

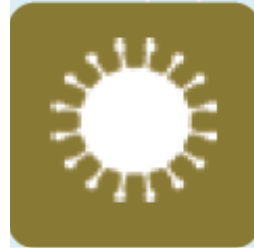
# XX TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Yaşam Tarzı ve  
İmmün Sistem

Vitaminler ve  
Destek Ajanları



14 Mart 2019  
Dr. Resul Karakuş



# Giriş

- **Vitaminler**: ilk düşünceler ~100 yıl öncesine gidiyor (besinler ve belirli hastalıkların ilişkisi çok çok önceleri biliniyor)
- **Casimir Funk** (biyolog, Polonya)

## **Vitaminler: Vital amin'ler**

**organik bileşik**ler (protein, CHO, yağdan farklı)  
besinlerin **doğal bir komponenti**  
**fizyolojik işlevler** için **esansiyel**  
spesifik bir '**eksiklik sendromu**'nu önleyebilen  
organizma tarafından (yeterince) **üretilemeyen**  
**belirli miktarlarda dış kaynaklardan alınmaları gerekli**

- **Vitamer**: aynı Vit ailesi içinde bulunan **üyeler**; **analoglar**

# Giriş

- **Vitaminler**: 13 üye; tanım gereği

- **Vitaminler**: A, D, E, C



Group	Vitamins
Vitamin A	Retinol Retinal Retinoic acid
Vitamin D	Cholecalciferol (D <sub>3</sub> ) Ergocalciferol (D <sub>2</sub> )
Vitamin E	$\alpha$ -Tocopherol $\gamma$ -Tocopherol
Vitamin K	Phylloquinones (K <sub>1</sub> ) Menaquinones (K <sub>2</sub> ) Menadione (K <sub>3</sub> )
Vitamin C	Ascorbic acid Dehydroascorbic acid
Vitamin B <sub>1</sub>	Thiamin
Vitamin B <sub>2</sub>	Riboflavin
Niacin	Nicotinic acid Nicotinamide
Vitamin B <sub>6</sub>	Pyridoxol Pyridoxal Pyridoxamine
Folic acid	Folic acid Polyglutamyl folacins
Biotin	Biotin
Pantothenic acid	Pantothenic acid
Vitamin B <sub>12</sub>	Cobalamin

# Giriş

## - Destek ürünleri / ajanları:

ABD'de >50.000 farklı ürün

**Destek** : Besin öğelerine EK, **destek**

Vit'ler gibi net bir tanım yok

Destek ajanları veya ürünlerinin çerçevesi bir vitamin, mineral, bitkisel bir madde, bir aminoasit veya **bunların kombinasyonu**nu içeren ürünler olarak çizilmektedir. Destek ajanları, **ilaç kategorisi altında** sınıflandırılan herhangi bir etken maddeyi **içermemelidir**



# Giriş

- ko-NZ fx'u
- H<sup>+</sup>/é deęişimleri
- anti-oksidan
- gen transkripsiyonunda efektör

## Vitaminler:

birçok **fizyol süreçte** rolleri var

+

**immün sistem** üzerinde de etkileri var (**doğal & edinsel**)

### non-spesifik etki

≈ anti-oksidan

Vit C, Vit E...

### spesifik etki

- doğrudan immün sistem üzerine etkili

- özellikle Vit A & Vit D

# Giriş

•“...özellikle Vit A & Vit D...” :

