelin, nöropeptid Y (NPY), Agouti ile ilişkili peptid (AGRP) gibi çeşitli nöroendokrin oreksijenik faktörler ve adiponektin gibi adipokinler tarafından AMPK aktive edilir (62). Aktivasyon üzerine AMPK inflamasyonun regülasyonu üzerinde doğrudan etkilere sahip olan spesifik transkripsiyon faktörlerini ve enzimleri düzenler (75).

Obez postmenopozal kadınlarda endotel fonksiyonunu ve ağırlık kaybına sistemik inflamasyon yanıtını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, ağırlık kaybı sağlanan grupta IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP seviyeleri, hücreler arası adhezyon molekülü, vasküler hücre adhezyon molekülü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır (77). Ağırlık kaybının preadipositlerin farklılaşması ve in vitro farklılaşmış adipositlerin salgılama kapasitesi üzerindeki etkisini belirlemek için 23 obez kadında ağırlık kaybı sağlayacak diyet müdahalesi uygulanmıştır (78). Ağırlık kaybı adiponektin ve leptin ekspresyonunu arttırırken MCP-1 ve IL-8'in ekspresyonunu azaltmıştır. Böylece, ağırlık kaybı sağlayan diyet müdahalesi preadipositlerin adipojenik kapasitesini arttırmış ve salgılarını daha düşük inflamatuvar profile doğru kaydırmıştır. Preadipositlerin yeniden programlanması ağırlık kaybına bir adaptasyonu temsil edebilir ve bu da preobez adipoz dokusu özelliklerinin kısmi restorasyonuna yol açabilir ve dolayısıyla metabolik durumun iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (78). Orta derecede diyetle indüklenen ağırlık kaybından sonra pro/anti-inflamatuar adipositokinlerdeki ve metabolik profildeki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla diyabet, hipertansiyon veya hiperlipidemi olmayan 21-54 yaşları arasındaki 29 menopoz öncesi obez kadının dahil edildiği bir çalışmada diyet müdahale programı sonucunda IL-6 ve IL-18'in plazma seviyeleri 12 hafta sonra %27 azalırken, dolaşımdaki IL-10 seviyelerinde önemli bir değişiklik

gözlenmemiştir (79). Komorbiditesi olmayan hafif şişman ve obez diyabetik olmayan katılımcılara enerji kısıtlaması ve davranışsal desteğe odaklanan bir yıllık ağırlık kaybı müdahalesinin yapıldığı bir çalışmada diyet müdahalesinin leptin, leptin-adiponektin oranı, hsCRP ve IL-6'da anlamlı azalma; HOMA-IR ve İnsülin Duyarlılık İndeksinde anlamlı bir iyileşme sağladığı belirlenmiştir (80). Postmenapozal 439 kadında EK'nın ve egzersizin inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada egzersiz ile birlikte veya egzersiz olmaksızın EK'nın inflamasyon biyobelirteçlerini azalttığını gösterilmiştir (81). İnflamasyon ve hücre aracılı bağışıklık üzerine EK'nın etkisini belirlemek için yapılan randomize klinik bir çalışmada 218 sağlıklı obez olmayan yetişkin %25 EK (n = 143) veya ad-libitum (AL) diyet uygulamıştır (82). AL grubuna göre EK, toplam beyaz hücre ve lenfosit sayıları, hücreler arası adhezyon molekülü-1, CRP, TNF- $\alpha$  ve leptin dahil olmak üzere dolaşımdaki inflamatuvar belirteçleri azaltmıştır. Bu çalışma sonucunda yazarlar yetersiz beslenme olmaksızın uzun vadeli orta düzeyde EK'nın, hücre aracılı bağışıklığın temel in vivo göstergelerini bozmadan, önemli ve kalıcı bir inflamasyon inhibisyonunu indüklediği belirtmişlerdir (82). Sağlıklı, normal ağırlıktaki bireylerde uzun vadeli ağırlık kaybının ve ardından yeniden ağırlık kazanımının etkilerini değerlendiren bir çalışmada diyet grubunda düşük dereceli inflamasyonun ve hs-CRP'nin azaldığı belirlenmiştir (83). Yeniden ağırlık kazanımında ise gözlemlenen faydalı değişikliklerin çoğu kaybolmuştur.

Obezite gibi EK da bağışıklık fonksiyonunu da önemli ölçüde etkiler. Obezite ve EK'nın bağışıklık fonksiyonuna entegre edilmesinden sorumlu olan hücrel ve moleküler aracılar yavaş yavaş aydınlatılmaya başlanmıştır. Ortaya çıkan kanıtlar bağışıklık hücresi fonksiyonunun klasik sitokinler ve kemokinlerin yanı sıra ghrelin ve leptin gibi nöroendokrin peptidler tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Bu tür metabolik nörohormonlar tarafından kullanılan bağışıklık etkilerinin ve moleküler yolların belirlenmesi, bağışıklığı artırmak ve sağlıklı yaşam süresini uzatmak için potansiyel olarak yeni yaklaşımlar sunabilir.

## Sonuç

Beslenme durumundaki değişiklikler organ boyutunu, hormon ve sitokin seviyeleri ile bağışıklık hücresi popülasyonlarını ve işlevlerini etkileyebilir. Beslenme ve bağışıklık sistemi arasındaki bu bağlantı, kısmen hücrel metabolizma üzerindeki etkileriyle bağışıklık hücresi sayısını ve işlevini etkileyebilen leptin gibi bir grup adipositokin aracılığıyla meydana gelmektedir.

Adipoz dokuda yerleşik immün hücrelerinin fenotipleri ve eylemleri hakkında daha fazla araştırma, adipoz doku patofizyolojisi, obezite ve bununla ilişkili komorbiditelerin daha iyi anlaşılması için gereklidir. Bunun yanı sıra obezite bazı enfeksiyonlarla ilişkili dislipidemiye şiddetlendirir, enfeksiyona karşı immünolojik hafıza yanıtını engeller, enfeksiyon ve inflamasyondan daha fazla doku hasarı veren pro-inflamatuvar bir ortama katkıda bulunur. Beslenmenin bağışıklığı etkilediği mekanizmaları anlayarak, yetersiz veya aşırı beslenme durumlarında bağışıklığı iyileştirmek veya normalleştirmek için hedefler belirlenebilir. Normal vücut ağırlığının korunması, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması sağlıklı bir bağışıklık sistemi için elzemdir. Beslenme durumu, bağışıklık metabolizması ve bağışıklık işlevi arasındaki bağlantıyı netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Referanslar

1. Childs, C. E., P. C. Calder, and E. A. Miles. 2019. "Diet and Immune Function." *Nutrients* 11 (8):1933.
2. De Rosa, V., M. Galgani, M. Santopaolo, A. Colamatteo, R. Laccetti, and G. Matarese. 2015. "Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function." *Semin Immunol* 27 (5):300-9.
3. Cohen, S., K. Danzaki, and N. J. MacIver. 2017. "Nutritional effects on T-cell immunometabolism." *Eur J Immunol* 47 (2):225-35.
4. WHO, *Obesity and overweight*. 2020.
5. Çolakoglu, F. 2017. "Vücut Bileşimleri Saptanan Öğrencilerin İmmün sistemlerinin Lökosit Formülü İle

- Değerlendirilmesi.” *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 1 (1):5-9.
6. Hancı, T., H. Türkön, A. Ç. Aydoğdu, Ö. Yıldız, İ. Karademirci, and I. Çoker. 2012. “Yüksek duyarlılık c-reaktif protein (HSCR) ve obezite ilişkisi.” *Journal of turkish clinical biochemistry* 10:1-7.
  7. Raiten, D. J., F. A. S. Ashour, A. C. Ross, S. N. Meydani, H. D. Dawson, C. B. Stephensen, B. J. Brabin, P. S. Suchdev, B. Van Ommen, and I. C. Group. 2015. “Inflammation and nutritional science for programs/policies and interpretation of research evidence (INSPIRE).” *The Journal of nutrition* 145 (5):1039S-1108S.
  8. Peluso, I. and M. Palmery. 2016. The relationship between body weight and inflammation: Lesson from anti-TNF- $\alpha$  antibody therapy. *Human immunology* 77(1):47-53.
  9. Grant, R. W., and V. D. Dixit. 2015. “Adipose tissue as an immunological organ.” *Obesity* 23 (3):512-8.
  10. D. Neidich, S. and M. A. Beck. 2018. *Nutrition, Immunity, and Infection*. Philip C Calder, A. D. K. e. (ed). *CRC Press A*
  11. Lu, J., J. Zhao, H. Meng, and X. Zhang. 2019. “Adipose tissue-resident immune cells in obesity and type 2 diabetes.” *Frontiers in immunology* 10:1173.
  12. Peterson, K. R., M. A. Cottam, A. J. Kennedy, and A. H. Hasty. 2018. Macrophage-targeted therapeutics for metabolic disease. *Trends in pharmacological sciences* 39 (6):536-46.
  13. Ivanov, S., J. Merlin, M. K. S. Lee, A. J. Murphy, and R. R. Guinamard. 2018. “Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells.” *Atherosclerosis* 271:102-10.
  14. Coats, B. R., K. Q. Schoenfelt, V. C. Barbosa-Lorenzi, E. Peris, C. Cui, A. Hoffman, G. Zhou, S. Fernandez, L. Zhai, and B. A. Hall. 2017. “Metabolically activated adipose tissue macrophages perform detrimental and beneficial functions during diet-induced obesity.” *Cell reports* 20 (13):3149-61.
  15. Collins, K. H., W. Herzog, G. Z. MacDonald, R. A. Reimer, J. L. Rios, I. C. Smith, R. F. Zernicke, and D. A. Hart. 2018. “Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity.” *Frontiers in Physiology* 9:112.
  16. Schäffler, A., J. Schölmerich, and B. Salzberger. 2007. “Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs.” *Trends in immunology* 28 (9):393-9.
  17. Lumeng, C. N., J. B. DelProposto, D. J. Westcott, and A. R. Saltiel. 2008. “Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes.” *Diabetes* 57 (12):3239-46.
  18. Chawla, A., K. D. Nguyen, and Y. S. Goh. 2011. “Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease.” *Nature Reviews Immunology* 11 (11):738-49.
  19. Mathis, D. 2013. “Immunological goings-on in visceral adipose tissue.” *Cell metabolism* 17 (6):851-9.
  20. Theoharides, T. C., D. Kempuraj, M. Tagen, P. Conti, and D. Kalogeromitos. 2007. “Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation.” *Immunological reviews* 217 (1):65-78
  21. de Heredia, F. P., S. Gómez-Martínez, and A. Marcos. 2012. “Obesity, inflammation and the immune system.” *Proceedings of the Nutrition Society* 71 (2):332-8.
  22. Altintas, M. M., A. Azad, B. Nayer, G. Contreras, J. Zaias, C. Faul, J. Reiser, and A. Nayer. 2011. “Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice.” *Journal of lipid research* 52 (3):480-8.
  23. Liu, J., A. Divoux, J. Sun, J. Zhang, K. Clément, J. N. Glickman, G. K. Sukhova, P. J. Wolters, J. Du, and C. Z. Gorgun. 2009. “Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice.” *Nature medicine* 15 (8):940-5.
  24. Żelechowska, P., J. Agier, E. Kozłowska, and E. Brzezińska-Błaszczak. 2018. “Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue.” *Obesity Reviews* 19 (5):686-97.
  25. Amulic, B., C. Cazalet, G. L. Hayes, K. D. Metzler, and A. Zychlinsky. 2012. “Neutrophil function: from mechanisms to disease.” *Annual review of immunology* 30:459-9.
  26. Asghar, A., and N. Sheikh. 2017. “Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance.” *Cellular immunology* 315:18-26.
  27. Lumeng, C. N. 2013. “Innate immune activation in obesity.” *Molecular aspects of medicine* 34 (1):12-29.
  28. Talukdar, S., G. Bandyopadhyay, D. Li, J. Xu, J. McNelis, M. Lu, P. Li, Q. Yan, Y. Zhu, and J. Ofrecio. 2012. “Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase.” *Nature medicine* 18 (9):1407-12.
  29. Sabour, H. *Nutrition and Immunity*. 2019. M. Mahmoudi, N. Rezaei (ed). Springer International Publishing.
  30. Agrawal, M., P. A. Kern, and B. S. Nikolajczyk. 2017. “The immune system in obesity: developing paradigms amidst inconvenient truths.” *Current diabetes reports* 17 (10):87.

31. Bolus, W. R., K. R. Peterson, M. J. Hubler, A. J. Kennedy, M. L. Gruen, and A. H. Hasty. 2018. "Elevating adipose eosinophils in obese mice to physiologically normal levels does not rescue metabolic impairments." *Molecular metabolism* 8:86-95.
32. O'rouke, R., M. Metcalf, A. White, A. Madala, B. Winters, I. Maizlin, B. Jobe, C. Roberts, M. Slifka, and D. Marks. 2009. "Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN- $\gamma$  in inflammation in human adipose tissue." *International Journal of Obesity* 33 (9):978-90.
33. Schipper, H. S., M. Rakhshandehroo, S. F. van de Graaf, K. Venken, A. Koppen, R. Stienstra, S. Prop, J. Meeding, N. Hamers, and G. Besra. 2012. "Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance." *The Journal of clinical investigation* 122 (9):3343-54.
34. Alwarawrah, Y., K. Kiernan, and N. J. MacIver. 2018. "Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function." *Front Immunol* 9:1055.
35. Gerriets, V. A., and N. J. MacIver. 2014. "Role of T cells in malnutrition and obesity." *Front Immunol* 5:379.
36. Mauro, C., J. Smith, D. Cucchi, D. Coe, H. Fu, F. Bonacina, A. Baragetti, G. Cermenati, D. Caruso, and N. Mitro. 2017. "Obesity-induced metabolic stress leads to biased effector memory CD4<sup>+</sup> T cell differentiation via PI3K p110 $\delta$ -Akt-mediated signals." *Cell metabolism* 25 (3):593-609.
37. Nikolajczyk, B. S., M. Jagannathan-Bogdan, G.V. Denis. 2012. "The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point" *Immunological Reviews* 249:253-75.
38. Winer, D. A., S. Winer, L. Shen, P. P. Wadia, J. Yantha, G. Paltser, H. Tsui, P. Wu, M. G. Davidson, and M. N. Alonso. 2011. "B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies." *Nature medicine* 17 (5):610-7.
39. McLaughlin, T., S. E. Ackerman, L. Shen, and E. Engleman. 2017. "Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease." *The Journal of clinical investigation* 127 (1):5-13.
40. Bertola, A., T. Ciucci, D. Rousseau, V. Bourlier, C. Duffaut, S. Bonnafous, C. Blin-Wakkach, R. Anty, A. Iannelli, and J. Gugenheim. 2012. "Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients." *Diabetes* 61 (9):2238-47.
41. Francisco, V., J. Pino, V. Campos-Cabaleiro, C. Ruiz-Fernández, A. Mera, M. A. Gonzalez-Gay, R. Gómez, and O. Gualillo. 2018. "Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin." *Frontiers in Physiology* 9:640.
42. Batra, A., B. Okur, R. Glaubien, U. Erben, J. Ihbe, T. Stroh, I. Fedke, H.-D. Chang, M. Zeitz, and B. Siegmund. 2010. "Leptin: a critical regulator of CD4<sup>+</sup> T-cell polarization in vitro and in vivo." *Endocrinology* 151 (1):56-62.
43. Abella, V., M. Scotece, J. Conde, J. Pino, M. A. Gonzalez-Gay, J. J. Gomez-Reino, A. Mera, F. Lago, R. Gómez, and O. Gualillo. 2017. "Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders." *Nature Reviews Rheumatology* 13 (2):100.
44. Kim, S.-J., Y. Choi, Y.-H. Choi, and T. Park. 2012. "Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice." *The Journal of nutritional biochemistry* 23 (2):113-22.
45. Luo, Y., and M. Liu. 2016. "Adiponectin: a versatile player of innate immunity." *Journal of molecular cell biology* 8 (2):120-8.
46. Galic, S., J. S. Oakhill, and G. R. Steinberg. 2010. "Adipose tissue as an endocrine organ." *Molecular and cellular endocrinology* 316 (2):129-39.
47. Francisco, V., J. Pino, M. A. Gonzalez-Gay, A. Mera, F. Lago, R. Gómez, A. Mobasheri, and O. Gualillo. 2018. "Adipokines and inflammation: is it a question of weight?" *British journal of pharmacology* 175 (10):1569-79.
48. Magnuson, A. M., J. K. Fouts, D. P. Regan, A. D. Booth, S. W. Dow, and M. T. Foster. 2018. "Adipose tissue extrinsic factor: Obesity-induced inflammation and the role of the visceral lymph node." *Physiology & behavior* 190:71-81.
49. Covarrubias, A. J., and T. Hornig. 2014. "IL-6 strikes a balance in metabolic inflammation." *Cell metabolism* 19 (6):898-9.
50. Mauer, J., B. Chaurasia, J. Goldau, M. C. Vogt, J. Ruud, K. D. Nguyen, S. Theurich, A. C. Hausen, J. Schmitz, and H. S. Brönneke. 2014. "Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin." *Nature immunology* 15 (5):423-30.
51. Huang, J., J. Zhang, T. Lei, X. Chen, Y. Zhang, L. Zhou, A. Yu, Z. Chen, R. Zhou, and Z. Yang. 2010. "Cloning of porcine chemerin, ChemR23 and GPR1 and their involvement in regulation of lipogenesis." *BMB Rep* 43 (7):491-8.
52. Takahashi, M., Y. Takahashi, K. Takahashi, F. N. Zolotaryov, K. S. Hong, R. Kitazawa, K. Iida, Y. Okimura, H. Kaji, and S. Kitazawa. 2008. "Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes." *FEBS letters* 582 (5):573-8.

53. Bozaoglu, K., K. Bolton, J. McMillan, P. Zimmet, J. Jowett, G. Collier, K. Walder, and D. Segal. 2007. "Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome." *Endocrinology* 148 (10):4687-94.
54. Çelik, M. N., and M. Ü. Söğüt. 2019. "Güncel Bir Adipokin: Chemerin." *Kocatepe Tıp Dergisi* 20 (2):98-104.
55. Buechler, C., S. Feder, E. M. Haber, and C. Aslanidis. 2019. "Chemerin isoforms and activity in obesity." *International journal of molecular sciences* 20(5):1128.
56. Schäffler, A., M. Neumeier, H. Herfarth, A. Fürst, J. Schölmerich, and C. Büchler. 2005. "Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression* 1732 (1-3):96-102.
57. Escoté, X., S. Gómez-Zorita, M. López-Yoldi, I. Milton-Laskibar, A. Fernández-Quintela, J. A. Martínez, M. J. Moreno-Aliaga, and M. P. Portillo. 2017. "Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development." *International journal of molecular sciences* 18 (8):1770.
58. İlgüzar, Y., and G. Akbulut. 2019. Obezite ile İlgili Güncel İki Hormon: Nesfatin-1 ve Omentin-1. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi* 4 (1):57-61.
59. Stofkova, A. 2010. "Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity." *Endocr Regul* 44 (1):25-36.
60. Nicholson, T., C. Church, D. J. Baker, and S. W. Jones. 2018. "The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity." *Journal of Inflammation* 15 (1):9.
61. Wu, L., L. Chen, and L. Li. 2017. "Apelin/APJ system: a novel promising therapy target for pathological angiogenesis." *Clinica chimica acta* 466:78-84.
62. Gezer, C. 2016. "Adipoz Doku ve İmmün Sistem Etkileşimleri: Obezite ve Enerji Kısıtlanmasının Olası Etkileri." *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik-Özel Konular* 2 (2):42-6.
63. Wang, H., and J. Ye. 2015. "Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology." *Rev Endocr Metab Disord* 16 (1):47-54.
64. Ye, J., Z. Gao, J. Yin, and Q. He. 2007. "Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293(4): E1118-28.
65. Trayhurn, P. 2013. "Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity." *Physiological reviews* 93(1):1-21.
66. Ye, J., and O. P. McGuinness. 2013. "Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 304 (5):E466-E477.
67. Honce, R., and S. Schultz-Cherry. 2019. "Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution." *Frontiers in immunology* 10:1071.
68. Sheridan, P. A., H. A. Paich, J. Handy, E. A. Karlsson, M. G. Hudgens, A. B. Sammon, L. A. Holland, S. Weir, T. L. Noah, and M. A. Beck. 2012. "Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans." *International Journal of Obesity* 36 (8):1072-7.
69. Barazzoni, R., S. C. Bischoff, J. Breda, K. Wickramasinghe, Z. Krznaric, D. Nitzan, M. Pirlich, P. Singer, and E. C. endorsed by the. 2020. "ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection." *Clin Nutr* 39 (6):1631-8.
70. Eliakim, A., C. Swindt, F. Zaldivar, P. Casali, and D. M. Cooper. 2006. "Reduced tetanus antibody titers in overweight children." *Autoimmunity* 39 (2):137-41.
71. Al-Zahrani, M. S., N. F. Bissada, and E. A. Borawski. 2003. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of periodontology* 74 (5):610-5.
72. Mancuso, P. 2013. "Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense?" *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 26 (4):412-9.
73. Akiyama, N., T. Segawa, H. Ida, H. Mezawa, M. Noya, S. Tamez, and M. Urashima. 2011. "Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children." *Allergology International* 60 (3):305-8.
74. Dossett, L. A., D. Heffernan, M. Lightfoot, B. Collier, J. J. Diaz, R. G. Sawyer, and A. K. May. 2008. "Obesity and pulmonary complications in critically injured adults." *Chest* 134 (5):974-80.
75. Dixit, V. D. 2008. "Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span." *J Leukoc Biol* 84 (4):882-92.
76. Fontana, L. 2009. "Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and caloric restriction." *Exp Gerontol* 44 (1-2):41-5.

77. Abd El-Kader, S. M., and M. H. Saiem Al-Dahr. 2016. "Weight loss improves biomarkers endothelial function and systemic inflammation in obese postmenopausal Saudi women." *African Health Science* 16 (2):533-41.
78. Rossmeislova, L., L. Malisova, J. Kracmerova, M. Tencerova, Z. Kovacova, M. Koc, M. Siklova-Vitkova, N. Viquerie, D. Langin, and V. Stich. 2013. "Weight loss improves the adipogenic capacity of human preadipocytes and modulates their secretory profile." *Diabetes* 62 (6):1990-5.
79. Tajik, N., S. A. Keshavarz, F. Masoudkabar, M. Djalali, H. H. Sadrzadeh-Yeganeh, M. R. Eshraghian, M. Chamary, Z. Ahmadvand, T. Yazdani, and M. H. Javanbakht. 2013. "Effect of diet-induced weight loss on inflammatory cytokines in obese women." *J Endocrinol Invest* 36 (4):211-5.
80. Ho, T. P., X. Zhao, A. B. Courville, J. D. Linderman, S. Smith, N. Sebring, D. M. Della Valle, B. Fitzpatrick, L. Simchowit, and F. S. Celi. 2015. "Effects of a 12-month moderate weight loss intervention on insulin sensitivity and inflammation status in nondiabetic overweight and obese subjects." *Horm Metab Res* 47 (4):289-96.
81. Imayama, I., C. M. Ulrich, C. M. Alfano, C. Wang, L. Xiao, M. H. Wener, K. L. Campbell, C. Duggan, K. E. Foster-Schubert, A. Kong, C. E. Mason, C. Y. Wang, G. L. Blackburn, C. E. Bain, H. J. Thompson, and A. McTiernan. 2012. "Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial." *Cancer Res* 72 (9):2314-26
82. Meydani, S. N., S. K. Das, C. F. Pieper, M. R. Lewis, S. Klein, V. D. Dixit, A. K. Gupta, D. T. Villareal, M. Bhapkar, and M. Huang. 2016. "Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans." *Aging (Albany NY)* 8 (7):1416.
83. Sarin, H. V., J. H. Lee, M. Jauhainen, A. Joensuu, K. Borodulin, S. Männistö, Z. Jin, J. Terwilliger, V. Isola, and J. Ahtiainen. 2019. "Substantial fat mass loss reduces low-grade inflammation and induces positive alteration in cardiometabolic factors in normal-weight individuals." *Scientific reports* 9 (1):1-14.

- 4 -

# Tütün ve Alkol Tüketiminin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

**Prof. Dr. Feyza ERKAN KRAUSE**

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

*erkanfeyza@gmail.com*





# Tütün ve Alkol Tüketiminin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

## 1. TÜTÜN TÜKETİMİ

Tütün kullanımı, çeşitli hastalıklar nedeniyle yılda 8 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (1). Bu sayı Human Immun Deficiency Virus (HIV), tüberküloz, Corona Virus Diseases 19 (Covid-19) gibi hastalıkların toplamından fazladır (1).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada sigaranın tüm ölümlerin % 25'inden sorumlu olduğu ve yaşamdan ortalama 10 yıl kaybettiği hesaplanmıştır (2). Ölümlere neden olan birçok hastalığın patogenezinde sigaranın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri rol oynamaktadır (3).

Sigara dumanında bulunan nikotin, kadmiyum, reaktif azot ve oksijen bileşikleri, serbest radikaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar başlıca zararlı maddelerdir (4).

Sigara bağışıklık sistemi üzerinde bazen baskılayıcı bazen de arttırıcı etki yaparak iki yönlü rol oynamaktadır. Hem edinsel hem de doğal immunité üzerinde etkisi söz konusudur.

### 1.1. TÜTÜN TÜKETİMİNİN DOĞAL BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİSİ

#### 1.1.1. Solunum Yolları Epiteli

Memelilerde mukosilyer sistem birçok yabancı maddeyi temizler. Üzerinde mukustan oluşan kayıcı jel ile birlikte silyalı solunum epiteli birçok solunum sistemi virüslerinin hedefini oluşturur. Sigara bu fiziksel bariyerin bütünlüğünü etkileyerek geçirgenliğini artırır. Mukosilyer klirensi bozar (5).

Sigara dumanı başlangıçta epitel hücrelerinde proinflamatuvar mediyatörlerin yapımını aktive eder (6). Ancak in vitro ortamlarda lipopolisakkarid ve patojenlerle uyarıda bu mediyatörlerin azaldığı gösterilmiştir (7).

Daha da önemlisi sigara dumanı membran lipidlerine doğrudan oksidatif stres oluşturarak, onarım ve apoptozu tetikleyerek tek sarmal DNA'nın yıkımına yol açar. Bu da akciğer hastalıklarının, kanserin oluşumuna ve infeksiyonlara karşı direncin düşmesine yol açar (8).

#### 1.1.2. Toll Benzeri Reseptörler

Omurgalılarda doğal immün cevap mikroorganizmalara karşı savunmanın ilk basamağıdır. Toll benzeri reseptörler (TLR) farklı mikrobiyal komponentleri tanır ve direkt olarak bağışıklık hücrelerini aktive eder. Bunlar, başlıca makrofajlar veya dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücreler üzerinde sunulur. TLR ailesi (TLR1-TLR11) patojenlerin korunmuş yapısal komponentleri olan patojen ilişkili moleküler paternleri tanıyarak proinflamatuvar doğal immün cevapları uyararak konak savunmasını sağlar (9). Sigara dumanına bağlı akut enflamatuvar yanıtın TLR'lere bağlı olduğu düşünülmektedir (10). Aterosklerozun patogenezinde de, sigara dumanının TLR2 üzerindeki aktive edici etkisinin rol oynadığı belirtilmektedir (11). Diğer taraftan sigara içen annelerde bebeklerin kordon kanında TLR'lerin yanıtının azaldığı, bu nedenle solunum infeksiyonları ve astım riskinin arttığı gösterilmiştir (12).