biyoaktif metabolitleri (retinoik asit & 1,25-diOH-VitD3) →

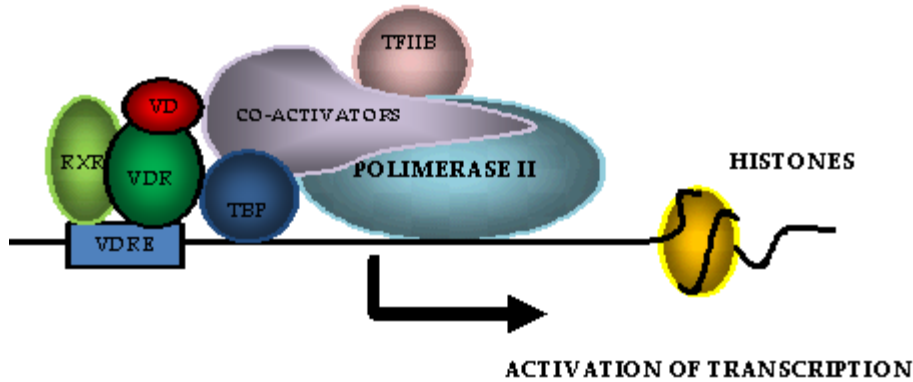
**hormon benzeri özelliklere sahiptir**

(etkilerini endokrin olarak nükleer reseptörlere bağlanarak gösterirler)

\* **Vit D** → nükleer reseptörüne bağlandığında,

**başka genler için de efektör bir fonksiyon** gösterebilir

(bazı genlerin promoter bölgelerinde **VDRE**'ler bulunur –  
Vit D responsive elements)



**Hücre döngüsü, proliferasyonu, farklılaşması, Tm supresyonu ilişkili...**

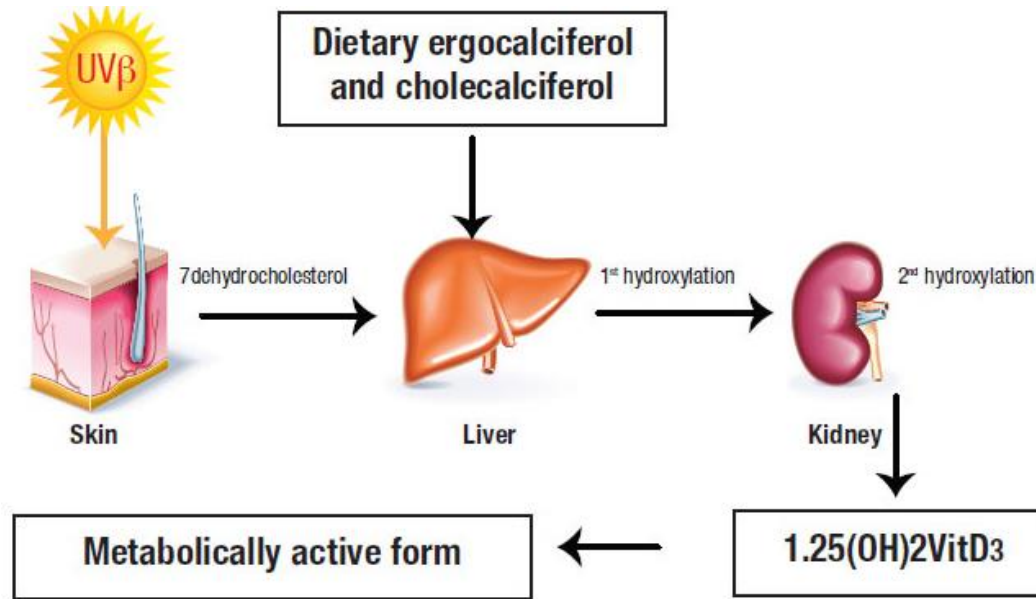
# Vit D

**Diyet** ile alınır + **ciltte sentez** (UV-B bağımlı fotokonversiyon)

Aktif forma dönüşümde **OH'laşyon önemlidir:**

1. KC'de [CYP27A1] → CalciDiol;
2. Böbreklerde [CYP27B1] → CalciTriol

**Sistemik formun regülasyonunda PTH ve Ca<sup>++</sup> önemli**



2011;10:39

# Vit D

\* Sistemik döngüye **EK** olarak :

- **VDR**reseptörü:

Ca<sup>++</sup> homeostazı ile **ilişkisiz** çok sayıda dokuda da **xpr**'dir

- İmmün sistemin majör **hücreleri** de aktif Vit D **sentezleyebilmekte**

- DC'ler & Makrofajlar  VD3'ü iki kez OH'leyebilirler

- aktive T & B-lenfositler  Final OH'lasyonu yapabilirler

## Önemi

→ **Mikroçevrede** fizyolojik **yüksek kons'lar** oluşur

-- **spesifik lokal etkisi** artar

-- istenmeyen **sistemik etkiler sınırlandırılmış olur**

(hiperkalsemi, kemik rezorpsiyonu)