### 1.1.3. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler kemik iliğinde hematopoezle oluşur ve patojenlerin proseslerinde ve takdiminde rol oynarlar (13). Bu nedenle immün yanıtta çok önemlidirler. Sigara dumanı dendritik hücrelerin (DH) ve Langerhans hücrelerinin (LH) sayısını ve aktivitesini artırır, yüksek miktarda akciğer parankiminde toplanmalarını sağlar (14). Ovalbuminle duyarlaştırılmış farelerde sigaranın dendritik hücreleri aktive ederek alerjik inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir (15).

Diğer yandan 24 saatten daha uzun süreli sigara dumanı ekspozisyonunun dendritik hücre sayısını ve immün fonksiyonlarını azalttığı saptanmıştır (16). Sigara dumanı sağlıklı insanlarda ve respiratuar sinsiyal virüsle enfekte hastalarda, dendritik hücrelerden interferon alfa, TLR-7 salgılanmasını inhibe ederek antiviral fonksiyonu engellemiştir (17,18).

### 1.1.4. Doğal Öldürücü (Natural Killer) Hücreler

Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF-alfa) ve Interferon-gama (İFN-gama) gibi sitokinler salgılayan ve bellek kapasitesi de olan doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal bağışıklığın en önemli bileşenlerindedir (19). Sigara dumanının NK hücrelerinin hem sayısını arttırdığı, hem de interferon-gama ve interlökin 17A gibi sitokin salgılamasını provoke ettiği hayvan deneylerinde ve KOAH'lı hastalarda gösterilmiştir (20, 21).

Diğer taraftan bazı çalışmalarda ise sigara içenlerde NK hücreleri sayıca az bulunmuştur (22). Bu durumun tümörlere karşı savunmayı zayıflattığı düşünülmektedir. Başka bir çalışmada ise mesleki organik solvent maruziyeti olan sigara içenlerin dolaşım kanında sigara içmeyenlere göre daha az sayıda NK hücresi bulunduğu saptanmıştır (23). Bu çelişkili sonuçlar sigaranın değişik patolojik durumlarda NK hücreleri üzerinde farklı etkiler gösterdiğini kanıtlamaktadır.

### 1.1.5. Makrofajlar

Makrofajlar dışardan gelen patojenlere karşı fagositoz ve parçalama yoluyla yanıt veren, ayrıca onları antijen olarak lenfositlere sunan hücrelerdir (24).

Makrofajların iki grubu vardır: M1 makrofajlar proinflamatuvar fonksiyon gösterirken M2 grubu ise antiinflamatuvar etki gösterir (25). Hayvan deneylerinde sigara dumanının kemik iliğinden derivate olan mast hücrelerini M2'ye dönüştürdüğü gösterilmiştir (26). M1-M2 dengesinin bozulmasında, immün sistemin genetiğine ve maruziyetin şiddetine bağlı olarak M1 hücreleri akciğer hasarı ve amfizeme, M2 hücreleri ise tümör gelişimine yol açabilir.

Sigara içenlerde makrofajlarda İL-8 düzeyinin arttığı saptanmıştır (27). Aynı zamanda yüksek oksijen radikalleri seviyeleri ve myeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Bu enzimler KOAH patogeneğinde yer alarak akciğerin bağ dokusuna ve parankim hücrelerine zarar verirler (28) Diğer taraftan KOAH hastalarında alveollerden elde edilen makrofajların hem Toll benzeri reseptörlere hem de hemofilus influenza'ya karşı yanıtılığının azaldığı gösterilmiştir (29). Bu sonuçlar sigara içenlerde makrofajların bir taraftan inflamasyonda rol oynadığını, diğer taraftan savunma fonksiyonlarının zayıfladığını düşündürmektedir. Mekanizmaları anlamak için daha fazla sayıda çalışmaya gerek vardır.

### 1.1.6. Polimorf Nüveli Lökositler

Nötrofiller, primer inflamatuvar hücrelerdir ve hem fagositoza hem de mikroorganizmaların akciğerden temizlenmesine yardımcı olurlar (5).

Sigara dumanı nötrofillerin havayollarına göçüne neden olur, onların fagositoz gibi mikroorganizmalarla savaşta önemli olan bazı fonksiyonlarını bozar (30). Hayvan deneylerinde mycoplasma pneumonia

infeksiyonu sürecinde sigara dumanı etkisi ile inflamasyonun doku yapısında hasar oluşturduğu saptanmıştır (31). Bu etkinin nötrofil degranülasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

## 1.2. TÛTÛN TÛKETİMİNİN EDİNSEL BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

### 1.2.1. T-Hücreleri Üzerine Etkiler

T-hücreleri antijenle etkileşimden sonra büyük oranda efektör T-hücrelerine, daha düşük oranda ise bellek ve regülatör T- hücrelerine dönüşürler, yardımcı, efektör, sitotoksik ve regüle edici fonksiyon gösterirler (32).

### 1.2.2. Yardımcı T- Hücreleri Üzerine Etkiler

Sigara ile ilişkili en yaygın hastalıklardan biri olan kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sigara içenlerde bronkoalveoler lavaj sıvısında supresör T hücrelerinin arttığı ve yardımcı T (T-helper Th) hücrelerinin azaldığı bulunmuştur (33).

Diğer insan ve hayvan çalışmalarında sigara içenlerde Th1 ve Th17 hücrelerinin sayıca arttığı, bunlardan salgılanan sitokinlerin (İL-6, İL-17A, İL-23 ve interferon gama) düzeylerinin hem akciğer dokusunda hem de serumda yükseldiği saptanmıştır (34-36). Th1 ve Th17 hücrelerinin artışı Crohn, ülseratif kolit, psöriazis ve romatoid artrit hastalıklarının patogenezinde çok önemli bir rol oynar (37-41).

Hayvan deneylerinde prenatal sigara dumanının yardımcı T2 hücrelerinden salınan İL-4 ve İL-13 düzeylerini arttırdığı, dolayısıyla astmatik ve alerjik enflamasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (42).

### 1.2.3. Baskılayıcı T- Hücreleri Üzerine Etkiler

Bu hücreler infekte veya hasarlı hücreleri öldürerek immunitede önemli rol oynar. Aynı zamanda sitotoksik hücreler olarak da anılırlar. Sigara dumanının dolaşımdaki baskılayıcı (CD8) pozitif T hücrelerini hem sayıca arttırdığını hem de sitokin salgılamasını provoke ettiği, bu yolla KOAH patogenezinde temel rol oynadığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir (43,44). CD8 pozitif hücrelerden salgılanan sitokinler makrofaj elastazı arttırarak elastinin parçalanmasına ve amfizemi ortaya çıkaran doku hasarına neden olur (45).

### 1.2.4. B Hücreleri Üzerine Etkiler

Sigara içenlerde dolaşım kanında ve akciğerde bellek B hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (46). Ayrıca atopik hastalıklar ve astımın patogenezinde rol oynayan İgE düzeyi bulunmuştur (47). Sigara içen veya daha önce içmiş olanlarda prostat bezinin inflamatuvar ve tümöral hastalıklarında dokuda B hücre infiltrasyonu artışı saptanmıştır (48,49). Helicobacter plori infeksiyonunda sigara içenlerde regülatör B hücrelerinin sayıca düşük olduğu ve fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir (50)

Sigara içenlerde İgA, İgG ve İgM 'in düştüğü, dolayısıyla hava yollarının ve genel infeksiyon direncinin zayıfladığı da bilinmektedir (51). Tükürkte İgA'nın düşük bulunmasının sigara içenlerde dış çürükleri ile ilişkisi bulunmuştur (52).

### 1.3. NİKOTİNİN BAĞIŞIKLIĞI BASKILAYICI ETKİLERİ

Nikotinin hem doğal hem edinsel bağışıklık üzerine baskılayıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (28). Nikotin bu etkisini makrofajlar, T ve B lenfositleri üzerindeki asetilkolin reseptörleri üzerinden göstermektedir (53). Ayrıca nikotin etkisinin nonjolinerjik reseptörler üzerinden de gerçekleştiği bilinmektedir. Nikotin makrofajlarda bulunan alfa7 nikotinik reseptöre bağlanarak Toll benzeri reseptörler üzerinde negatif regüle edici etki göstermektedir (54).

### SONUÇ

Bugünkü bilgilerimiz sigaranın hem doğal hem de edinsel bağışıklık üzerine etkisi olduğunu kanıtlamaktadır. Bu olumsuz etkiler değişik boyutlarda hem pasif içicilikte hem de elektronik sigara ile ortaya çıkabilmektedir (55-59). Sigara immünolojik homeostazı bozar, çeşitli dokular ve immun hücreler üzerinde paradoksal etkiler gösterir. Tablo 1’de bu etkiler özetlenmiştir. İki ucu keskin bir kılıç gibi bir taraftan patolojik immün yanıtı artırarak otoimmun hastalıklara yol açarken, diğer yandan bağışıklık sisteminin infeksiyonlara karşı olan normal yanıtını baskılar. İnfluenzada olduğu gibi Covid-19 salgınında da sigaranın hem bulaşmayı kolaylaştırdığı hem de hastalığı ağırlaştırdığı gösterilmiştir (60, 61). Tüberküloz morbiditesi ve mortalitesi sigara içenlerde daha yüksektir (62).

**Tablo 1:** Sigara dumanının hücre ve mediyatörler düzeyinde bağışıklık mekanizmalarına etkisi

DOĞAL BAĞIŞIKLIK	
Solunum epitel hücreleri	Proinflamatuvar mediyatörleri aktive eder. Patojenlere karşı Mediyatörleri azaltır, bütünlüğünü ve baryer fonksiyonunu bozar. Oksidatif stres oluşturur, onarım ve apoptozu tetikler, tek sarmal DNA yıkımına yol açar. Tümörlere ve infeksiyonlara sebep olur.
Toll benzeri reseptörler	Sigaraya karşı akut enflamatuvar yanıtı oluştururlar
Dendritik hücreler	Sayısı artar, alerjik inflamasyonu oluşturur.Uzun sürede fonksiyonları azalır.
Doğal öldürücü hücreler	Sayıları ve sitokin salgıları artar. Bazı çalışmalarda ise Sayılarının azaldığı bulunmuştur.
Makrofajlar (M1-M2)	M1 üzerine etkiyle amfizeme, M2 üzerine etkiyle tümöre, İL8, oksijen radikalleri, myeloperoksidaz salgısı artışı ile KOAH'a yolaçar.
Polimorf nüveli lökositler	Fagositoz fonksiyonları bozulur, doku hasarı yapıcı etkileri artar.
EDİNSEL BAĞIŞIKLIK	
Yardımcı T hücreleri	Genelde azalır. Th 1, Th 17 , bunlardan salgılanan İL6,İL17A İL23,interferon gama, İL4, İL13 artar. Bu artışlar Crohn, ülseratif kolit, psöriazis, romatoid artrit, astım ve allerjiye yol açar.
Baskılayıcı T hücreleri	Makrofaj elastazı arttırarak KOAH ve amfizemde doku hasarına yol açar.
B hücreleri	IgE artar, İgA, İgG ve IgM azalır. B hücre infiltrasyonu prostat inflamasyonu ve tümörlerine, tükrükte IgA azalması diş çürüklerine yol açar.
NİKOTİN ETKİSİ	
	Asetilkolin ve nonkolinerjik reseptörlere bağlanarak bağışıklığı azaltır.

Sigaranın doğrudan kanserojen etkisi yanında, edinsel ve doğal bağışıklık üzerine zayıflatıcı etkileri, sigara içenlerde hem kanser oluşumunu ve hem de prognozunu olumsuz yönde etkiler. Baş boyun bölgesinin skuamöz hücreli kanserlerinde sigara içenlerde interferon gama ve interferon alfa yanıtlarının belirgin olarak zayıflamış olduğu bulunmuştur (63).

Bir hipoteze göre bağışıklığın baskılanmış olması nedeniyle infeksiyon uzayarak kronik hale dönüşmekte, bunun sonucunda patojene ve vücudun kendi dokularına karşı çapraz reaksiyonla otoimmünite gelişmektedir (3). Tablo 2 de sigaranın bağışıklık sistemi üzerine etkisi ile oluşan başlıca hastalıklar gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Sigaranın bağışıklık mekanizmaları üzerine etkisi ile ortaya çıkan en sık ve önemli hastalıklardan bazıları

<b>KANSERLER</b>
Oral kavite kanseri
Nazofarenks ve farenks kanseri
Larinks ve trakea kanseri
Özofagus kanseri
Bronş ve akciğer kanserleri
Mide kanseri
Böbrek kanseri
Mesane kanseri
Hepatosellüler kanser
Meme kanseri
Serviks kanseri
Pankreas kanseri
Myeloid lösemi
<b>OTOİMMUN HASTALIKLAR</b>
Romatoid artrit
Crohn hastalığı
İnflamatuvar barsak hastalığı
Ülseratif kolit
Psöriazis
Sistemik sklerozis
Ankilozan spondilit
Diyabetes mellitus
<b>AKCİĞER HASTALIKLARI</b>
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Astım
Rinit
Tüberküloz
İnfeksiyonlar
<b>KALP DAMAR HASTALIKLARI</b>
Myokard enfarktüsü
Kardiyak aritmiler
Ateroskleroz
Tromboanjitis obliterans
Beyin damar tıkanıklıkları
<b>AĞIZ VE DİŞ HASTALIKLARI</b>
Diş çürükleri
Gingivitis, periodonditis

## 2. ALKOL TÜKETİMİ

Alkole bağı kanserler, karaciğer sirozu ve diğer hastalıklara bağı olarak dünyada 2010 yılında 1500 000 ölümün gerçekleştiği hesaplanmıştır (64, 65). Dünya Sağlık Örgütü, alköl morbidite ve mortaliteye sebep olan en önemli 5 neden arasında saymaktadır (66). Amerika Birleşik Devletleri'nde alköl kullanımına bağı olarak yılda 80 bin kişinin öldüğü bildirilmiştir. Bu yazıda nedenin sadece karaciğer sirozu olmayıp değı, tüm patojenlere karşı direncin düştüğü, akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) alköl içenlerde 2-4 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (67).

Alkölün hem doğıal hem de edinsel bağıışıklık sistemi üzerine etkileri vardır (68). Akut alköl alımı inflamasyonu baskılayıcı etki yaparken, kronik kullanım enflamasyonu artırır.

### 2.1. ALKOL TÜKETİMİNİN DOĞAL BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

#### 2.1.1. Solunum Yolu Epiteli

Alköl alımını takiben alköl bronş damarlarından buharlaşarak ekspiryum fazına geçer. Ekshale havada alköl miktarı ölçümünün temeli bu bilgidir (69). Dolayısıyla hava yolunu döşeyen silyalı epitel hücreleri üzerine doğrudan etkilidir. Bu etki iki şekilde olur: Kısa süreli, orta-düşük dozda alköl silya hareketlerini hızlandırır (70). Buna karşılık uzun süreli alköl etkisi silya hareketlerini yavaşlatarak mukosilyer klirensi bozar (71).

Mukosilyer klirensin bozulması inhale edilen virüslerin ve bakterilerin solunum yollarından temizlenmesini engelleyerek alköl içenlerde infeksiyon riskini arttırmaktadır (72)

#### 2.1.2. Toll Benzeri Reseptörler

Alköl Toll Benzeri Reseptörlerin (TLR) yanıtını zayıflatmaktadır (73, 74). Bu durum bakteri duvarında bulunan lipopolisakaride (LPS) karşı Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) yapımını azaltarak direnci düşürür. Alköl alımının devamında ise TLR4'ün yeniden LPS'e duyarlılık kazandığı, yani sensitize olduğu gösterilmiştir (73,74). Uzun süreli alköl ekspozisyonu TLR4, TLR3 ve TLR2 gibi reseptörleri uyatarak enflamasyonu tetiklemektedir (75). TLR4 eksikliğinde beyin, karaciğer ve barsak dokusunda alkölün tetiklediğı inflamasyonun azaldığı saptanmıştır (76).

Toll benzeri reseptörler bir çok sitokin ve inflamasyonun oluşumunu başlatırlar. İnflamasyon intrasitoplazmik bir multiprotein kompleksidir (77). Kronik alköl kullanıcılarında beyin, karaciğer ve barsakta TLR aktivasyonu ile tetiklenen aktif inflamasyon bulunmuştur (78).

İnflamasyon aktivasyonu İnterlökin-1 beta ve (İL-1 beta) ve İnterlökin 18 (İL18) sentezini tetikler (79). Bu mekanizmanın bilinmesi tedavi açısından önemlidir. Bir çalışmada rekombinant İL-1 reseptör antagonisti kullanılarak alkole bağı karaciğer hastalığında ve serebral inflamasyonda kısmi düzeltilmeler saptanmıştır (80).

#### 2.1.3. Monositler ve Makrofajlar

Alkölün makrofajların üzerine etkileri de akut ve kronik alımlarda farklıdır. Akut alköl alımı monosit ve makrofajlardan İL-10 ve Transforming Growth Faktör beta (TGF-beta) sitokinlerinin üretimini artırırken, kronik alköl alımı İL10 yapımını azaltır (81, 82).

Normalde vücudumuzda doğıal bağıışıklık yanıtlarını kontrol ederek aşırı inflamatuvar yanıtı frenleyen mekanizmalar mevcuttur. Örneğin İL10 ve TGF-beta , aşırı inflamasyonu frenleyen antiinflamatuvar sitokinlerdir (83, 84). Kronik alköl alımında İL10'un azalmış olması karaciğer ve pankreas dokularındaki durdurulamayan inflamasyonu da açıklar.

Alkol makrofaj ve monositlerden sadece sitokin yapımını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tüm fonksiyonlarını da değiştirir. Hücre proliferasyonu inhibe ederek doku yıkımına sebep olan proinflamatuvar M1 fenotipini, antiinflamatuvar ve doku tamiri kapasitesi olan M2 fenotipine çevirir (8). Bu sürece polarizasyon diyoruz. Teorik olarak M2 tipe dönüşümün proinflamatuvar M1 tipin yıkımını arttıracığı ve enflamasyonu azaltacağı düşünülmüştür (86) Ancak alkole bağlı gelişen karaciğer hastalığında hem M1 hem de M2 tipleri artmıştır. M2 makrofajların fibrotik etkisi de aynı şekilde karaciğer fonksiyonlarına zararlıdır.

#### 2.1.4. Nötrofiller

Alkol alımı nötrofilleri de olumsuz etkilemektedir. Bazı çalışmalarda alkolün nötrofillerde reaktif oksijen radikallerini arttırdığı bulunurken, bakterilere karşı dirençte çok önemli olan fagositoz kapasitelerinin azaldığı bulunmuştur (87, 88). Ayrıca nötrofiller bakterilere ve diğer zararlı etkenlere karşı ekstrasellüler tuzak formasyonları oluştururlar. Bunlara neutrophile extracellular traps (NET) adı verilir. Alkolün nötrofillerde NET oluşturma fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır (89).

Nötrofillerin yapısında bulunan granüller mikroorganizmalarla savaşta önemli yapılardır. Bu granüllerden salgılanan proteinler bir taraftan mikropları öldürürken diğer taraftan doku hasarını önleyici etki gösterirler. Alkol , nötrofiller içindeki granüllerin yapısını ve dokuyu koruyucu etkisini bozar (90).

Akut alkolik hepatitin en önemli karakteristik özelliği nötrofilik inflamasyondur ve nötrofil artışı kötü prognozu gösteren parametrelerden biri kabul edilir (91).

#### 2.1.5. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler doğal ve edinsel bağışıklık arasında iletişimi kuran hücrelerdir (92) Alkol hematopoetik dokularda dendritik hücrelerin gelişimini ve fonksiyonel aktivitelerini inhibe eder (93). Akut alkol alımı dendritik hücrelerin sitokin yapımını azaltır (94). Kronik alkol alımının ise dendritik hücrelerin immun fenotipinde değişiklikler yaptığı, İL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa yapımını engellediği gösterilmiştir (95).

## 2.2. ALKOL TÜKETİMİNİN EDİNSEL BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

### 2.2.1. T- Hücreleri Üzerine Etkiler

Alkolün periferik T-hücrelerini azalttığı uzun süreden beri bilinmektedir (96). Yeni çalışmalar bu bulguyu doğrulamış, lenfopeninin alkol alım süresinden bağımsız olarak kısa sürede dahi ortaya çıktığını kanıtlamıştır (97). Aynı çalışmada 6 ay süreyle alkolü bırakmanın lenfositleri düzelttiği saptanmıştır. Alkolün T- hücrelerini azaltıcı etkisi bir çok hayvan modelinde de gösterilmiştir (98, 99).

Alkol T –hücrelerinin sayısını azaltmanın yanısıra, kompozisyonlarında da değişiklikler yapmaktadır. Kronik alkol içiminin CD4 ve CD8 lenfosit sayılarını düşürdüğü, bellek T- hücre sayısını arttırdığı saptanmıştır (100).

Alkol , aynı zamanda T-hücrelerini de aktive etmektedir. Kronik alkoliklerde aktif CD8 T- hücrelerinin sayısının arttığı bulunmuştur (101). CD8-T hücrelerinde (HLA)-DR ve CD57 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (102). Diğer hücreler ikinci bir sinyale ihtiyaç duyarken CD57 taşıyan T hücreleri sadece TLR'in tek uyarısıyla proinflamatuvar sitokin İnterferon- gama salgırlar (103).

Aktif T-hücreleri normalde kısa süre içinde ikinci bir aktivasyon sinyali alırlarsa apoptoza uğrarlar. Buna Aktivasyonla İndüklenen Hücre Ölümü (AİHÖ) diyoruz (104). Alkol T-hücrelerinin apoptozunu hızlandırmaktadır (105).

### 2.2.2. B Hücreleri Üzerine Etkiler

Alkol T-hücreleri üzerindeki etkisine benzer bir şekilde B hücrelerinin de sayısını azaltmakta, buna karşılık immunoglobulin yapımını arttırmaktadır (106). Özellikle alkolik karaciğer hastalarında dolaşımda B hücrelerinin sayısı çok düşük, karaciğer hastalığı olmayan alkoliklere göre IgA ve IgG düzeyleri çok yüksektir. (107, 108).

Alkol alımına bağlı olarak İgM ve İgE düzeylerinde de artışlar bulunmuştur. İgE düzeyinde artış olan hastalarda pollen duyarlaşmasının da arttığı gösterilmiştir (110).

Ayrıca alkole bağlı karaciğer hastalarında karaciğer dokusuna ve oksidatif süreçlerde ortaya çıkan çeşitli bileşiklere karşı gelişen otoantikolar bulunmuştur (111). Bu otoantikolar inflamatuvar sitokin oluşumunu arttırmakta, bu da karaciğer hasarını hızlandırmaktadır.

### 2.3. ALKOLÜN HEMATOPOEZ VE FETAL İMMÜN HÜCRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Alkol kemik iliğinde hematopoez üzerine etki ederek lökopeni, trombopeni ve granulositopeniye yol açar (112). İnfeksiyon sürecinde de akut alkol alımı granulositlerin olgunlaşmasını bloke eder (113).

Gebe farelerde alkol fetüs ve yenidoğanda timositlerin sayısını düşürür (114). Bu etki, hipotalamik-adrenal-hipofiz aksının endojen glukokortikoidler nedeniyle bloke edilmesi sonucunda gelişen timüs atrofisine bağlıdır (115). Gebe hayvanlarda alkol tüketimi fetüs ve yenidoğanda dalaktaki B hücre sayılarını da düşürmektedir (116). Ancak erişkinlerde olduğu gibi, fetüs ve yenidoğanda da B hücre sayısı azalmasına rağmen immunoglobulin düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Annenin gebelikte alkol alımı bebeğin kordon kanında IgE düzeyini yükseltmektedir (117).

### 2.4. ALKOLÜN İNFEKSİYON DİRENCİNE ETKİSİ

#### 2.4.1. Virüsler

Alkol Hepatit C virüs (HCV), Hepatit B virüs (HBV) virüslerine karşı direnci düşürmektedir (118, 119). Alkol alanlarda kronik HCV enfeksiyonu ileri evre karaciğer hastalığına ve siroza, kronik HBV enfeksiyonu ise hepatosellüler kansere yol açmaktadır (120). Alkol tüketiminin Human immunodeficiency virüs (HIV) ve influenza ile de ilişkisi gösterilmiştir (121,122). Alkolün Covid-19'a karşı da bağışıklığı düşürdüğü düşünülmektedir (123).

#### 2.4.2. Bakteriler

Alkol tüberküloz hastalığının ağırlığını ve vücutta yayılımını arttırmaktadır (124). Streptokokkus pneumonia ve klebsilla pneumonia enfeksiyonları alkoliklerde hem daha sık görülmekte, hem de daha ağır seyretmektedir (125,126).

### 2.5. ALKOLÜN DİĞER ETKİLERİ

Alkol barsak mukozasının mikrobiyolojik yapısını bozarak barsak bakterilerinden kaynaklı lipopolisakkariti (LPS) artırır, bu da alkolik karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve siroza yolaçar (127). Benzer immun mekanizmalarla, barsakta, pankreasta ve beyinde inflamatuvar değişiklikler oluşur (128, 129, 130).

Yüksek dozda alkol alımının kardiyovasküler sistem üzerine etkilere ve kardiyomyopatiye neden olduğu bilinmektedir (131, 132).



Alkole bağılı inflamasyon, zehirlenmelerde ve yanıklarla oluşan kazalarda akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişmesi riskini artırır (67).

Alkolün depresyon ve demansla ilişkisi gösterilmiştir (133, 134).

Alkolün hücresele bağıışıklık üzerine olumsuz etkileri, ayrıca yol açtığı vitamin yetersizlikleri, ve malnütrisyon nedeniyle kanser riski artar, prognozu kötüleşir (135).

## SONUÇ OLARAK:

Alkol az miktarda alınsa dahi doğal ve edinsel bağıışıklık sistemini etkileyerek bir çok organ hastalığına neden olur. Bağıışıklığı oluşturan başlıca hücreleri sayıca azaltarak ve fonksiyonlarını bozarak bakteriyel ve viral hastalıklara zemin hazırlar. Tablo 3’de alkolün bağıışıklık sistemi üzerine etkileri gösterilmektedir. Kronik alkol alımı proinflatuar immün yanıtı artırarak karaciğer, pankreas ve diğere organların hastalıklarına yol açar. Tablo 4’de alkolün neden olduğu hastalıklardan bazıları sıralanmıştır.

*Tablo 3. Alkol tüketiminin hücreler düzeyinde bağıışıklık mekanizmalarına etkisi*

DOĞAL BAĞIŞIKLIK	
Solunum epitel hücreleri	Düşük dozda silya hareketlerini hızlandırır, yüksek dozda hareketleri yavaşlatır. Bu nedenle bakteri ve virüslerin temizlenmesi engellenir.
Toll benzeri reseptörler (TLR)	Alkol TLR yanıtını zayıflatır. Bu durum bakterilere direnci düşürür. Uzun süreli alımda enflamasyon tetiklenir.
Dendritik hücreler	Sayısı, hemopoetik dokuda gelişimi ve fonksiyonları azalır.
Hematopeoz	Azalır. Lökopeni, granulositopeni ve trombopeni görülür.
Makrofajlar (M1-M2)	Bazı sitokinler azalırken, diğere artar. M1- M2 fenotipleri dengesi bozulur.
Polimorf nüveli lökositler	Fagositoz fonksiyonları, granüllerin yapısı ekstrasellüler tuzak oluşturma kapasiteleri bozulur.
EDİNSEL BAĞIŞIKLIK	
Yardımcı T hücreleri	Genelde azalır. Apoptoza uğrarlar
Baskılayıcı T hücreleri	Sayıları, HLA-DR, CD57 ekspresyonu artar.
Bellek T Hücreleri	Sayıları artar
B hücreleri	Sayıları azalır, ancak immunoglobulin (IgA, M, G,E) salgıları artar.