# Vit D – Vit A / nükleusta etkileşim

**Nükleusta** kesişen / ortaklaşan / **yarışan (?) yönleri +**

VitD VDR'e (VitD-reseptör) bağlanır

VitD:VDR **kompleksi**

VitA RAR'a (retin.asit reseptör) bağlanır

VitA:RAR **kompleksi**



**RXR'lere bağlanırlar**

**RXR (Retinoid X Reseptörü) proteinleri :**

**Retinoik asitin** bir ara formu ile **aktive olabilen bir tf'dür**  
başka nükleer reseptörler için de **partner protein işlevi**  
**görmektedir; örn. tiroid hmn reseptörü...**

→ nükleustaki **bu etkileşimin** Vit A ve Vit D gibi ligandların **birbirinin etkisini antagonize edebileceği** düşünülmektedir

# Vit D

**VitD'nin doğal immünite üzerine etkileri :**

**VitD:**

\* monosit/makrofajları, nötrofilleri

\* intestinal epitel, Paneth hücrelerini

→ **AMP** (katelisidin & beta-defensin) **sentezi yönünde indükler**  
(**VitD düşük** bireylerin makrofajlarında bu indüksiyon **olmuyor**)

→ **defensinler azaldıkça:**

-patojen bakteri yükü artıyor

-intestinal inflamasyon gelişiyor

# Vit D

**VitD'nin doğal immünite üzerine etkileri :**

**VitD & DC'ler:** DC'ler **edinsel yanıtlar** için de **pivot** hücre

**DC'lere etki ederek:**

\* **IL-12** sekresyonu **azalır**

\* **IL-10** sekresyonu **artar**

\* **CD40, CD80, CD86 ve MHC sınıf II** molekül ekspresyonları azalır

**Tüm bunlar →**

- **Th1** (proinflamatuvar) yanıtları **azaltır**

- **Treg** (regulatuar) yanıtları **destekler/zemin hazırlar**

# Vit D

**VitD'nin edinsel immünite üzerine etkileri :**

**VitD & T-lenfositler:**

- \* **IFN $\gamma$ #, IL-2#, TNF $\alpha$ , IL-17, IL-22, IL-23R sentezini azaltır**  
(# :en çok **bellek T'ler üzerinde** inhibitör  
VDR bellek hücrelerde daha yüksek oranda xpr oluyor)
- \* **IL-4 sentezini ve FoxP3+ Treg oluşumunu destekler**
- \* **ROR $\gamma$ t tf'nü inhibe eder**
- \* **CTL'lerin efektör kapasitesini inhibe edebilir**  
**Tüm bunlar →**
  - **Th1, Th17 (proinflamatuvar) yanıtları azaltır**
  - **Treg (regulatuvar) yanıtları artırır**

# Vit D

**VitD'nin edinsel immünite üzerine etkileri :**

**VitD & B-lenfositler:**

**VitD varlığında, B-lenfositlerin VDR xpr'u 2x artıyor**

***in vitro***

\* **Ab'ların sentezi azalıyor** (IgG, IgA, IgM azalıyor; IgE tartışmalı)

\* **bellek B ve plazma H'si farklılaşması baskılanır**

→ bunların: VitD'nin **T'lere etkisinden dolayı** old'u da düşünülüyor  
(B'lerin bu **Ab'ları sentezi için T yardımı** gerekli)

# Vit D

**VitD'nin edinsel immünite üzerine etkileri :**

**VitD & B-lenfositler**

**linik çalışmalar tartışmalı:**

**yüksek doz VitD:**

- **MS** hastalarında IgG, IgA, IgM'de **değişiklik gözlenmiyor**
- **SLE**'li olgularda **anti-dsDNA** düzeyleri **azalıyor**
- **Splenektomili** kişilerde:  
**PCV7** veya **pnömokok infx**'lerinde koruyucu Ab düzeyi oluşuyor