**Tablo 4.** Alkolün bağışıklık mekanizmalarını etkileyerek yol açtığı bazı hastalıklar

İNFEKSİYON RİSKİNDE ARTIŞ
Tüberkükoz
Pnömonok
Klebsiella pnömonia
İnfluenza
Hepatit C
Hepatit B
HIV
DİĞER MEKANİZMALAR
Karaciğer yağlanması
Karaciğer sirozu
Pankreatit
İnflamatuvar barsak hastalığı
Kardiyomyopati
Nöropatiler, ensefalopati,demans
Akut respiratuvar distres sendromu
Kanserler

## KAYNAKLAR

1. WHO report on the global tobacco epidemic 2017 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=CB0524D6005B74993B0258AB7749115A?sequence=1>
2. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013 Jan 24;368(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMsa1211128. PMID: 23343063.
3. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget.* 2017 Jan 3;8(1):268-284. doi: 10.18632/oncotarget.13613. PMID: 27902485; PMCID: PMC5352117.
4. Sasaki J. [Compounds in tobacco smoke and pathogenesis of the diseases]. *Nihon Rinsho.* 2013 Mar;71(3):383-9. Japanese. PMID: 23631224.
5. Uysal A. İmmün sistem ve tütün. Editörler Z A Aytemur, Ş Akçay, Osman Elbek. Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları No 10. S.289-304 Aves Yayınevi İstanbul 2010
6. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May;155(5):1770-6. doi: 10.1164/ajrcem.155.5.9154890. PMID: 9154890.
7. Laan M, Bozinovski S, Anderson GP. Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells. *J Immunol.* 2004 Sep 15;173(6):4164-70. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4164. PMID: 15356167.
8. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):377-84. doi: 10.1038/nri2530. PMID: 19330016.
9. Akbulut H. Toll Benzeri Reseptörler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2007;3(43):1-13
10. Doz E, Noulin N, Boichot E, Guénon I, Fick L, Le Bert M, Lagente V, Ryffel B, Schnyder B, Quesniaux VF, Couillin I. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is TLR4/MyD88 and IL-1R1/MyD88 signaling dependent. *J Immunol.* 2008 Jan 15;180(2):1169-78. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.1169. PMID: 18178857.
11. Barua RS, Sharma M, Dileepan KN. Cigarette Smoke Amplifies Inflammatory Response and Atherosclerosis Progression Through Activation of the H1R-TLR2/4-COX2 Axis. *Front Immunol.* 2015 Nov 9;6:572. doi: 10.3389/fimmu.2015.00572. PMID: 26617606; PMCID: PMC4638143.

12. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J.* 2006 Oct;28(4):721-9. doi: 10.1183/09031936.06.00050206. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16870663.
13. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:563-604. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074950. PMID: 23516985; PMCID: PMC3853342.
14. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis.* 1989 May;139(5):1112-7. doi: 10.1164/ajrccm/139.5.1112. PMID: 2712439.
15. Robays LJ, Lanckacker EA, Moerloose KB, Maes T, Bracke KR, Brusselle GG, Joos GF, Vermaelen KY. Concomitant inhalation of cigarette smoke and aerosolized protein activates airway dendritic cells and induces allergic airway inflammation in a TLR-independent way. *J Immunol.* 2009 Aug 15;183(4):2758-66. doi: 10.4049/jimmunol.0802204. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19635922.
16. Givi ME, Folkerts G, Wagenaar GT, Redegeld FA, Mortaz E. Cigarette smoke differentially modulates dendritic cell maturation and function in time. *Respir Res.* 2015 Oct 24;16:131. doi: 10.1186/s12931-015-0291-6. PMID: 26498483; PMCID: PMC4619524.
17. Mortaz E, Lazar Z, Koenderman L, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Folkerts G. Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation. *Respir Res.* 2009 Jun 10;10(1):47. doi: 10.1186/1465-9921-10-47. PMID: 19515231; PMCID: PMC2701931.
18. Castro SM, Chakraborty K, Guerrero-Plata A. Cigarette smoke suppresses TLR-7 stimulation in response to virus infection in plasmacytoid dendritic cells. *Toxicol In Vitro.* 2011 Aug;25(5):1106-13. doi: 10.1016/j.tiv.2011.03.011. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21435390.
19. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):461-9. doi: 10.1182/blood-2007-09-077438. PMID: 18650461; PMCID: PMC2481557.
20. Motz GT, Eppert BL, Wortham BW, Amos-Kroohs RM, Flury JL, Wesselkamper SC, Borchers MT. Chronic cigarette smoke exposure primes NK cell activation in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2010 Apr 15;184(8):4460-9. doi: 10.4049/jimmunol.0903654. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20228194.
21. Wang J, Urbanowicz RA, Tighe PJ, Todd I, Corne JM, Fairclough LC. Differential activation of killer cells in the circulation and the lung: a study of current smoking status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One.* 2013;8(3):e58556. doi: 10.1371/journal.pone.0058556. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23505535; PMCID: PMC3594304.
22. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, Blattner WA, Hoover RN. Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Jan;139(1):194-8. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.194. PMID: 2912340.
23. Moszczyński P, Rutowski J, Słowiński S. The effect of cigarettes smoking on the blood counts of T and NK cells in subjects with occupational exposure to organic solvents. *Cent Eur J Public Health.* 1996 Sep;4(3):164-8. PMID: 8884050.
24. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2010 Jun;10(6):460. PMID: 19029990; PMCID: PMC2724991.
25. Mills CD. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(6):463-88. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i6.10. PMID: 23428224.
26. Li H, Yang T, Ning Q, Li F, Chen T, Yao Y, Sun Z. Cigarette smoke extract-treated mast cells promote alveolar macrophage infiltration and polarization in experimental chronic obstructive pulmonary disease. *Inhal Toxicol.* 2015;27(14):822-31. doi: 10.3109/08958378.2015.1116644. PMID: 26671198.
27. Ko HK, Lee HF, Lin AH, Liu MH, Liu CI, Lee TS, Kou YR. Regulation of Cigarette Smoke Induction of IL-8 in Macrophages by AMP-activated Protein Kinase Signaling. *J Cell Physiol.* 2015 Aug;230(8):1781-93. doi: 10.1002/jcp.24881. PMID: 25503516.
28. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002 May;2(5):372-7. doi: 10.1038/nri803. PMID: 12033743.
29. Metcalfe HJ, Lea S, Hughes D, Khalaf R, Abbott-Banner K, Singh D. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jun;176(3):461-72. doi: 10.1111/cei.12289. PMID: 24528166; PMCID: PMC4008991.

30. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res*. 2008 Nov;57(11):497-503. doi: 10.1007/s00011-008-8078-6. PMID: 19109742.
31. Martin RJ, Wexler RB, Day BJ, Harbeck RJ, Pinkerton KE, Chu HW. Interaction between cigarette smoke and mycoplasma infection: a murine model. *COPD*. 2006 Mar;3(1):3-8. doi: 10.1080/15412550500493162. PMID: 17175659.
32. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):5-17. doi: 10.1016/j.cyto.2014.09.011. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25458968; PMCID: PMC4416069.
33. Forsslund H, Mikko M, Karimi R, Grunewald J, Wheelock ÅM, Wahlström J, Sköld CM. Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction. *Chest*. 2014 Apr;145(4):711-722. doi: 10.1378/chest.13-0873. PMID: 24264182.
34. Wang H, Peng W, Weng Y, Ying H, Li H, Xia D, Yu W. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure. *Int Immunopharmacol*. 2012 Dec;14(4):504-12. doi: 10.1016/j.intimp.2012.09.011. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23044435.
35. Harrison OJ, Foley J, Bolognese BJ, Long E 3rd, Podolin PL, Walsh PT. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett*. 2008 Nov 16;121(1):13-21. doi: 10.1016/j.imlet.2008.07.011. Epub 2008 Aug 13. PMID: 18706444.
36. Shan M, Yuan X, Song LZ, Roberts L, Zarinkamar N, Seryshev A, Zhang Y, Hilsenbeck S, Chang SH, Dong C, Corry DB, Kheradmand F. Cigarette smoke induction of osteopontin (SPP1) mediates T(H)17 inflammation in human and experimental emphysema. *Sci Transl Med*. 2012 Jan 18;4(117):117ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.3003041. PMID: 22261033; PMCID: PMC3956594.
37. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003 Jan;52(1):65-70. doi: 10.1136/gut.52.1.65. PMID: 12477762; PMCID: PMC1773503.
38. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;3(7):390-407. doi: 10.1038/ncpgasthep0528. PMID: 16819502.
39. Torii K, Saito C, Furuhashi T, Nishioka A, Shintani Y, Kawashima K, Kato H, Morita A. Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2011 Apr;20(4):371-3. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01224.x. Epub 2011 Feb 28. PMID: 21355889.
40. Onozaki K. Etiological and biological aspects of cigarette smoking in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Dec;8(5):364-8. doi: 10.2174/1871528110908050364. PMID: 20025584.
41. Singh SP, Gundavarapu S, Peña-Philippides JC, Rir-Sima-ah J, Mishra NC, Wilder JA, Langley RJ, Smith KR, Sopori ML. Prenatal secondhand cigarette smoke promotes Th2 polarization and impairs goblet cell differentiation and airway mucus formation. *J Immunol*. 2011 Nov 1;187(9):4542-52. doi: 10.4049/jimmunol.1101567. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930963; PMCID: PMC3197944.
42. Van Hove CL, Moerloose K, Maes T, Joos GF, Tournoy KG. Cigarette smoke enhances Th-2 driven airway inflammation and delays inhalational tolerance. *Respir Res*. 2008 May 20;9(1):42. doi: 10.1186/1465-9921-9-42. PMID: 18489797; PMCID: PMC2408577.
43. Nadigel J, Préfontaine D, Baglolle CJ, Maltais F, Bourbeau J, Eidelman DH, Hamid Q. Cigarette smoke increases TLR4 and TLR9 expression and induces cytokine production from CD8(+) T cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011 Nov 9;12(1):149. doi: 10.1186/1465-9921-12-149. PMID: 22070100; PMCID: PMC3260101.
44. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Mar;157(3 Pt 1):822-6. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9709027. PMID: 9517597.
45. Maeno T, Houghton AM, Quintero PA, Grumelli S, Owen CA, Shapiro SD. CD8+ T Cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Immunol*. 2007 Jun 15;178(12):8090-6. doi: 10.4049/jimmunol.178.12.8090. PMID: 17548647.
46. Brandsma CA, Hylkema MN, Geerlings M, van Geffen WH, Postma DS, Timens W, Kerstjens HA. Increased levels of (class switched) memory B cells in peripheral blood of current smokers. *Respir Res*. 2009 Nov 12;10(1):108. doi: 10.1186/1465-9921-10-108. PMID: 19909533; PMCID: PMC2779187.
47. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010 May;34(3):J258-65. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.003. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20042314.

48. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, Muller RL, Andriole GL, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Smoking Is Associated with Acute and Chronic Prostatic Inflammation: Results from the REDUCE Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Apr;8(4):312-7. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0260. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25644151.
49. Prueitt RL, Wallace TA, Glynn SA, Yi M, Tang W, Luo J, Dorsey TH, Stagliano KE, Gillespie JW, Hudson RS, Terunuma A, Shoe JL, Haines DC, Yfantis HG, Han M, Martin DN, Jordan SV, Borin JF, Naslund MJ, Alexander RB, Stephens RM, Loffredo CA, Lee DH, Putluri N, Sreekumar A, Hurwitz AA, Ambs S. An Immune-Inflammation Gene Expression Signature in Prostate Tumors of Smokers. *Cancer Res*. 2016 Mar 1;76(5):1055-1065. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3630. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719530; PMCID: PMC4775384.
50. Li G, Wulan H, Song Z, Paik PA, Tsao ML, Goodman GM, MacEachern PT, Downey RS, Jankowska AJ, Rabinowitz YM, Learch TB, Song DZ, Yuan JJ, Zheng S, Zheng Z. Regulatory B Cell Function Is Suppressed by Smoking and Obesity in *H. pylori*-Infected Subjects and Is Correlated with Elevated Risk of Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015 Jul 30;10(7):e0134591. doi: 10.1371/journal.pone.0134591. PMID: 26226399; PMCID: PMC4520600.
51. Calapai G, Caputi AP, Mannucci C, Gregg EO, Pieratti A, Aurora Russo G, Chaudhary N, Puntoni R, Lowe F, McEwan M, Bassi A, Morandi S, Nunziata A. A cross-sectional investigation of biomarkers of risk after a decade of smoking. *Inhal Toxicol*. 2009 Nov;21(13):1138-43. doi: 10.3109/08958370902798455. PMID: 19852556.
52. Golpasand Hagh L, Zakavi F, Ansarifard S, Ghasemzadeh O, Solgi G. Association of dental caries and salivary sIgA with tobacco smoking. *Aust Dent J*. 2013 Jun;58(2):219-23. doi: 10.1111/adj.12059. Epub 2013 May 5. PMID: 23713643.
53. Cui WY, Li MD. Nicotinic modulation of innate immune pathways via  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Dec;5(4):479-88. doi: 10.1007/s11481-010-9210-2. Epub 2010 Apr 13. Erratum in: *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Dec;5(4):602-3. PMID: 20387124.
54. Maldifassi MC, Atienza G, Arnalich F, López-Collazo E, Cedillo JL, Martín-Sánchez C, Bordas A, Renart J, Montiel C. A new IRAK-M-mediated mechanism implicated in the anti-inflammatory effect of nicotine via  $\alpha 7$  nicotinic receptors in human macrophages. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108397. doi: 10.1371/journal.pone.0108397. PMID: 25259522; PMCID: PMC4178160.
55. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, Lassandro C, Verduci E. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med*. 2015 Oct 15;13:327. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y. PMID: 26472248; PMCID: PMC4608184.
56. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child*. 2003 Dec;88(12):1086-90. doi: 10.1136/adc.88.12.1086. PMID: 14670776; PMCID: PMC1719394.
57. Madison MC, Landers CT, Gu BH, Chang CY, Tung HY, You R, Hong MJ, Baghaei N, Song LZ, Porter P, Putluri N, Salas R, Gilbert BE, Levental I, Campen MJ, Corry DB, Kheradmand F. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4290-4304. doi: 10.1172/JCI128531. PMID: 31483291; PMCID: PMC6763255.
58. Higham A, Bostock D, Booth G, Dungwa JV, Singh D. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Mar 23;13:989-1000. doi: 10.2147/COPD.S157728. PMID: 29615835; PMCID: PMC5870631.
59. Eltorai AE, Choi AR, Eltorai AS. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. *Respir Care*. 2019 Mar;64(3):328-336. doi: 10.4187/respcare.06300. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401756.
60. Lawrence H, Hunter A, Murray R, Lim WS, McKeever T. Cigarette smoking and the occurrence of influenza - Systematic review. *J Infect*. 2019 Nov;79(5):401-406. doi: 10.1016/j.jinf.2019.08.014. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31465780.
61. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 Mar 20;18:20. doi: 10.18332/tid/119324. PMID: 32206052; PMCID: PMC7083240.
62. Amere GA, Nayak P, Salindri AD, Narayan KMV, Magee MJ. Contribution of Smoking to Tuberculosis Incidence and Mortality in High-Tuberculosis-Burden Countries. *Am J Epidemiol*. 2018 Sep 1;187(9):1846-1855. doi: 10.1093/aje/kwy081. PMID: 29635332; PMCID: PMC6888026.
63. de la Iglesia JV, Slebos RJC, Martin-Gomez L, Wang X, Teer JK, Tan AC, Gerke TA, Aden-Buie G, van Veen T, Masannat J, Chaudhary R, Song F, Fournier M, Siegel EM, Schabath MB, Wadsworth JT, Caudell J, Harrison L, Wenig BM, Conejo-Garcia J, Hernandez-Prera JC, Chung CH. Effects of Tobacco Smoking on the Tumor Immune Microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020 Mar 15;26(6):1474-1485. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1769. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31848186; PMCID: PMC7073297.

64. Rehm J, Shield KD. Global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis, and injury in 2010. *Alcohol Res.* 2013;35(2):174-83. PMID: 24881325; PMCID: PMC3908708.
65. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, Sempos CT, Jernigan D. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. *Eur Addict Res.* 2003 Oct;9(4):157-64. doi: 10.1159/000072222. PMID: 12970584
66. Coulton S. Alcohol misuse. *BMJ Clin Evid.* 2009 Oct 26;2009:1017. PMID: 21718573; PMCID: PMC2907792.
67. Yeligar SM, Chen MM, Kovacs EJ, Sisson JH, Burnham EL, Brown LA. Alcohol and lung injury and immunity. *Alcohol.* 2016 Sep;55:51-59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27788778; PMCID: PMC5319482.
68. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-70. PMID: 26695755; PMCID: PMC4590613.
69. George SC, Hlastala MP, Souders JE, Babb AL. Gas exchange in the airways. *J Aerosol Med.* 1996 Spring;9(1):25-33. doi: 10.1089/jam.1996.9.25. PMID: 10172721.
70. Sisson JH, Pavlik JA, Wyatt TA. Alcohol stimulates ciliary motility of isolated airway axonemes through a nitric oxide, cyclase, and cyclic nucleotide-dependent kinase mechanism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Apr;33(4):610-6. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00875.x. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19183138; PMCID: PMC2749507.
71. Wyatt TA, Gentry-Nielsen MJ, Pavlik JA, Sisson JH. Desensitization of PKA-stimulated ciliary beat frequency in an ethanol-fed rat model of cigarette smoke exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Jul;28(7):998-1004. doi: 10.1097/01.alc.0000130805.75641.f4. PMID: 15252285; PMCID: PMC2128041.
72. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Aug 22;8(8):e022344. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022344. PMID: 30135186; PMCID: PMC6112384.
73. Bala S, Tang A, Catalano D, Petrasek J, Taha O, Kodys K, Szabo G. Induction of Bcl-3 by acute binge alcohol results in toll-like receptor 4/LPS tolerance. *J Leukoc Biol.* 2012 Sep;92(3):611-20. doi: 10.1189/jlb.0112050. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22782967; PMCID: PMC3427604.
74. Mandrekar P, Szabo G. Signalling pathways in alcohol-induced liver inflammation. *J Hepatol.* 2009 Jun;50(6):1258-66. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.007. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19398236; PMCID: PMC3342816.
75. Fernandez-Lizarbe S, Montesinos J, Guerri C. Ethanol induces TLR4/TLR2 association, triggering an inflammatory response in microglial cells. *J Neurochem.* 2013 Jul;126(2):261-73. doi: 10.1111/jnc.12276. Epub 2013 May 8. PMID: 23600947.
76. Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, Kurt-Jones E, Szabo G. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology.* 2008 Oct;48(4):1224-31. doi: 10.1002/hep.22470. PMID: 18792393; PMCID: PMC7137387.
77. Tsuchiya K, Hara H. The inflammasome and its regulation. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(1):41-80. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013008686. PMID: 24579701.
78. Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;28 Suppl 1(0 1):77-84. doi: 10.1111/jgh.12030. PMID: 23855300; PMCID: PMC4405238.
79. Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci.* 2010 Jun 16;30(24):8285-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010. PMID: 20554880; PMCID: PMC6634595.
80. Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barrieau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3476-89. doi: 10.1172/JCI60777. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945633; PMCID: PMC3461900. Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barrieau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3476-89. doi: 10.1172/JCI60777. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945633; PMCID: PMC3461900.
81. Norkina O, Dolganiuc A, Shapiro T, Kodys K, Mandrekar P, Szabo G. Acute alcohol activates STAT3, AP-1, and Sp-1 transcription factors via the family of Src kinases to promote IL-10 production in human monocytes. *J Leukoc Biol.* 2007 Sep;82(3):752-62. doi: 10.1189/jlb.0207099. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17575268.
82. Järveläinen HA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, Lindros KO. Effect of chronic coadministration of endotoxin and ethanol on rat liver pathology and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Hepatology.* 1999 May;29(5):1503-10. doi: 10.1002/hep.510290508. PMID: 10216135.
83. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312. PMID: 21166540.

84. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Aug;9(4):447-53. doi: 10.1016/j.coph.2009.04.008. Epub 2009 May 29. PMID: 19481975; PMCID: PMC2755239.
85. Italiani P, Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014 Oct 17;5:514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514. PMID: 25368618; PMCID: PMC4201108.
86. Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):130-42. doi: 10.1002/hep.26607. Epub 2013 Nov 20. PMID: 23832548.
87. Gandhi JA, Ekhar VV, Asplund MB, Abdulkareem AF, Ahmadi M, Coelho C, Martinez LR. Alcohol enhances *Acinetobacter baumannii*-associated pneumonia and systemic dissemination by impairing neutrophil antimicrobial activity in a murine model of infection. *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4):e95707. doi: 10.1371/journal.pone.0095707. PMID: 24752133; PMCID: PMC3994102.
88. Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, Schmerboeck B, Feldbacher N, Wurm S, Klymiuk I, Durdevic M, Rainer F, Blesl A, Stryeck S, Madl T, Stiegler P, Leber B. A single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2):e0211703. doi: 10.1371/journal.pone.0211703. PMID: 30707717; PMCID: PMC6358085.
89. Bukong TN, Cho Y, Iracheta-Vellve A, Saha B, Lowe P, Adejumo A, Furi I, Ambade A, Gyongyosi B, Catalano D, Kodys K, Szabo G. Abnormal neutrophil traps and impaired efferocytosis contribute to liver injury and sepsis severity after binge alcohol use. *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1145-1154. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.005. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30030149; PMCID: PMC6310218.
90. Tranah TH, Vijay GKM, Ryan JM, Abeles RD, Middleton PK, Shawcross DL. Dysfunctional neutrophil effector organelle mobilization and microbicidal protein release in alcohol-related cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Sep 1;313(3):G203-G211. doi: 10.1152/ajpgi.00112.2016. Epub 2017 Jun 22. Erratum in: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):G458. PMID: 28642299; PMCID: PMC5625135.
91. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, Augustin S, Mookerjee RP, Michelena J, Smyrk TC, Buob D, Leteurtre E, Rincón D, Ruiz P, Garcia-Pagán JC, Guerrero-Marquez C, Jones PD, Barritt AS 4th, Arroyo V, Bruguera M, Bañares R, Ginès P, Caballería J, Roskams T, Nevens F, Jalan R, Mathurin P, Shah VH, Bataller R. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1231-9.e1-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.018. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24440674; PMCID: PMC3992184.
92. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Feb;33(2):220-32. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00842.x. Epub 2008 Dec 2. PMID: 19053973; PMCID: PMC3787826.
93. Siggins RW, Bagby GJ, Molina P, Dufour J, Nelson S, Zhang P. Alcohol exposure impairs myeloid dendritic cell function in rhesus macaques. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep;33(9):1524-31. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.00980.x. Epub 2009 May 26. PMID: 19485975; PMCID: PMC2948236.
94. Szabo G, Catalano D, White B, Mandrekar P. Acute alcohol consumption inhibits accessory cell function of monocytes and dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 May;28(5):824-8. doi: 10.1097/01.alc.0000127104.80398.9b. PMID: 15166660.
95. Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 May;31(5):846-54. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00377.x. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17386065.
96. Liu YK. Leukopenia in alcoholics. *Am J Med*. 1973 May;54(5):605-10. doi: 10.1016/0002-9343(73)90118-6. PMID: 4701945.
97. Tønnesen H, Andersen JR, Pedersen AE, Kaiser AH. Lymphopenia in heavy drinkers--reversibility and relation to the duration of drinking episodes. *Ann Med*. 1990;22(4):229-31. doi: 10.3109/07853899009148931. PMID: 2248759.
98. Saad AJ, Jerrells TR. Flow cytometric and immunohistochemical evaluation of ethanol-induced changes in splenic and thymic lymphoid cell populations. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991 Oct;15(5):796-803. doi: 10.1111/j.1530-0277.1991.tb00603.x. PMID: 1755511.
99. Helm RM, Wheeler G, Burks AW, Hakkak R, Badger TM. Flow cytometric analysis of lymphocytes from rats following chronic ethanol treatment. *Alcohol*. 1996 Sep-Oct;13(5):467-71. doi: 10.1016/0741-8329(96)00036-5. PMID: 8888943.

100. Zhang H, Meadows GG. Chronic alcohol consumption in mice increases the proportion of peripheral memory T cells by homeostatic proliferation. *J Leukoc Biol.* 2005 Nov;78(5):1070-80. doi: 10.1189/jlb.0605317. Erratum in: *J Leukoc Biol.* 2008 Mar;83(3):797. PMID: 16260584.
101. Cook RT, Garvey MJ, Booth BM, Goeken JA, Stewart B, Noel M. Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J Clin Immunol.* 1991 Sep;11(5):246-53. doi: 10.1007/BF00918182. PMID: 1839029.
102. Cook RT, Waldschmidt TJ, Ballas ZK, Cook BL, Booth BM, Stewart BC, Garvey MJ. Fine T-cell subsets in alcoholics as determined by the expression of L-selectin, leukocyte common antigen, and beta-integrin. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994 Feb;18(1):71-80. doi: 10.1111/j.1530-0277.1994.tb00883.x. PMID: 7515214.
103. Song K, Coleman RA, Alber C, Ballas ZK, Waldschmidt TJ, Mortari F, LaBrecque DR, Cook RT. TH1 cytokine response of CD57+ T-cell subsets in healthy controls and patients with alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2001 Jul;24(3):155-67. doi: 10.1016/s0741-8329(01)00146-x. PMID: 11557301.
104. Alderson MR, Tough TW, Davis-Smith T, Braddy S, Falk B, Schooley KA, Goodwin RG, Smith CA, Ramsdell F, Lynch DH. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. *J Exp Med.* 1995 Jan 1;181(1):71-7. doi: 10.1084/jem.181.1.71. PMID: 7528780; PMCID: PMC2191813. Alderson MR, Tough TW, Davis-Smith T, Braddy S, Falk B, Schooley KA, Goodwin RG, Smith CA, Ramsdell F, Lynch DH. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. *J Exp Med.* 1995 Jan 1;181(1):71-7. doi: 10.1084/jem.181.1.71. PMID: 7528780; PMCID: PMC2191813.
105. Kapasi AA, Patel G, Goenka A, Nahar N, Modi N, Bhaskaran M, Reddy K, Franki N, Patel J, Singhal PC. Ethanol promotes T cell apoptosis through the mitochondrial pathway. *Immunology.* 2003 Mar;108(3):313-20. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01584.x. PMID: 12603597; PMCID: PMC1782900.
106. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res.* 2015;37(2):185-97. PMID: 26695744; PMCID: PMC4590616.
107. Matos LC, Batista P, Monteiro N, Ribeiro J, Cipriano MA, Henriques P, Girão F, Carvalho A. Lymphocyte subsets in alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2013 Feb 27;5(2):46-55. doi: 10.4254/wjh.v5.i2.46. PMID: 23646229; PMCID: PMC3642723.
108. Smith WI Jr, Van Thiel DH, Whiteside T, Janoson B, Magovern J, Puet T, Rabin BS. Altered immunity in male patients with alcoholic liver disease: evidence for defective immune regulation. *Alcohol Clin Exp Res.* 1980 Apr;4(2):199-206. doi: 10.1111/j.1530-0277.1980.tb05635.x. PMID: 6990823.
109. Hällgren R, Lundin L. Increased total serum IgE in alcoholics. *Acta Med Scand.* 1983;213(2):99-103. doi: 10.1111/j.0954-6820.1983.tb03698.x. PMID: 6837338.
110. González-Quintela A, Gude F, Boquete O, Rey J, Meijide LM, Suarez F, Fernández-Merino MC, Pérez LF, Vidal C. Association of alcohol consumption with total serum immunoglobulin E levels and allergic sensitization in an adult population-based survey. *Clin Exp Allergy.* 2003 Feb;33(2):199-205. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01582.x. PMID: 12580912.
111. McFarlane IG. Autoantibodies in alcoholic liver disease. *Addict Biol.* 2000 Apr 1;5(2):141-51. doi: 10.1080/13556210050003720. PMID: 20575828.
112. Latvala J, Parkkila S, Niemelä O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Apr;28(4):619-24. doi: 10.1097/01.alc.0000122766.54544.3b. PMID: 15100613.
113. Zhang P, Welsh DA, Siggins RW 2nd, Bagby GJ, Raasch CE, Happel KI, Nelson S. Acute alcohol intoxication inhibits the lineage- c-kit+ Sca-1+ cell response to Escherichia coli bacteremia. *J Immunol.* 2009 Feb 1;182(3):1568-76. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1568. PMID: 19155505; PMCID: PMC2731630.
114. Ewald SJ. T lymphocyte populations in fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989 Aug;13(4):485-9. doi: 10.1111/j.1530-0277.1989.tb00362.x. PMID: 2679201.
115. Han YC, Lin TL, Pruett SB. Thymic atrophy caused by ethanol in a mouse model for binge drinking: involvement of endogenous glucocorticoids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993 Nov;123(1):16-25. doi: 10.1006/taap.1993.1216. PMID: 8236255.
116. Moscatello KM, Biber KL, Jennings SR, Chervenak R, Wolcott RM. Effects of in utero alcohol exposure on B cell development in neonatal spleen and bone marrow. *Cell Immunol.* 1999 Feb 1;191(2):124-30. doi: 10.1006/cimm.1998.1420. PMID: 9973534.
117. Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Nielsen BW, Schiøtz PO. Several genetic and Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE, Nelson S. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008 Jan;1(1):56-67. doi: 10.2174/1874473710801010056. PMID: 19630706. 1994 May;5(2):88-94. doi: 10.1111/j.1399-3038.1994.tb00223.x. PMID: 8087193.