# Vit A

**Diyetle metabolitler** (retinol, retinilester, beta-karoten) şeklinde alınır esterifiye edilir (retinil-ester) ve **KC stellat H'inde depolanır** metabolitler dokularda retinal'e dönüştürülür

retinal → **retinoik-asit**'e dönüştürülür

(retinal dehidrogenazlar = **RALDH** katalize eder)

RALDH :

\* **IEH**'lerde → RALDH-1

\* **Peyer DC**'lerinde → RALDH-1

\* **Mezenterik LN'u DC**'lerinde → RALDH-2

İzoformlar arasındaki **fonks fark bilinmiyor**

**Nükleusa geçer** →

**VitA RAR'a** (retin.asit reseptör) bağlanır

**VitA:RAR kompleksi** → RXR proteinlerine bağlanır

# Vit A

## VitA'nın doğal immünite üzerine etkileri :

- \*intestinal mukozal **bariyer fx'larını** destekler  
(Goblet → **mukus sekresyonu için gerekli**)
- \*makrofajlardan **TNF $\alpha$**  ve **NO** sentezini **azaltır**
- \* **DC'lere (konvansiyonel) etkisi :**
  - DC'ler üzerinde **direkt etkilidir**
  - DC'lerden **MMP** xpr'unu **artırır**  
→ **DC göç kapasitesi artar** (drene LN'una)
  - TNF varlığında **DC'lerin matürasyon ve sunum kapasitesini artırır**



# Vit A

**VitA'nın doğal immünite üzerine etkileri :**

**\* DC'lere etkisi:**

**intestinal, tolerojenik (CD103+) DC oluşumunda VitA'nın rolü vardır**

**CD103+ DC'ler = “Tolerojenik DC'ler”**

**Lamina propria, Peyer ve mezenterik LN'ında +**

**RALDH1 & RALDH2 pozitifler → Retin Asit sentezi yaparlar**

**!!! Retin Asiti depolayabilmekte ve sekrete edebilmektedir**

**→salındığında:**

**doğrudan T veya başka H'lere etki ederek,**

**final immün yanıt sonucuna katkı yapar**

**Tolerojenik DC'ler → Treg oluşumunu destekler**

# Vit A

**VitA'nın immünmodülatuar rolü :**

- **IL-2 aktivitesini artırır → T-lenf prolifer'unu artırır**
- **CTL sitotoksitesini artırır**

**VitA eksikliği (fare) : Th aktivitesinde bozulmalar +  
olası mekanizma:**

normalde VitA ve VitD **RXR için yarışır**

→ VitA etkisi ve VitD etkisi dengelenir

\*artmış IL-2 etkisi  
\*artmış T-lenf prolifer

\*IL-2 etkisi azalır  
\*T-cell prolifer azalır  
\*IFN $\gamma$  aktivitesi azalır

**VitA eks'de, VitD'nin inh etkisi dengelenemez**

# Vit A

**VitA'nın immünmodülatuar rolü/rolleri :**

**\*Th1 - Th2 'balansı'na etkisi :**

**VitA : Th2 yanıtlarını destekler**

(**indir**: APC'leri modüle ederek; **direkt**: Th2 differ'una etki ederek)

**-Tf'lerine doğrudan etkisi :**

**Tbet'i (Th1 differ'u) bloke edebiliyor**

**GATA3'ü (Th2 differ'u) indüklüyor → IL-4 xpr'u artar → Th2**

**-VitA eksikliği: azalmış Th2 yanıtı ile korrele**

**-Th1/Th2'ye etkisi AC mukozasında tartışmalı :**

**Astım modellerinde: inflamasyonda & Th2 SK'lerde artış / azalış**

# Vit A

**VitA'nın immünmodülatuar rolü/rolleri :**

**\*Treg - Th17 'balansı'na etkisi :**

**Treg - Th17 differ'u SK'ler üzerinden karşıt orantılı yürür**

**- Periferde (mukozal) Treg oluşumu TGFβ bağımlı olarak yürür**

**-- retin asit varlığında önemli ölçüde artar**

**-- Tolerojenik DC'ler de retin asit bağımlı ol:**

**Treg differ'unu artırır – Th17 differ'unu azaltır**

**-- düşük retin asit varlığında → Th17 artar**

**- lenfositlerde Foxp3'ü indükler → Treg oluşumu desteklenir**

**- aynı zamanda bu Treg'leri “gut-homing” reseptörler ile donatır**

**- intestinal infx +: DC'ler RetinAsit sentezini düşürür →**

**Treg azaltılır – Th17 artar**

# Vit A

## VitA'nın B-lenfositlere etkisi :

- periferik **B-lenfosit sayılarını artırır**
- B-lenfosit **matürasyonunu** ve **Plazma hücrelerine differ'u destekler**
- **AID sentezini destekler**