118. Hou W, Bukong TN, Kodys K, Szabo G. Alcohol facilitates HCV RNA replication via up-regulation of miR-122 expression and inhibition of cyclin G1 in human hepatoma cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Apr;37(4):599-608. doi: 10.1111/acer.12005. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23126531; PMCID: PMC4171687.
119. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1572-85. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.002. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21920463; PMCID: PMC3214974.
120. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Apr;27(4):914-9. doi: 10.1002/hep.510270404. PMID: 9537428.
121. Szabo G, Zakhari S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. *World J Gastroenterol*. 2011 May 28;17(20):2500-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i20.2500. PMID: 21633654; PMCID: PMC3103807.
122. Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE, Nelson S. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008 Jan;1(1):56-67. doi: 10.2174/1874473710801010056. PMID: 19630706.
123. Testino G. Are Patients With Alcohol Use Disorders at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Alcohol Alcohol*. 2020 Jun 25;55(4):344-346. doi: 10.1093/alcalc/agua037. PMID: 32400858; PMCID: PMC7239257.
124. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health*. 2009 Dec 5;9:450. doi: 10.1186/1471-2458-9-450. PMID: 19961618; PMCID: PMC2796667.
125. Bhatti M, Pruetz SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and Streptococcus pneumoniae infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol*. 2011 Sep;45(6):523-39. doi: 10.1016/j.alcohol.2011.02.305. PMID: 21827928; PMCID: PMC3214648.
126. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. Rapidly fatal outcome of bacteremic Klebsiella pneumoniae pneumonia in alcoholics. *Chest*. 1995 Jan;107(1):214-7. doi: 10.1378/chest.107.1.214. PMID: 7813281.
127. Magdaleno F, Blajszczak CC, Nieto N. Key Events Participating in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Biomolecules*. 2017 Jan 27;7(1):9. doi: 10.3390/biom7010009. PMID: 28134813; PMCID: PMC5372721.
128. Caradonna L, Amati L, Magrone T, Pellegrino NM, Jirillo E, Caccavo D. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance. *J Endotoxin Res*. 2000;6(3):205-14. PMID: 11052175.
129. Crews FT, Qin L, Sheedy D, Vetreno RP, Zou J. High mobility group box 1/Toll-like receptor danger signaling increases brain neuroimmune activation in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2013 Apr 1;73(7):602-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.030. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23206318; PMCID: PMC3602398.
130. Schneider A, Hirth M, Weiss C, Weidner P, Antoni C, Thomann A, Reindl W, Ebert MP, Pfützer RH. Prevalence of inflammatory bowel disease in alcoholic, non-alcoholic and autoimmune pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2018 May;56(5):469-478. English. doi: 10.1055/s-0043-123881. Epub 2018 May 7. PMID: 29734447.
131. Gardner JD, Mouton AJ. Alcohol effects on cardiac function. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):791-802. doi: 10.1002/cphy.c140046. PMID: 25880513.
132. Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017 Aug;89:125-135. doi: 10.1016/j.biocel.2017.06.009. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28606389; PMCID: PMC5536333.
133. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011 May;106(5):906-14. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382111.
134. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2013;17(2):133-46. doi: 10.1080/13607863.2012.742488. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23171229.
135. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol*. 2004 May-Jun;39(3):155-65. doi: 10.1093/alcalc/agh057. PMID: 15082451.



- 5 -

## Uyku ve Bağışıklık Sistemi

**Prof. Dr. Füsün MAYDA DOMAÇ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları SUAM Nöroloji Servisi  
*fusundomac@yahoo.com.tr*

**Prof. Dr. Derya ULUDÜZ**

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul  
*deryayulu@yahoo.com*

**Prof. Dr. Aynur ÖZGE**

Mersin Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Mersin  
*aynurozge@gmail.com*

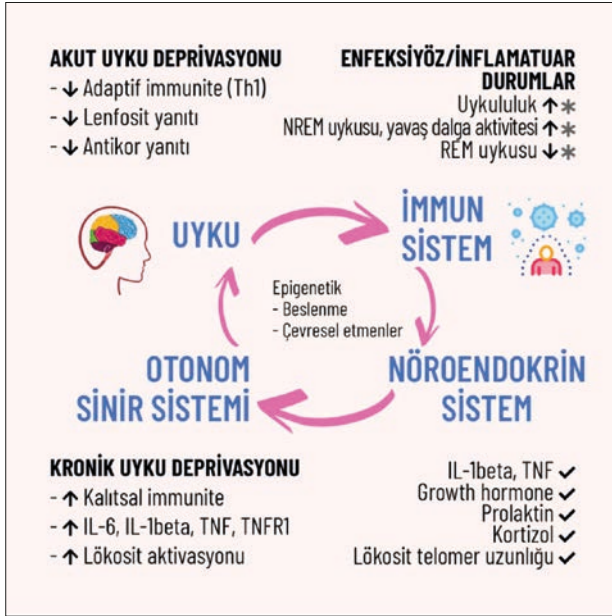


## Uyku ve Bağışıklık Sistemi

### GİRİŞ

Uyku bilinçli dünyamızı 5 duyu organımıza teslim edip bilinçaltı dünyamızla bulduğumuz dönemdir. Hayatımızın üçte ikilik kısmını nasıl yaşayacağımızın talimatlarını üçte birlik uyku dönemimizde alırız, yani 90 yıl yaşayan bir kişide uyku yaklaşık 30 yıla tekabül eder. Biz uykuda kısmen bilinçsiz bir halde devrelerimizi bir süreliğine kapatıp dinlenme halinde iken vücudumuzun adeta her organında tüm gece uykusu boyunca müthiş bir faaliyetler dizisi hüküm sürer. Uyku beynimizin ve vücudumuzun kendini tamir ederek fonksiyonlarını yeniden düzenlediği nöral, endokrin ve bağışıklık sistemleri tarafından düzenlenen karmaşık bir fizyolojik süreç (1) (Şekil 1). Yaşamın üçte birini geçirdiğimiz bu sürenin önemini bilmemiz ve uykunun sağlığımızı koruyucu ve iyileştirici etkisinden faydalanmamız çok önemli.

Şekil 1. Uyku ve bağışıklık ilişkisi



Maalesef son 25-30 yılda uykuda geçirdiğimiz süre gün geçtikçe azaldı. Gece geç saatlere kadar çalışıyor ve az uyuyoruz. Eğlence ve diğer aktiviteler uykumuzu bölüyor. Çoğumuz uykuyu gereksiz görüyor yapılması gereken diğer şeyler daha önemli olduğu için uyku vaktinden çalmanın bir problem yaratmayacağını düşünüyoruz. Yeterli uykunun yeterli beslenme ve fiziksel aktivite kadar yaşamsal olduğu görüşüne rağmen insanlar daha az uyumakta. Bu durum üretkenlik ve verimliliğimizin azalmasına, kaza ve hastalıkların artmasına neden olarak toplumsal ekonomik yükü belirgin oranda artırdı. Dünyanın aralıksız “7/24” ritmi kişileri daha uzun çalışma saatleri ve gece vardiyalarına iterken bir yandan da eğlence ve diğer aktivitelere devamlı ulaşımı mümkün kılıyor. Bu ritmi yakalamak içinse insanlar uykularından feragat ediyor. Oysaki sağlığımızı geri kazanmamız ve korumamız için uyku birincil sırada önemli. Sağlıklı kalmamız ve en iyi şekilde yaşamımızı sürdürebilmemiz için gereken bazı görevler yalnızca uyku sırasında yerine getirilebiliyor. Ne kadar iyi dinlendiğiniz ve ne kadar iyi çalıştığınız sadece toplam uyku saatinize değil her gece ne kadar uyuduğunuz ve uyku evrelerinizin zamanlamasına da bağlıdır. Beyniniz ve vücut fonksiyonlarınız uyku boyunca aktif kalır.

Uyku 4 aşamadan oluşur. Sağlıklı bir gece uykusundan sonra vücudunuza ve zihninize müthiş bir açık büfe ısmarlamış oluyorsunuz ve menüde uykunun 2. dönemi, derin uyku dönemi ve REM rüya uykusu var. Uykuda beyin ve vücut fonksiyonları hala aktif ve her uyku evresi spesifik beyin dalgası içeriyor.

Non-REM Uykusu	REM-rüya Uykusu
<b>Evre 1:</b> Hafif uyku; kolay uyanma; kaslarda yavaş yavaş gevşeme; göz hareketlerinde yavaşlama	◇ Genelde uykuya daldıktan yaklaşık 90 dakika sonra başlar. Gecenin ikinci yarısında daha uzun ve derin periyodlar halini alır. Gece boyu non-REM evrelerle birlikte döngü halinde yaşanır.
<b>Evre 2:</b> Göz hareketleri iyice yavaşlar; ara sıra hızlı dalgaların görüldüğü yavaşlayan beyin dalgaları	◇ Kapalı göz kapaklarıyla gözlerde hızlı hareketler olur.
<b>Evre 3 Derin uyku:</b> Uykuya daldıktan bir süre sonra ve genelde gecenin ilk yarısında görülür. Derin uyku; zor uyanma; geniş ve yavaş beyin dalgaları; kalp atışı ve nefes alışın yavaşlaması; kasların gevşemesi	◇ Solunum, kalp atışı ve kan basıncı düzensizdir. ◇ Rüya görülür. ◇ Kol ve bacak kasları geçici felç halindedir.

**Uyku Döngüsü:** Uyku boyunca beynin elektriksel aktivitesi Uyku NREM evre 1 ile başlar, evre 2,3,2 ve REM uykusu ile devam eder. Her bir dizi “uyku döngüsü” olarak bilinir. Toplam uyku zamanımızın yaklaşık %5’ini non REM evre 1’de, yarısından fazlasını evre 2’de, yüzde 20’sini REM’de ve geri kalan zamanı da evre 3’te geçiririz. Bütün döngü 90-100 dakika kadar sürer ve bu da ortalama bir sinema filmi kadardır. Siklüs gece boyunca yaklaşık 4-6 kez yinelenir (2).

✓ **Sağlıklı yetişkinler için uyku süresi ne kadar olmalı?** Uyku ihtiyacı kişiden kişiye değişmekle birlikte yeni doğanlar günde 16-18 saat uyurken, okul öncesi çocuklar günde 11-12 saat uyur. Uyku miktarı ve kalitesindeki çeşitliliklere rağmen, hem yaşa hem de bireyler arası değerlendirmelere göre çalışmalar uykunun yeterli olduğu, uyku borcunun oluşmadığı ve gün boyu uyku halinin yaşanmayacağı ideal uyku süresinin yetişkinler için yaklaşık 7-8 saat, okul çağındaki çocuklar ve ergenler için ise 10 saat olduğunu göstermektedir.

✓ **Uyku kalitesi ve uyku zamanlaması da süresi kadar önemlidir.** Uykusu sık sık bölünen ya da kısa kesilen insanlar hem non-REM hem de REM uykusundan yeterince yararlanamayabilir. Her iki uyku türünün de öğrenme ve bellek için –ve belki de hücrelerin büyümesi ve onarımı da dâhil olmak üzere sağlıklı uykunun onarıcı faydaları için çok önemli olduğu görülmektedir.

Birçok kişi hafta sonları daha fazla uyuyarak hafta boyu eksik kalan uykusunu telafi etmeye çalışmaktadır. Ancak, eğer çok fazla uykusuz kaldıysanız, bir hafta sonunda uyumak uyku borcunuzu tamamen silemez. Bir haftanın sonunda daha fazla uyumak, o haftanın başında gösterdiğiniz zayıf performansı telafi etmez. Sadece bir gece yetersiz uyumak, en azından ertesi günün performansı ve ruh halini olumsuz etkileyebilir.

## Uykunun düzenlenmesinde bağışıklık sisteminin rolü

‘Bağışıklık yanıtları mı uykuyu düzenler’ yoksa ‘uykunun yeterli veya az olması mı bağışıklık yanıtını etkiler’ sorularının cevapları ile uyku ve bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü ilişkiyi inceleyen araştırmalar son yıllarda artmıştır (3,4).

Yeterli ve kaliteli bir uyku bağışıklık sistemini güçlendirirken vücudu enfeksiyonlara karşı korur. Dikkat edin birkaç gece uykusuz kaldığınızda bağışıklık sisteminiz zayıflar ve grip nezle gibi enfeksiyonlara maruz kalırsınız. Bağışıklık sisteminin başlıca elemanları olan T hücrelerinin önemli fonksiyonlarından biri sitokin üretmek olup farklı T hücre tipleri farklı sitokinlerin salınmasına neden olur. Sitokinler bağışıklık sistemin önemli belirteçlerindedir. Th1 (yardımcı T hücre) hücre yanıtı

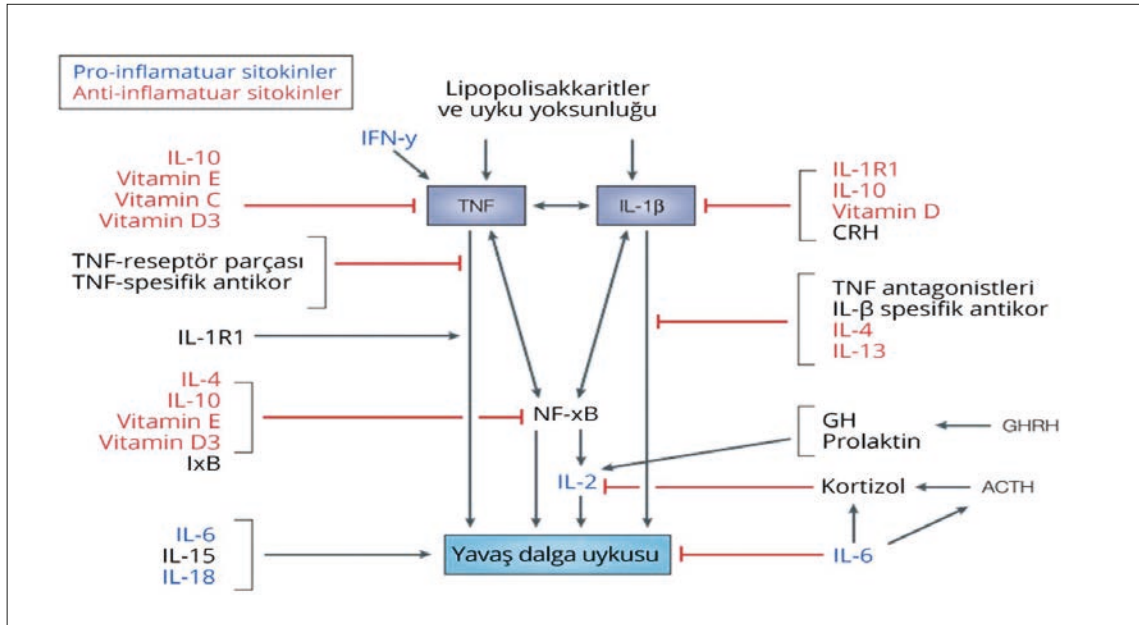
inflamasyonu arttıran sitokinlerin, Th2 hücre yanıtı ise inflamasyonu önleyen sitokinlerin salınması ile ilişkilidir (5). Normal uyku sırasında sitokinlerin rolü, sitokin düzeylerinde meydana gelen değişiklikler, uykunun sürdürülmesi ve kesilmesinde sitokinlerin etkinliği incelenmiştir (1). İnterlökin -1 (IL-1), IL-2, IL-8, IL-18, tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi inflamasyonu arttıran sitokinler uykuyu arttırırken, IL-4, IL-10, IL-13 gibi inflamasyonu önleyen sitokinler uykuyu azaltmaktadır (6,7). Uyku başlangıcında IL-1 en yüksek düzeydedir (8). NREM uykusunu IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 gibi sitokinler arttırırken, IL-4 ve IL-10 NREM uykuda kesintilere neden olur (asif). TNF alfa ve IL1beta uykuda yavaş dalga amplitüdünü arttırır (1).

***Beyin ve periferik sitokinler arasındaki ilişki.*** Beyinde sitokin üreten ve sitokin reseptörleri eksprese eden hücreler bulunur. Sıçanlarda lipopolisakaritlerin beyin içine uygulanması astrosit ve makrofajlardan mRNA kodlayan interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör-nekrozis faktör (TNF) üretiminde artışa neden olur. İnsanlarda bakterilerin neden olduğu menenjit beyin omurilik sıvısında of IL-1 $\beta$  ve TNF artışı ile ilişkilidir. Beyinde sitokin üretimi nöral hücreleri etkileyerek (astrositler, mikroglia, makrofaj ve endotel hücreler üzerinden) direkt ve dolaylı olarak nöroendokrin ve otonom sinir sistemini etkiler.

***Periferik sitokinlerin beyin sitokinlerine etkisi.*** Periferik sitokinler beyin sitokinler üzerinde etki gösterir. Bu durum beyinde IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 ve Tip 1 IL-1 reseptörlerin salınımını indükler.

Beyin sitokinlerin periferik sitokinlere etkisi. Beyinde IL-1 $\beta$  hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve sempatik sinir sistemi yolu ile sistemik antiinflamatuvar yanıtı neden olur (LPS'ye yanıt olarak azalmış TNF ve artmış IL-10 üretimi)

***Şekil 2.*** Uykuda bağışıklık sistemi etkilenmesinin olası yolları. Proinflamatuvar sitokinler uykuyu indüklerken, antiinflamatuvar sitokinler uykuyu baskılar. ACTH: Adrenokortikotropin hormone, CRH: Kortikotropin salgılayıcı hormon, GH: Büyüme hormonu, GNRH: Büyüme hormone salgılayıcı hormon, I-xB: NF inhibitörü, IL: İnterlökin, IL-1R1: Tip 1 interlökin-1 reseptör, LPS: Lipopolisakarrit, NF-Xb: Nülkeer factor-xB, TNF: Tümör nekrozis faktör



Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPA) strese verilen yanıt ile ilişkilidir (5). HPA aks tarafından salınan kortikotropin ve kortizol hormonları uykuyu inhibe ederek uyanıklığı artırır (6,7). Derin yavaş dalga uykusunda en düşük düzeyde olan bu hormonlar, uykuda bölünmeler olduğunda artmaktadır (8). HPA aksındaki aktivite artışı Th2 tip yanıtın oluşmasına neden olarak Th1/Th2 dengesini bozar. Bu dengedeki bozulma ise inflamatuvar hastalıkların gelişmesinde önemlidir (11,12).

## İnfeksiyon ve uyku

Herhangibir sistemik infeksiyon sırasında “hastalık davranışı” olarak ta adlandırılan iştahsızlık, ateş ve uykululuk hali görülebilir. Bu durum infeksiyonla mücadele etmede bağışıklık sistemine destek olmak için santral sinir sisteminin verdiği bir yanıt olarak düşünülmektedir (13).

İnfeksiyonun indüklediği uyku uyanıklık döngüsünde sitokinler önemli rol oynar. Viral ve bakteriyel infeksiyonu olan kişilerde hastalığın akut döneminde TNF alfa ve IL-1 $\beta$  etkisiyle uykululuk görülmekte, yükselen sitokin düzeyleri NREM uykuyu arttırmaktadır (14).

Çeşitli patojenlerle meydana gelen beyin infeksiyonlarında ise uykunun yapısında ve uyku uyanıklık döngüsünde değişiklikler, gece uykusunda bölünmeler, insomni ve aşırı uykululuk hali görülebilir. Bu durum infeksiyonu meydana getiren ajana ve etkilenen beyin bölgesine göre farklılık göstermekte olup sistemik infeksiyonlarda görülen hastalık davranışındaki uykululuk halinden farklıdır (4).

## Uyku ve bağışıklık hafızası

Uyku bağışıklık hafızasının gelişmesine katkıda bulunur. Özellikle derin yavaş uyku evresi (NREM3-4) bağışıklık yanıtını arttırmada önemlidir (3). Büyüme hormonu ve prolaktin, T hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve tip 1 sitokin aktivitesini arttırmaktadır (15,16). Non REM3 ve 4 evresinde salınan büyüme hormonu ve prolaktin ile erken derin yavaş uykuda eş zamanlı azalan kortizol düzeyleri aşırı yanıtın oluşmasında önemli olan antijen spesifik T hücre sayısı ile korelasyon göstermektedir (3,11). Virüsle ilk karşılaşıldığında uyku kısıtlaması yapılırsa virüse spesifik gelişen antikor düzeylerinde daha yavaş bir artış olmaktadır (14). Tek doz Hepatit A aşısı yapıldıktan sonraki gece iyi uyuyan kişilerde antikor üretiminin en fazla olduğu 4. haftada ölçülen antikor düzeyleri, aşı sonrasındaki gece uyumayan kişilerden 2 kat yüksek ölçülmüştür (19). Hepatit A aşısı 3 kez uygulanan kişilerde aşı sonrasındaki gecelerde yapılan uyku tetkiklerinde derin yavaş uyku evresinin belirteci olan EEG tetkikindeki yavaş dalga oranı ile antijen spesifik T hücre yüzdesi ilişkili bulunmuştur (17).

**ÖZET:** Bağışıklık sistemimiz bizi dış etkenlerden koruyarak hastalanmamızı önler. Uykusuz kaldığımızda bağışıklık sistemimizin düzgün çalışması için gerekli olan T-savunma hücreleri azalır. Ve iltihabi maddeler salınmaya başlar. Bu da sık hastalanmamıza neden olur. Bir başka deyimle uykusuzluk bağışıklık sistemimizi baskılar. Enfeksiyonlara karşı savaşmada ateş yükselmesi koruyucu bir reaksiyondur. Uyuduğumuzda ateş cevabımız en yüksek kapasitededir, bu nedenle ateşimiz sıklıkla uykuda yükselme eğilimindedir. Ancak uykusuzluk ateş cevabını bozacağından enfeksiyonlara karşı savunmamızı önler.

## Uyku bozukluklarının gelişmesinde bağışıklık sisteminin etkisi

### İnsomni (uykusuzluk hastalığı)

İnsomni; uyku için yeterli fırsat ve imkan olmasına rağmen, uykuya başlamada veya sürdürmede güçlük veya sabah planlanan saatten erken uyanma, kaliteli uyumada güçlük ve sonuç olarak gün içi işlevselliğinde bozulmalarla karakterize bir durumdur (20). Yeterli sürede uyku uyunmadığında ve uyanıklık süresinin arttığı durumlarda çeşitli proinflamatuvar ve inflamatuvar belirteçler artmaktadır (21).



Uykunun bağışıklık sistemini restore edici özelliği vardır. Sürekli suboptimal uyku çeşitli enfeksiyöz ve kronik inflamatuvar hastalıkların gelişmesine zemin hazırlar. Uykunun kısıtlanması enfeksiyon geçirme riskini artırırken kaliteli ve yeterli süredeki uyku enfeksiyonlara karşı bağışıklığı güçlendirmektedir (22)

Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda enfeksiyon süresince uzun süre uyuyan hayvanlarda enfeksiyonun iyi seyrettiği görülmüştür (23). Uzun süre uyku kısıtlanması yapılan farelerde ise bakteriyel enfeksiyonun sepsise ilerlediği ve ölümcül olabildiği izlenmiştir (24). Bu bulgular yeterli süreli uykunun bağışıklık sistemini desteklediğini göstermektedir (2).

### ***Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS)***

OSAS uyku sırasında üst solunum yollarında geçici daralma veya tıkanmaların olmasına bağlı solunumun yüzeyleşmesi (hipopne) ve/veya kesilmesine (apne) bağlı ortaya çıkan aralıklı hipoksi ile karakterizedir (1,25). Kronik aralıklı hipoksi oksidatif strese, mitokondrial disfonksiyona ve sempatik sistem aktivasyonuna yol açar (26,27). Aynı zamanda hem üst havayollarında hem de sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak bağışıklık tepkiselliğini tetikler (28). OSAS'ın gelişmesinde önemli rolü olan bağışıklık sistemi aynı zamanda, damar duvarında bozulmaya yol açarak kardiyovasküler hastalık riskini de artırır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında OSAS'ı olan kişilerde serum IL-6, IL-8, TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur (29-31). OSAS şiddeti ile TNF alfa düzeyleri korele olup orta-ağır düzeyde OSAS olanlarda TNF alfa düzeyleri hafif olanlardan daha yüksek bulunmuştur (30).