*AID: Activation Induced cytidine Deaminase*

B-lenf'lerin **izotip dönüşümü** yapabilmeleri için gerekli

## Retin asit varlığında:

B-lenf'ler T-lenf'ler ile **çok daha kolay etkileşir**

→ **uzun-sürelî bellek B-lenf oluşumu için gerekli** bir etkileşim

- periferik kan: **IgM ve IgG sentezini destekler**
- mukoza: Tolerogenik DC + Retin asit → **IgA sentezini destekler**

# Vit A

**VitA'nın B-lenfositlere etkisi :**

**Farelerde Vit A deplesyonu / VitA eksik diyetle beslenme:**

→ intestinal **IgA azalır** → **infx'lara** duyarlılaşma

→ mukozal, **Ag spesifik IgA** yanıtlarında **azalma**

→ Vit A verilmesi : **IgA düzeylerini normalleştirir**

→ **Aşı** (tetanoz) ve **eş zamanlı oral VitA** başlandığında:

**IgA yanıtları** düzeliyor

aşıya **etkin yanıt** sağlanıyor

(**adjuvan** etkisi?)

# Anti-oksidan etkili Vitaminlerin immünite üzerine etkisi

## Vit E:

VitE = 8 bileşik

membran **lipidlerini peroxidasyondan** korumak için gerekli

- **monosit / makrofaj** : aktiv'unu, adezyon, göç kapasitesini azaltır

\* ROS salınımını azaltır

\*CD11b & VLA4 xpr'unu azaltır (endotele adezyon)

\*IL-1, IL-6, TNF, IL-8 salınımını azaltır

(**pro-inflamatuar süreçlerde azalma**)

- **endotelden**

\* IL-1 $\beta$ , VCAM1 ve ICAM1'in,

E-Sel ve bazı KK'lerin artışını **baskılar**

→ bu etkileri kısmen **NF- $\kappa$ B aktiv'unu azaltarak** gösterir

# Anti-oksidan etkili Vitaminlerin immünite üzerine etkisi

## Vit E:

- **eksikliğinde** (hayvan çalışmaları) :
  - NK aktivitesi, PNL fagositozu azalır**
  - lenfosit proliferasyonu, aşı sonrası Ab yanıtları azalır**
- **yerine konulduğunda bu etkiler düzelir**
- özellikle **1995-2005** arası çok çalışılmış:
  - yüksek VitE dozları ile yaşlılarda →**
    - artmış Th1 yanıtları, artmış aşı yanıtları, azalmış infx sıklığı**
    - bunları doğrulamayan da bir o kadar çalışma mevcut**



# Anti-oksidan etkili Vitaminlerin immünite üzerine etkisi

## Vit C:

bazı NZ'lerin **ko-faktörü** olarak çalışır

(kolajenin tersiyer yapısını stabilize eden hidroksilazlarda +)

- Vit E'ye atfedilen **monositlerin adezyon fx'larındaki azalmada,**  
**Vit C de etkindir**

- **PNL ve monositler:**

VitC'yi **aktif ol akümüle** edebilirler

non-spesifik **olarak da** hücre içine **alınır**

→ **oksidatif burst** tetiklenmesiyle,

**H'yi oxid hasardan korur**

# Anti-oksidan etkili Vitaminlerin immünite üzerine etkisi

**Vit C:**

**-PNL'lerin:**

**kemotaktik aktivitesini artırır**

**(mikrotübül derlenmesi & stabilizasyonunu artırarak)**

**fagositozu artırır**

**ROS üretimini artırır**

**nekroz veya NETosis yerine apoptoza yönlendirir**

# Destek Ajanları

## Çinko, Zn:

- birçok NZ için **ko-faktördür**
- hücresel gelişim, farklılaşma,  
**cilt, mukozal membran bütünlüğü için önemlidir**
- bir **bulguyu** Zn eksikliğine **atfetmek güç:**  
**Zn eksikliği** başka unsurların **eksikliği ile birlikte gider**
- Diğer destek ürünleri ile **etkileşir:**  
**demir desteği** alanlarda, **Zn emilimi azalır**  
**Zn desteği** alanlarda, **bakır emilimi azalır**

# Destek Ajanları

**Zn:**

- **Akut inflamatuvar yanıtlarda (travma, infx, stres) :**

**Plazma Zn düzeyleri hızla düşer**

**Zn, hücre içine geçer**

\* protein sentezi, anti-oksidatif mekanizmalarda **kullanılır**

\* mikroorganizmalara karşı da bir **savunma (sekestrasyon)**

- **Eksikliğinde:**

**PNL kemotaksisi ve fagositozu azalır**

**monositlerin endotele adezyonu azalır**

**NADPH oksidaz aktivitesi azalır**

**(aşırı Zn da azaltıyor)**

**NK litik aktivitesi azalır**

# Destek Ajanları

**Zn:**

- **Zn eksikliği olan yaşlılarda :**

**inflamatuar SK'ler daha yüksektir (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ )**

**Zn desteği vermek düzeyleri düşürüyor**

**Ancak:**

**aşırı Zn alımı inflamatuar SK'lerde yükselmeye yol açıyor**

- **Akut infx sırasında Zn:**

**doğal immün yanıtlar dolaşımdaki Zn'yu azaltmak yönünde**

**patojen için Zn'dan zengin bir mikroçevre oluşabilir**

# Destek Ajanları

**Zn:**

- fare:

**sepsis sırasında Zn: yararı yok**

**profilaktik olarak Zn: bakteriyel yük azalıyor, survival artıyor**

- insanlarda: **Zn desteği**

diare ve sol. yolu infx'larında →

morbiditeyi **düşürüyor,**

iyileşme oranlarını **artırıyor**

# Destek Ajanları

## Omega-3 yağ asitleri:

### \*İmmün sisteme etkileri:

**NF-kB** yolağını baskılar → **anti-inflamatuar etkiler +**  
IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6; IL-8, MCP-1; ICAM1, VCAM1, Selektinler;  
ROS, NOS; PG'ler, LT'ler, PAF **sentezleri azalır**

### \* “**Pro-resolvin**” olarak tanımlanmakta:

“**Pro-resolution**” → **inflamasyon çözücü** yağ asitleri

### \* **ASH'lere etki:** Ag sunum kapasitesini azaltıcı yönde

### \* **T-lenf farklılaşması:** Th1 ve Th17'yi **baskılıyor** Th2 ve Treg - **tartışmalı**

# Destek Ajanları

## Omega-3 yağ asitleri:

### \*Klinik ilişkisi:

#### insanda:

IBD, astım, RA, Tip I DM'da **çalışmalar + (kron. inflam)**  
**yararlı** olduğunu gösteren çalışmalar söz konusu  
ancak: **çelişkili ve yetersiz sonuçlar** (meta-analiz)