### ***Narkolepsi***

Başlıca semptomu herhangi başka bir uyku hastalığından ya da bir gece önce uyunan süreden bağımsız olarak günüçi önlenemeyen aşırı uykululuk ataklarıdır (32). Uykuya dalarken ve uyanırken görülen halüsinasyonlar ve uyku paralizisi diğer bulgulardır (33). Narkolepsi Tip I'de aşırı sevinç, üzüntü, kaygı gibi emosyonel nedenlerle tetiklenen, istemli kaslarda ani tonus kaybı ile karakterize katapleksi eşlik eder. Narkolepsi patofizyolojisinde genetik faktörler, hipokretin eksikliği yanı sıra bağışıklık sistemi rol oynar (34). 2009 yılındaki influenza pandemisi sırasında kuzey Avrupa ülkelerinde influenza aşısı yapılan adolesanlarda yaklaşık 1 yıl sonra narkolepsi bulguları ortaya çıkmıştır (35,36). Aşılardan bağımsız olarak ta influenza enfeksiyonu sonrası narkolepsi gelişen vakalar bildirilmiştir (37). Narkolepsi tip I hastalarının %90'ından fazlasında HLA DQB1\*0602 haplotipi bulunmaktadır (38) Bu kişilerde uyanıklığı sağlayan hipokretini üreten nöronlarda kayıp vardır (39). Hipokretine spesifik CD4+T ve CD8+T hücrelerinin hastaların serum ve beyin omurilik sıvılarında yüksek bulunmuş olması narkolepside otoimmün bir cevap varlığını desteklemektedir (40).

### ***Sirkadyen ritm bozuklukları***

Sirkadyen ritm (uyku uyanıklık döngüsü) gün boyu uyanıklığı, gece uykuyu sağlar. Uyku hormonu olarak ta adlandırılan melatoninin antiinflamatuvar, antioksidan ve bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri vardır (41,42). Bağışıklık sisteminin de kendine ait bir ritmi olup uyku uyanıklık döngüsündeki bozulma bağışıklık sistem fonksiyonlarını etkileyerek enfeksiyona yatkınlığı artırır (43).

Kronik stres ve uyku kısıtlanması enfeksiyondan koruyucu özelliği olan hücrelerin sayısı ve aktivitesini azaltırken enfeksiyonu arttıran yanıtı tetikler. Vardiyalı çalışma gibi sirkadyen ritim bozukluğu enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilir. Bir çalışmada vardiyalı çalışan sağlık çalışanlarında akut respiratuvar enfeksiyon ile grip benzeri bulgular vardiyalı çalışmayanlara göre %20 daha fazla oranda saptanmış olup bulguların daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (44).

Sonuç olarak, uyku ve bağışıklık sistemi arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Normal uykunun meydana gelmesinde bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu gibi, kaliteli ve yeterli bir uyku bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Uyku ile ilişkili hastalıkların meydana gelmesinde bağışıklık sistemindeki değişiklikler etkili olabilmektedir. Bağışıklık hafızasının oluşmasında ve enfeksiyonlardan korunmada ise yeterli sürede ve iyi uyku uyuması gereklidir. Günümüzün önemli sağlık problemi olan Covid 19 enfeksiyonu ile mücadelede ve hastalıktan korunmada gerekli olan iyi bir bağışıklık sistemi için yeterli ve kaliteli bir uyku uyuması gerektiği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep and sleep disruption. *Brain Behavior and Immunity*. 2004;18:298-303
2. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain Res Bull* 2019;145:59-74
3. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflügers Arch* 2012;463(1):121-137
4. Bollinger T, Bollinger A, Oster H, Solbach W. Sleep, immunity and circadian clocks: a mechanistic model. *Gerontology* 2010;56:574-580
5. Ganz FDK. Sleep and immune function. *Critical Care Nurse* 2012, 32(2):19-25
6. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Palm Med* 2005;11:481-484
7. Kapsimalis F, Basta M, Vourichakis G, Gourgoulis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Med* 2008;9:603-614
8. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorcynski RM. The relation of interleukin 1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 1986;48:309-318
9. Asif N, Iqbal R, Nazir CF. Human immune system during sleep. *Am J Clin Exp Immunol* 2017;6:92-96
10. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29(6):575-584
11. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Sucheck D. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 (1):S33-8
12. Shanks N, Griffiths J, Anisman H. Central catecholamine alterations induced by stressor exposure: analyses in recombinant inbred strains of mice. *Behav Brain Res*. 1994;63(1):25-33
13. Saper CB, Romanovsky AA, Scammell TE. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat. Neurosci*. 2012;15, 1088–1095
14. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH et al. Cytokine induced sickness behavior. *Behav Brain Res* 2003;1:112-118
15. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991; 198(1):513-27
16. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Jun 22; 876(1):119-30.
17. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol*. 2011 Jul 1; 187(1):283-90
18. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002;288(12):1471-2.
19. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med*. 2003 Sep-Oct; 65(5):831-5.
20. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: a review. *J Clin Sleep Med* 2018;14(6):1017-1024.
21. Irwin M, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:129-155
22. Nieters A, Blagitzko-Dorfs N, Peter H-H, & Weber S. Psychophysiological insomnia and respiratory tract infections: results of an infection-diary-based cohort study. *Sleep*. 2019;42:1-10
23. Toth LA, Tolley EA, Krueger JM. Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993 Jun;203(2):179-92

24. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:905-906
25. May, A., & Mehra, R. (2014). Obstructive Sleep Apnea: Role of Intermittent Hypoxia and Inflammation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 35(05), 531–544.
26. Prabhakar NR, Kumar GK. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 2004; 385(3-4):217–221
27. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013;41(6):1439–1451
28. Chorostowska-Wynimko J, et al. Role of immune system in the pathomechanism of obstructive sleep apnea. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008
29. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1313-6
30. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126(5): 1473–1479
31. Kheintandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):459
32. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17(8):17-20
33. Denis D. Relationships between sleep paralysis and sleep quality: current insights. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:355-367
34. Mayda Domaç F. Physiopathology of Narcolepsy and Other Central Hypersomnias, in *Neurological modulation of sleep: Mechanisms and functions of sleep health*, eds. Watson RR & Preedy VR, Elsevier, United States, 2020
35. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med.* 2013;14(9):867e87
36. Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013;(26):346
37. Huang WT, Huang YS, Hsu CY, et al. Narcolepsy and 2009 H1N1 pandemic vaccination in Taiwan. *Sleep Med.* 2018;26:1389-945
38. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. Hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(12):1667-167
39. Miyagawa T, Hohjoh H, Honda Y, Juji T, Tokunaga K. Identification of a telomeric boundary of the HLA region with potential for predisposition to human narcolepsy. *Immunogenetics.* 2000;52:12
40. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature.* 2018;562(7725):63-68
41. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi SM. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(4):467-488
42. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des.* 2018;24(14):1563-1588
43. Mayda Domaç F, Karacı R. Covid 19 ve uyku. *Nörolojik Bilimler ve covid-19.* Uludüz D, Özge A, editörler. *Nörolojik Bilimler ve COVID-19. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.56-60.
44. Loeff B, van Baarle D, van der Beek AJ, Sanders EAM, Buijning-Verhagen P, Proper KI. Shift work and respiratory infections in health care workers. *Am J Epidemiol* 2019;188(3): 509-517.



- 6 -

# Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi

**Prof. Dr. A. Haydar DEMİREL**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı

*e-mail@gelmeli.net*

**Dr. Öğr. Üyesi Şenay AKIN**

Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Egzersiz ve Spor Bilimleri Bölümü,

Egzersiz ve Spor Fizyolojisi Anabilim Dalı

*e-mail@gelmeli.net*



## Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi

Egzersiz, bağışıklık sistemi elemanlarının sayı ve aktivitesi üzerinde doğrudan rol oynayarak çeşitli viral ve diğer mikroorganizmalardan kaynaklanan üst solunum yolu enfeksiyonları görölme riskini etkiler. Egzersizin şiddeti, süresi ve sıklığı, kişinin antrenman durumu, beslenme düzeyi ve diğer çevresel faktörler söz konusu immün yanıtın nasıl şekilleneceği konusunda belirleyici rol oynar. Bu çerçevede genel olarak yürüyüş gibi orta şiddetteki egzersizler üst solunum yolu enfeksiyonlarının görölme riskini azaltırken yüksek şiddette ve uzun süreli egzersizlerin enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir.

Hareketsiz yaşam çeşitli kronik hastalıklarla bağlı olarak ortaya çıkan morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde artırırken, düzenli yapılan egzersizler ve hareketli bir yaşam kalp-damar hastalıkları, tipII diyabet, hipertansiyon, obezite, osteoporoz, kolon ve meme kanseri olmak üzere çok sayıda hastalık ve hastalık risk faktörünün ortaya çıkmasını önleyerek bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu etkide akut ve kronik egzersizler aracılığıyla iskelet kaslarından salınan miyokinlerin önemli bir rolü vardır.

### GİRİŞ

İmmün sistem vücudun enfeksiyonlara karşı koymasında temel rol oynamanın yanı sıra, sinir sistemi ve endokrin sistem gibi diğer fizyolojik sistemler ile doku onarımı, metabolizmanın düzenlenmesi, termoregülasyon, uyku, vücudun genel yorgunluğu ve ruh sağlığı gibi süreçleri de etkileyerek kronik hastalıklara yakalanma riski üzerinde de etkili olur.

Egzersiz homeostazisin sınırlarının zorlandığı, bu çerçevede nöroendokrin ve immün sistemin önemli ölçüde etkilendiği fizyolojik bir streştir. Organizma egzersize verdiği akut ve kronik yanıtlarla, söz konusu stresin meydana getirmesi muhtemel hasarlara karşı hücre ve sistem düzeyinde bir adaptasyon gerçekleştirir (1). Egzersize verilen immün yanıtta kişinin yaşı, cinsiyet ve beslenme durumu yanı sıra antrenman düzeyi de belirleyicidir. Benzer şekilde yapılan egzersizin süresi, şiddeti, tipi ile akut veya kronik oluşu da immün sistem yanıtında rol oynar. Böylece egzersiz immün sistem üzerinde yol açtığı değişikliklerle, bir yandan üst solunum yolu enfeksiyonu riskini etkilerken diğer yandan çeşitli kronik hastalıkların risk faktörleri ve bu hastalıkların görölme sıklığı üzerinde de rol oynar.

### Egzersiz ve bağışıklık elemanlarına etkisi

**Nötrofil:** Akut egzersizler, egzersizin şiddet ve süresi ile ilişkili olarak nötrofil düzeylerinde hızlı bir artışa neden olur (2). Nötrofil sayısında görülen bu artışın egzersizin tamamlanmasından sonra da devam ettiği ve özellikle uzun süreli egzersizi takip eden 6. saatte plazma nötrofil düzeylerinin hala yüksek kaldığı bildirilmiştir (2, 3). Diğer yandan, aerobik kapasitenin bir göstergesi olan maksimum oksijen kullanımının (MaksVO<sub>2</sub>) %80'i veya %50'si düzeyindeki şiddetli ve orta şiddetli egzersizler bitkinlik oluşacak düzeye kadar sürdürüldüğünde nötrofil sayısında artış olmasına karşılık, in vitro bakteriyel enfeksiyon ve hızlı reaktif oksijen atağı karşısında nötrofil degranülasyon yanıtının azaldığı bildirilmiştir (2). Bu durum, egzersizin nötrofillerin mobilizasyonunu artırmasına rağmen toparlanma döneminde bir patojenle karşılaşılması halinde etkinliğini azalttığını düşündürmektedir (2).

Akut şiddetli egzersizlerin sedanter bireylerde oksidan strese yol açarak nötrofil apoptozisini hızlandırdığı, kronik orta şiddette egzersizlerle bireylerin antrene edilmesinin ise antioksidan savunmayı

geliştirdiği ve akut şiddetli egzersizler sonrasında görülen nötrofilli apoptozisini azalttığı görülmüştür. Dahası, orta şiddetteki düzenli egzersizlerin nötrofil üzerindeki bu etkisinin uzun süreli olduğu ve egzersizlerin sonlanmasını takip eden 2 ay sonra, performans gelişimine ilişkin verilerin önemli bir kısmının geri dönmesine rağmen hala kalıcı olduğu görülmüştür. Bu durum, HIV enfeksiyonuna maruz kalan veya kemoterapi altındaki bireylerin uzun süreli orta şiddette sürdürecekleri düzenli egzersizlerle kısalmış nötrofil ömrünü uzatabileceklerini düşündürmektedir (4)

Diğer yandan sporcularda bazal immün hücre sayısı ve aktivitesi de merak konusu olup dayanıklılık antrenmanı yapan bisikletçilerde nötrofil sayısı ve fagositik kapasitesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (5).

**Monositler-Makrofajlar:** Akut egzersizlerin nötrofillerde olduğu gibi monositlerin dolaşıma geçişini de makaslama stresi, kortizol ve katekolamin düzeylerine bağlı olarak artırdığı ve bu artışın egzersiz sonrası 2 saat kadar da yüksek kaldığı görülmektedir (6, 7). Egzersizin antiinflamatuvar ve proinflamatuvar monositler üzerindeki etkisine bakılacak olunursa MaksVO<sub>2</sub>'nin %65-70'inde yapılan 20 dakikalık treadmill koşusunun daha ziyade antiinflamatuvar olarak tanımlanan monosit profilini artırdığı (8) ancak egzersizden 1 saat sonra bu artışın gerileyerek egzersiz öncesi düzeylerin bile yarısına düştüğü ve yerini proinflamatuvar tipe terk ettiği bildirilmiştir (9).

**Doğal Öldürücü (NK) Hücreler:** Sedarer bireylerde orta şiddetteki egzersizlerin genel olarak NK hücre aktivitesini artırdığı bilinmektedir (10-14). Meme kanseri geçirmiş kadınlarda onbeş haftalık orta şiddetteki bisiklet egzersizlerinin (15) veya 7 ay süresince 2-3 gün/hafta orta şiddette egzersizlerin NK aktivitesini artırdığı görülmüştür (13). Keza obez kadınlarda diyet sınırlaması ve kilo kaybı ile oluşan NK aktivitesi azalmasının düşük ve orta şiddetteki aerobik egzersizler ya da direnç egzersizlerinin de kilo verme programına eklenmesiyle önlendiği görülmüştür (16).

Meta analizi çalışması yüksek şiddetteki kısa süreli aerobik egzersizler ile daha düşük şiddetteki uzun süreli submaksimal egzersizlerin NK hücre sayısını artırdığını göstermiştir (14). Egzersizle ortaya çıkan bu artışın egzersizin sonlanmasından itibaren %50 civarında düşüş gösterdiği ve bu düşüşün egzersizin süresi ve şiddeti ile paralel olarak 24 saate kadar devam ettiği bildirilmiştir (14). Diğer yandan egzersiz şiddetinin yüksek ve süresinin uzun olması durumunda NK aktivitesi ve sayısının egzersiz sırasında da düşebildiği bildirilmiştir. Nitekim voleybolcu ve yüzücülerden oluşan sporcu gruplarında şiddetli egzersizler NK hücre aktivitesini düşürmektedir (17, 18). Bu durum uzun süreli ve şiddetli antrenmanların haftanın çoğu günlerinde tekrarlanmasının sporcularda bağışıklık sistemi yanıtı açısından bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir (14).

**T ve B hücreleri:** Şiddeti ve süresine bağlı olarak, akut egzersizler sırasında ve hemen sonrasında lenfosit sayısı artarken erken toparlanma döneminde bu sayı normal düzeylerin altına düşer (19, 20). Sporcularda dinlenme durumundaki T hücre sayı ve fonksiyonunun sedanter bireylerinkine benzer olduğu bildirilmiştir (21). Dolayısıyla akut şiddetli egzersizleri takiben geçici olarak edinilmiş bağışıklıkta rol oynayan hücre sayı ve fonksiyonunda azalma görülmesine rağmen takip eden gün içerisinde bu sayı ve fonksiyon tekrar normal düzeylerine gelmektedir. Diğer yandan şiddetli egzersizler antrene sporcularda tip1 T hücresi sayısında ve B hücrelerinin immünglobulin sentezinde azalmaya yol açmakta olup edinilmiş bağışıklık aktivitesinin şiddetli ve uzun süreli egzersizlerle azalacağı düşünülmektedir (22, 23).

**Immünglobulinler:** Akut egzersizlerin salya IgA düzeylerinde nasıl bir etki oluşturacağı egzersiz şiddeti, süresi ve kişilerin genel olarak fiziksel uygunluk seviyesi yanı sıra beslenme durumu, enerji yetersizliği olup olmadığı, uyku ve psikolojik etkenler gibi diğer çevresel faktörlerden etkilenmektedir (24).

Şiddetli egzersizler salya IgA düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır (18, 25-29). İki saatlik koşunun göz yaşı IgA konsantrasyonunu azaltması, uzun ve şiddetli egzersizlerin immün sistemi baskılayabileceği yorumuna neden olmuştur (30). Sporcularda şiddetli egzersizler sırasında IgA düzeylerinde ortaya çıkan azalma, geçici olduğu bildirilen bu düşüş süresi içerisinde üst solunum yolu enfeksiyon (ÜSYE) riskinin artışına yol açmaktadır (26-28).



Farklı görüşler olsa da, çalışmalar genel olarak salya IgA düzeylerinin egzersiz şiddeti ve süresi ile ters oranlı olarak azaldığını, orta şiddette kısa süreli egzersizlerde ise arttığını bildirilmiştir (31-38). Elit yüzücülerde salya IgA düzeyinin antrenman şiddetiyle beraber azalması ve IgA düzeyi ile ÜSYE görülme arasındaki negatif ilişki, özellikle şiddetli antrenman dönemlerinde sporcularda ÜSYE riskinin belirlenmesinde IgA düzeylerinin ölçümünün bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (27). Diğer yandan, dayanıklılık sporcularında bazal IgA düzeylerinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da (39), salya IgA düzeylerinin kişiler arasında ciddi farklılıklar oluşturduğu, genel olarak sporcularda bazal IgA düzeylerinin sedanter bireylerden düşük olmadığı ve şiddetli egzersizlerin sporcularda dinlenme IgA düzeylerinde düşüklüğe yol açmadığını bildiren çalışmalar da vardır (40, 41).

Orta şiddetteki egzersizler ise şiddetli egzersizlerin aksine IgA düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu durum düzenli egzersiz yapanlarda ÜSYE riskindeki azalmayı beraberinde getirir (37, 38). Günlük adım sayısı 7000 civarında olan yaşlı bireylerde salya IgA düzeylerinde artış görülmesi, düzenli fiziksel aktivitenin düşük şiddette de olsa yaşlılarda olumlu etki oluşturduğunu göstermektedir (42). Direnç egzersizlerinin ise salya IgA düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (43).

### **Egzersiz Üst Solunum Yolu Enfeksiyonuna etkisi**

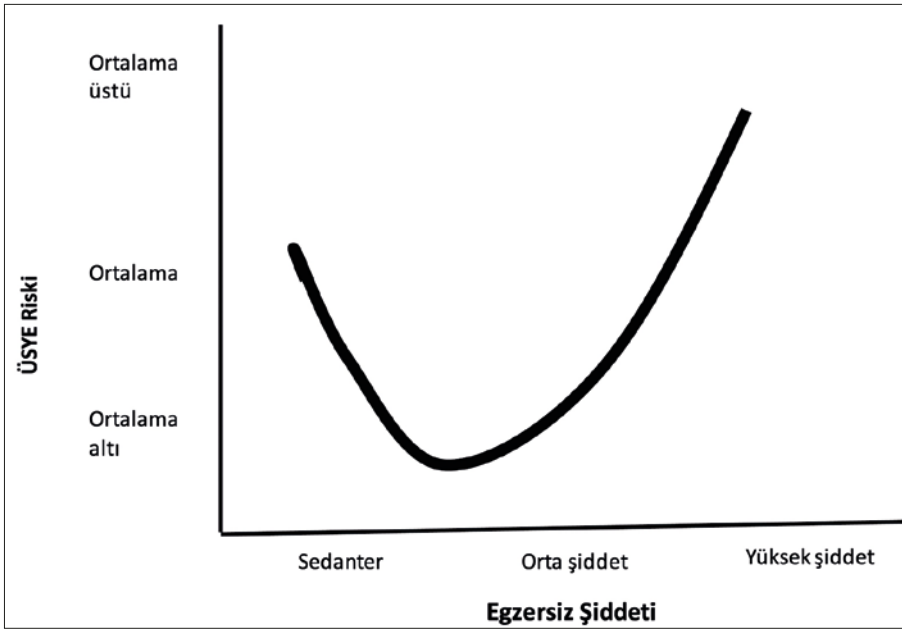
Normal koşullarda solunan havadan alınan virus ve diğer patojenler, mekanik bariyer olarak tanımlanan burun içindeki kıllar, solunum sistemindeki mukus ve siliyer epitel tarafından tutulur. Traheada bulunan siliyer yapı ve salgılanan mukus tarafından tutulan bu partiküller öksürük, hapşırık gibi refleks aktivitelerle dışarı atılır veya yutulur. Diğer yandan egzersiz sırasında iskelet kaslarının gereksinim duyduğu oksijen miktarının sağlanabilmesi için egzersiz şiddetine bağlı olarak solunumun hızı ve derinliği artar. Böylece yürüyüşten koşuya ya da düşük şiddetli aktivitelerden orta şiddetli egzersize doğru geçiş, ihtiyaç duyulan oksijen miktarının sadece burun solunumundan karşılanmasını olanaksız hale getirerek ağız solunumuna geçmeyi zorunlu kılar. Böylece solunumun hızının artışı özellikle soğuk havalarda olmak üzere solunum yollarındaki mukozanın soğumasına, kuruluşuna ve böylece siliyer hareketin yavaşlamasına neden olur. Mukus vizkozitesinin de artması, mukozal B hücreleri fonksiyonunu da etkileyerek lokal immünglobulin salınımı azaltır (44). Bütün bu yaklaşım, fiziksel bariyerin uzun süreli ve şiddetli egzersizlerde ÜSYE riskinin artışıdaki önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koyarken, viral enfeksiyon riskinin maraton koşusu sonrası arttığı halde yarı maraton sonrası görülmemesi bağışıklık sisteminin fiziksel bariyerinde ortaya çıkan yetersizliğin ÜSYE'deki artışın nedeni olamayacağını düşündürmektedir (45).

Epidemiyolojik çalışmalar dayanıklılık sporcularında şiddetli antrenmanlar döneminde ve maraton ve benzeri koşuları takip eden 1-2 haftalık süreçte immün sistemin geçici olarak baskılandığı ve bu nedenle ÜSYE riskini artırdığını göstermektedir (46). Şiddetli egzersizler sonrasında plazma kortizol düzeyinin artarak immün sistemi baskıladığı, salya IgA konsantrasyonu ve dolaşımdaki NK sayı ve aktivitesinin ise azaldığı bildirilmiştir (24). Şiddetli egzersizlerden sonra özellikle NK hücreleri ve diğer lenfositler ile antikor üretiminin geçici olarak normal seviyelerinin altına düştüğü bu dönem, viruslar ve diğer mikroorganizmaların vücuda girmesine fırsat sağladığı veya organizmada sağlıklı bir immün sistem varlığında baskılanabilirken bu koşullarda aktive olmaları nedeniyle enfeksiyon riskinin artmasına neden olduğu için "açık pencere" terimi olarak adlandırılmıştır. Haftada 97km üzerinde koşu antrenmanı yapan maraton koşucularında yarış sonrası ÜSYE görülme olasılığı, haftada 32km altında koşanlara göre 5,9 kat fazla bulunmuştur (47). Los Angeles maratonuna katılan sporcularda ÜSYE görülme sıklığı %12,9 düzeyinde iken, bu yarışa katılmayan aynı düzeydeki koşuculara oran %2,2 düzeyinde kalmıştır (47). Benzer şekilde 56km'lik bir yarışa katılan sporcuların üçte biri takip eden iki haftalık sürede ÜSYE geçirirken bu oran aynı ortamı paylaşan kontrol grubunda %15,3 düzeyinde bulunmuştur (48). "Açık pencere" döneminde yeterli düzeyde dinlenme, uygun beslenme ve diğer sağlık koşullarına uyulup uyulmaması enfeksiyon ve hastalıklara yakalanma riskinin artması veya iyileşme süresinin uzayıp uzamamasının belirleyicisi olacağı için bu dönemde sporcuların daha dikkatli olması gerekir (49, 50).

Orta şiddetli ve düzenli egzersiz yapanlarda ÜSYE görülme riskinin azaldığı görülmektedir (11, 51-54). Öyle ki, orta düzeyde obezitesi olan sedanter kadınlarda haftada 45 dakika yürüyüş NK hücre aktivitesini artırırken ÜSYE görülme sıklığını azaltmıştır (11). Yaklaşık 20.000 yetişkin üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, düşük-orta şiddette düzenli egzersizlerin influenza kaynaklı mortalitenin azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (54). Yaşları 18-85 arası değişen 1002 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışma, haftada sadece bir gün aerobik egzersiz yapanlar ya da hiç egzersiz yapmayanlarda sonbahar ve kış döneminde ÜSYE geçirme riskinin %46 arttığı, haftada 5 gün aerobik egzersiz yapanlarda ise bu riskin %43 azaldığı gösterilmiştir (53). Bir çok spor bilimleri ve spor hekimliği dernekleri ile sağlık otoritelerin ortak görüşü olarak kronik hastalıkların önlenmesinde ve bu hastalıklara ilişkin risk faktörlerinin azaltılmasında haftada beş gün, günde 30 dakika süreli yürüyüş, yüzme veya düşük şiddetli bisiklete binme gibi aerobik egzersizlerin önerildiği göz önüne alınırsa (55-59), önerilen egzersizlerin ÜSYE riskinin azaltılmasında da önemli bir rol oynayacağı görülmektedir.

Egzersiz şiddeti ile birlikte ÜSYE riskinin artması, diğer yandan orta şiddetli aktivitelerle bu riskin azalması fiziksel aktivite ve enfeksiyona yakalanma arasındaki doz-yanıt ilişkisinin “J” şekline benzetilmesine neden olmuştur (21, 46, 60). Bu yaklaşıma göre, şiddetli egzersizler sonrasında gerek kalıtsal gerekse edinilmiş immün sistem aktivitesinde günler hatta haftalara kadar uzayan bir baskılanma nedeniyle ciddi bir ÜSYE riski söz konusu olur. Şekil 1 de görüldüğü gibi, J harfinin kısa kolunun tepesi inaktiviteye karşılık gelirken taban kısmı orta şiddetli düzenli fiziksel aktiviteler ve uzun kolunun tepesi ise yüksek şiddetteki egzersizlere karşılık gelmektedir (46, 60-64).

**Şekil 1.** Egzersiz şiddeti ve ÜSYE riskini gösteren J-şeklindeki model



Açık pencere teorisi ve J hipotezi, ÜSYE tanısının genel olarak kişisel beyandan yola çıkılarak konulduğu ve çok az çalışmada patojenin saptanmasına dayandığı gerekçesiyle eleştirilmektedir (65). Keza egzersiz şiddeti ve ÜSYE arasındaki ilişki, kişinin antrene olma durumu, fitness düzeyi, antrenmanlardaki koşu mesafesi ve kişinin önceki sağlık durumundan da etkilenmektedir (37, 45, 66, 67). Benzer şekilde, egzersiz sonrası IgA sekresyonunun arttığını veya değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32, 33, 68). Elit dayanıklılık sporcularının yüksek bir antrenman hacmine sahip oldukları ve immün sistemin ciddi bir fizyolojik ve psikolojik stres içeren bu hacimle baş edebildiğinden yola çıkılarak (69), orta şiddette düzenli egzersiz yapanlarda olduğu gibi üst düzey elit sporcularda da antrenmanın gerektirdiği yükü bir adaptasyon olarak immün tolerans geliştiği ve enfeksiyon riskinin azaldığı ileri sürülmüş ve “S eğrisi” modeli önerilmiştir (70). Böylece “S eğrisi modeli” düzenli antrenmanlarla gelişen immün sistem adaptasyonu nedeniyle yüksek

şiddetli egzersizlerin yol açtığı immün sistem baskılanmasının elit sporcularda görülmeceğini ileri sürmektedir. Diğer yandan, düzenli hafif ve orta şiddetli egzersizlerin sağlık açısından ortaya koyduğu kardiyovasküler ve metabolik yararlar da göz önüne alındığında bağışıklık sisteminin güçlenmesi ve ÜSYE yakalanma riskinin azaltılmasında yüksek şiddetteki egzersizlerden kaçınılarak özellikle orta şiddet olmak üzere yürüyüş gibi düşük-orta şiddetteki egzersizlerin önerilmesi gerekmektedir.

Enfeksiyona maruz kalan sporcularda semptomların ateş, diyare, eklem ve kas ağrısı, lenf bezlerinde şişme, öksürük gibi boynun aşağısında ise egzersize ara vermek önerilirken, semptomlar burun akması, hapşırık gibi boyun bölgesinin yukarısını ilgilendiriyorsa düşük ve orta şiddette egzersizlerin yapılmasında bir sakınca olmadığı genel olarak kabul edilen görüştür (71). Genel olarak toplum sağlığı açısından da benzer öneriler uygun olmakla birlikte özellikle salgın hastalıklar döneminde egzersize ara vermek daha güvenli görülmektedir.

### **Egzersiz antiinflamatuar rolü ve kronik hastalıkların önlenmesi**

Fiziksel inaktivitenin insülin direnci, ateroskleroz, tip2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, kolon ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türleri ile demans ve depresyon riskini artırdığı iyi bilinmektedir (72-77). Düzenli egzersizler, kalp-damar hastalıkları, diyabet, osteoporoz, başta kolon ve meme kanseri olmak üzere çeşitli kanser türlerinin önlenmesinde ve bu hastalıklarla ilgili risk faktörlerinin görülmesinde önemli rol oynar. Bunlara ek olarak fiziksel aktivite ve egzersizler ruh sağlığının korunmasında ve stresin azaltılması ya da stresle baş edilmesinde de etkili bir uygulamadır. Bu hastalık ve hastalık risk faktörlerinin özellikle ciddi akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanan yeni tip korona virüsün neden olduğu COVID-19 tanısı alanlarda mevcut kronik hastalıkların varlığının tabloyu daha da ağırlaştırdığı düşünüldüğünde egzersizin kronik hastalıkların önlenmesinde ve stresin azaltılmasındaki rolü yaşadığımız pandemi koşullarında daha da önem kazanmaktadır.

İskelet kasları insan vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Yürüyüş veya hafif tempolu koşular, bisiklete binme ve yüzme gibi orta şiddette fiziksel aktivitelerin immün sistem fonksiyonlarının geliştirmesi (78) ve iskelet kaslarından salınan miyokinler üzerinden kanser hücresi üzerine doğrudan etki yoluyla kanser büyümesini önleyebileceği gösterilmiştir (79). Serbest zaman fiziksel aktivite düzeyindeki artışın 13 farklı kanser tipinin görülme riskini azalttığı bildirilmiştir (80). Epidemiyolojik çalışmalar egzersizin sadece bazı kanser türlerinin görülmesini engellemekle kalmayıp, fiziksel olarak aktif olan kanser hastalarında hastalığın tekrarlanmasını da önlediğini göstermektedir (81, 82). Egzersizin, tümör hücresi yerleştirilen farelerde NK hücrelerinin tümör hücresi içerisine infiltrasyonunu ve NK toksisitesini artırdığı ve farelerde tümör gelişimini engellediği gösterilmiştir (83). Tek bir doz egzersizin bir miyokin olan SPARC'ın (secreted protein acidic and rich in cysteine) dolaşıma salınımını artırdığı ve artan SPARC düzeylerinin sıçanlarda kolon kanseri gelişimini azalttığı bildirilmiştir (84). Gerçekten de fiziksel aktivite, Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü ve Dünya Kanser Araştırmaları Vakfı tarafından kolon kanseri riskini azalttığı belirtilen en belirgin uygulamadır (85).

Sedanter yaşam tarzı özellikle yağ dokusundan salınan TNF- $\alpha$  ve IL-6 kaynaklı inflamasyona neden olmakta ve artmış TNF- $\alpha$  düzeylerine insülin direnci de eşlik etmektedir (86). Sonuç olarak ortaya çıkan kronik inflamasyon metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların görülmesine yol açmaktadır. Egzersiz ise antiinflamatuar etki yoluyla söz konusu kronik hastalıkların görülme riskini azaltmaktadır.

Şiddetli ve uzun süreli egzersizler TNF-  $\alpha$ , IL-1b ve C-reactive protein gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeyini arttırmakla beraber egzersiz genellikle IL-10, IL-1ra ve kas kaynaklı IL-6 gibi antiinflamatuar sitokin düzeylerinin artmasına neden olur. IL-6 hem pro hem de anti iflamatuar rol oynarken kasılan kaslardan salınan IL-6'nın IL-1ra düzeylerini artırarak proinflamatuar IL-1a ve IL-1b'nin baskılanmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (87). Gerçekten de makrofajlardan salınan ve proinflamatuar aktivitenin bir parçası olan IL-6'dan farklı olarak egzersiz sonrası iskelet kasından salınan IL-6'nın antiinflamatuar bir rol oynadığı bildirilmiştir (88). Düşük doz endodoksin ile sağlıklı bireylerde oluşturulan inflamasyon, proinflamatuar belirteçler olan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ,

düzeylerinde artışa neden olurken artan TNF- $\alpha$ 'yı takiben IL-6 ve antiinflamatuvar IL-1ra ve IL-10 düzeylerinde de artışa yol açmıştır. Katılımcılara endotoksin uygulamasından 2,5 saat önce bisiklet ergometresinde üç saat süreyle egzersiz yaptırıldığında ise TNF- $\alpha$  artışının tamamen baskılandığı ve IL-6 düzeylerinin ise TNF- $\alpha$  düzeylerinden bağımsız olarak arttığı görülmektedir (89). Sonuç olarak

IL-6 kontrakte iskelet kasında gerek tipI ve gerekse tipII kas lifleri tarafından salınmakta olup, ilgili kasta ortaya koyduğu lokal etki yanı sıra sistemik dolaşıma da katılarak diğer bir çok doku ve organda da etki gösterir. Nitekim IL-6'nın hücre yaşamının sürdürülmesi ve kanser hücresinde büyümenin engellenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (79, 83). Keza iskelet kasında artan IL-6 düzeyinin adenosin monofosfat ile aktive olan protein (AMPK) ve fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K) aracılığıyla yağ oksidasyonunu artırdığı bilinmektedir (90).

Egzersizle iskelet kasında artan miyokin ekspresyonunun parakrin ve hormon benzeri fonksiyon ile yağ metabolizmasını doğrudan etkilediği bilinmektedir. Kronik egzersizler, yağlı diyetle beslenen farelerde yağ dokusunda ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalmaya neden olmuştur (91). İskelet kaslarından salınan bir diğer miyokin olan IL-15'in visseral yağ dokusunu azalttığı ve kas dokusu ile yağ dokusu arasında karşılıklı iletişimi sağladığı düşünülmektedir (92, 93). Kapadokya da yapılan 35k'lik dağ koşusu sonrasında plazma IL-15 düzeylerinde artış görmemiz egzersizlerin metabolizmanın regülasyonu ve obezitenin kontrolü üzerinde etkisinde oynadığı rol konusunda da fikir vermektedir. (94)

Birleşik Krallık'ta yaş ortalaması 56.4±8.8 olan 387,109 erkek ve kadının yer aldığı bir popülasyon çalışmasında, fiziksel inaktivitenin, hastanede yatırılma zorunluluğu olarak kabul edilen hastalık ciddiyetinin önemli ölçüde artmasına neden olduğu görülmüştür (95). Bütün bu bulgular, COVID-19 pandemisi boyunca gerek herhangi bir kronik hastalığı olmayan bireylerde ve gerekse kronik hastalarda sosyal mesafenin korunmasına özen gösterilerek haftanın çoğu gününde 30 dakika ve üzeri fiziksel aktivitenin sürdürülmesinin önemini göstermektedir (96). Her ne kadar egzersizin bir sosyal grup ile birlikte yapılması, psikolojik destek ve egzersizin düzenli olarak yapılabilmesinde önemli bir etken olsa da pandemi süresince evde veya kalabalık grupların olmadığı dış çevrede fiziksel aktivite ve egzersizlerin sürdürülmesi gerekmektedir. Egzersizle beraber artan solunum sıklığı ve derinliğinin damlacıkların hem salınımında hem de soluk yoluyla akciğerlere alımında artışa neden olabileceği göz önüne alındığında, egzersiz sırasında sosyal mesafenin çok daha artırılması gerektiği aşikardır. Bu dönemde yapılacak egzersizlerin performansın üst düzeye çıkarılmasına yönelik şiddetli egzersizlerden değil, canlı yürüyüş gibi orta düzeyde aktivitelerden oluşması gerekmektedir.

COVID-19'un özellikle hastalığı ciddi geçirmiş olanlarda organ hasarına kadar etkilerinin olabildiği ve fiziksel olarak oldukça fit durumda olan kişilerin dahi bu hastalıkla karşı karşıya kaldığında egzersiz kapasitesini geri kazanmasının haftalar hatta aylar alabildiği göz önüne alındığında, COVID-19 geçirmiş olan hastaların egzersize ne zaman geri dönecekleri konusunda doktorunun görüşünün almasında yarar vardır (96).

## Sonuç

Sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesinde hareketli bir yaşam ve düzenli egzersizlerin önemli bir rolü vardır. Yürüyüş, bisiklete binme veya yüzme tarzındaki orta şiddette yapılan aerobik aktiviteler bağışıklık sistemi elemanlarının sayı ve aktivitesinin geliştirilmesini sağlarken şiddetli ve uzun süreli egzersizlerin genellikle egzersizi takip eden kısa süre içerisinde başlamak üzere günlere hatta haftalara varan sürede immün sistemin baskılanmasına ve dolayısıyla ÜSYE riskinin artmasına neden olabilir.

Hareketsiz yaşam, insulin direnci, ateroskleroz, hipertansiyon, tip2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, kolon ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türleri ile demans ve depresyon gibi çeşitli kronik hastalıklar ile hastalık risk faktörlerinin ortaya çıkmasına neden olurken egzersiz sırasında insan vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kaslarından salınan miyokinler başta antiinflamatuvar etki olmak üzere

çeşitli yollardan kronik hastalıkların önlenmesinde etkili rol oynar. COVID-19 hastalığının obezite, hipertansiyon, tip2 diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde ve hareketsiz yaşam sürdürenlerde daha ciddi seyrettiği de göz önüne alındığında sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi ve genel olarak hastalık risk faktörlerinin azaltılması için orta şiddetteki fiziksel aktivitelerin düzenli bir şekilde sürdürülmesi önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014; 159 (4): 738-49.
2. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med*. 1999; 20 (2): 128-35.
3. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev*. 2002; 8: 49-100.
4. Syu GD, Chen HI, Jen CJ. Severe exercise and exercise training exert opposite effects on human neutrophil apoptosis via altering the redox status. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24385.
5. Blannin AK, Chatwin LJ, Cave R, Gleeson M. Effects of submaximal cycling and long-term endurance training on neutrophil phagocytic activity in middle aged men. *Br J Sports Med*. 1996; 30 (2): 125-9.
6. Okutsu M, Suzuki K, Ishijima T, Peake J, Higuchi M. The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes. *Brain Behav Immun*. 2008; 22 (7): 1066-71.
7. Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjaer-Kristensen J, Kjaer M, Galbo H, Pedersen BK. Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subsets is mediated by epinephrine. *Int J Sports Med*. 1994; 15 (2): 100-4.
8. Hong S, Mills PJ. Effects of an exercise challenge on mobilization and surface marker expression of monocyte subsets in individuals with normal vs. elevated blood pressure. *Brain Behav Immun*. 2008; 22 (4): 590-9.
9. Simpson RJ, McFarlin BK, McSparran C, Spielmann G, Hartaigh B, Guy K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. *Brain Behav Immun*. 2009; 23 (2): 232-9.
10. McFarlin BK, Flynn MG, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60 (10): 1315-8.
11. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JW, Arabatzis K. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*. 1990; 11 (6): 467-73.
12. Nieman DC, Buckley KS, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Ahle JC, Simandle S, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL. Immune function in marathon runners versus sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27 (7): 986-92.
13. Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res*. 1994; 14 (3A): 1033-6.
14. Shephard RJ, Shek PN. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med*. 1999; 28 (3): 177-95.
15. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 98 (4): 1534-40.
16. Scanga CB, Verde TJ, Paolone AM, Andersen RE, Wadden TA. Effects of weight loss and exercise training on natural killer cell activity in obese women. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30 (12): 1666-71.
17. Suzui M, Kawai T, Kimura H, Takeda K, Yagita H, Okumura K, Shek PN, Shephard RJ. Natural killer cell lytic activity and CD56(dim) and CD56(bright) cell distributions during and after intensive training. *J Appl Physiol* (1985). 2004; 96 (6): 2167-73.
18. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol*. 1995; 102 (1): 210-6.
19. Ronsen O, Pedersen BK, Oritsland TR, Bahr R, Kjeldsen-Kragh J. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2001; 91 (1): 425-34.
20. McCarthy DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med*. 1988; 6 (6): 333-63.
21. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32 (7): S406-S411.
22. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev*. 2004; 10: 91-106.

23. Baj Z, Kantorski J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalczyk E, Tchorzewski H, Sulowska Z, Lewicki R. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med.* 1994; 15 (6): 319-24.
24. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011; 17: 6-63.
25. Carins J, Booth C. Salivary immunoglobulin-A as a marker of stress during strenuous physical training. *Aviat Space Environ Med.* 2002; 73 (12): 1203-7.
26. Fahlman MM, Engels HJ. Mucosal IgA and URTI in American college football players: a year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37 (3): 374-80.
27. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA, Clancy RL. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31 (1): 67-73.
28. Neville V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40 (7): 1228-36.
29. Timmons BW, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc Immunol Rev.* 2008; 14: 8-23.
30. Hanstock HG, Walsh NP, Edwards JP, Fortes MB, Cosby SL, Nugent A, Curran T, Coyle PV, Ward MD, Yong XH. Tear Fluid SIgA as a Noninvasive Biomarker of Mucosal Immunity and Common Cold Risk. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48 (3): 569-77.
31. Allgrove JE, Gomes E, Hough J, Gleeson M. Effects of exercise intensity on salivary antimicrobial proteins and markers of stress in active men. *J Sports Sci.* 2008; 26 (6): 653-61.
32. Blannin AK, Robson PJ, Walsh NP, Clark AM, Glennon L, Gleeson M. The effect of exercising to exhaustion at different intensities on saliva immunoglobulin A, protein and electrolyte secretion. *Int J Sports Med.* 1998; 19 (8): 547-52.
33. Nieman DC, Henson DA, Fagoaga OR, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, Nehlsen-Cannarella SL. Change in salivary IgA following a competitive marathon race. *Int J Sports Med.* 2002; 23 (1): 69-75.
34. Nieman DC, Henson DA, Dumke CL, Lind RH, Shooter LR, Gross SJ. Relationship between salivary IgA secretion and upper respiratory tract infection following a 160-km race. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006; 46 (1): 158-62.
35. Sari-Sarraf V, Reilly T, Doran DA, Atkinson G. The effects of single and repeated bouts of soccer-specific exercise on salivary IgA. *Arch Oral Biol.* 2007; 52 (6): 526-32.
36. Leicht CA, Bishop NC, Goosey-Tolfrey VL. Mucosal immune responses to treadmill exercise in elite wheelchair athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (8): 1414-21.
37. Klentrou P, Cieslak T, MacNeil M, Vintinner A, Plyley M. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 87 (2): 153-8.
38. Akimoto T, Kumai Y, Akama T, Hayashi E, Murakami H, Soma R, Kuno S, Kono I. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med.* 2003; 37 (1): 76-9.
39. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol.* 1982; 2 (3): 173-8.
40. Bishop NC, Gleeson M. Acute and chronic effects of exercise on markers of mucosal immunity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14: 4444-56.
41. Gleeson M, Pyne DB. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 2000; 78 (5): 536-44.
42. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Otsuki T, Nishijima T, Kuno S, Kono I. Effects of exercise, age and gender on salivary secretory immunoglobulin A in elderly individuals. *Exerc Immunol Rev.* 2007; 13: 55-66.
43. Koch AJ, Potteiger JA, Chan MA, Benedict SH, Frey BB. Minimal influence of carbohydrate ingestion on the immune response following acute resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001; 11 (2): 149-61.
44. Shephard RJ, Shek PN. Exercise, immunity, and susceptibility to infection: a j-shaped relationship? *Phys Sportsmed.* 1999; 27 (6): 47-71.
45. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness.* 1989; 29 (3): 289-96.
46. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train.* 1997; 32 (4): 344-9.
47. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness.* 1990; 30 (3): 316-28.
48. Peters EM, Bateman ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. An epidemiological survey. *S Afr Med J.* 1983; 64 (15): 582-4.

49. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 122 (5): 1077-1087.
50. Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand*. 1998; 162 (3): 325-32.
51. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34 (8): 1242-8.
52. Nieman DC, Henson DA, Sampson CS, Herring JL, Suttles J, Conley M, Stone MH, Butterworth DE, Davis JM. The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports Med*. 1995; 16 (5): 322-8.
53. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Sha W. Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med*. 2011; 45 (12): 987-92.
54. Wong CM, Lai HK, Ou CQ, Ho SY, Chan KP, Thach TQ, Yang L, Chau YK, Lam TH, Hedley AJ, Peiris JS. Is exercise protective against influenza-associated mortality? *PLoS One*. 2008; 3 (5): e2108.
55. Cardinal BJ. ACSM/AHA joint position statement. American College of Sports Medicine. American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31 (2): 353-4.
56. Thornton JS, Fremont P, Khan K, Poirier P, Fowles J, Wells GD, Frankovich RJ. Physical Activity Prescription: A Critical Opportunity to Address a Modifiable Risk Factor for the Prevention and Management of Chronic Disease: A Position Statement by the Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine. *Clin J Sport Med*. 2016; 26 (4): 259-65.
57. Cowan RE. Exercise Is Medicine Initiative: Physical Activity as a Vital Sign and Prescription in Adult Rehabilitation Practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97 (9 Suppl): S232-7.
58. in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010: Geneva.
59. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Brown VA. Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37 (1): 57-62.
60. Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med*. 1994; 15 Suppl 3: S131-41.
61. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med*. 1999; 27 (2): 73-80.
62. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol*. 1994; 31 (2): 166-79.
63. Nieman DC. The effect of exercise on immune function. *Bull Rheum Dis*. 1994; 43 (8): 5-8.
64. Metz JP. Upper respiratory tract infections: who plays, who sits? *Curr Sports Med Rep*. 2003; 2 (2): 84-90.
65. Reid VL, Gleeson M, Williams N, Clancy RL. Clinical investigation of athletes with persistent fatigue and/or recurrent infections. *Br J Sports Med*. 2004; 38 (1): 42-5.
66. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG, Locke AS, Fricker PA. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39 (4): 577-86.
67. Heath GW, Ford ES, Craven TE, Macera CA, Jackson KL, Pate RR. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc*. 1991; 23 (2): 152-7.
68. Walsh NP, Blannin AK, Clark AM, Cook L, Robson PJ, Gleeson M. The effects of high-intensity intermittent exercise on saliva IgA, total protein and alpha-amylase. *J Sports Sci*. 1999; 17 (2): 129-34.
69. Martensson S, Nordebo K, Malm C. High Training Volumes are Associated with a Low Number of Self-Reported Sick Days in Elite Endurance Athletes. *J Sports Sci Med*. 2014; 13 (4): 929-33.
70. Malm C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. *Scand J Med Sci Sports*. 2006; 16 (1): 4-6.
71. Weidner TG, Cranston T, Schurr T, Kaminsky LA. The effect of exercise training on the severity and duration of a viral upper respiratory illness. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30 (11): 1578-83.
72. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study G. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18): 1343-50.
73. Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Martikkala V, Moltchanov V, Rastas M, Salminen V, Sundvall J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (7 Suppl 2): S108-13.
74. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009; 100 (4): 611-6.
75. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15 (3): 239-46.

76. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994; 377: 16-22.
77. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE. Tfpac. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology.* 2007; 18 (1): 137-57.
78. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 2000; 80 (3): 1055-81.
79. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301 (3): E504-10.
80. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johannson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (6): 816-25.
81. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol.* 2012; 2 (4): 2775-809.
82. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (11): 815-40.
83. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J, Gehl J, Pedersen BK, Thor Straten P, Hojman P. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab.* 2016; 23 (3): 554-62.
84. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, Sakuma K, Hang LP, Mizushima K, Hirai Y, Koyama R, Wada S, Higashi A, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut.* 2013; 62 (6): 882-9.
85. Research WCRFAIfC. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2007; Physical activity.: 198-209.
86. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000; 32 (2): 47-50.
87. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014; 35 (6): 262-9.
88. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.* 2011; 25 (5): 811-6.
89. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J.* 2003; 17 (8): 884-6.
90. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews.* 2008; 88 (4): 1379-1406.
91. Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 45 (9): 1684-93.
92. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, Mortensen OH, Broholm C, Taudorf S, Krogh-Madsen R, Lindegaard B, Petersen AM, Gehl J, Pedersen BK. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (11): 4486-93.
93. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerscheider T, Pilegaard H, Pedersen BK. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol.* 2007; 584 (Pt 1): 305-12.
94. Yargic MP, Torgutalp S, Akin S, Babayeva N, Torgutalp M, Demirel HA. Acute long-distance trail running increases serum IL-6, IL-15, and Hsp72 levels. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019; 44 (6): 627-631.
95. Hamer M, Kivimaki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease in Relation to COVID-19 Hospitalization: A Community-Based Cohort Study of 387,109 Adults in UK. *medRxiv.* 2020.
96. Denay KL, Breslow RG, Turner MN, Nieman DC, Roberts WO, Best TM. ACSM Call to Action Statement: COVID-19 Considerations for Sports and Physical Activity. *Curr Sports Med Rep.* 2020; 19 (8): 326-328.



- 7 -

# Psikolojik Stres ve Bağışıklık Sistemi

**Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ**

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya  
*alpcan2861@gmail.com*

**Prof. Dr. Yavuz SELVİ**

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya  
*dryavuzselvi@gmail.com*



## Psikolojik Stres ve Bağışıklık Sistemi

### GİRİŞ

Stres kelimesi Latince “estricia”, Fransızca “estrece” kelimelerinden köken almakta ve “zorlanma, gerilme ve baskı” anlamına gelmektedir. 1952’de stres kavramını günümüzdeki anlamında ilk kullanan Kanadalı endokrinolog Hans Selye, stresi vücudun değişim karşısında verdiği özgül olmayan tepkiler bütünü olarak tanımlamıştır (1). Fizyolojik etkenlerin yanı sıra sosyal ve psikolojik sebeplerle stres yanıtı oluşabilir. Selye, stresi, motive eden ve yaşamın devamını sağlayan etmenlerin oluşturduğu “eustress” ve hoşça gitmeyen etmenlerin oluşturduğu “distress” olarak ikiye ayırmıştır (2). Eustress insana ihtiyacı olan ekstra gücü ve uyanıklığı verirken distress kişide zihinsel, duygusal ve fizyolojik olarak olumsuz sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Çoğu zaman halk arasında stres teriminin karşılığı olarak bu kötü sonlanan stress durumu, yani distress kullanılır (3).

Hans Selye bedenin stresli durumlarda verdiği tepkiyi “genel uyum sendromu” olarak adlandırmıştır. Genel uyum sendromu, stres karşısında bedenin üç belirgin aşamada tepki gösterdiğini belirtmektedir. Bunlar; alarm, direnme ve tükenme aşamalarıdır. Alarm döneminde bedenin stres etmeni ile karşılaşması ile hipotalamo-hipofizer sistem ve otonom sempatik sistem uyarılır. Alarm döneminden sonra beden bu etmene uyum göstermeye çalışır ve ikinci dönem, direnç dönemi başlar. Alarm dönemi sırasında artmış olan doku katabolizmasına karşı direnç dönemi anaboliktir. Stres etmeni varlığını sürdürmesine karşı, beden normalin üstünde dirençli durumdadır. Direnç dönemi etmenin gücüne, bedenin uyum yeteneğine ve enerjisine bağlıdır. Stres etmeni sürdüğü sürece uyum devam edemez, uyum enerjisinin tükenmesi ile üçüncü dönem başlar. Alarm reaksiyonu yeniden belirir. Uyum enerjisi tükenirse beden hastalıklara açık bir duruma gelir (2)

Günlük yaşamda ve bilimsel yazında stres kelimesi çoğunlukla distress anlamı taşımaktadır. Bu yazıda çoğunlukla stres kelimesi tercih edilecektir.

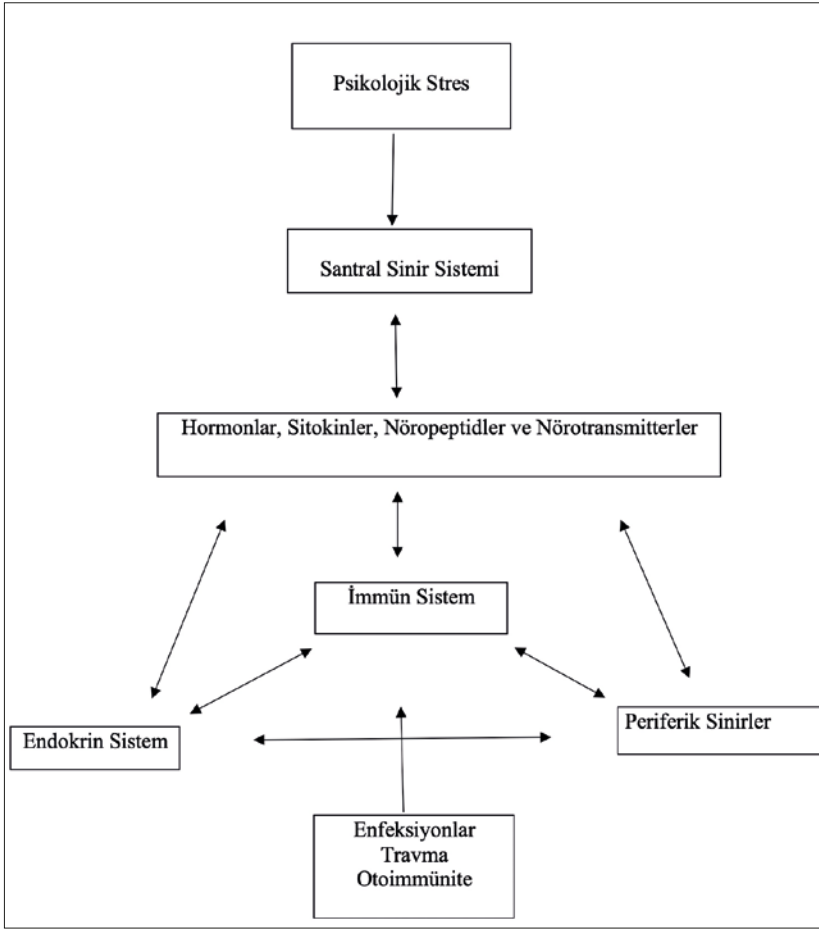
### Stres Yanıtı

Stres bir zorlanmanın karşılığı olarak ortaya çıkar. Uyum kapasitesinin aşıldığı bu zorlanma durumlarının hedefi merkezi sinir sistemidir (MSS). MSS, tehlike ya da zorlanma algıladığı tüm durumlarda uyuma yönelik bir cevap oluşturur. Bu cevap sempatik sinir sisteminin ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın harekete geçişi şeklindedir. Hipotalamusun kortikotropin releasing faktör aracılığı ile tüm nöroendokrin ve otonomik sistemi yönettiği unutulmamalıdır. Bu bölgenin stres nedeni ile uyarılması bir dizi cevabın (stres cevabı) oluşmasını sağlar (4). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan şekeri, kas ve iskelet sistemindeki değişiklikler, kan basıncında artış, serebral, koroner damarlarda genişleme ve kalp atım hızında artış izlenirken bir yandan da inflamatuvar cevap oluşturulur, bağışıklık sistemi faaliyetleri değişmeye başlar (Şekil-1).