#### hayvan çalışmaları:

**yüksek dozlar** hastalık **şiddetinde artış** ile ilişkili



## Destek Ajanları

**Selenyum, Se:** NZ'ler için **Ko-faktör** → Selenoproteinler  
redoks düzenleyiciler, **anti-oksidan** etkili

**\*İmmün sisteme etkileri:**

**Eksikliğinde:** makrofajlardan **LT sentezi azalıyor**

**T-lenf proliferasyonu azalıyor**

**IgG ve IgM düzeyleri azalıyor (insan)**

**IgG, IgM ve IgA azalıyor (rat)**

Original article

Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults

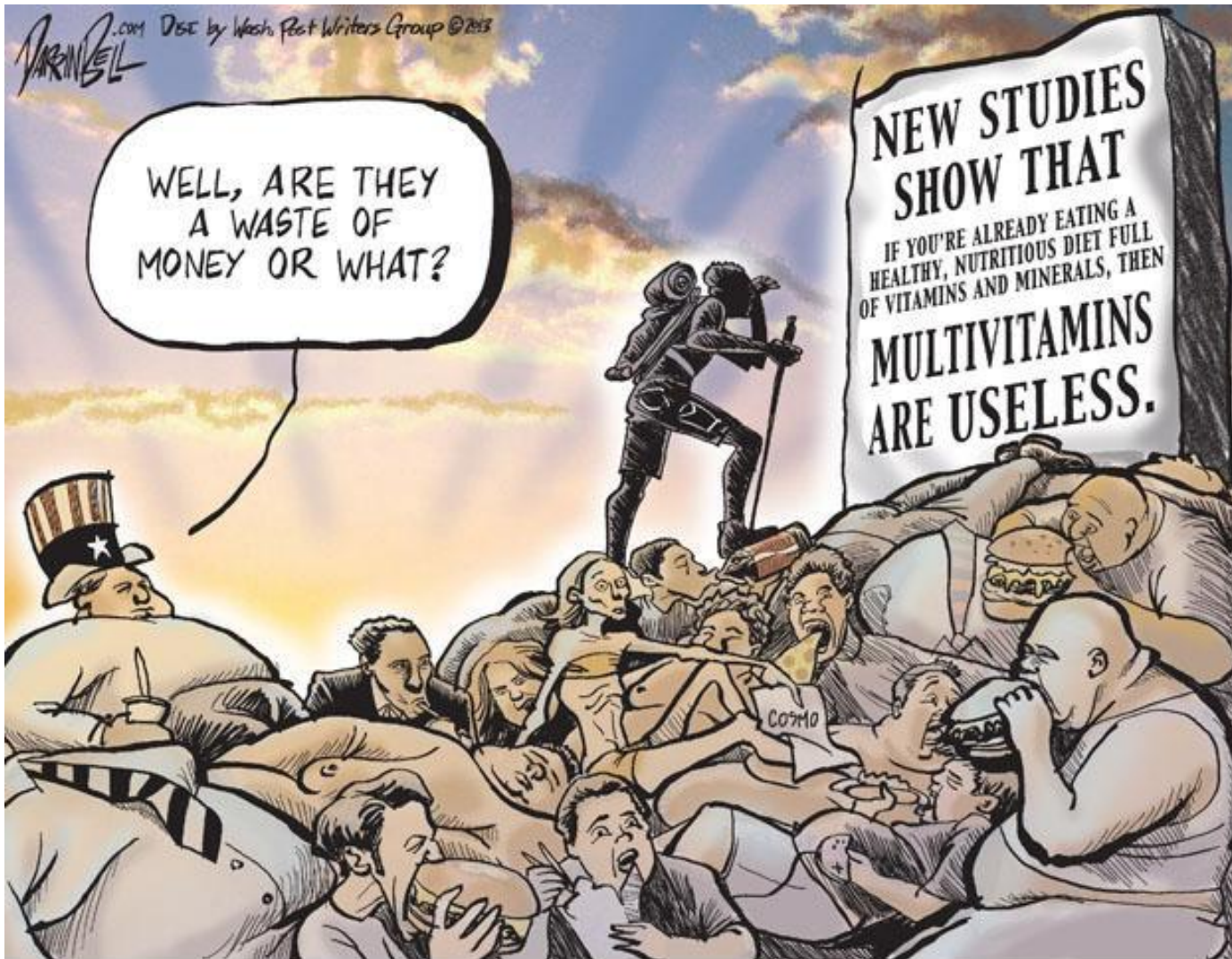
**2017;36:407**

50-64y, Se düzeyleri alt sınırdadır; randomize, çift-kör, plasebo kontrollü;

Se+maya **VS** Soğan

Se **dozu yükseldikçe** CD8+CTL'lerin **sitotoksik granül içeriği azalıyor !**

Soğan tek başına Se desteği kadar etkili



[http://cartoonistgroup.com/properties/bell/art\\_images/cg52b3d2aa82620.jpg](http://cartoonistgroup.com/properties/bell/art_images/cg52b3d2aa82620.jpg)