### Stres ve İmmün Sistem

İmmün sistemin temel fonksiyonu tehlikelere karşı bir cevap oluşturmak ve vücudu savunmaktır. Bu savunma hücresel düzeyde olduğu gibi doku ve organların ayrı ayrı ve birlikte katıldığı akut ve kronik cevaplar olarak gerçekleştirilir. MSS’nin stres olarak algıladığı akut durumlarda kana proinflamatuvar sitokinler salınarak etkili bir savunma oluşturulurken kronik ve uzamış stres durumlarında organ ve doku hasarına yol açabilecek düzeyde bağışıklık sistemi düzensizliği ortaya çıkar (5). İnflamasyon ya

Şekil-1: Psikolojik Stres ve İmmün Sistem İlişkisi



da immün cevap normalde strese ya da enfeksiyon ve yaralanmalara karşı sistemi organizmayı korumak ve dengeyi sürdürmek amacı taşısa da artan stres yükü hücre ve doku hasarına neden olur (6). Ayrıca MSS’de immün araçların reseptörleri yoğun olarak bulunduğu için gelişen inflamasyondan kendisi de etkilenir. Böylelikle psikolojik stres her ne kadar sistemik yanıtını MSS üzerinden başlatsa da son organ etkilerinden en fazla etkilenen organlardan biri beyindir (5). Ek olarak oluşan immün sistem yanıtı bireyseldir ve benzer stresörler karşısında her bireyde farklı şiddette etkilere yol açmaktadır. Özellikle olay karşısında bireylerin algıladıkları stres, oluşabilecek immün cevabın ana belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (7).

Nötrofiller, monositler, makrofajlar, Natural Killer (NK) hücreleri, proinflamatuvar sitokin hücreleri ile akut ve doğal bağışıklık sistemi ile kendisini savunan organizma bu stresin kronik olması ya da tekrarlaması durumunda T helper ve interlökinler ile inflamatuvar sistemin uyarılmasını sağlar (6). İmmün sisteme ait tüm bileşenlerin psikolojik stres tablosuna katıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Stres ile immün yanıt arasındaki ilişki hakkında ilk bilgiler gözlemsel araştırmalardan elde edilmiştir. Ameliyat öncesi yüksek kaygı yaşayan kişilerin yara iyileşmesinin daha zor olduğu saptanmıştır. Artan stres bozulmuş inflamatuvar yanıt üzerinden yara iyileşmesini etkilediği düşünülmektedir (8). Boşanmış kadınlarla yapılan çalışmalarda aynı yaş ve sosyokültürel düzeydeki evli kadınlara kıyasla immün sistem işlev bozukluğunun saptandığı bildirilmiştir (9) Ayrıca yoğun stres altında olan bireylerde influenza ve latent virüs enfeksiyonlarının daha sık saptandığı bildirilmektedir (10). Alzheimer hastalarına bakım veren kişilerde yapılan araştırmalarda baskılanmış NK aktivitesinin bozulmuş immün sistem işlevi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (11).

Stres ile immün sistem arasındaki ilişki daha sonraki hayvan deneylerinde ve moleküler insan çalışmalarında gösterilmiştir. Özellikle stres yanıtı doğurulan hayvanlarda (aç bırakılarak, elektrik şoku verilerek veya ortamdan yalıtılarak) kanser hücrelerine sağlıklı bir immün yanıtın gelişmediği, NK hücrelerinde belirgin işlev kaybı, proinflatuar stokinlerde artış, DNA hasarı olduğu gösterilmiştir (12). Her ne kadar insanlarda immün sistem aracılarını ve inflamatuvar belirteçleri değerlendiren çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar elde edilse de; artmış proinflatuar yanıt ve immün sistemi düzenleyici görevi olan hücre ve aracı moleküllerde işlev azalması olduğu tutarlı bir şekilde elde edilmiştir.

Stres felaket senaryosu şeklinde algılandığında, akut ve yoğun ya da kronik ve düzenlenemeyen, uyum sağlanması güç psikolojik travma durumlarında immün sistem yanıtları psikopatoloji şeklinde kendisini gösterir. Çünkü immün sistemdeki bu “düzensizlik ve sorunlu yanıt” nörotransmitter sisteminde sorunlara neden olur. Önce iştah ve uykuda bozulma gibi vejetatif belirtiler ortaya çıkarken ardından noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi monoaminlerin sinaptik aralıkta değişimleri neticesinde kaygı, endişe, huzursuzluk, mutsuzluk, yorgunluk, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık gibi somatik, bilişsel ve duygudurum bozulmaları ortaya çıkar (13). Adı geçen nörotransmitterler arasında immün sistem ile ilişkisi en iyi bilinen serotonindir. Kronik stres sırasında triptofandan serotonin sentezlenmesi yerine triptofanın diğer son ürünü olan kinürein sentezi artar. Serotonin özellikle duygudurumun düzenlenmesinde hayati işleve sahiptir. Bu açıdan duygudurum bozukluklarının gelişmesinde kronik stres yanıtının doğurduğu immün cevabın ve azalmış serotonin transmisyonunun etkisi olduğu söylenebilir (14).

Stres yoğun bedensel belirtilerin de eşlik ettiği anksiyete bozukluklarına bir yandan adrenokortikotropin hormonunun adrenal bezlerden kortizol üretimini uyarması sonucunda neden olurken öte yandan immün sistem üzerine bozucu etkisi aracılığıyla da katekolaminlerin, opioidlerin salınımında da değişikliklere neden olur (15). İmmün sistem otonomik sinir sistemi aracılığı ile beyin ve nöroendokrin sistemden strese ait uyarıları alır ve yine beyne sitokinler aracılığı ile bilgi gönderir. Algılanan stres, merkezi sinir sistemi ve immün sistem cevabı sonrasında oluşan duygu, düşünce ve davranış sorunlarının temel bağlantısıdır.

Stresin oluşturduğu bu inflamatuvar cevap ile interlökin ve T hücre aktivitesindeki bozulmanın benzeri başta majör depresyon ve post travmatik stres bozukluğu (PTSB) olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda da görülür. Görünen o ki hem stres hem de bazı psikiyatrik bozukluklar etkilerini ortak bir yol olarak immün sistemde bozulmalar aracılığı ile göstermektedir (16).

Son yıllarda beyin-bağırsak sistemi psikiyatrik ve nörogelişimsel hastalıkların etiyolojisinde daha fazla araştırılmaktadır. İmmün hücreler açısından zengin olan barsak, strese veya enterik toksinlere karşı immün cevabın oluşmasında görev almaktadır. Bağırsaktan salınan nöroprotektif moleküllerin azalması, bağırsak kaynaklı sitokinlerde artış ve bozulmuş mikrobiyaya stres sırasında bozulan bağırsak-beyin ilişkisinin immün sistem aracılı mekanizmalarına örnek gösterilmektedir (17).

Bahsi geçen psikopatolojilere ek olarak makul derecede stresin bellek konsolidasyonu ve konsantrasyon artışı gibi olumlu psikolojik etkileri bulunduğu da akılda tutulmalıdır. Örneğin akut stres durumlarında antiviral savunma artarken uzamış ve depresif bozuklu tablolarında düşük antiviral savunma olduğu gösterilmiştir (18). Buna paralel olarak akut stres ile yapılan araştırmalarda kandaki inflamatuvar belirteç düzeylerinin belirgin değişmediği sıklıkla elde edilmektedir. Bu açıdan organizmanın akut ve kronik strese immün sistem zemininde farklı yanıt oluşturduğu söylenebilir (19).

Hem SSS hem de immün sistem gelişimini doğumdan sonra sürdürmeye devam etmektedir. Bu açıdan çocukluk çağı travmaları ve erken dönemde yoğun bir strese maruz kalmak immün sistemin erken gelişim basamaklarında hatalı organizasyona neden olabilir, hatta otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturabilir (20). Gebelik döneminde belirgin stres ile karşılaşan annelerin çocuklarında alerjik tabloların daha sık gözleendiği bildirilmiştir (21). İmmün cevabı koordine eden temel bir protein olan sitokinlerin kan düzeyinin erken dönemde yoğun stres yaşayan çocuklarda düşük olduğu gösterilmiştir (22). Travmatik yaşantılara maruz kalan çocukların aşı gibi toksinlere daha fazla proinflatuar yanıt oluşturduğu bildirilmiştir. İnflamasyonun temel belirteçlerinden olan Serum Reaktif Protein'in

(CRP) çocukluk çağı travması mevcut olan erişkinlerde travmadan 20 yıl sonra bile daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir (23). Daha sonraki çalışmalar diğer inflamasyon belirteçleri için de bu bulguyu doğrulamıştır. (24) Çocukluk çağı travmalarının, immün sistem reaktivitesini artırarak erişkin dönemde majör depresyon, PTSD gibi psikiyatrik hastalıklar için incinebilirliği kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Psikiyatrik hastalıklara ek olarak çocukluk çağı travmaları mevcut olan erişkin bireylerde diyabet, kardiovasküler hastalıklar, kanser ve diğer sistemik hastalıkların daha sık görülmesinde bozulmuş immün sistemin katkısı bulunmaktadır.

İleri yaşta hem fizyolojik hem de psikolojik stres etmenleri karşısında uygun immün yanıt tepkisi azalır. Ayrıca yaşla birlikte kronik hale gelen stres, hipokampuste atrofi ve nöronal hasara neden olur (25). Böylece stres nedeniyle yalnızca psikiyatrik bozukluklar değil aynı zamanda başta nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere inflamasyonla ilişkili sistemik hastalık oluşumu açısından zemin hazırlanmış olur (25). Kromozomların ucunda bulunan ve koruyucu bir parça olan telomerlerin uzunluğu biyolojik yaşlanmayı değerlendirmek için kullanılır ve psikolojik, fizyolojik ve sosyal faktörlerle yakından ilişkilidir. Kronik stresin telomer uzunluğunu kısalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikte stres sonucu oluşan immün sistem sorunlarının etkisinin olduğu düşünülmektedir (26). Tüm bu faktörler oluşan stres yanıtıyla kişinin kronolojik yaşının ötesinde erken yaşlanmasına neden olmaktadır.

Stres yanıtında bozulan immün sistem işlevleri birçok bedensel ve psikolojik hastalık için yatkınlık oluşturmaktadır. Daha önceki yapılan çalışmalar romatoid artrit, irritabl barsak sendromu, Multiple skleroz ve diğer otoimmün hastalıklarda bozulmuş immün sistem aktivitesinin stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar bu hastalıkların ortaya çıkmasında stres yanıtının etkisi hakkında çelişkili sonuçlar verse de süreğen karakterde ataklarla seyreden bu hastalıklarda stres yanıtının hastalığın ataklarını tetiklediği, tedaviye direnci artırdığı ve seyri kötüleştirdiği bilinmektedir (27).

Stresin tetiklediği uzamış bedensel yanıtların onarıcı baş etme becerileri ve bilişsel tekrar yapılandırma ile geri döndüğü bildirilmektedir (28). Kişinin stres etmeni ile karşılaştığında sosyal destek sistemlerinin ve dayanıklı kişisel kaynaklarının mevcudiyeti ile hem uzamış bağışıklık sisteminin hem de diğer nörokimyasal yolların aktivasyonunun önüne geçilebilir. Örneğin iyi niyetlilik ve dışa dönüklük gibi olumlu karakter özellikleri bulunan kişilerin daha az viral enfeksiyon geçirdiği gösterilmiştir (29). Yine bir bilişsel yeniden yapılandırma olarak ele alınabilececek olumlu duygulanım, NK hücre sayı ve işlevinde artma ve alerjenlere deri duyarlılığında azalma sağladığı gösterilmiştir (30). Bu açıdan stres yönetim tetkikleri, baş etme stratejilerinin geliştirilmesi, sosyal destek sistemlerinin kuvvetlendirilmesi uzamış immün sistem yanıtını sönmülendirerek stresin hem psikolojik hem de fizyolojik yıkıcı etkilerini engellenebilir (31).

## Sonuç

Stres hem erken dönem hem ileri yaşta immün sistemin işlevini etkilemektedir. Ek olarak stres kaynağının akut veya süreğen olması oluşan immün yanıtın şiddetini belirlemektedir. Akut ve optimal düzeyde stresin sağlıklı bir bağışıklık sistemi ve psikolojik yapı için gerekli olduğu düşünülürken, özellikle süreğen stres bağışıklık hücrelerinin sayı ve işlevinde azalma ve proinflamatuvar sitokinlerde artış şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Stres yanıtında bozulmuş immün sistem işlevinin hem psikiyatrik bozuklukların hem de birçok sistemik hastalığın ortaya çıkmasında ve/veya seyrinin kötüleşmesinde etkili olduğunu gösterilmiştir. Ek olarak çocukluk çağında stres yanıtının oluşmasına neden olan travmatik yaşantılar immün sistemin maturasyon döneminde etkilenmesine ve immün sistemde kalıcı işlev bozulmasına neden olmaktadır. Bireylerin başa çıkma ve stres yaratan olayı değerlendirme becerilerinin geliştirilmesi ile sosyal destek ağlarının kuvvetlendirilmesi stres ile tetiklenen uzamış immün yanıtı azaltabilir. Böylelikle kişinin hem psikolojik hem de fizyolojik iyilik halinin korunması sağlanabilir.

## Kaynakça

1. Akçakaya, R. Ö., and S. Ç. Erden. "Stres ve stresle baş etmede psikiyatrik yaklaşım." *Turkish Family Physician* 5.2 (2014): 18-25.
2. Yurdakoş, Ertan. "Stres Fizyolojisi." *Medikal Açıdan Stres ve Çareleri* (2005).
3. Uğur, Müfit. "Stres Kavramı ve Psikiyatrik Hastalıklar." *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Medikal Açıdan Stres ve Çareleri Sempozyum Dizisi* 47 (2005): 13-33.
4. Smith, Sean M., Wylie W. Vale. "The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress." *Dialogues in clinical neuroscience* 8.4 (2006): 383.
5. Dantzer, Robert. "Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa." *Physiological reviews* 98.1 (2018): 477-504.
6. Nicholson, Lindsay B. "The immune system." *Essays in biochemistry* 60.3 (2016): 275-301.
7. Irwin, Michael R., and Andrew H. Miller. "Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery." *Brain, behavior, and immunity* 21.4 (2007): 374-383.
8. Gouin, Jean-Philippe, and Janice K. Kiecolt-Glaser. "The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms." *Immunology and Allergy Clinics* 31.1 (2011): 81-93.
9. Kiecolt-Glaser, Janice K., et al. "Marital quality, marital disruption, and immune function." *Psychosomatic medicine* 49.1 (1987): 13-34.
10. Powell, Nicole D., et al. "Stressor-induced alterations of adaptive immunity to vaccination and viral pathogens." *Immunology and Allergy Clinics* 31.1 (2011): 69-79.
11. Irwin, Michael, et al. "Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress." *The FASEB journal* 5.15 (1991): 3100-3107.
12. Takahashi, Aki, et al. "Aggression, social stress, and the immune system in humans and animal models." *Frontiers in behavioral neuroscience* 12 (2018): 56.
13. Kumar, Anil, et al. "Stress: Neurobiology, consequences and management." *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 5.2 (2013): 91.
14. Won, Eunsoo, and Yong-Ku Kim. "Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression." *Current neuropharmacology* 14.7 (2016): 665-673.
15. Liang, Xuan, et al. "Opioid system modulates the immune function: a review." *Translational perioperative and pain medicine* 1.1 (2016): 5.
16. Bennett, F. C., and A. V. Molofsky. "The immune system and psychiatric disease: a basic science perspective." *Clinical & Experimental Immunology* 197.3 (2019): 294-307.
17. Molina-Torres, Guadalupe, et al. "Stress and the gut microbiota-brain axis." *Behavioural pharmacology* 30.2 (2019): 187-200.
18. Mays, Jacqueline W., et al. "Stress and the anti-influenza immune response: Repeated social defeat augments clonal expansion of CD8+ T cells during primary influenza A viral infection." *Journal of neuroimmunology* 243.1-2 (2012): 34-42.
19. Dhabhar, Firdaus S. "Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology." *Neuroimmunomodulation* 16.5 (2009): 300-317.
20. Danese, Andrea, and Stephanie J. Lewis. "Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma?" *Neuropsychopharmacology* 42.1 (2017): 99-114.
21. Marques, Andrea Horvath, et al. "The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders." *Frontiers in neuroscience* 7 (2013): 120.
22. Hartwell, Karen J., et al. "Association of elevated cytokines with childhood adversity in a sample of healthy adults." *Journal of Psychiatric Research* 47.5 (2013): 604-610.
23. Danese, Andrea, et al. "Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment." *Archives of general psychiatry* 65.4 (2008): 409-415.
24. Slopen, Natalie, et al. "Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study." *Psychoneuroendocrinology* 38.2 (2013): 188-200.
25. Lucin, Kurt M., and Tony Wyss-Coray. "Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little?." *Neuron* 64.1 (2009): 110-122.

26. Kaszubowska, L. "Telomere shortening and ageing of the immune system." *J Physiol Pharmacol* 59.Suppl 9 (2008): 169-186.
27. Boone, Jeffrey L., and Jeffrey P. Anthony. "Evaluating the impact of stress on systemic disease: the MOST protocol in primary care." *Journal of the American Osteopathic Association* 103.5 (2003): 239.
28. Fredrickson, Barbara L., et al. "The undoing effect of positive emotions." *Motivation and emotion* 24.4 (2000): 237-258.
29. DeNeve, Kristina M., and Harris Cooper. "The happy personality: A meta-analysis of 137 personality traits and subjective well-being." *Psychological bulletin* 124.2 (1998): 197.
30. Marsland, ANNA L., Sarah. Pressman, and Sheldon. Cohen. "Positive affect and immune function." *Psychoneuroimmunology* 2 (2007): 761-779.
31. Shields, Grant S., Chandler M. Spahr, and George M. Slavich. "Psychosocial interventions and immune system function: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *JAMA Psychiatry* (2020).



- 8 -

# Çevresel Faktörler ve Bağışıklık Sistemi

**Prof. Dr. Seçil ÖZKAN**

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı  
*secilozkan70@gmail.com*



## Çevresel Faktörler ve Bağışıklık Sistemi

### GİRİŞ

Çevre teknik anlamda, bir organizma veya ekolojik topluluğu etkileyen iklimsel ve biyolojik faktörlerin tümüdür. 1990 yılında John M. Last tarafından yapılan ‘çevre insanın dışındaki her şeydir’ tanımı insan sağlığının çevre ve genetik yapısı arasındaki etkileşimin bir çıktısı olduğu temeline dayanmaktadır(1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çevreyi sağlıklı ilişkili olarak insanın dışındaki tüm fiziksel, kimyasal, biyolojik faktör ve bu faktörlerle ilgili davranışları olarak tanımlamaktadır. Sağlık ise sadece hasta veya bakıma muhtaç olmama durumu değil, fiziksel ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. İnsanın sağlıklı kalmasında çevresel etkileşimi de bu tanımların ilişkisi kadar önemlidir(2). DSÖ, Çevresel Etki Değerlendirmesi içinde geniş bir sağlık değerlendirmesinin entegrasyonunu desteklemektedir. Sağlığın geniş tanımından çıkan ve sağlığı geliştirmeyi ifade eden bir model, Dahlgren ve Whitehead’in sağlık modelinin belirleyicileridir (3,4). Bu, model sağlığın çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini göstermektedir. Yaş, genetik faktörler, kişinin yaşam tarzı, sosyal, toplumsal, ekonomik ve kültürel faktörlerin insan sağlığını etkileyen faktörler olarak tanımlamaktadır. Çevresel faktörler insanların yaşamlarını sağlıklı olarak sürdürebilmesini ve sürekli olarak geliştirmesini kısıtlar veya güçlendirir. Birçok hastalık çevresel faktörler nedeniyle oluşur veya bunlardan etkilenir. Geniş anlamıyla, hastalıklar ya çevresel faktörler ya da yaşla birlikte genetik faktörler nedeniyle oluşur. Çevresel bir faktörün etkisi aynı zamanda, yaş, cinsiyet, fiziki durum ve bağışıklık sistemi gibi kişinin özellikleriyle de bağlantılıdır (5).

Tüm bu faktörler birbiriyle etkileşim içindedir. Özellikle 20. Yüzyıldan sonra nüfusun artmasına paralel olarak gelişen sanayi ve teknoloji canlıların yaşamını sürdürmesi için gerekli olan çevrenin en temel unsurlarını hava, su ve toprağı olumsuz etkilemiş ve çevre kirliliği sorununu oluşturmuştur (6). Bilim insanları ve araştırmalar çevre ve insan sağlığını koruma anlamında özellikle çevrenin olumlu bir şekilde değiştirilebilecek kısmına odaklanmışlardır (7).

Avrupa Birliği’nde, Çevresel Etki Değerlendirmesi (ÇED) Direktifi (2014/52/EU) ve Stratejik Çevresel Değerlendirme Direktifi (2011/92/EU) nüfus ve insan sağlığının değerlendirilmesini vurgulamaktadır. Direktifler, Çevresel Etki Değerlendirmesi (ÇED) ve stratejik çevresel değerlendirme kapsamında sağlığın dikkate alınmasını gerektirir. Sağlık esas olarak olumsuz çevresel faktörlerle ve risk değerlendirmeleri açısından ele alınmaktadır (5). Çevresel faktörlere maruz kalma ile sağlık arasındaki nedenselliği ele almak için toksikologlar hayvan çalışmaları yürütmektedir. Çevre ve sağlığın bilimsel alanındaki nedensel etkileri tahmin etmek, insan çalışmalarıyla ilgili etik sorunlar nedeniyle genellikle zordur. İnsanlara zararlı çevresel etkenlerin maruziyetlerine neden olma araştırma kapsamında uygulanamayacağından, en iyi nedenselliği irdeleyen multifaktöriyel randomize klinik çalışmaların yapılması genellikle mümkün değildir. Nedensel soruları cevaplamak için, epidemiyologlar yıllardır vaka kontrol çalışmalarından elde ettikleri retrospektif verileri sunmaktadırlar. Bu nedenlerle çevre ve insan sağlığı ile ilgili çalışmalar her zaman dikkatle yorumlanmalı ve değerlendirilmelidir. Disiplinler arası işbirlikleri ile birleştiğinde çok aşamalı nedensel stratejinin uygulanması, gelecek yüzyılın çevresel epidemiyolojideki zorluklarını ele almak için önemli olacaktır (8).

Çevresel faktörler bağışıklık sistemimizi de olumlu yada olumsuz etkileyerek sağlığımızı etkilemektedir. Bağışıklık sistemi vücudun patojenik mikroorganizmalara karşı korunmasını sağlamaktadır(9). Bağışıklık sistemi, çevresel maruziyetlere yanıt verme konusunda uzmanlaşmış bir organdır. Görevleri, dostu düşmandan, tehlikeliyi zararsızdan, zehirliyi zehirsizden ayırarak kişiyi korumaktır. Bu oldukça karmaşık bir görev olup, yaşamın erken dönemlerinde meydana gelen çevresel faktörler gibi, yaşamın ilerleyen yıllarında oluşan çevresel maruziyetlerdeki hızlı değişimler sırasında da bu görev devam

etmektedir. Sağlık ve hastalıkların gelişimsel kökeni hipotezinin temel ilkelerini, çevresel faktörler ve bağışıklık sistemi oluşturmaktadır. Bağışıklık sisteminin gelişimi, yalnızca uzun süreli bağışıklık belleğinin temel özelliği ile klasik edinilmiş uyarlanabilir bağışıklık sistemini değil, aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık sisteminin belleğini de içerir(10).

İnsanlar arasında bağışıklık sistemi işlevinde önemli farklılıklar olabilir. Bu farklılıkların ne kadarının genetik farklılıklardan (kalıtsal) ve ne kadarının çevresel (kalıtsal olmayan) faktörlere maruz kalmadan kaynaklandığı bilinmemektedir. Araştırmacılar, tüm bağışıklık parametrelerinin yaklaşık % 75'inde kalıtsal olmayan etkilerin kalıttan daha ağır saptamışlardır (11)

Bağışıklık sisteminin gelişimi insan sağlığı için kritik öneme sahiptir, çünkü bulaşıcı hastalıklara karşı direnci azaltabilir, aşının etkinliğini azaltabilir ve tümör gelişimini etkileyebilir. Bağışıklık fonksiyonundaki dengesizlikler, otoimmün hastalıklarda ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olduğu gibi, patojenik olmayan antijenlere karşı da duyarlılığı da artırabilir. Ayrıca, bağışıklık sistemi bozukluklarının birçok kronik hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturduğu bilinmektedir(12). İnsan yaşamı boyunca bağışıklık sisteminin çevresel faktörlerle etkileşimini anlamak, hastalıklardan ömür boyu korumaya doğru gelişecek stratejileri belirlemek için gereklidir. Bu nedenle bu yazıda, çalışmalar incelenerek bağışıklık sistemi ve bazı çevresel faktörlerin ilişkisi irdelenmiştir.

### **Bağışıklık sistemi ve çevresel faktörler**

Çevremizdeki faktörlere gelişimsel maruz kalmanın, üreme, metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda bu kavramı destekleyen hayvan modelleri ile daha sonraki yaşamda hastalığa katkıda bulunduğu dair kanıtlar vardır. Buna karşılık, gelişimsel etkilerin bağışıklık sisteminin daha sonraki yaşamdaki fonksiyonel değişikliklere duyarlılığını nasıl etkilediğine dair kanıtlar azdır. Bağışıklık sisteminin patojenleri ve kanser hücrelerini tespit eden ve yok eden entegre bir ağ oluşturduğu göz önüne alındığında, vücudun ilk savunma hattını sağlarlar. Bu nedenle, bağışıklık fonksiyonunu azaltan erken yaşam döneminde çevresel faktörlere maruziyetin sonuçları derindir. Bağışıklık sisteminin uzun ve karmaşık gelişim dönemi nedeniyle, erken yaşam döneminde çevresel faktörler normal bağışıklık gelişimini değiştirme potansiyeline sahiptir ve bu da yetişkinliğe kadar kalıcı değişikliklere yol açabilir. Yetişkin hastalıklarında fetal temeli olarak, sağlık ve hastalık kavramının gelişimsel kökeni, çevresel faktörlerin gelişmeyi etkilediği ve böylece daha sonraki yaşamda sağlığı değiştirdiği görülmüştür(13). Maternal çevre ile ilgili bilgiler transplasental olarak fetusa ve emzirme yoluyla bebeğe iletiildiği, böylece fetal ve erken yaşam gelişimini etkilediği bilinmektedir. Çevresel kirleticilere maruz kalma ve hatta maternal diyetteki değişiklikler gibi davranışlar faktörler, daha sonraki yaşamda kardiyovasküler hastalık, inme, obezite ve kanser riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15,16).

Bazı çevresel faktörlerin enflamatuar reaksiyonları artırabildiği ve enfeksiyona normal ve önemli bir cevap olsa da, düzensiz inflamasyonun enfeksiyonla ilişkili patolojiyi şiddetlendirdiği ve kanseri arttırdığı gösterilmiştir (17).

Çevresel kirleticilere maruz kalmanın bağışıklık sisteminde kalıcı değişikliklere yol açtığı ve bu değişikliklerin, değişik bağışıklık sistemi tepkilerine neden olduğu bilinmektedir. Örneğin; dioksin benzeri bileşiklere, maruz kalan çocukların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını arttırdığını epidemiyolojik veriler göstermektedir. Bununla birlikte halen çevresel maruziyetlerin enfeksiyona karşı doğuştan gelen ve enflamatuar tepkileri nasıl etkilediğini daha iyi anlamaya çalışan çalışmalara ihtiyaç vardır. Epigenetik düzenlemedeki değişikliklerin büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir(18). Arsenik ve pestisit maruziyetlerinde, çeşitli çalışmalar bu çevresel ajanlara maruz kalmanın epigenetik düzenleyici mekanizmaları değiştirdiğini göstermektedir(19,20). Epigenetik düzenleyici mekanizmalardaki değişikliklerin, bağışıklık fonksiyonundaki değişikliklerle doğrudan bağlantılı olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Epigenetik mekanizmaların bağışıklık sisteminin normal fizyolojik gelişiminde oynadığı rol tam olarak bilinmemektedir; bu nedenle, çevresel maruziyetlerin bağışıklık sistemi gelişimi sırasında epigenetik programlamayı nasıl bozduğuna dair kanıtlar, bağışıklık sisteminin normal programlamasını anlamamıza da yardımcı olacaktır(21).

Çok sayıda çevresel faktör bağışıklık aktivitesini etkileyebilir ve gelişimsel immünotoksikoloji alanı, kimyasal, biyolojik, fiziksel veya fizyolojik faktörlerin bağışıklık sisteminin gelişimini nasıl değiştirdiğini değerlendirmek için ortaya çıkmıştır(10). Bazı doğal olarak oluşan ve sentetik bileşiklerin seçici örnekleri, immünotoksik maruziyetlerin bağışıklık sistemini nasıl etkileyebileceğini göstermektedir. Konsantrasyona bağlı olarak, ağır metaller (örneğin, Cd, Hg, Pb), immüno-güçlendirici veya immünosupresif olabilir(22). Dioksin olarak da bilinen 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-P-dioksin (TCDD), çok sayıda üretim sürecinin bir yan ürünüdür ve tıbbi atıkların yakılmasıyla serbestleşir. Poliklorlu bifeniller (PCB) kimyasal olarak çok karardır ve bu özellik onları elektrikli ekipmanlarda soğutucu ve yağlayıcılar olarak yararlı hale getirirken, üretimlerinin durdurulmasından 30 yıl sonra bile çevrede kalmalarına neden olmaktadır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), yakıt, tütün ve çöp dahil olmak üzere birçok organik maddenin eksik yanmasından oluşur. Bu bileşik sınıflarının üçü de, insanların düzenli olarak maruz kaldığı her yerde bulunan çevresel kirleticilerdir. Ayrıca, bu kimyasalların plasentayı geçtiği ve anne sütüne atıldığı gösterilmiştir(23). Epidemiyolojik veriler, Dioksinler ve PCB'ler de dahil olmak üzere Aril hidrokarbon reseptör (AhR) ligandlarına erken maruz kalmanın çocuklarda bağışıklık fonksiyonunda bir değişikliğe yol açtığını göstermiştir(24).

Yine önemli bir çevresel faktör olan sigara dumanındaki bazı kimyasalların AhR'yi bağlayarak, bağışıklık sisteminin tepkilerini etkilemekte ve kanser riskini artırdığı bilinmektedir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, sigara ile azalmış lenfosit duyarlılığını göstermektedir(25).

Metallerin insan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri belirgindir. Arsenik ve kurşun gibi metaller yer kabuğunda doğal olarak bulunur ve kayalardaki yüksek arsenik seviyeleri kirlenmiş yeraltı suyu kaynaklarına yol açabilir. Kurşun birçok endüstriyel kullanıma sahiptir ve artık benzin veya boyada bir katkı maddesi olmamasına rağmen, yaygın bir kirlenici olmaya devam etmektedir. Metaller ve bağışıklık sistemi arasındaki bağlantı yıllardır incelenmiştir. Örneğin; deney hayvanlarında kurşuna maruz kalmanın, azalmış antikor seviyeleri, değişmiş sitokin üretimi gibi kalıcı bağışıklık değişikliklerine yol açtığı görülmüştür(26). Arseniğe maruz kalma ile enfeksiyonlara ve kansere karşı artan duyarlılık arasındaki bağlantıyı araştırmak için daha fazla çabanın gerekli olduğunu düşünülmektedir. Artan bir literatür, arseniği gelişimsel bir immünotoksikan olarak göstermektedir. Arsenik plasentayı geçer, ancak TCDD ve diğer lipofilik kirlenicilerin aksine, anne sütünde yaygın olarak bulunmaz. Yetişkin farelerin arseniğe akut maruz kalmasının, artmış morbidite, influenza virüsü enfeksiyonuna karşı bozulmuş bir bağışıklık tepkisine ve enfeksiyon sırasında erken dönemde azalmış bağışıklık hücresi infiltratlarına yol açtığı saptanmıştır (27).

Pestisitler, tarımsal uygulamalarda, işyerinde ve evde birçok farklı türde kullanılan başka bir yaygın kirlenici sınıfını temsil etmektedir. Pestisitlere maruz kalma, uygulama sırasında, su kaynaklarına drenaj yoluyla ve gıda tüketimi yoluyla gerçekleşir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, bağışıklık fonksiyonunu etkilemek için pestisitlere gelişimsel maruz kalma potansiyelini vurgulamaktadır ve epidemiyolojik kanıtlar çocukluk çağı kanserlerindeki artışlarla bir bağlantı olduğunu göstermektedir (28).

Fiziksel çevrenin de insan sağlığını etkilediğini bilinmektedir. Örneğin; gürültüye, özellikle trafik gürültüsüne duyarlılık, kortizol seviyelerini artırabilir ve bağışıklık sisteminin biyobelirteçlerinde değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle, gürültüye sürekli maruz kalma, bağışıklık fonksiyonu, hormonal seviyeler ve kardiyovasküler fonksiyon üzerinde bir etkiye sahip olabilir, bu da hipertansiyon ve strese yol açar. Gürültünün stres ve bağışıklık sistemi ile ilgili biyobelirteçlerdeki interlökin-12 seviyelerinin yanı sıra Natural killer T (NKT) hücrelerinin popülasyonu ve aktivitesi üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (29)

Önemli bir çevresel faktör olan stres ile ilgili çalışmalar da vardır. Başlangıçta akut stres yanıtında, bağışıklık sisteminin bastırılmaktan daha ziyade aktive edildiği ancak bu ilk reaksiyondan sonra, stres yanıtının sonraki aşamalarında, kortizol seviyeleri daha da yükseldiğinde, anti-inflamatuar etkilerinin oluştuğu saptanmıştır. Bununla birlikte, stresle veya uzun süreli kronik stresle tekrarlanan stimülasyon üzerine, bağışıklık sisteminin bastırıldığı ve bunun kortizolün etkisiyle oluştuğu kesindir (30).

## Sonuç

Çok sayıda çevresel faktör, insan bağışıklık sistemini değiştirebilir. Bunlar, fiziksel, kimyasallara maruz kalma ve beslenme durumundan bulaşıcı hastalıklardan ve mikrobiyal veya parazitik kolonizasyondan kaynaklanan bir çok maruziyete kadar uzanır. Potansiyel kalıtsal programlamayı (genetik ve epigenetik), değişen metabolizma nedeniyle gelişimi (beslenme ve toksikoloji) ve uygun olmayan bağışıklık sisteminin tümünü kapsayabilir. Yaşayan bir dünya, hem çevre hem de insan nüfusu açısından değişimle tanımlanır. Bağışıklık sisteminin koşullara uyum sağlamak için sürekli bir değişim halinde olması normaldir. Son yıllarda yaşam tarzımızı ve çevremizi hızla değiştirdiğimiz için, bugün yaşadığımız dünyada tamamen farklı organizmalara, kimyasallara ve sosyal ortamlara maruz kalmanın istenmeyen sonuçlara yol açabileceği aşıkardır. Beklenen yaşam süremizin uzaması ile birlikte, sağlığımızı korumak için yaşam boyu bağışıklık geliştirme çabalarımız da devam etmektedir. Bu süreçte çevresel maruziyetlerin önemini göz önünde bulundurmalı ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için nasıl yönlendireceğimizi öğrenmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Alan ilerledikçe, yeni bulgular, çevresel faktörlerin insan sağlığı üzerindeki etkisini azaltmak için yeni immünomodülatör stratejilerin ve müdahalelerin keşfedilmesine de yol açacaktır.

## Referanslar

1. Last, J.M. (Ed), 1995. "A Dictionary of Epidemiology (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
2. WHO; April 2019, Seventy-Second World Health Assembly A72/15 Provisional agenda item 11.6 18.
3. Whitehead M., Dahlgren G. 1991. What can be done about inequalities in health? *Lancet*. 338:1059–1063. doi: 10.1016/0140-6736(91)91911-D.
4. Barton H., Grant M. 2006. A health map for the local human habitat. *J. R. Soc. Promot. Health*. 126:252–253. doi: 10.1177/1466424006070466.
5. Humboldt-Dachroeden S, Fischer-Bonde B, Gulis G. 2019. Analysis of Health in Environmental Assessments—A Literature Review and Survey with a Focus on Denmark, *Int J Environ Res Public Health*. Nov; 16(22): 4570. doi: 10.3390/ijerph16224570,
6. H Graham, P C L White. 2016. Corrigendum to 'Social determinants and lifestyles: integrating environmental and public health perspectives'. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Nov; 16(22): 4570. doi: 10.3390/ijerph16224570
7. WHO. 2020. Health, environment and climate change ,Draft WHO global strategy on health, environment and climate change: the transformation needed to improve lives and well-being sustainably through healthy environments. ISBN 978-92-4-000037-7 (electronic version)
8. Blind MA. Causal Modeling in Environmental Health . 2019. *Annu Rev Public Health*. Apr 1; 40: 23–43. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040218-044048
9. Watkins, L. R., Maier, S. F., & Goehler, L. E. 1995. Immune activation: the role of pro- inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 63(3), 289-302.
10. Duramad P, Tager IB, Holland NT. 2007. Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies. *Toxicol Lett*. 172(1):48–59. doi:10.1016/j.toxlet.2007.05.017
11. Brodin P, Jojic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, Shen-Orr S, Dekker CL, Swan GE, Butte AJ, Maecker HT, Davis MM. 2015. *Hücre* . Ocak 15; 160 (1-2): 37-47. doi: 10.1016 / j.cell.2014.12.020. PMID: 25594173.
12. Dietert RR. 2009. Developmental immunotoxicology: focus on health risks. *Chem Res Toxicol.*; 22:17–23. [PubMed: 18783253]
13. Gluckman PD, Hanson MA. 2004. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 305:1733–6. [PubMed: 15375258]
14. Edwards TM, Myers JP. 2008. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Cien Saude Colet*. 13:269–81. [PubMed: 18813540]
15. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. 2008. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 359:61–73. [PubMed: 18596274]
16. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007; 261:412–7. [PubMed: 17444880]
17. World Health Organization. 2008. World Cancer Report. <http://www.who.int/cancer/publications/en/>

18. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. 2010. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* Apr;21(4):214-22. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.007. Epub 2010 Jan 14.
19. Waalkes M, Liu J, Chen H, Xie Y, Achanzar W, Zhou Y, et al. 2004. Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic in utero. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 96:466.
20. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, NY).* 308:1466–9.
21. Bethany Winans, Michael C. Humble, and B. Paige Lawrence, 2011. Environmental toxicants and the developing immune system: a missing link in the global battle against infectious disease? *Reprod Toxicol.* April ; 31(3): 327–336. doi:10.1016/j.reprotox.2010.09.004.
22. Cabassi E. 2007. The immune system and exposure to xenobiotics in animals. *Vet Res Commun* 31(S1):115–20. doi:10.1007/s11259-007-0074-8
23. Abraham K, Papke O, Gross A, Kordonouri O, Wiegand S, Wahn U, et al. 1998. Time course of PCDD/ PCDF/ PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere.* 37:1731–41. [PubMed: 9828301]
24. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, et al. 2000. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental health perspectives.* 108:1203.
25. Ng S, Zelikoff J. 2008. The effects of prenatal exposure of mice to cigarette smoke on offspring immune parameters. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 71:445–53.
26. Dietert RR, Lee JE, Hussain I, Piepenbrink M. 2004. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol.* 198:86–94.
27. Kozul, C.; Ely, K.; Enelow, R.; 2009. Hamilton, J. Low-dose arsenic compromises the immune response to influenza A infection in vivo. 2009 Sep; 117(9): 1441–1447. Published online 2009 May 20. doi: 10.1289/ehp.0900911
28. Infante-Rivard C, Weichenthal S. 2007. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews,* 10. 1:81–99.
29. Kim A, Sung JH, Bang J-H, Cho SW, Lee J, Sim CS .2017. Effects of self-reported sensitivity and road-traffic noise levels on the immune system. *PLoS ONE* 12(10): e0187084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187084>.
30. Sorrells SF, Sapolsky RM. 2007. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun.* 21(3):259–272.

## Özet

1. Bağışıklık sistemi canlılarda hastalıklara karşı savunma mekanizmasını oluşturan ve vücudu yabancı ve zararlı maddelerden koruyan bir savunma kalkanıdır. Bağışıklık sistemi doğal ve edinsel bağışıklık olmak üzere iki savunma hattından oluşur. Doğal bağışıklık, doğuştan gelir, belli kan hücreleriyle desteklenir ve doğum anından itibaren çevreden gelen zararlı maddelere ve farklı patojen mikroplara karşı canlıyı korur. Antikorların içinde yer aldığı humoral sistem ile T ve B lenfositlerin yer aldığı hücresel sistem olarak tanımlanabilen edinsel bağışıklık ise spesifiktir ve doğal bağışıklık sistemi yoluyla imha edilmeyen bakteri gibi yabancı partiküllerle temasa bağlı olarak, kişinin yaşamı boyunca gelişir.
2. Bağışıklık sistemindeki hücrelerin en iyi şekilde çalışması için yeterli ve dengeli beslenme şarttır. En iyi immünolojik sonuçlar için yeterli ve dengeli beslenmede aşağıdaki kriterler önerilmektedir:
  - ✓ Günlük enerji gereksiniminin %45-60'ının karbonhidratlardan, %20-35'inin yağlardan ve %10-20'sinin ise proteinlerden gelmesi,
  - ✓ Karbonhidrat kaynağı olarak basit şekerler yerine glisemik indeksi düşük ve vitamin mineral kaynağı olan tam tahıllar, kurubaklagiller, sebze ve meyvelerin tüketilmesi,
  - ✓ Protein alımının en az %50'si biyolojik değeri yüksek olan hayvansal kaynaklı proteinlerden sağlanması,
  - ✓ Günlük diyet enerjisinin %20-35'inin yağlardan gelmesi ve trans yağ asidi alımının ise enerjinin %1'inden az olması,
  - ✓ Toplam yağdan gelen enerjinin %10'u (tercih %7-8) doymuş yağlardan (hayvansal besinlerde bulunan yağ, tereyağı, içyağı, kuyruk yağı), %12-15'i tekli doymamış yağlardan (zeytinyağı, fındık yağı, kolza- kanola yağı) ve %7-10'u ise çoklu doymamış yağlardan (n-6 yağ asidi içeren mısırözü, soya, ayçiçeği ve pamuk yağı ve n-3 yağ asidi içeren balık, balık yağı, ceviz, keten tohumu) gelmesi,
  - ✓ Toplam yağ alımında enerjinin %5-10'u omega-6 (LA: linoleik asit), %0.6-1.2'si ise omega-3 (ALA: alfa linolenik asit) yağ asitlerinden sağlanması,
  - ✓ Omega 3 yağ asitleri yönünden zengin olan yağlı balıkların tüketiminin haftada en az 2-3 porsiyon (yaklaşık 300-500 g) olması.
3. Günümüzde devam eden SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ciddi sonuçları ile solunum hastalıklarından morbidite ve mortalite oranı düşünüldüğünde yalnızca aşı ve hijyen kurallarının yeterli olmayacağı görülmektedir. Bu durumda, immün sistem desteği için yeterli-dengeli beslenme ve uygun besin desteğinin sağlanması yararlı olacaktır.
4. Vitamin yetersizlikleri immün sistemi olumsuz etkileyebilmekte ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilmektedir. Bu nedenle optimal düzeylerde vitamin ve vitamin benzeri mikro besin öğelerinin alınması etkili bir immün sistem fonksiyonunun devamlılığında oldukça önemlidir. Ancak bunların doktor önerisi ile alınması gerekir. Çünkü vitaminlerin günlük olarak RDA (Recommended Dietary Allowance, Önerilen Alım Miktarı)'nın ne kadar üzerinde alınması gerektiği belirsizliğini korumaktadır. Bu konuda daha fazla araştırma yapılmalı ve optimal etkinlik için alınması gereken düzeyler belirlenmelidir. Çünkü, optimal vitamin alımı, optimal immün fonksiyonu sağlamada, enfeksiyonları kontrol altında tutmada ve yeni patojenik virüs türlerinin yayılmasının kısıtlanmasına yardımcı olmaktadır.



5. Organizmada diğer fonksiyonların yanı sıra, bağışıklık sistem fonksiyonlarının maksimum seviyede olması için bazı metal iyonlarının olmasının gerekliliği gösterilmiştir. Buna karşın, bu hususta halen bilinmeyenler ve üzerinde çalışılan önemli hususlar da mevcuttur.
6. Fitokimyasallardan olan polifenollerin bağışıklık sisteminde inflamatuvar süreçleri modüle ettiği ve çeşitli bireysel ve sinerjistik mekanizmalar aracılığıyla uyarıcı oldukları gösterilmiştir. Fitokimyasallar, B-lenfosit aktivasyonu ve T-hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu bilinen tirozin ve serin-treonin protein kinazlar gibi inflamasyonla ilintili enzimatik süreçleri ve sinyalleri değiştirebilirler. Aynı zamanda; anahtar inflamatuvar aracı NF-κB, iNOS, proinflamatuvar enzimler COX-2, MAPK ve protein kinaz C'yi inhibe ettikleri de bilinmektedir. İnflamatuvar sitokinler üzerinde büyük ölçüde baskılayıcı bir etki gösterirler ve antiinflamatuvar sitokinleri artırır.
7. Fitokimyasallar serbest radikalleri ve süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit gibi inflamatuvar prooksidanları temizleyerek, oksidatif strese korurlar.
8. Sanal organ olarak kabul edilebilen bağırsak mikrobiyotasının, metabolik ve immün sistem üzerine etkileri oldukça fazladır ve diğer organlardan bazen daha derin etkilere sahip olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası alanında yapılacak araştırmalar yeni teşhis ve tedavi olanakları sunma potansiyeline sahiptir. Probiyotiklerin geleceği, gelişen analiz yöntemlerine paralel ilerlemektedir. Bu ürünlerin klinik kullanıma girebilmesi için ilaç benzeri bir regülasyon, analiz ve klinik çalışma dizaynlarına ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin gıda takviyesi olmaktan çok daha öteye gidebilmesi için ilaç firmalarının bu ürünleri bu yönde dizayn etmeleri gerekmektedir. En önemli konuların başında güvenlik konusu yatmaktadır. Bu sadece enfeksiyon riski anlamında değil, mikrobiyota modülasyonunun gelecekteki riskleri (kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar gibi) açısından da kayıt ve bildirimleri yapılmalıdır.
9. Taze sebze ve meyveler, tam tahıllar, sağlıklı yağlar, doğal antioksidanlar ve posa yönünden zengin bir diyet, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmasına ve anti-inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak bağışıklık sistemini olumlu yönde etkilemektedir.
10. Epidemiyolojik çalışmalar, Akdeniz Diyetinin tüm nedenlerle birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilintili kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, bazı kanser türleri, obezite, metabolik sendrom ve bilişsel bozuklukların hatta ölümlerin önlenmesinde olumlu etkisini göstermiştir. Akdeniz diyeti zeytinyağının, bitkisel besinlerin (taze meyve, sebze, kurubaklagiller, tam tahıllar, yağlı tohumlar ve sert kabuklu yemişler) fazla tüketilmesi, balık ve deniz ürünleri, yoğurt, peynir, tavuk ve yumurtanın ılımlı tüketilmesi, kırmızı et ve işlenmiş etin az tüketilmesi ile karakterize bir beslenme şeklidir. Akdeniz diyetine uyum sağlanması ile sağlığın korunması, iyileştirilmesi ve geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve geliştirilmesi ve bağışıklık sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir.
11. Baharat, geleneksel bitkisel ürün ve bitkisel ilaç kavramları ve bunların tabii olduğu mevzuatlar ve denetim mekanizmaları büyük önem arz etmektedir.
12. Özellikle fitoterapötik ajanların “ilaç gibi” ifadesinin kullanılması durumunda, fitoterapötik ajanlara, kullanıcıya, çevresel koşullara bağlı olarak ve kişide oluşabilecek tolerans ve duyarsızlaşma gibi durumlarda etkisinin değişebileceği ve etkileşimlere girebileceğine dikkat edilmelidir.
13. Adipoz dokuda yerleşik immün hücrelerinin fenotipleri ve eylemleri hakkında daha fazla araştırma, adipoz doku patofizyolojisi, obezite ve bununla ilişkili komorbiditelerin daha iyi anlaşılması için gereklidir.

14. Yetersiz veya aşırı beslenme durumlarında bağışıklığı iyileştirmek veya normalleştirmek için hedefler belirlenebilir. Normal vücut ağırlığının korunması, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması sağlıklı bir bağışıklık sistemi için elzemdir. Beslenme durumu, bağışıklık metabolizması ve bağışıklık işlevi arasındaki bağlantıyı netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
15. Sigara immünolojik homeostazı bozar, çeşitli dokular ve immün hücreler üzerinde paradoksal etkiler gösterir. İki ucu keskin bir kılıç gibi bir taraftan patolojik immün yanıtı artırarak otoimmün hastalıklara yol açarken, diğer yandan bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı olan normal yanıtını baskılar. İnflenzada olduğu gibi Covid-19 salgınında da sigaranın hem bulaşmayı kolaylaştırdığı hem de hastalığı ağırlaştırdığı tespit edilmiştir. Sigaranın doğrudan kanserojen etkisi yanında, edinsel ve doğal bağışıklık üzerine zayıflatıcı etkileri, sigara içenlerde hem kanser oluşumu ve hem de prognoz olumsuz yönde etkilenir.
16. Az miktarda alkol tüketimi bile, doğal ve edinsel bağışıklık sistemini etkileyerek birçok organ hastalığına neden olmaktadır. Alkol tüketimi, bağışıklığı oluşturan başlıca hücreleri sayıca azaltarak ve fonksiyonlarını bozarak bakteriyel ve viral hastalıklara zemin hazırlar. Kronik alkol alımı proinflatuar immün yanıtı arttırarak karaciğer, pankreas ve diğer organların hastalıklarına yol açar.
17. Uykusuz kaldığımızda bağışıklık sistemimizin düzgün çalışması için gerekli olan T-savunma hücreleri azalır ve iltihabi maddeler salınmaya başlar. Bu da sık hastalanmamıza neden olur. Enfeksiyonlara karşı savaşmada ateş yükselmesi koruyucu bir reaksiyondur. Uyuduğumuzda ateş cevabımız en yüksek kapasitededir, bu nedenle ateşimiz sıklıkla uykuda yükselme eğilimindedir. Ancak uykusuzluk, ateş cevabını bozacağından enfeksiyonlara karşı savunmamızı önler. Uyku ve bağışıklık sistemi arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Normal uykunun meydana gelmesinde bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu gibi, kaliteli ve yeterli bir uyku bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Bağışıklık hafızasının oluşmasında ve enfeksiyonlardan korunmada ise yeterli sürede ve iyi uyku gereklidir. Günümüzün önemli sağlık problemi olan Covid 19 enfeksiyonu ile mücadelede ve hastalıktan korunmada gerekli olan iyi bir bağışıklık sistemi için yeterli ve kaliteli bir uykunun gerektiği unutulmamalıdır.
18. Yürüyüş, bisiklete binme veya yüzme tarzındaki orta şiddette yapılan aerobik aktiviteler bağışıklık sistemi elemanlarının sayı ve aktivitesinin geliştirilmesini sağlarken şiddetli ve uzun süreli egzersizlerin genellikle egzersizi takip eden kısa süre içerisinde başlamak üzere günlere hatta haftalara varan sürede immün sistemin baskılanmasına ve dolayısıyla üst solunum yolu enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir.
19. Hareketsiz yaşam, insülin direnci, ateroskleroz, hipertansiyon, tip2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, kolon ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türleri ile demans ve depresyon gibi çeşitli kronik hastalıklar ile hastalık risk faktörlerinin ortaya çıkmasına da neden olmaktadır. Egzersiz sırasında insan vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kaslarından salınan miyokinler başta antiinflatuar etki olmak üzere çeşitli yollardan kronik hastalıkların önlenmesinde etkili rol oynar. COVID-19 hastalığının obezite, hipertansiyon, tip2 diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde ve hareketsiz yaşam sürdürenlerde daha ciddi seyrettiği de göz önüne alındığında sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi ve genel olarak hastalık risk faktörlerini azaltılması için orta şiddetteki fiziksel aktivitelerin düzenli bir şekilde sürdürülmesi önem taşımaktadır.
20. Stres hem erken dönem hem ileri yaşta immün sistemin işlevini etkilemektedir. Ek olarak stres kaynağının akut veya süregelen olması oluşan immün yanıtın şiddetini belirlemektedir. Akut ve optimal düzeyde stresin sağlıklı bir bağışıklık sistemi ve psikolojik yapı için gerekli olduğu düşünülürken, özellikle süregelen stres bağışıklık hücrelerinin sayı ve işlevinde azalma ve proinflatuar sitokinlerde artış şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Stres yanıtında bozulmuş immün sistem işlevinin hem psikiyatrik bozuklukların hem de birçok sistemik hastalığın ortaya çıkmasında ve/veya seyrinin kötüleşmesinde etkili olduğunu gösterilmiştir.



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

Piyade Sokak No: 27, 06690 Çankaya/ANKARA  
Tel: +90 (312) 442 29 03 Faks: +90 (312) 442 72 36

 [www.tuba.gov.tr](http://www.tuba.gov.tr)

 [www.facebook.com/TUBAakademi](https://www.facebook.com/TUBAakademi)

 [twitter.com/TUBAakademi](https://twitter.com/TUBAakademi)

ISBN 978-605-2249-55-0



9 786052 249550